

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。

VIII. 毒性

【毒性試験一覧表】

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
2*	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	経口	雄:2063, 2372, 2728, 3138, 3608, 4149, 4772 雌:1418, 1673, 1974, 2330, 2749, 3244, 3828, 4517, 5330	雄 3236 雌 2655		9
1*		マウス	雌雄 10	経口	雄:1018, 1171, 1346, 1548, 1780, 2048, 2355, 2708, 3114 雌:980, 1127, 1296, 1490, 1714, 1971, 2267, 2607, 2998	雄 1782 雌 1648		13
2*		ラット	雌雄 10	経皮	1000, 2000, 5000	雌雄 > 5000		9
3* GLP		ラット	雌雄 5	吸入	0, 2.16(mg/l)	LC ₅₀ : 雌雄 >2.16 (mg/l)		16
8*	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌雄 3	背部皮膚	0.5 ml	刺激性なし		18
10*	皮膚刺激性 10日間観察	ウサギ	雌 6	背部皮膚	0.5 g	軽度刺激性あり		19
7*	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 雌雄 3	眼瞼結膜 囊内投与	0.1 ml	軽微な刺激性あり		21
9*	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	洗眼 雌 3 非洗眼 雌 6	眼瞼結膜 囊内投与	50 mg	刺激性なし		23
50*	皮膚感作性 Maximization法 24日間観察	モルモット	雌 20	感作皮内: 20% 感作経皮: 100% 惹起経皮: 50, 100%		皮膚感作性なし		26
51	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれが無いと認められることから試験省略。						28
-	急性遅発性 神経毒性	有効成分がリン酸エステル系ではなく、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められないため試験省略。						-
18*	反復経口投与 90日間	ラット	雌雄 20	飼料混入	0, 40, 150, 600, 2000 (ppm) 雄: 2.30, 8.65, 35.0, 116.2 雌: 2.71, 10.41, 40.3, 125.1	雄 2.30(40ppm) 雌 10.41(150ppm)		30
19*		マウス	雌雄 15	飼料混入	0, 6, 25, 100, 400	雄 6 雌 25		35

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
20*	反復経口投与 90日間	マウス	雌雄 20	飼料混入	0, 35, 140, 560 (ppm) 雄: 4.33, 17.28, 67.43 雌: 4.75, 19.25, 79.42	雄 17.28(140ppm) 雌 19.25(140ppm)		41	
21*		イヌ	雌雄 4	経口	0, 1, 2.5, 7, 20	雌雄 2.5		45	
21-1	14日間経口毒性	イヌ	雌雄 2	経口	0, 10, 40	雌雄 10		50-1	
52	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験、長期反復経口投与毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							51
-	反復投与遅発性 神経毒性	有効成分がリソ酸エステル系ではなく、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められないため試験省略。							-
24*	1年間反復経口 104週間	イヌ	雌雄 5 (600/100 0ppmは7)	飼料混入	0, 30, 135, 600/1000 (ppm) 雄: 0.94, 4.47, 18.1/28.9 雌: 0.90, 4.07, 18.0/27.5	雄 0.94 (30ppm) 雌 4.07 (135ppm)		54	
22*	1年間反復経口 /発がん性併合 111/115週間	ラット	慢性毒性 雌雄 20 発がん性 雌雄 60	飼料混入	0, 37.5, 150, 625 (ppm) 雄: 1.3, 5.1, 21.5 雌: 1.6, 6.4, 28.1	雄 1.3 (37.5ppm) 雌 1.6 (37.5ppm) 催腫瘍性なし		59	
23*	発がん性 106/121週間	マウス	雌雄 52	飼料混入	0, 78, 325, 1300 (ppm) 雄: 7.5, 32.8, 134.1 雌: 8.8, 36.1, 149.2	雄 7.5 (78ppm) 雌 8.8 (78ppm) 肝臓腫瘍が認められた。		79	
28*	2世代繁殖毒性	ラット	雌雄 F ₀ 30 F ₁ 25	飼料混入	0, 37.5, 150, 625 (ppm) F ₀ 雄: 3.11, 12.71, 56.84 F ₀ 雌: 3.45, 13.84, 58.43 F ₁ 雄: 3.70, 15.54, 69.46 F ₁ 雌: 4.48, 17.46, 80.78	親動物 雄 37.5ppm (F ₀ :3.11, F ₁ :3.70) 雌 150ppm (F ₀ :13.84, F ₁ :17.46) 児動物 雄 150ppm (F ₀ :12.71, F ₁ :15.54) 雌 150ppm (F ₀ :13.84, F ₁ :17.46) 150ppm以下で繁殖影 響なし		94	
29*	催奇形性 20日間	ラット	雌 20	経口	0, 6, 25, 100	親 6 胎児 25 催奇形性なし		102	
30*	催奇形性 28日間	ウサギ	雌 18	経口	0, 3, 12, 48	親 12 胎児 48 催奇形性なし		106	
53 GLP	催奇形性 13日間	ウサギ	雌 16	経口	0, 10, 40, 160	親 40 胎児 160 催奇形性なし		110	

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
31*	変異原性 (Rec-assay)	枯草菌: H17、M45株		<i>in vitro</i>	0, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 (μ g/disk)	陰性		116
31*	変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株 大腸菌: WP2 _{her} 株		<i>in vitro</i>	S-9(±) 0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 (μ g/plate)	陰性		117
32* GLP	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター CHO(K ₁ -BH ₁)細胞		<i>in vitro</i>	S-9(-) 0, 2.5, 7.5, 12.5, 15, 17.5, 20, 22.5, 27.5, 30, 32.5 S-9(+) 0, 7, 35, 50, 75, 90, 110 (μ g/ml)	陰性		119
33* GLP	変異原性 (小核)	マウス	雌雄 15	経口	0, 272, 544, 1088	陰性		121
34*	変異原性 (優性致死)	ラット	雄 20	飼料混入	0, 6, 25, 100	陰性		123
35*	変異原性 (不定期DNA 合成)	ヒト胎児肺線維芽細胞		<i>in vitro</i>	S-9(±) 0, 10, 40, 70, 100, 130, 160, 190, 220 (μ g/ml)	陰性		125
36*	変異原性 (遺伝子突然 変異)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)		<i>in vitro</i>	1回目:S-9(±) 0, 0.5, 1.5, 5, 15, 50 2回目:S-9(±) 0, 30, 40, 50, 60, 70 (μ g/ml)	陰性		127
37*	《生体機能影響》							
	一般状態	マウス	雌雄 3	皮下	0, 500, 1000, 1500, 2000	2000mg/kg: 自発運 動の低下、運動失 調、握力低下		129
	自発運動	マウス	雄 7	皮下	0, 500, 1500	1500mg/kg: 自発運 動量低下		
	抗痙攣作用	マウス	雄 7	皮下	0, 500, 1000, 1500	影響なし		
	直腸温	ウサギ	3	筋肉	0, 100, 300	影響なし		
	自発性脳波	ウサギ	1	静脈	0, 5, 10	5mg/kg以上: 徐波が 出現し、脳機能障害 が示唆されたが、回 復		
	血圧・呼吸	ウサギ	1	静脈	0, 10, 30	30mg/kg: 心拍数の 軽度減少		
	腎機能	ラット	雄 5	皮下	0, 100, 300	影響なし		
	小腸輸送能	マウス	雄 7	皮下	0, 500, 1000	影響なし		
	血液系	ウサギ	3	皮下	0, 100, 300	影響なし		
肝機能	ウサギ	3	皮下	100, 500	影響なし			
皮膚刺激作用	ウサギ	2	塗布	0, 3, 10 (%)	影響なし			

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
-	その他							134
25*	肝臓の混合型 酸化酵素系に 及ぼす影響							135
26*	肝臓の混合型 酸化酵素系に 及ぼす影響							137
27*	肝臓の混合型 酸化酵素系に 及ぼす影響							139

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

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
40*	原体中混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 2	経口	800, 1600, 3200	雄 約3200		141
41*	原体中混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5	経口	0, 3200	雄 約3200		142
40*	原体中混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 2	経口	200, 800, 3200	雄 800~3200		143
42*	原体中混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5	経口	0, 3200	雄 > 3200		144
43*	原体中混在物 (代謝物) 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 4	経口	0, 3200	雄 > 3200		145
38*	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5	経口	0, 3200	雄 > 3200		146
38*	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5	経口	0, 3200	雄 > 3200		147
39*	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雄 5	経口	0, 200, 400, 800, 1600, 3200	雄 800~1600		148
46* GLP	原体中混在物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	1,2回:S-9(±) 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/plate)	陰性		149
47* GLP	原体中混在物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	1,2回:S-9(±) 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/plate)	陰性		152
48* GLP	原体中混在物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	1,2回:S-9(±) 0, 15, 50, 150, 500, 1500 (µg/plate)	陰性		155
49* GLP	原体中混在物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	1,2回:S-9(±) 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/plate)	陰性		158
45*	原体中混在物 (代謝物) 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: 1回目; TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株 2回目;TA100株		<i>in vitro</i>	1,2回:S-9(±) 0, 31.2, 62.5, 125, 250, 500 (µg/plate)	陰性		161
44*	代謝物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	S-9(±) 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 (µg/plate)	陰性		164

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
44*	代謝物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	S-9(±) 0, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250 (μg/plate)	陰性		166
45*	代謝物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538株		<i>in vitro</i>	S-9(±) 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 (μg/plate)	陰性		168

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. 製剤を用いた試験成績

25%乳剤

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
5*	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	経口	0, 1736, 2083, 2500, 3000, 3600, 4320	雄 2960 雌 2350		170
4* GLP		マウス	雌雄 5	経口	雄:0, 800, 1131, 1600, 2261 雌:0, 1131, 1600, 2261	雄 2036 雌 1668		171
6* GLP		ラット	雌雄 5	経皮	0, 4915	雌雄 > 4915		172
14* GLP	皮膚刺激性 10日間観察	ウサギ	雌 3	背部皮膚	0.5 ml	刺激性あり		173
15* GLP	皮膚刺激性 14日間観察 40倍希釈	ウサギ	雄 6	背部皮膚	0.5 ml (40倍希釈液)	中等度刺激性あり		174
16*	皮膚刺激性 7日間観察 100倍希釈	ウサギ	雌雄 4	背部皮膚	1 ml (100倍希釈液)	ごく軽度の刺激性 あり		176
11* GLP	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	非洗眼 雌 6	眼瞼結膜 囊内投与	0.1 ml	重度刺激性あり		178
12* GLP	眼刺激性 72時間観察 40倍希釈	ウサギ	非洗眼 雄 6 洗眼 雄 3	眼瞼結膜 囊内投与	0.1 ml (40倍希釈液)	軽度刺激性あり 洗眼効果あり		180
13*	眼刺激性 7日間観察 100倍希釈	ウサギ	洗眼 8	眼瞼結膜 囊内投与	0.1 ml (100倍希釈液)	軽度刺激性あり		182
17* GLP	皮膚感作性 Maximization法 26日間観察	モルモット	雌 20	感作皮内: 0.1% 感作経皮: 20% 惹起経皮: 1, 5%		中等度の 皮膚感作性あり		185

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

4. 参考

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
2*	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	皮下	雄:10055, 11463, 13067, 14897, 16982, 19360 雌:7734, 8353, 9021, 9743, 10522, 11364, 12273	雄 15776 雌 9908		9
2*	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	腹腔内	雄:387, 437, 494, 558, 631, 713, 806, 910, 1029 雌:374, 426, 486, 554, 632, 720	雄 587 雌 501		9
1*	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 10	皮下	雄:1341, 1542, 1773, 2039, 2345 雌:1547, 1779, 2046, 2353, 2706, 3112	雄 1901 雌 2244		13
1*	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 10	腹腔内	雄:413, 458, 509, 565, 627, 696, 772 雌:451, 501, 556, 617, 685, 760, 844, 936	雄 574 雌 705		13

注2) 各資料No. に付された「*」は、平成9年3月17日開催の安全性評価委員会で既評価であることを示す。

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。

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性毒性試験

(資料No. 2)

試験機関：

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：SD系ラット、5週齢（経口、皮下、腹腔内） 7週齢（経皮）、1群雌雄各10匹

体重； i) 経口投与 雄136±7g、雌115±7g

ii) 皮下投与 雄134±6g、雌115±9g

iii) 腹腔内投与 雄148±11g、雌124±12g

iv) 経皮投与 雄237±12g、雌161±9g

観察期間：14日間観察（投与日を1日として起算）

投与方法：i) から iii) については検体をオリーブ油に懸濁して50%(w/w) 溶液として、単回で強制経口*、頸背部皮下又は腹腔内投与した。iv) については検体をそのまま背部中央に塗布した。

*申請者注：報告書に投与前の給餌制限等の記載無し。

観察・検査項目：観察を投与直後及び投与後1、3及び6時間、翌日以降は1日2回、14日間実施した。体重は投与開始前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物及び観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

i) 経口投与

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2063、2372、2728、3138、 3608、4149、4772	1418、1673、1974、2330、 2749、3244、3828、4517、 5330
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	3236 (2864 - 3657)	2655 (2289 - 3080)
死亡開始時間及び終了時間	投与後3時間から開始 投与後3日に終了	投与後3時間から開始 投与後4日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後4日に消失	投与後30分から開始 投与後5日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2063	1418

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。

死亡；2372mg/kg以上群雄において投与後3時間から3日、1673mg/kg以上群雌において投与後3時間から4日に認められた。

一般状態；投与後30分から雌雄全例において行動の不活発化が認められ、2372mg/kg以上群雄及び1673mg/kg以上群雌では投与後6時間で横・伏臥位への移行や嗜眠も認められたが、雄で投与後4日、雌で投与後5日には消失した。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物の全例において胃内に検体の残存が認められ、また少数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が観察されたが、生存動物に異常は認められなかった。

ii)皮下投与

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	10055、11463、13067、 14897、16982、19360	7734、8353、9021、9743、 10522、11364、12273
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	15776 (14213 - 17511)	9908 (9347 - 10502)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了	投与後1日から開始 投与後6日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後1時間から開始 投与後6日に消失	投与後1時間から開始 投与後6日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	10055	7734

死亡；11463mg/kg以上群雄において投与後1日から5日、8353mg/kg以上群雌において投与後1日から6日に認められた。

一般状態；投与後1時間から雌雄全例において行動の不活発化、11463mg/kg以上群雄及び8353mg/kg以上群雌では投与後6時間で横・伏臥位への移行が認められ、さらに高用量では嗜眠が認められたが、雌雄ともに投与後4日には消失した。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物の全例で投与部に検体の残存が認められ、少数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が観察されたが、生存動物に異常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。

iii) 腹腔内投与

投与経路	腹腔内	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	387、437、494、558、631、713、806、910、1029	374、426、486、554、632、720
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	587 (524 - 657)	501 (451 - 556)
死亡開始時間及び終了時間	投与後3時間から開始 投与後2日に終了	投与後3時間から開始 投与後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後3日に消失	投与後30分から開始 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	387	374

死亡；437mg/kg以上群雄、426mg/kg以上群雌において投与後3時間から2日に認められた。

一般状態；投与後30分から雌雄全例において行動の不活発化が認められ、投与後3時間では横・伏臥位への移行、また嗜眠も認められたが、雄で投与後3日、雌で投与後2日には消失した。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物では雄の少数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が観察された。生存動物では全投与群の多数において肝臓及び腎臓に黄白色の偽膜形成が認められた。

iv) 経皮投与

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1000、2000、5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

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。

死亡；死亡は認められなかった。

一般状態；異常は認められなかった。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；異常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。

② マウスにおける急性毒性試験

(資料No. 1)

試験機関：

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹

体重； i)経口投与 雄29.2±1.7g、雌23.0±1.7g

ii)皮下投与 雄28.8±2.2g、雌23.3±1.5g

iii)腹腔内投与 雄28.2±2.0g、雌23.2±1.4g

観察期間：14日間観察（投与日を0日として起算）

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁して50%(w/w)溶液とし、経口*、皮下(頸背部)または腹腔内の経路で単回投与した。

*申請者注：報告書に投与前の給餌制限等の記載無し。

観察・検査項目：観察を投与直後及び投与後1、3及び6時間、翌日以降は1日2回、14日間実施した。体重は投与開始前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物及び観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

i)経口投与

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1018、1171、1346、1548、 1780、2048、2355、2708、 3114	980、1127、1296、1490、 1714、1971、2267、2607、 2998
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1782 (1591 - 1996)	1648 (1458 - 1862)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了	投与後1日から開始 投与後5日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後4日に消失	投与後30分から開始 投与後4日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1018	980

死亡；1171mg/kg以上群雄及び1127mg/kg以上群雌において投与後1日から5日に認められた。

一般状態；投与後30分から雌雄全群において行動の不活発化が認められ、高用量群では投与後6時間で横・伏臥位へ移行し、さらに嗜眠も認められたが、雌雄ともに投与後4日には消失した。

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。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与後3日以内に死亡した動物の胃内に少量の検体が認められ、高用量の少数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が観察されたが、生存動物に異常は認められなかった。

ii)皮下投与

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1341、1542、1773、2039、 2345	1547、1779、2046、2353、 2706、3112
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1901 (1682 - 2148)	2244 (1986 - 2536)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後4日に終了	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後1時間から開始 投与後4日に消失	投与後1時間から開始 投与後4日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1341	1547

死亡；1542mg/kg以上群雄において投与後1日から4日、1779mg/kg以上群雌において投与後1日から3日に認められた。

一般状態；投与後1時間から雌雄全群の少数例に、また投与後6時間からは雌雄全例に行動の不活発化が認められ、さらに高用量では投与後6時間に嗜眠が認められたが、雌雄ともに投与後4日には消失した。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物のほぼ全例において投与部に少量の検体の残存が認められ、1542mg/kg以上群雄、2046mg/kg以上群雌の半数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が観察されたが、生存動物に異常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。

iii)腹腔内投与

投与経路	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	413、458、509、565、627、 696、772	451、501、556、617、685、 760、844、936
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	574 (536 - 614)	705 (635 - 783)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後3日に終了	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後30分から開始 投与後4日に消失	投与後30分から開始 投与後4日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	413	451

死亡；458mg/kg以上群雄、501mg/kg以上群雌において投与後1日から3日に認められた。

一般状態；投与後30分から雌雄全例において行動の不活発化が認められ、投与後1から3時間で横・伏臥位への移行、また投与後6時間には高用量群で嗜眠も認められたが、雌雄共に投与後4日には消失した。

体重；体重推移に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物の高用量群で腹腔内に検体が少量認められたが、生存動物では異常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。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 3)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : Wistarラット、7-9週齢、体重 ; 雄206-220g 雌194-208g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察 (暴露日を0日として起算)

暴露方法 : 55℃に加温して液化した検体を用いてエアロゾル発生装置によりエアロゾルを発生させ、4時間全身暴露した。なお、2.16 mg/lはエアロゾル発生可能な最高濃度であった。暴露空気をガラス繊維フィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を算出した。

暴露条件 :

設定濃度 (mg/l)		20	
実際濃度 (mg/l)		2.16	
粒子径分布* (%)	粒径 (μm)	1回目	2回目
	> 5.5	54.7	60.4
	3.5 - 5.5	16.2	9.3
	2.0 - 3.5	21.1	22.5
	0.3 - 2.0	7.7	7.8
	< 0.3	0.2	0.0
呼吸可能な粒子 (<5μm) の割合 (%)		43	
チャンバー容積 (ℓ)		約115	
チャンバー内通気量 (ml/分)		0.8	
暴露条件		エアロゾル、4時間、全身暴露	

*1回目 : 1.5時間、2回目 : 3.5時間に採取。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を暴露中は連続して観察、暴露後は少なくとも1日2回14日間観察した。体重を受領日から毎日1回測定した。摂餌量及び摂水量を受領日から毎日測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施し、肺の重量を測定し、対重量比を算出した。また、肝臓及び腎臓を保存した。

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。

結果

:

投与経路	吸入	
	雄	雌
性別		
暴露濃度 (mg/l)	0、2.16	0、2.16
LC ₅₀ (mg/l)	> 2.16	> 2.16
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	暴露中から発現 —	暴露中から発現 —
死亡例の認められなかった 最大暴露濃度 (mg/l)	2.16	2.16

死亡；死亡は認められなかった。

一般状態；雌雄共に暴露中は部分閉眼、呼吸数の増加、深呼吸運動、異常姿勢、流涙などが認められたが、刺激性アゾール暴露で一般的に認められる反応であった。暴露後は鼻、顎の周辺の褐色の汚れ、嗜眠、体毛の失沢及び油状又は蠟状付着物が認められ、尾の蠟状付着物以外は暴露後6日に消失した。

体重；雄で体重増加抑制が暴露後3日まで認められたが、その後対照群と同様の増加を示した。

摂餌・摂水量；雄で暴露後1日の摂餌量の僅かな低下が認められた。摂水量に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

肺重量；異常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。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 8)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、入手時体重2.5-3.0 kg、6匹(雌雄各3匹)

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 刈毛して24時間後の動物背部に検体0.5mlを2.5×2.5cmのガーゼ下に適用し、Blendermテープで覆い、全体をSleekの閉塞テープで覆った。暴露時間は4時間とし、残余検体は湿らせたティッシュペーパーで拭き取った。

試験項目 : 暴露後0.5-1、24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点し、判定はEPAガイドラインに従った。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物 番号	項目	最高 採点	暴露後時間				平均刺激性 採点
			0.5-1h	24h	48h	72h	
1M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均刺激性採点の合計						0	

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギ皮膚に対して刺激性はないものと判断された。

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。

② ウキを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 10)

試験機関：

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色ウキ、5ヵ月齢、体重2.20-2.80 kg、雌6匹

観察期間：10日間観察

投与方法：各動物の背部皮膚を刈毛して、検体区及び対照区のそれぞれに1区画2.5×2.5cmの擦過及び非擦過区を設け、6時間後に検体区は検体0.5gを塗布して0.5mlの生理食塩水で湿らせた後、ガゼで覆い固定した。対照区は生理食塩水0.5mlのみとして同様に固定した。暴露時間は24時間とした。

試験項目：暴露終了後24、48及び72時間、それ以降は10日後まで毎日適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点し、判定はEPAガイドラインに従った。一般状態を暴露後6時間までは連続的に、その後は1日2回10日間観察した。適用前に検体のpH測定を実施した。

結果：観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間										
			24h	48h	72h	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	
非 擦 過 区	1F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	1	1	1	2	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	1	2	2	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	4	0	0	4	5	4	3	4	2	2	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0.67	0.83	0.67	0.50	0.67	0.33	0.33	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

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

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間										
			24h	48h	72h	4d	5d	6d	7d	8d	9d	10d	
擦過区	1F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6F	紅斑・痂皮	4	0	0	1	1	2	2	2	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	4	0	0	4	4	4	3	3	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0.67	0.67	0.67	0.50	0.50	0.17	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

検体のpHは7.03であった。

一般状態に異常は認められなかった。

24及び72時間における皮膚一次刺激性指数は非擦過区及び擦過区共に0.34であり、軽度刺激性と分類された。

また、暴露後72時間以降非擦過、擦過に関係なく、軽度の紅斑が認められたが、暴露後10日には消失した。

以上の結果から、本剤はワザ皮膚に対して軽度な刺激性を有すると判断された。

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。

③ ウギ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 7)

試験機関：

報告書作成年：

- 検体純度：
供試動物：ニュージールランド[®]白色ウギ[®]、入手時体重2.5-3.0kg、6匹(雌雄各3匹)
観察期間：72時間観察
投与方法：検体0.1mlを直接右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、1-2秒間眼瞼を閉じ合わせた。左眼は無処理対照眼とした。
観察項目：適用後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。判定はEPA[®]ガイドラインに従った。
結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。
角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。
結膜の刺激性変化として、適用後1時間で評点1の発赤が全動物に認められたが、適用後24時間には消失した。
一般症状は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウギ[®]の眼粘膜に対して軽微な刺激性を有すると判断された。

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。

群	項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
13M	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
14M	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
15M	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
16F	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
17F	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
18F	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
合計** ¹⁾			660	12	0	0	0
平均 ¹⁾			110	2.0	0.0	0.0	0.0

*：農水省ガイドラインには記載なし

**：適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

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

④ ウキ[®]を用いた眼刺激性試験

(資料No. 9)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ニューゼーランド[®]白色ウキ[®]、5ヶ月齢、入手時体重2.12-3.02kg、
非洗眼群雌6匹/洗眼群雌3匹

観察期間 : 7日間観察

投与方法 : 検体50mgを直接右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、1秒間眼瞼を閉じ合わせた。洗眼群は適用後20-30秒に滅菌微温湯にて1分間の洗眼を行った。左眼は無処理対照眼とした。

観察項目 : 適用後24、48、72時間、4及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。判定はEPAガイドラインに従い行った。角膜の損傷については7日以内検査を併せて実施した。一般症状は適用直後から6時間までは連続的に、それ以降は1日2回7日間観察した。適用前に検体のpH測定を実施した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次ページ以降の表に示す。

検体のpHは7.03であった。

角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化は認められなかった。

一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウキ[®]の眼粘膜に対して刺激性がないと判断された。

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。

群	項目		最高 評点	適用後時間					
				24時間	48時間	72時間	4日	7日	
非 洗 眼 群	11F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0	0
	12F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0	0
	13F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0	0
	14F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0	0
15F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	
16F	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	
合計** ¹⁾			660	0	0	0	0	0	
平均 ¹⁾			110	0	0	0	0	0	

*：農水省がトランには記載なし

**：適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

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)

群	項目		最高 評点	適用後時間				
				24時間	48時間	72時間	4日	7日
洗眼群** (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0	0
	合計 ¹⁾		110	0	0	0	0	0

*：農水省ガイドラインには記載なし

**：適用後時間毎の数値は、申請者が個別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

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) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 50)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ハートレー系モルモット、体重310-375g、検体投与群 ; 雌20匹、陰性対照群 ; 雌8匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (24日間)

試験操作 : [Maximization法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	処理		
		感作		惹起
		皮内投与	経皮投与	経皮投与
検体投与群	20	①FCA* ②検体20%エタノール希釈液 ③FCAと検体20%エタノール希釈液の等量混合液**	検体	(1) 検体 (2) 検体50%エタノール希釈液
陰性対照群	8	①FCA ②エタノール ③FCAとエタノールの等量混合液	エタノール	(1) 検体 (2) 検体50%エタノール希釈液

* FCA : フロイト完全アジエパント

** 最終検体濃度は10%

感作皮内投与 : 肩甲骨背部を約4×6cmの広さに刈毛し、感作皮内投与液①、②及び③をそれぞれ0.1mlずつ、皮内注射した。

感作経皮投与 : 感作皮内投与1週間後に、同部位に感作経皮投与液を浸み込ませた4×2cm濾紙を48時間閉塞貼付した。

惹起経皮投与 : 感作経皮投与2週間後に、左右腹側部を刈毛し、惹起経皮投与液(1)及び(2)を浸み込ませた2×2cm濾紙を24時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠 ; 以下の予備検討結果をもとに決定した。

検体の10、20及び50%エタノール希釈液、若しくは希釈しない検体を腹側部に貼付処理した。その結果、いずれの濃度においても皮膚刺激性が認められなかったことから、検体そのもの及び検体の50%エタノール希釈液を惹起経皮投与に用いることとした。また、感作皮内投与はFCAと混合させることの出来る最高濃度として検体20%エタノール希釈液を選択した。

観察項目 : 惹起経皮貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察し、採点した。

採点及び評価方法 ; 各観察時に下記の基準に従い採点した。評点1以上を陽性とし、感作率により反応を5段階に分類した。

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。

皮膚反応の評価表 (Magnusson & Kligmanの基準：1969、1970年)

皮膚反応の程度	評価
肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
重度の紅斑と浮腫	3

結果 : 各観察時における結果を下表に示す。

群	処理			匹数	感作反応動物数								陽性動物数	感作率 (%)
	感作		惹起		皮膚反応評点									
	皮内投与	経皮投与	経皮投与		24時間後				48時間後					
					0	1	2	3	0	1	2	3		
検体投与群	①FCA*	検体	(1) 検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
	②検体20%エタノール希釈液 ③FCAと検体20%エタノール希釈液の等量混合液		(2) 検体50%エタノール希釈液	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
陰性対照群	①FCA	エタノール	(1) 検体	8	0	0	0	8	0	0	0	0	0	
	②エタノール ③FCAとエタノールの等量混合液		(2) 検体50%エタノール希釈液	8	0	0	0	8	0	0	0	0	0	

* FCA : フロイント完全アジュバント

検体投与群及び陰性対照群では、いずれの濃度においても皮膚反応は認められず、感作率は0%であった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断された。

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。

急性神経毒性

(資料No. 51)

試験未実施

急性及び90日間反復経口投与毒性試験成績からの考察で対応。

1. 急性経口毒性試験からの考察

ラット及びマウスを用いた急性経口投与毒性試験の結果から特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

①ラットを用いた急性経口毒性試験(資料No. 2)

検体の単回投与後14日間にわたり、一般状態を観察した。投与後30分から雌雄全例において行動の不活発化が認められ、2372mg/kg以上群雄及び1673mg/kg以上群雌では投与後6時間で横・伏臥位への移行、また嗜眠も認められたが、一般状態の悪化によるもので特異的神経毒性を示唆する所見ではないと考えられた。

②マウスを用いた急性経口毒性試験(資料No. 1)

検体の単回投与後14日間にわたり、一般状態を観察した。投与後30分から雌雄全群において行動の不活発化が認められ、高用量群では投与後6時間で横・伏臥位への移行、さらに嗜眠も認められたが、一般状態の悪化によるもので特異的神経毒性を示唆する所見ではないと考えられた。

2. 90日間反復経口投与毒性試験からの考察

本剤についてはラット、マウス及びイヌの90日間反復経口毒性試験(資料No.18、19、20及び21)が実施されているが、いずれの試験においても特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。以下に考察を示す。

①ラットを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 18)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に異常は認められなかった。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 2000ppm群雌雄で絶対重量の減少及び相対重量の増加が有意に認められたが体重の低下に関連するもので検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査 ; 実施せず

②マウスを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 19)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

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。

- 詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、400mg/kg/日群雌雄で立毛が認められたが、特異的な神経毒性症状とは考えられなかった。
- 機能検査項目 : 実施せず
- 病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄に異常は認められなかった。眼球及びその付属器の検査は実施していない。
- その他の検査 : 脳重量測定；異常は認められなかった。
眼科学的検査；実施せず

③マウスを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 20)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

- 詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、特異的な神経毒性は認められなかった。
- 機能検査項目 : 実施せず
- 病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄に異常は認められなかった。眼球及びその付属器の検査は実施していない。
- その他の検査 : 脳重量測定；異常は認められなかった。
眼科学的検査；実施せず

④ハを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 21)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

- 詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、対照群も含めた全群に単発的な嘔吐及び流涎、20mg/kg/日群の全動物及び7mg/kg/日群雄1匹に黄色の水様/粘液便が認められたが投与方法に起因するものであり検体による影響とは考えられず、特異的な神経毒性は認められなかった。
- 機能検査項目 : 実施せず
- 病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄に異常は認められなかった。視神経に異常は認められなかったが、眼球は実施せず。
- その他の検査 : 脳重量測定；異常は認められなかった。
眼科学的検査；異常は認められなかった。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本剤は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上、ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験、90日間反復経口投与毒性試験において特異的な神経毒性を示唆する所見は認められず、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に相関も認められないことを総合的に考察して、急性神経毒性試験の実施は不要と判断した。

(5) 90日間反復経口投与毒性

① ラット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

(資料No. 18)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : SDラット、開始時5週齢、体重: 雄128-144g 雌105-117g、1群雌雄各20匹

投与期間 : 13週間 (雄1980年12月11日-1981年3月13日、雌1980年12月4日-1981年3月6日)

投与方法 : 検体を0、40、150、600及び2000ppm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。

用量設定根拠: 予備試験の結果に基づき、投与量を設定した。(具体的な成績の記述なし)

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観察した。

死亡は認められなかった。また検体投与による影響も認められなかった。

体重変化; 投与開始日(0週)から週1回全動物を対象に測定した。

体重の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	40	150	600	2000	40	150	600	2000
1週	98	98	97↓	85↓	101	101	100	92↓
3週	100	97↓	97↓	83↓	100	102	99	92↓
6週	101	96↓	98	82↓	102	102	99	88↓
9週	101	96	98	83↓	102	100	97	87↓
13週	101	96↓	96	83↓	103	100	97	86↓

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05、⇕ ⇓: p<0.01、⇕⇓: p<0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

検体投与による影響として2000ppm群雌雄で統計学的有意な体重増加抑制が認められた。150及び600ppm群雄では有意な低値が散見され、全試験期間を通じて対照群と比べ低値を示した。150、600ppm群雌及び40ppm群雌雄に異常は認められなかった。

摂餌量; 摂餌量を週2回測定した。

摂餌量を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	40	150	600	2000	40	150	600	2000
1-13週	99	96	98	85	101	104	99	84

Student-t検定、表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

検体投与による影響として、2000ppm群雌雄で統計学的有意差はないが、軽度の摂餌量減少が認められた*。600ppm群以下に影響は認められなかった。

*申請者注: 認められた摂餌量減少は極わずかで、統計学的有意差が認められないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		40	150	600	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.30	8.65	35.0	116.2
	雌	2.71	10.41	40.3	125.1

食餌効率；測定した体重及び摂餌量を基に食餌効率を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

飲水量；飲水量を週2回測定した。

飲水量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	40	150	600	2000	40	150	600	2000
1-13週	104	96	98	83	110	109	101	95

Student-t検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

2000ppm群雄で飲水量が軽度に減少した*。

*申請者注：飲水量の減少は極わずかで、統計学的有意差が認められないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与91日目に雌雄各10匹を対象に、後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率(リンパ球、桿状核球、分葉核球、単球、好酸球、好塩基球、その他)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	40	150	600	2000	40	150	600	2000
ヘマトクリット				94↓				93↓
ヘモグロビン								93↓
MCV			97↓				98↓	97↓
MCH							97↓	
MCHC				102↑				
血小板数		87↓						
白血球百分率 分葉核球	[0.4]	[0.6]	[0.7]	233↑ [0.7]	[0.7]	[0.5]	[0.4]	[0.3]
総白血球数								77↓

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

[]内の数値は実測値(単位: 10³/cmm)、参考のため示した。

2000ppm群雌雄でヘマトクリットの減少、同群雄で平均赤血球血色素濃度(MCHC)の増加、同群雌でヘモグロビン、平均赤血球容積(MCV)*及び総白血球数の減少が認められた。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性がなく、軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

*申請者注：600ppm群雌においても平均赤血球容積(MCV)の減少が認められ、2000ppm群雌と同様の傾向であることから検体の影響と考えた。

血液生化学的検査；投与91日目に雌雄各10匹を対象に、後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。

乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)*、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)*、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(gGTP)、総ビリルビン(T. Bil)、直接型ビリルビン(D. Bil)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、グルコース、尿素窒素、総コレステロール(T. Chol)、カリウム、ナトリウム、カルシウム
*申請者注：報告書にはグルタミン酸キチロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)及びグルタミン酸ビリルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)と記載されているが、本抄録ではそれぞれAST及びALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	40	150	600	2000	40	150	600	2000
ALP				87 ↓				
AST							82 ↓	82 ↓
ALT				79 ↓		79 ↓	68 ↓	58 ↓
gGTP	76 ↓							200 ↑
T. Bil	80 ↓			73 ↓				77 ↓
D. Bil	77 ↓							
総蛋白					94 ↓			
グロブリン	106 ↑							
A/G比	93 ↓							
グルコース		87 ↓		83 ↓				84 ↓
尿素			92 ↓		109 ↑			
T. Chol							132 ↑	139 ↑
カルシウム	98 ↓			97 ↓	97 ↓	97 ↓		
カリウム			104 ↑					

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

600ppm以上群雌で総コレステロールの増加、2000ppm群雌でgGTPの増加及びグルコースの減少が認められた。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性がなく、軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

尿検査；試験終了時に全動物を対象に、腰背部圧迫法により尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、比重

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、骨格筋(下腿三頭筋)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

投与量 (ppm)		雄				雌			
		40	150	600	2000	40	150	600	2000
最終体重			96 ↓		83 ↓				86 ↓
脳	絶対				94 ↓				95 ↓
	相対				114 ↑	94 ↓			110 ↑
下垂体	絶対				87 ↓				85 ↓
甲状腺	相対				115 ↑				116 ↑
心臓	絶対			93 ↓	84 ↓				87 ↓
	相対								
胸腺	絶対								81 ↓
	相対					86 ↓			
肝臓	絶対							116 ↑	114 ↑
	相対			109 ↑	124 ↑			119 ↑	132 ↑
腎臓	絶対				92 ↓				
	相対	94 ↓		111 ↑	111 ↑			108 ↑	111 ↑
脾臓	絶対		91 ↓	89 ↓	87 ↓				
	相対								113 ↑
副腎	絶対		92 ↓	89 ↓	83 ↓				80 ↓
精巣	絶対			107 ↑		-	-	-	-
	相対			111 ↑	129 ↑	-	-	-	-
卵巣	絶対	-	-	-	-				89 ↓
骨格筋	絶対				87 ↓				91 ↓
	相対				106 ↑				

Student-t検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

- : 測定対象外

600ppm以上の群雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められ、同群雄でも肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性が認められず、最終体重の減少による二次的変化と考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、主要な臓器及び組織について検査した。

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	40	150	600	2000	0	40	150	600	2000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
体形	小型化	0	0	1	0	7	0	0	1	0	15

2000ppm群雌雄で体形の小型化の増加が認められた。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、眼球、涙腺、ハダゲ腺、甲状腺、上皮小体、気管、食道、唾液腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、脾臓、副腎、腎臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膾、膀胱、リンパ節(頸部・腸間膜)、坐骨神経、脊髄、骨・骨髓(胸骨・大腿骨)、膝関節、骨格筋、肉眼的異常部位

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	40	150	600	2000	0	40	150	600	2000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	小葉周辺性肝細胞脂肪化	2	2	4	15↑	20↑	6	8	7	13↑	14↑

Fisher検定 ↑ ↓ : p<0.05、⊕ ⊖ : p<0.01、↑↓ : p<0.001
 表中の数値は発現動物数を示す。

600ppm以上群雌雄で肝臓に小葉周辺性肝細胞脂肪化の有意な増加が認められた。この所見は雌よりも雄でより顕著であった。その他検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた90日間混餌投与による反復経口投与毒性試験において、2000ppm群では体重増加抑制の減少が認められた。血液学的検査ではヘマトクリット、ヘモグロビン(雌)、平均赤血球容積(雌)及び総白血球数(雌)の減少、平均赤血球色素濃度(雄)の増加、血液生化学的検査ではグルコースの減少、γ-グルタミルトランスアミナーゼ(雌)及び総コレステロール(雌)の増加が認められた。臓器重量では肝臓の絶対重量(雌)及び相対重量(雌雄)の増加が認められた。肉眼的病理検査では体形の小型化が認められ、病理組織学的検査では肝臓で小葉周辺性肝細胞脂肪化の発現頻度が増加した。

600ppm群では体重増加抑制(雄)が認められた。血液学的検査では平均赤血球容積(雌)の減少が認められ、血液生化学的検査では総コレステロール(雌)の増加が認められた。臓器重量では肝臓の絶対重量(雌)及び相対重量(雌雄)の増加が認められ、病理組織学的検査では肝臓で小葉周辺性肝細胞脂肪化の発現頻度が増加した。

150ppm群では体重増加量抑制(雄)が認められた。

その他の投与群では投与によると考えられる影響はみられなかった。

従って、無毒性量は雄40ppm (2.30mg/kg/日) 雌150ppm (10.41mg/kg/日) であると判断された。

②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 (資料No. 19)

試験機関 :
報告書作成年 :

検体純度 :
供試動物 : CD-1 (ICR)マウス、開始時5週齢、開始時体重：雄19-30g 雌17-26g、
6週間群；1群雌雄各9匹
13週間群(主群)；1群雌雄各15匹 (対照群のみ雌雄各24匹)
回復群；対照群及び400mg/kg/日群のみ、1群雌雄各15匹
投与期間 : 6-13週間 (1978年10月11日-1979年1月15日)
回復群には13週間の投与後、4週間の回復期間を与えた。
投与方法 : 40℃に加温し液化させた検体をコーン油に溶解させ、0、6、25、100及び400mg/kg/日
の用量となるように飼料に混入し、6週間または13週間にわたって自由摂取させた。
検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠；予備試験の結果に基づき、投与量を設定した。

検体を0、96、240及び600mg/kg/日の用量で雌雄各5匹に21日間強制経口投与した結果、誤投与による死亡2匹も含め、600mg/kg/日群で雄4匹、雌1匹の死亡が認められた。また同群では雄で体重増加抑制、雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められた。

従って、600mg/kg/日は耐量を超えていたと考え、400mg/kg/日を最高用量とし、以下100、25及び6mg/kg/日の計4用量を設定した。

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1日1回観察した。

400mg/kg/日群雌雄で立毛が見られた。その他に検体投与による影響と考えられる変化は認められなかった。

死亡は対照群雄2匹、雌2匹、25mg/kg/日群雄1匹、雌3匹、100mg/kg/日群雄1匹、雌1匹、400mg/kg/日群雄1匹で認められたが、全ての死亡は採血時あるいは同日に見られ、検体投与による影響ではなかった。

体重変化；投与開始前7、5及び2日、投与期間中は週3回及び解剖前に、全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	6	25	100	400	6	25	100	400
0-91日	99	88	77↓	70↓	101	91	106	83↓

Wilcoxon's順位和検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

検体投与による影響として、400mg/kg/日群雌雄及び100mg/kg/日群雄で体重増加量の有意な減少が認められた。

回復期間中の体重増加に差は認められなかった。

摂餌量 ; 投与開始前から投与期間中週3回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/日)		6	25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7	29	119	611
	雌	8	33	125	588

血液学的検査 ; 6週間群の投与6週、主群の投与13週及び回復群の回復期間終了時(17週)に対照群及び400mg/kg/日群の1群雌雄各9匹を対象に、一夜絶食後エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し以下の項目について検査した。投与6週の検査で対照群と比較して差が見られたため、追加として主群から対照群及び25及び100mg/kg/日群の1群雌雄各9匹を選択し検査した。6mg/kg/日群については検査しなかった。

ヘモグロビン、赤血球数(RBC)、血球容積(PCV)、白血球百分率、平均赤血球容積

(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
ヘモグロビン	6週	-	-	108 ↑	-	-	110 ↑
	6週追加	106 ↑		-			-
PCV	6週	-	-	106 ↑	-	-	110 ↑
RBC	6週	-	-		-	-	110 ↑
白血球数	6週	-	-		-	-	152 ↑
	13週	-	-		-	-	131 ↑

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。- : 検査対象外

投与6週では、400mg/kg/日群雌雄でヘモグロビン及びPCVの増加、雌でRBC及び総白血球数の増加が認められた。

投与13週では、400mg/kg/日群雌で総白血球数の増加が認められたが、投与6週で見られた他の変化は認められなかった。また、回復期間終了時に有意な変化は認められなかった。

上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、用量相関性がなく、軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査 ; 6週間群の投与6週、主群の投与13週及び回復群の回復期間終了時(17週)に対照群及び400mg/kg/日群の1群雌雄各9匹を対象に一夜絶食後エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。さらに追加として投与6週は主群から、投与13週は主群及び回復群から、対照群及び25及び100mg/kg/日群の1群雌雄各9匹を選択し検査した。6mg/kg/日群については検査しなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ[°](ALT)*^{#1,2}、アルカリホスファターゼ^{#1}、総蛋白^{#1,2}、アルブミン^{#1,2}、アルブミン/グロブリン比(A/G比)^{#1,2}、尿素窒素^{#1,2}、グルコース^{#1,2}、ナトリウム、カルウム

#1:投与6週に検査した項目、#2:投与13週に検査した項目

*申請者注 : 報告書にはグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ[°](GPT)と記載されているが、本抄録ではALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		25	100	400	25	100	400
ALT	6週	-	-	139 ↑	-	-	184 ↑
	13週	-	-	-	-	-	166 ↑
	13週追加	-	176 ↑	-	-	-	-
グルコース	13週	-	-	134 ↑	-	-	124 ↑
尿素	6週追加	-	-	-	-	69 ↓	-
	13週	-	-	78 ↓	-	-	76 ↓
蛋白	13週	-	-	96 ↓	-	-	94 ↓
アルブミン	6週	-	-	89 ↓	-	-	77 ↓
	13週	-	-	75 ↓	-	-	83 ↓
	13週追加	-	87 ↓	-	-	-	-
A/G比	6週	-	-	75 ↓	-	-	63 ↓

Wilcoxon's順位検定、Kruskal-Wallis検定 ↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01、 ↑ ↓ : p<0.001
表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。- : 検査対象外

アルブミンの有意な低下が400mg/kg/日群雌雄で投与6及び13週、100mg/kg/日群雄で投与13週に認められ、A/G比の低下が400mg/kg/日群雌雄で投与6週に認められた。また、400mg/kg/日群ではALTの有意な増加が投与6週の雌雄及び投与13週の雌で認められ、グルコースの増加、尿素の低下、蛋白の低下が投与13週の雌雄で認められた。回復期間終了時の17週では有意な変化は認められなかった。

臓器重量 ; 全動物を対象として、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)を算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、前立腺及び精囊、脾臓、精巣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌				
		6	25	100	400	6	25	100	400	
6週	屠殺時体重	109	94	103	94	93	100	100	96	
	肝臓	絶対	-	-	125 ↑	140 ↑	-	-	123 ↑	157 ↑
		相対	-	-	121 ↑	149 ↑	-	-	123 ↑	163 ↑
	卵巣	絶対	-	-	-	-	-	-	52 ↓	-
		相対	-	-	-	-	-	-	50 ↓	-
	脾臓	相対	-	-	162 ↑	-	-	-	158 ↑	-
前立腺及び精囊	相対	-	-	-	79 ↓	-	-	-	-	
13週	屠殺時体重	100	103	97	95	100	100	97	93	
	肝臓	絶対	-	112 ↑	124 ↑	147 ↑	-	-	119 ↑	135 ↑
		相対	-	109 ↑	126 ↑	155 ↑	-	-	120 ↑	145 ↑
	卵巣	絶対	-	-	-	-	-	-	-	74 ↓
	前立腺及び精囊	相対	-	-	-	89 ↓	-	-	-	-
17週	屠殺時体重	-	-	-	97	-	-	-	94	
	肝臓	絶対	-	-	-	108 ↑	-	-	-	-
		相対	-	-	-	112 ↑	-	-	-	-

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01、 ↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。- : 測定対象外

肝臓の絶対重量及び相対重量の統計学的に有意な増加が、100及び400mg/kg/日群雌雄の投与6及び13週、25mg/kg/日群雄の投与13週で認められた。回復期間終了時の17週では回復が見られ、400mg/kg/日群雄のみに軽度な有意な増加が認められた。上記以外の統計学的有意差の認められた変化は、最終体重の減少による二次的变化あるいは生物学的変動範囲内の変化と考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、主要な臓器及び組織について検査した。

検体投与に関連のある所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		0	6	25	100	400	0	6	25	100	400
6週	検査動物数	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	肝臓	肥大					3				4
		小葉像明瞭									2
13週	検査動物数	24	15	15	15	15	24	15	15	15	15
	肝臓	肥大					8↑				
		小葉像明瞭				1	4↑				
		斑点								1	
17週	検査動物数	15	0	0	0	15	15	0	0	0	15
	肝臓	肥大		-	-	-	2		-	-	-

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001 (申請者が実施)
空欄は「0」を示す。 - : 検査対象外

肝臓で、小葉像明瞭が6週屠殺の400mg/kg/日群雌、13週屠殺の400及び100mg/kg/日群雄に認められ、肥大が6週屠殺の400mg/kg/日群雌雄、13週屠殺の400mg/kg/日群雄、17週屠殺の400mg/kg/日群雄に認められ、その他13週屠殺の100mg/kg/日群雌では斑点が認められた。

申請者注：申請者が統計検定を実施したところ、400mg/kg/日群雄では13週に肝臓肥大が有意に増加したが、17週には有意差は認められず、回復が見られた。100mg/kg/日群雌では13週にみられた肝臓の斑点は、雌の1例のみであり、他の用量及び期間さらに雄では認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他認められた所見は頻度も低く、用量相関性も見られなかったことから、偶発的なもので検体投与と関連の無いものと判断した。

病理組織学的検査；13週に屠殺した動物のうち、対照群雌雄各10匹、400mg/kg/日群の全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本作製し鏡検した。なお、肝臓については全動物を対象として検査した。

また、17週に屠殺した動物の全動物について肝臓を検査した。

副腎、大動脈(胸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、大腿骨(骨髓含む)、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓及び胆嚢、肺(主気管支含む)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、乳腺、食道、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺(下顎)、坐骨神経、精囊、骨格筋(四頭)、皮膚、脊髄(胸部及び腰部)、脾臓、胃、甲状腺(喉頭)、精巣/卵巣、胸腺、舌、気管、膀胱、子宮頸部、子宮、膣及び肉眼的異常部位

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄							雌							
	13週					17週		13週					17週		
	0	6	25	100	400	0	400	0	6	25	100	400	0	400	
検査動物数	23	13	12	15	13	14	15	20	15	13	12	15	14	15	
肝臓	検査動物数	23	13	12	11	13	14	15	20	15	13	12	15	14	15
	門脈周囲性肝細胞空胞化					11↑						11↑	6↑		
	びまん性肝細胞空胞化			2			1	7↑	4	2	8↑		4	2	8
	小葉中心性肝細胞肥大	10	9	5	11↑	11↑	6	3	1	1	2			2	
	検査動物数(脂肪染色)	23	15	12	13	13	14	15	20	13	13	11	13	14	14
	門脈周囲性脂肪滴	2			13↑	13↑			2		2	8↑	13↑	1	1
	検査動物数(PAS染色)	22	14	12	14	13	12	13	14	13	13	7	13	12	9
	門脈周囲性グリコーゲン消失	2	2		13↑	11↑	3	5	1	3	3	7↑	13↑	2	1

Fisher検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001 (申請者実施)
空欄は「0」を示す。

100mg/kg/日群雌及び400mg/kg/日群雌雄で、肝細胞空胞化、門脈周囲性のグリコーゲン消失及び脂肪滴が高頻度に認められ、100及び400mg/kg/日群雄で核の腫大を伴った小葉中心性細胞肥大が認められた。回復期間終了時の検査では回復性が認められ、びまん性空胞化のみが認められた。

申請者注：申請者が統計検定を実施したところ、100mg/kg/日群雄においても13週に門脈周囲性のグリコーゲン消失及び脂肪滴の有意な増加が認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

その他の臓器に検体投与に関連したと考えられる所見は認められなかった。

以上、本剤のマウスを用いた90日間混餌投与による反復経口投与毒性試験において、400mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。血液学的検査では、ヘモグロビン、血球容積、赤血球数(雌)、白血球数(雌)の増加が認められた。血液生化学的検査では、アラニアミトランスフェラーゼ、グルコースの増加、尿素、蛋白、アルブミン、A/G比の低下が認められた。肝臓への影響として、絶対及び相対重量の増加、肉眼的病理検査で肥大及び小葉像明瞭、病理組織学的検査でびまん性または門脈周囲性細胞質空胞化、門脈周囲性脂肪滴及びグリコーゲン消失並びに肝細胞肥大(雄)が認められた。

100mg/kg/日群では、体重増加抑制(雄)が認められた。血液生化学的検査ではアルブミン(雄)の低下が13週に認められた。肝臓への影響として、絶対及び相対重量の増加、肉眼的病理検査で小葉像明瞭(雄)、病理組織学的検査で門脈周囲性グリコーゲンの消失及び脂肪滴、肝細胞肥大(雄)、門脈周囲性肝細胞空胞化(雌)が認められた。

25mg/kg/日群では雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

6mg/kg/日群では投与によると考えられる影響はみられなかった。

従って、無毒性量は雄6mg/kg/日(実測7mg/kg/日)、雌25mg/kg/日(実測33mg/kg/日)であると判断された。

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 (資料No. 20)

試験機関 :
報告書作成年 :

検体純度 :
供試動物 : CD-1 (ICR) マウス、開始時5週齢、体重 : 雄27-31g 雌22-26g、1群雌雄各20匹
投与期間 : 13週間 (1982年2月27日-1982年6月7日)
投与方法 : 40°Cに加温し液化させた検体をリーブ油に溶解させ、0、35、140及び560ppmの濃度となるように飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は2週間毎に調製した。

用量設定根拠 ; 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 (資料No. 19) の結果に基づき、投与量を設定した。

検体を0、6、25、100及び400mg/kg/日の濃度となるよう飼料に混入し、13週間投与した結果、25mg/kg/日群雄で肝重量増加が認められた。マウス1匹の体重を30g、1日の摂餌量を5gとした場合のこの投与量に対応する飼料中濃度が140ppmであることから、この濃度を基準として他に35及び560ppmの計3用量を設定した。

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1日2回観察した。

一般状態に異常は認められなかった。死亡は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始日(0日)、投与期間中は週2回全生存動物を対象に測定した。

体重の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	35	140	560	35	140	560
17日	100	101	98	100	99	96 ↓
21日	100	100	96 ↓	101	99	96 ↓
70日	98	97	96 ↓	101	100	93 ↓
91日	99	98	96 ↓	100	100	93 ↓

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

560ppm群では雄で投与21日から、雌で17日から体重増加量の有意な減少が認められ、投与終了時まで継続した。

摂餌量 ; 摂餌量を週2回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率 ; 投与後5週及び13週の食餌効率を体重増加量及び摂餌量より算出した。

食餌効率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	35	140	560	0	35	140	560
5週	4.57	4.69	4.24	3.63	3.28	3.36	3.29	2.44
13週	3.26	3.13	3.10	3.01	2.76	2.85	2.78	2.24

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。

560ppm群雌雄の食餌効率は、対照群と比較して5週にやや低値を示したが、13週にはほぼ同等となったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。
 検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		35	140	560
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.33	17.28	67.43
	雌	4.75	19.25	79.42

飲水量；毎週1回測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時(13週)に全生存動物を対象に、尾静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、網状赤血球数、白血球百分率(リンパ球、好酸球、単球、好塩基球、桿状球、分葉球)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	35	140	560	35	140	560
赤血球数			97 ↓			96 ↓
ヘマトクリット			97 ↓			
ヘモグロビン						96 ↓

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、⇕ ⇓ : p<0.01、⇕⇓ : p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

560ppm群において、雌雄で赤血球数の減少、雄でヘマトクリットの減少、雌でヘモグロビンの減少が有意に認められたが、その他に影響は認められなかった。

血液生化学的検査；試験終了時(13週)に検査A及びBについてそれぞれ一群雌雄各10匹を対象として、24時間絶食後、麻酔下で心臓穿刺法により採血し検査した。検査項目は以下のとおり。

検査A：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ^{*}(AST)*、アラニンアミノトランスフェラーゼ^{*}(ALT)*、アルカリスファターゼ^{*}(ALP)、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、グルコース、総蛋白、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、アルブミン、コリンエステラーゼ^{*}、カルシウム、乳酸脱水素酵素(LDH)

検査B：クレアチニン、総ビリルビン(T.Bil)

申請者注：報告書にはグルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ^{}(GOT)及びグルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ^{*}(GPT)と記載されているが、本抄録ではそれぞれAST及びALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	35	140	560	35	140	560
AST			117 ↑			
ALT			111 ⇕			116 ↑
総蛋白			91 ↓			91 ↓
アルブミン			88 ↓			86 ↓
LDH			65 ↓			

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、⇕ ⇓ : p<0.01、⇕⇓ : p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

560ppm群では、雌雄でALTの有意な増加、総蛋白及びアルブミンの有意な低下、雄でASTの有意な増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

また、同群雄でLDHの有意な低下が認められたが、雌での変動は見られずまた投与量に応じた変化が見られなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。その他に影響は認められなかった。

尿検査 ; 投与13週に全動物を対象に、膀胱上面圧迫法で新鮮尿を採取し、以下の項目について検査した。

潜血、ケトン体、グルコース、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、亜硝酸塩定性反応
検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与13週に全動物を解剖し、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、子宮、卵巣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	35	140	560	35	140	560
最終体重	99	98	96↓	100	100	93↓
下垂体	絶対					69↓
	相対					73↓
胸腺	絶対					72↓
	相対					76↓
肺	絶対					89↓
肝臓	絶対		131↑			118↑
	相対		107↑	137↑		126↑
脾臓	絶対		130↑			
	相対			129↑		
腎臓右	相対		109↑			
腎臓左	相対		109↑			

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

560ppm群雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の統計学的有意な増加が認められた。

140ppm群雄の肝臓の相対重量にも有意な増加が認められたが、相対重量のみの軽微な変化であり、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連した変化が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。

上記以外の有意な変化として、560ppm群雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の相対重量の増加、同群雌で下垂体及び胸腺の絶対及び相対重量の低下が認められたが、これらに関連した病理組織学的変化は認められず、検体影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与13週に全動物を対象に、主要臓器について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、子宮、卵巣、膵臓、膀胱、骨髓(大腿骨)、骨格筋(大腿筋)、皮膚(背部)、精囊、前立腺、坐骨神経、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、脊髄(胸・腰髄)、腸間膜リンパ節、乳腺(雌のみ)

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	35	140	560	0	35	140	560
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
肺	肺胞壁の肥厚	2	1	1	5	4		3	4
	出血	1	1	1			1	1	1
	肺炎				5				
肝臓	肝細胞内脂肪滴				3				12
	脂肪滴浸潤				2				
脾臓	リンパ濾胞腫大		1						
	赤脾髄の腫大			1			1	1	
膀胱	結石の形成			1					
卵巣	黄体低形成	—	—	—	—				2
	嚢胞形成	—	—	—	—				3
子宮	萎縮	—	—	—	—				1
乳腺	嚢胞形成	—	—	—	—	2	1		4

χ^2 検定

表中の数値は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す。

—は検査対象外

肝臓で検体投与に関連した変化が認められた。

560ppm群雌雄で肝細胞内脂肪滴の増加、雄で脂肪滴浸潤の増加が認められ、検体投与に関連した変化と考えられたが、脂肪滴は肝細胞に散在性に存在し、肝臓の脂肪化を示すほどの変化ではなかった。

その他、肺、脾臓、膀胱、卵巣、子宮及び乳腺で認められた変化は、用量相関性が見られず、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上、本剤のマウスを用いた90日間混餌投与による反復経口投与毒性試験において、560ppm群では体重増加抑制が認められた。血液学的検査では赤血球数、ヘマトクリット(雄)及びヘムグロビン(雌)の減少、血液生化学的検査ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(雄)及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、総蛋白及びアルブミンの低下が認められた。臓器重量では肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では肝臓の肝細胞内脂肪滴及び脂肪滴浸潤(雄)の増加が認められた。

35及び140ppm群では投与によると考えられる影響はみられなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に140ppm(雄17.28mg/kg/日、雌19.25mg/kg/日)であると判断された。

② 仮を用いた13週間反復強制経口投与毒性試験 (資料No. 21)

試験機関 :
報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、予備飼育開始時9-16ヶ月齢、体重：雄11.3-15.0kg 雌9.6-12.6kg、
主群：1群雌雄各4匹、回復群：1群雌雄各4匹 (対照群及び20mg/kg/日群のみ)

投与期間 : 13週間 (1977年8月8-11日-1977年11月7-11日)

投与方法 : 40℃に加温し液化させた検体を10%アラビウム水溶液に懸濁させ、0、1、2.5、7及び
20mg/kg/日の用量で1日1回、13週間にわたって胃内挿管法により強制経口投与した。
投与容量は1ml/kgとした。検体は毎週調製した。また、対照群及び20mg/kg/日群の
回復群動物には、13週間投与後、4週間の回復期間を与えた。

用量設定根拠；予備毒性試験の結果に基づき、投与量を設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；試験期間中毎日観察した。また、以下の臨床観察を投与開始前及び投与6、
13及び17(回復期間)週に実施した。

心拍数、直腸温、聴診、触診

投与期間中、単発的な嘔吐及び流涎が対照群を含め全投与群に認められた。さらに、
20mg/kg/日群の全動物及び7mg/kg/日群雄1匹に黄色の水様/粘液便が認められた。
これらの症状は投与方法に起因するものであり、検体による影響とは考えられなかつた。

回復期間中に症状は観察されなかつた。

また、死亡は認められなかつた。

体重変化；試験期間中毎日全生存動物を対象に測定した。

検体投与による影響は認められなかつた。1及び7mg/kg/日群雌において統計学的有意差が認められたが、用量相関性がなく投与の影響ではないと考えられた。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	1	2.5	7	20	20*	1	2.5	7	20	20*
0週	102	102	101	103	97	116 ↑	110	114 ↑	112	91
13週	106	108	102	98	96	116 ↑	109	114 ↑	109	93
18週	-	-	-	-	96	-	-	-	-	93

検定法の記載なし ↑ ↓ : p<0.05, ♂ ♀ : p<0.01, ↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

* は回復群

摂餌量 ; 試験期間中毎日測定し、個体別に摂餌量を算出した。

対照群、2.5mg/kg/日群及び20mg/kg/日群の少数例に摂餌量の変動が認められたが、検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与6及び13週の投与前に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

心電図検査 ; 投与開始前及び投与6及び13週の投与前に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与6及び13週の投与前に全動物を対象として、静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球沈降速度(ESR)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		1	2.5	7	20	20*	1	2.5	7	20	20*
赤血球数	-2週									(93)	
	13週						(96)	108 ↑	(99)	(90)	
網状赤血球数	13週				(56)	25 ↓					
ヘモグロビン	-2週				[17.7]	[16.5]				(95)	
	-1週				[17.9]	[16.6]				(99)	
	13週				(94)	94 ↓	(91)	(104)	(96)	88 ↓	(93)
ヘマトクリット	13週				90 ↓	(94)					
血小板数	-2週			83 ↓			81 ↓				
	-1週							74 ↓		(82)	152 ↑
	6週									(96)	143 ↑
	13週				(136)	129 ↑				(122)	137 ↑
白血球百分率	リンパ球	-2週			132 ↑						
		-1週		146 ↑	144 ↑						
		13週			143 ↑						
	好酸球	-2週			282 ↑						
		-1週					41 ↓				307 ↑
		6週							20 ↓		
	単球	13週		43 ↓							
		-2週				166 ↑					225 ↑
		-1週									
白血球数	-1週				121 ↑						

検定法の記載なし ↑ ↓ : p<0.05、◇ □ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

表中の数值は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

* は回復群

()内の数值は比較のために算出。 []内の数值は実測値(単位:g/dL)。

7及び20mg/kg/日群雌で赤血球数及びヘモグロビンの減少が数匹に認められたが、検体投与による明確な影響は認められなかった。

申請者注 : 20mg/kg/日群では13週に、雌雄で血小板の増加及びヘモグロビンの減少、雄で網状赤血球及びヘマトクリットの減少が統計学的有意な変化として認められたことから検体投与による影響と考えられた。

赤血球数減少については統計学的有意差が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他の統計学的有意差の認められた変化は、対照群及び投与前の実測値との差異を考慮すると一貫性がなく、また軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

申請者注：7mg/kg/日以下の群に検体投与による影響はなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与6及び13週の投与前に全動物を対象として、静脈より採血し、以下の項目について検査した。また、投与9週、投与終了翌日、回復群の14週及び回復期間終了時にアルカリホスファターゼ、ロイシナミノペプチダーゼについて検査した。

ビリルビン、総還元物質(RS)、尿素窒素、ナトリウム、カリウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)*、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)*、アルカリホスファターゼ(AP)、ロイシナミノペプチダーゼ(LAP)、イソクエン酸脱水素酵素(ICDE)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)

*申請者注：報告書にはグルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ(GOT)及びグルタミン酸ビリルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)と記載されているが、本抄録ではそれぞれAST及びALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	1	2.5	7	20	20*	1	2.5	7	20	20*
ビリルビン	-1週					67 ↓				
ナトリウム	-1週						99 ↓			
カリウム	-2週		109 ↑	111 ↑						
	-1週			116 ↑						
AP	6週			180 ↑	551 ↑ (275)				(107)	(183)
	13週			(153)	390 ↑ 493 ↑				165 ↑	289 ↑ (314)
AST	-2週					73 ↓				81 ↓
	6週				66 ↓ (81)					
ALT	6週	79 ↓			61 ↓ (89)					
LAP	-2週	[13]	[13]	[16]	[12]	[14]				
	-1週	[15]	[12]	[13]	[14]	[16]				73 ↓
	6週			136 ↑	164 ↑ (154)			154 ↑		
OCT	6週								(100)	57 ↓
	13週				450 ↑ (100)					

検定法の記載なし ↑ ↓ : p<0.05、↕ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

* は回復群

()内の数値は比較のために算出。 []内の数値は実測値(単位:µu/mL)。

7及び20mg/kg/日群雌雄で投与6及び13週にAPの高値が認められたが、回復期間後は正常値となった。同群雄では投与6週にLAPの高値が認められた。

その他の統計学的有意差の認められた変化は、対照群及び投与前の実測値との差異に一貫性がなく、また軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

申請者注：7mg/kg/日群雄で6週に認められたLAPの有意な高値は、投与前の実測値との差がなく、さらに13週では変化が認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

尿検査 ; 投与開始前、投与6及び13週の投与前に、全動物を対象に19時間の絶水条件下でカテテルを用いて膀胱内尿を最高17時間採取し、新鮮尿(カテテル挿入尿)、蓄積尿(カテテル挿入尿及び排泄尿)に分けて以下の項目について検査した。また、投与6週で正常範囲外の値を示した動物については7週または8週に再検査した。

新鮮尿 ; 外観、尿量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ*、pH、沈渣の鏡検

蓄積尿 ; 外観、尿量、蛋白、グルコース、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、胆汁酸、ケトン体、ナトリウム、カリウム、総還元物質(RS)

*申請者注 : 報告書にはグルタミン酸キチン酸トランスアミナーゼと記載されている。

検体投与による影響は認められなかった。

糞便検査 ; 投与開始前、投与6週目及び13週目の1週間毎日糞便中の潜血の検査をした。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 主群及び回復群の試験終了時に各群の全動物を解剖し、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		1	2.5	7	20	20*	1	2.5	7	20	20*
体重							114 ↑				
副腎	相対						81 ↓				
脳	相対						84 ↓				
腎臓	絶対									118 ↑	
肝臓	絶対			(115)	140 ↑				120 ↑	155 ↑	
	相対			(111)	140 ↑					142 ↑	
睪臓	相対				112 ↑						
前立腺	絶対			61 ↓	30 ↓		-	-	-	-	-
	相対			61 ↓	29 ↓		-	-	-	-	-
甲状腺	絶対										142 ↑
	相対		77 ↓								150 ↑

検定法の記載なし ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

* は回復群

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

投与終了時、肝臓の絶対及び相対重量の高値が20mg/kg/日群雌雄並びに7mg/kg/日群の雄1匹、雌2匹で認められ、前立腺の絶対及び相対重量の低値が20mg/kg/日群雄3匹で認められた。

申請者注 : 試験機関が統計検定を追加実施した結果、投与終了時には20mg/kg/日群雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、7mg/kg/日群雌で肝臓の絶対重量の増加、7及び20mg/kg/日群雄で前立腺の絶対及び相対重量の減少が統計学的有意に認められ、検体投与の影響と考えられた。回復期間終了時には肝臓及び前立腺のいずれにも有意な差は認められなかった。

その他の統計学的有意差の認められた変化は、軽微であり、用量相関性も見られないことから、投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に検査した。

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		0	1	2.5	7	20	0	1	2.5	7	20
主群	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝臓	腫大				1	4↑				4↑
	前立腺	萎縮					3	-	-	-	-
		弛緩					3	-	-	-	-
	精巣	弛緩					1	-	-	-	-
乳腺	滲出液	-	-	-	-	-				2	
回復群	検査動物数	4	-	-	-	4	4	-	-	-	4
	肝臓	腫大		-	-	-	2		-	-	-
	前立腺	萎縮		-	-	-	2	-	-	-	-
	乳腺	滲出液	-	-	-	-	-		-	-	1

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、⇕⇓: p<0.01、⇕⇓↓: p<0.001 (申請者実施)

表中の数値は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す。 - : 検査対象外

主群の20mg/kg/日群雌雄で肝臓の腫大が統計学的有意に認められたが、回復期間終了後には雄2匹にのみに認められ、回復性を示した。また同群雌では前立腺の萎縮及び弛緩が認められた。その他の変化はいずれも偶発的な変化であり投与による影響は認められなかった。

20mg/kg/日群雌で主群の2匹、回復群の1匹に乳腺の剖面から緑色又は褐色液の流出が認められたが、病理組織学的検査において異常は認められず、投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺、大動脈、骨髄(大腿骨)、盲腸、頸及び腸間膜リンパ節、結腸、十二指腸、眼、胆嚢、回腸、空腸、乳腺、食道、視神経、肋骨(肋軟骨連結部)、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、脊髄、胃、顎下腺、胸腺、舌、気管、膀胱、子宮頸部、子宮、膣

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌					
		0	1	2.5	7	20	0	1	2.5	7	20	
主群	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	精巣	無精子症					2	-	-	-	-	-
		前立腺	急性炎症/リンパ球浸潤		1				-	-	-	-
			散在性リンパ球浸潤		1	1		1	-	-	-	-
			慢性前立腺炎	1		1	2		-	-	-	-
			小胞形成を伴うリンパ球浸潤による腺房拡張	1		1		1	-	-	-	-
	腺拡張					1	-	-	-	-	-	
	肝臓	肝細胞空胞化 ^注	4				4	3			2	4
		門脈周囲性リンパ球浸潤		4↑	4↑	4↑			4↑	4↑	4↑	

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

回復群	検査動物数		4	-	-	-	4	4	-	-	-	4
	前立腺	散在性リンパ球浸潤	1	-	-	-		-	-	-	-	-
慢性前立腺炎		2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	
腺拡張		1	-	-	-		-	-	-	-	-	
肝臓	肝細胞空胞化	1	-	-	-		-	-	-	-	-	
	門脈周囲性リンパ球浸潤	3	-	-	-	4	4	-	-	-	-	4

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↕↔: p<0.01、↕↔↓↑: p<0.001 (申請者実施)

表中の数値は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す。 - : 検査対象外

注: 申請者がまとめた。

主群の20mg/kg/日群の雄2匹に精子形成像はみられるものの精子が確認出来ない無精子症が認められたが、組織学的な未熟との区別は出来ず、投与に関連した影響では無いと考えられた。

その他、前立腺のリンパ球浸潤、肝細胞の空胞化などが認められたが、いずれの所見も偶発的で検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

肝細胞数検査; 対照群及び20mg/kg/日群の主群を対象に、門脈周囲及び中心静脈部の核数を自動計数計及び顕微鏡下で目視により計数した。

検体投与による影響は認められなかった。

骨髓塗抹検査; 対照群及び20mg/kg/日群の全動物を対象に、大腿骨骨髓の塗抹標本を作製し、検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

以上、本剤のⅠを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、20mg/kg/日群では血液学的検査で血小板数の増加並びにヘモグロビン、網状赤血球数(雄)及びヘマトクリット(雄)の減少が認められた。血液生化学的検査ではアルカリホスファターゼの増加が認められ、臓器重量では肝臓の絶対及び相対重量の増加及び前立腺(雄)の絶対及び相対重量の減少が認められたが、いずれも回復期間終了後には回復していた。肉眼的病理検査では肝臓の腫大及び前立腺(雄)の萎縮及び弛緩が認められた。

7mg/kg/日群では、血液生化学的検査でアルカリホスファターゼ(雄)の増加が認められた。臓器重量では肝臓の絶対重量(雌)の増加並びに前立腺(雄)の絶対及び相対重量の減少が認められた。

1及び2.5mg/kg/日群では、投与による影響はみられなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に2.5mg/kg/日(実測値2.27mg/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。

イヌにおける14日間経口毒性試験

(資料No. 21-1)

試験機関

報告書作成年：

- 試験目的 : イヌの90日間反復投与経口毒性試験の用量設定試験として実施された。
- 検体純度 :
- 供試動物 : ビーグル犬 試験開始時11~16週齢 体重 雌9.1~12.6kg、雄11.4~15.8kg、1群雌雄各2匹
- 試験期間 : 14日間投与、15日間観察
- 投与方法 : 検体を5%アカシアB. P水溶液に懸濁し、10または40mg/kgの用量で、投与容量を0.3または1.2mL/kgとして、1日当り1回、14日間強制経口投与した。また、対照群を設定し、5%アカシアB. P水溶液のみ1.2mL/kgの用量で、1日当り1回、14日間投与した。なお、40mg/kg/日投与群では、嘔吐がみられたことから、投与6日目以降は1日分の投与量を2回に分けて投与した。
- 観察項目 : 投与前1週間と試験期間中に体重、摂餌量、糞及び潜血濃度を毎日記録し、投与期間中の毒性徴候を観察した。投与前1日及び投与14日目に血液学的及び血液生化学検査を行った。投与3及び8日目にビリルビン及び血清酵素活性を測定するために採血を行った。最終投与の翌日に供試動物を屠殺解剖し、肉眼的検査を行い、主要臓器の重量を測定し、臓器及び組織を組織学的に検査した。
- 結 果 : 40mg/kg投与群で投与1時間後に嘔吐、2時間後に下痢が認められ、投与6日目以降は1日分の投与量を2回に分けて投与したところ嘔吐の頻度は減少した。40mg/kg投与群の雄で摂餌量の低下が試験期間を通じて認められ、間欠的に食欲不振、体重減少がみられた。10mg/kg投与群の雄1匹で投与開始前と投与期間中に軽度の食欲不振がみられた。40及び10mg/kg投与群の雄で流涎の増加が散発的にみられた。40mg/kgの単回投与による嘔吐の頻度は、長期試験で許容されないと結論した。本試験において投与を分けて行ったところ、20mg/kgの単回投与は許容されると考えられたことから、20mg/kgを90日間の試験の最高1日用量とした。

(申請者注)

本報告書の結論では、10mg/kgが無毒性量であることは明確に述べられていないが、10mg/kg投与群で嘔吐及び下痢がみられなかったことから、この用量が本試験の無毒性量であると考えられる。
また、JMPRの評価において本試験の無毒性量を10mg/kgとして、急性参照用量(ARFD)の設定根拠に用いられた。

(6) 90日間反復経口神経毒性

(資料No. 52)

試験未実施

亜急性及び長期毒性試験等の成績からの考察で対応。

1. 90日間反復経口毒性試験からの考察

ラット、マウス及びハムスターを用いた90日間反復経口毒性試験の結果から特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

①ラットを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 18)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に異常は認められなかった。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 2000ppm群雌雄で絶対重量の減少及び相対重量の増加が有意に認められたが体重の低下に関連するもので検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査 ; 実施せず

②マウスを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 19)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、400mg/kg/日群雌雄で立毛が認められたが、特異的な神経毒性症状とは考えられなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄に異常は認められなかった。眼球及びその付属器の検査は実施していない。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。

眼科学的検査 ; 実施せず

③マウスを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 20)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄に異常は認められなかった。眼球及びその付属器の検査は実施していない。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。
眼科学的検査 ; 実施せず

④ⅰを用いた90日間反復経口毒性試験(資料No. 21)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、対照群も含めた全群に単発的な嘔吐及び流涎、20mg/kg/日群の全動物及び7mg/kg/日群雄1匹に黄色の水様/粘液便が認められたが投与方法に起因するものであり検体による影響とは考えられず、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄その付属器に異常は認められなかった。
視神経に異常は認められなかったが、眼球は実施せず。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。
眼科学的検査 ; 異常は認められなかった。

2. その他長期試験

①ⅰを用いた2年間反復投与毒性試験(資料No. 24)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に異常は認められなかった。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。
眼科学的検査 ; 異常は認められなかった。

②ⅱを用いた反復投与毒性/発がん性併合試験(資料No. 22)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、全群において唾液腺・涙腺炎の徴候が認められたが検体投与による影響とは考えられなかった。特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に異常は認められなかった。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。
眼科学的検査 ; 異常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。

③マウスを用いた発がん性試験(資料No. 23)

神経毒性に関連した検査項目及び所見は以下の通り。

詳細な状態観察 : 一般状態の観察として外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動を観察し、1300ppm群雌雄及び325ppm群雄で腹部の腫脹の発現頻度増加が認められたが、特異的な神経毒性は認められなかった。

機能検査項目 : 実施せず

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に異常は認められなかった。

その他の検査 : 脳重量測定 ; 異常は認められなかった。
眼科学的検査 ; 実施せず

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本剤は既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上、ラット、マウス及びイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験及び長期反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、病理組織学的検査、その他脳重量等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらに、既知神経毒性物質と化学構造に相関は認められなかった。従って、総合的に考察して、90日間反復神経毒性試験の実施は不要と判断した。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 収を用いた2年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 24)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、入荷時22-41週齢、体重: 雄10.5-15.1kg 雌7.2-10.5kg、
1群雌雄各5匹 (最高用量群のみ雌雄各7匹)

投与期間 : 104週間 (1978年9月20日-1980年9月22日)

最高用量群雌雄各2匹のみ13週間で屠殺

投与方法 : 40°Cに加温し液化させた検体をコーン油に溶解させ0、30、135及び600 (投与57週(1979年10月17日)から1000) ppmの濃度となるように飼料に混入し、104週間にわたって自由摂取させた。対照群にはコーン油のみを混入した飼料を同様に与えた。飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠; 13週間反復経口投与毒性試験(資料No. 21)の結果に基づき投与量を設定した。

検体を0、1、2.5、7及び20mg/kg/日の用量で13週間の連続強制経口投与した結果、高用量群で肝臓重量の増加、前立腺重量の減少、肝臓の腫大等が認められたが、顕著な毒性影響が認められなかったことから、2年間反復経口投与毒性試験の最高用量は20mg/kg/日が妥当と考えられ、この用量に相当する飼料中濃度として600ppm、以下135及び30ppm (それぞれ4.5及び1mg/kg/日に相当) の計3用量を設定した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 毎日観察した。

投与70日目に30ppm群の雄1匹 (No. 1465)、113日目に135ppm群の雄1匹 (No. 1477)、188日目に対照群の雄1匹 (No. 1463) 及び496日目に135ppm群雌1匹 (No. 1476) が状態の悪化のため切迫殺された。臨床検査、臓器重量及び肉眼的及び病理学的検査より検体投与との関連はないと考えられた。その他、一般状態に検体投与による影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始前及び投与期間中は週1回測定した。著しい体重減少が認められた動物は毎日測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	30	135	600/1000*	0	30	135	600/1000*
1-56週	1650	1250	100	1500	1500	800	460	1140
57-104週	450	725	450	-80	160	740	400	600
1-104週	2100	1975	550	1420	1660	1540	875	1740

実測値(g)

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

試験期間中個体により体重減少も見られたが一貫性は見られず、検体投与に関連した影響は認められなかった。

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

摂餌量 ; 投与前より給餌量及び残量を毎日測定し、毎週の摂餌量を算出した。

各群の総摂餌量は同等で、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

全投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	135	600/1000*
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.94	4.47	18.1/28.9
	雌	0.90	4.07	18.0/27.5

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与13、26、51、78及び104週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

心電図検査 ; 投与開始前及び投与13、26、51、78及び104週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与13、26、50/51、78及び104週的全動物並びに投与60週の対照群及び最高投与群を対象に、一夜絶食後頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。さらに追加検査として、投与53週的全動物並びに投与64及び69週の対照群及び最高投与群からも採血し、検査を実施した。

赤血球沈降速度、赤血球容積、ヘモグロビン、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、白血球百分率 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数[#]、プロトロンビン指数 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

: 追加検査実施項目 (投与53、64及び69週) を示す。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌			
	30	135	600/1000*	30	135	600/1000*	
血小板	13週	(123)	(159)	(123)	(142)	(150)	(136)
	26週	(123)	(190)	(136)	(118)	(146)	(133)
	50/51週	(112)	(101)	(131)	(106)	(115)	(120)
	53週	(112)	(123)	(127)	(114)	(104)	(116)
	60週	—	—	(131)	—	—	151 ↑
	69週	—	—	142 ↑	—	—	121 ↑
	104週	(109)	(122)	146 ↑	(104)	(110)	(121)

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの、

()内数値は比較のために算出。

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

600/1000ppm群の投与60週の雌、投与69週の雌雄及び投与104週の雄で血小板の有意な増加が認められた。その他有意差の見られない投与期間においても用量相関性が見られなかったものの、増加傾向が認められた。

他に検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 投与開始前、投与13、26、50/51、78及び104週に全動物並びに投与60週に対照群及び最高投与群を対象に、一夜絶食後頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。さらに追加検査として投与53週的全動物並びに投与64週及び69週の対照群及び最高投与群からも採血し、検査を実施した。

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

尿素窒素、グルコース^{1,2,3}、総蛋白、蛋白分画（アルブミン、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 γ -グロブリン）、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、アルカリホスファターゼ（ALP）^{1,2,3*}、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）^{2*}、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）^{2*}、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）²、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ（OCT）^{2,3}、ビリルビン、ナトリウム¹、カリウム¹、塩素、カルシウム、無機リン、クレアチニン、コレステロール^{2,3}

1:追加検査実施項目(投与53週)を示す。

2:追加検査実施項目(投与64週)を示す。

3:追加検査実施項目(投与69週)を示す。

*申請者注：報告書にはグルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ（GOT）及びグルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ（GPT）と記載されているが、本抄録ではそれぞれAST及びALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	135	600/1000*	30	135	600/1000*
グルコース	50/51週		116 ↑			111 ↑
	60週	—	—	116 ↑	—	—
	64週	—	—	118 ↑	—	—
	69週	—	—	107 ↑	—	—
	78週	110 ↑				
	104週			119 ↑		122 ↑
ALP	50/51週		236 ↑			
	60週	—	—	518 ↑	—	480 ↑
	64週	—	—	433 ↑	—	590 ↑
	69週	—	—	1017 ↑	—	814 ↑
	78週			782 ↑		373 ↑
	104週			863 ↑		630 ↑
ナトリウム	50/51週					103 ↑
コレステロール	26週		(118)			(119)
	50/51週		(108)			
	60週	—	—	(120)		(135)
	64週	—	—	(130)		(115)
	69週	—	—	(121)		(106)

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01, ↑ ↓: p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。
 ()内数値は比較のために算出。

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

検体投与の影響としてグルコース及びALPの有意な増加が600/1000ppm投与群雌雄において頻りに認められた。また、同群雌雄でコレステロールの増加傾向が認められた。この他に見られた変化は一時的な変化であったことから、偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

尿検査：投与開始前、投与13、26、50/51、60(対照群、最高投与群のみ)、78及び104週に全動物を対象として一夜絶食及び5時間の絶水条件下で16時間にわたって尿を採取し、以下の項目について検査した。

比重、pH、蛋白、還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウビリノーゲン、ヘモグロビン、沈渣の鏡検、ナトリウム、カリウム、潜血

検体投与による影響は認められなかった。

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

糞便検査 ; 投与開始前、投与13、26、50/51、78及び104週に全動物を対象として3日にわたって採取し、以下の項目について検査した。

潜血

検体投与による影響は認められなかった。

骨髓検査 ; 途中殺群も含め全動物を対象に、剖検の前日に胸骨穿刺により採取し、塗抹標本作製した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 全動物を対象に、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、精巣/卵巣、脾臓、心臓、前立腺/子宮

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	135	600/1000*	30	135	600/1000*
検査動物数	5	5	5	5	5	5
最終体重	93	86	96	101	93	105
肝臓	絶対					130↑##
	相対		142↑##			
前立腺	絶対		47↓##	-	-	-

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01、 ↑ ↓ : p<0.001

Williams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とした場合の値を表したもの。

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

600/1000ppm投与群雄で肝臓の相対重量の有意な増加及び前立腺の絶対重量の低下、同群雌で肝臓の絶対重量の増加が認められた。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、以下項目について検査した。

脳、下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、精巣/卵巣、脾臓、心臓、前立腺/子宮

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 投与13週に剖検した動物を除いた全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本作製し鏡検した。

動脈(腹大動脈及び大動脈弓)、気管、心臓(心房及び心室)、肺、胸腺、リンパ節(頸部及び腸間膜)、肝臓、胆嚢、脾臓、脾臓、腎臓、膀胱、子宮(頸、両角及び膣)、前立腺、精巣、卵巣、甲状腺、副腎、唾液腺(下顎)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸(上行部及び下行部)、皮膚、骨格筋(大腿二頭筋)、乳腺、舌、眼及び視神経、脳(大脳皮質、視床核、中脳、髄質及び小脳)、下垂体、坐骨神経、胸骨、脊髄(頸部、胸部及び腰部)

主な所見を次表に示す。

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

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	30	135	600/1000*	0	30	135	600/1000*
検査動物数		4	4	4	5	5	5	4	5
肝臓	小葉中心性肝細胞 の細胞質粗造/腫脹	1	0	2	5	0	1	2	5 [↑]
	肝炎 ^注	0	0	2	4 [↑]	0	0	0	5 [↑]
前立 腺	萎縮又は発育不全 ^注	0	0	0	4 [↑]	-	-	-	-

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、 ↑ ↓: p<0.01、 ↑↓: p<0.001

*600 ppm 投与57週まで / 1000 ppm 投与57週以降

注: 報告書から申請者が集計した。

投与に関連した所見として600/1000ppm投与群雌雄の全動物に小葉中心性肝細胞の細胞質粗造/腫脹が認められ、同群雌雄で肝炎の有意な増加が認められた。また、135ppm投与群雄では4匹中3匹において上記所見が各々2例認められ、1匹においては600/1000ppm投与群と同様に両所見が共に認められたことから、投与の影響と考えられた。

他に600/1000ppm投与群雄では前立腺の萎縮又は発育不全が認められた。

その他に投与に関連した変化は認められなかった。

以上、本剤の収を用いた2年間反復経口投与毒性試験において、600/1000ppm群では血液学的検査で血小板の増加、血液生化学的検査でグルコース及びアルカリホスファターゼの増加及びコレステロールの増加傾向が認められた。臓器重量では肝臓の絶対重量(雌)及び相対重量(雄)の増加及び前立腺の絶対重量(雄)の減少が認められた。病理組織学的検査では肝臓の細胞質の粗造及び腫脹並びに肝炎が認められ、雄では前立腺の萎縮又は発育不全が認められた。

135ppm群では、病理組織学的検査で雄1匹に600/1000ppm群と同様の肝炎を伴う肝臓の細胞質の粗造及び腫脹が認められた。雌で毒性変化は認められなかった。

30ppm群では、毒性変化は認められなかった。

従って、無毒性量は雄で30ppm(0.94mg/kg/日)、雌で135ppm(4.07mg/kg/日)であると判断した。

申請者注: 報告書では雌雄合わせた無毒性量として30ppm(0.92mg/kg/日)としているが、無毒性量を雌雄別に記載した。

② ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 22)

試験機関 :

報告書作成年 :

検体純度 :

供試動物 : SDラット、開始時6週齢、体重:雄170-243g 雌128-204g、
最終屠殺群(発がん群):1群雌雄各60匹(対照群は雌雄各120匹)
13週屠殺群:1群雌雄各10匹(対照群、最高投与群のみ)
52週屠殺群(慢性毒性群):1群雌雄各20匹

投与期間 : 最終屠殺群:雄115週間(1978年12月14日から)
雌111週間(1978年12月14日から)

投与方法 : コーン油に溶解させた検体を0、37.5、150及び625ppmの濃度で飼料に混入し、111/115
週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠; 予備試験として先に実施した強制経口投与による13週間反復経口投与毒性試験結果に基づき、投与量を設定した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態は毎日、ただし、投与4週以降はそれまで毒性徴候が見られない動物は1週間に1回観察した。死亡及び瀕死は1日2回観察した。また、触診による腫瘤検査を投与26週以降、一般状態の観察時に実施し、腫瘤の大きさは2週間ごとに記録した。

投与期間中の生存率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)			生存率(%)			
			0	37.5	150	625
52週屠殺群	52週	雄	95	95	100	95
		雌	100	95	100	85
最終屠殺群	52週	雄	97	93	97	97
		雌	99	98	98	95
	104週	雄	50	50	53	53
		雌	37	48	48	60
	111/115週*	雄	29	25	28	32
		雌	23	35	37	48

*雄は115週、雌は111週。雌雄各々いずれかの群の生存率が約20%となった時点で終了させた。

投与20、21週及び66、67週に全群において唾液腺・涙腺炎の徴候が認められたが、それぞれ回復した。一般状態に検体投与による影響は認められなかった。

死亡に検体投与による影響は認められなかった。

触知可能な腫瘤は全群の雌雄に認められたが、用量相関性は見られず検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前(-1週)、投与開始時(0週)その後投与期間中毎週1回、全生存動物について測定した。

主要期間における体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	37.5	150	625	37.5	150	625
0-26週	100	97	94↓	101	100	89↓
0-52週	100	96	91↓	101	99	81↓
0-78週	101	95	89↓	105	99	84↓
0-104週	103	96	89↓	118↑	94	90↓
0-111/115週*	103	95	91	120↑	107	97

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑ ↓: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*雄は115週、雌は111週

625ppm群雌雄で体重増加量の統計学的有意な減少が認められた。また150ppm群雄で統計学的に有意な差ではなかったが、体重増加量の軽微な減少傾向が認められた*。その他に検体投与の影響は認められなかった。

*申請者注：150ppm群雄で認められた減少は極わずかであり、統計学的有意差が認められないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量；投与開始前(-1週)、投与期間中は毎週1回測定した。

主要期間における摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	37.5	150	625	37.5	150	625
1-26週	99	97↓	95↓	98	96↓	96↓
1-52週	99	97↓	94↓	98	97↓	95↓
1-78週	101	97	95↓	100	98	94↓
1-104週	101	97	95↓	101	96	93↓
1-111/115週*	99	95↓	94↓	104	98	95↓

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑ ↓: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*雄は115週、雌は111週

150及び625ppm群雌雄で摂餌量の有意な減少が認められた。

37.5ppm群雌雄では検体投与の影響は認められなかった。

食餌効率；投与開始から24週までの4週間の体重及び摂餌量から算出した。

1から24週における食餌効率を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	37.5	150	625	37.5	150	625
1-24週	99	100	101	99	98	110

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

食餌効率は単位増体重当りの摂餌量として算出した。

625ppm群雌で食餌効率が低下した。*

*申請者注：625ppm群雌で認められた低下はわずかであり、統計学的有意差が認められないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

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

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量 (mg/kg/日) を算出した。

投与量 (ppm)		37.5	150	625
1-111/115週*	雄	1.3	5.1	21.5
	雌	1.6	6.4	28.1

*雄は115週、雌は111週

飲水量；投与期間中は毎日観察した。

検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；最終屠殺群について対照群及び625ppm群の雌雄各50匹、52週屠殺群について対照群及び625ppm群雌雄の全動物を対象に投与開始時、投与6、13、26、51、78及び104週に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；最終屠殺群については投与6、13、26、52、77/78及び104週に対照群及び625ppm群雌雄各10匹、52週屠殺群については投与52週に対照群及び625ppm群の雌雄各10匹を対象として、一夜絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。なお、投与13週に最終屠殺群の対照群及び150ppm群の雌雄各10匹、投与26週に最終屠殺群の150ppm群雌雄各10匹、投与52週に最終屠殺群及び52週屠殺群の150ppm群雌雄各10匹、77/78及び104週に最終屠殺群の150ppm群雌雄各10匹を追加して検査した。また投与7/8週に最終屠殺群の全群の雄各10匹を対象として絶食をさせずに採血し、トロンボテスト時間について検査した。

血球容積(PCV)*、ヘモグロビン*、赤血球数*、平均赤血球血色素濃度(MCHC)*、平均赤血球容積(MCV)*、白血球数、白血球百分率(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数*、トロンボテスト

* 追加分の投与13週動物の検査項目を示す。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		37.5	150	625	37.5	150	625
PCV	52週	-	94↓	96↓	-	-	-
ヘモグロビン	6週	-	-	-	-	-	92↓
	13週	-	-	94↓	-	-	95↓
	26週	-	-	95↓	-	-	-
	途中52週	-	-	96↓	-	-	-
赤血球数	52週	-	109↑	-	-	-	-
	途中52週	-	-	-	-	-	104↑
MCHC	6週	-	-	-	-	-	97↓
	13週	-	-	-	-	-	97↓
	26週	-	-	97↓	-	-	-
	52週	-	107↑	-	-	-	-
	77/78週	-	103↑	-	-	-	-
MCV	104週	-	-	-	-	-	107↑
	13週	-	-	-	-	-	97↓
	52週	-	86↓	94↓	-	-	-
	途中52週	-	-	-	-	-	96↓
トロンボテスト	104週	-	-	-	-	93↓	89↓
	6週	-	-	145↑	-	-	-
白血球数	7/8週	-	-	138↑	-	-	-
	77/78週	-	-	-	-	-	70↓

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

好中球	77/78週	-			-		62↓
	104週	-			-		47↓ ^a
リンパ球	77/78週	-			-		78↓
血小板	77/78週	-		127↑	-		

Student-t検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。
 - は測定せず。

a は分散が不安定なため対数変換後に検定した。

統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも投与期間中に継続した変化は認められず、また差も軽微であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査；最終屠殺群については投与6、13及び26週に対照群及び625ppm群の雌雄各10匹、投与52週に対照群、150及び625ppm群の雌雄各10匹、投与77/78及び104週に全群の雌雄各10匹を対象として、52週屠殺群については投与52週に対照群、150及び625ppm群の雌雄各10匹を対象として一夜絶食後、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。また、最終屠殺群について投与13週に対照群(上記とは別の動物)及び150ppm群の雌雄各10匹、投与56週に全群の雌雄各10匹を対象として追加の検査を実施した。

窒素、グルコース、アルカリホスファターゼ^① (ALP (SAP))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ^② (AST)*^{2,3}、アラニンアミノトランスフェラーゼ^③ (ALT)*^{3,4}、総蛋白^{1,2,4}、蛋白電気泳動(アルブミン、α1、α2、β、γ-グロブリン)²、アルブミン/グロブリン比(A/G比)²、ナトリウム³、カリウム、カルシウム^{1,2}、無機リン、塩素³、総コレステロール²、クレアチニン^{1,2}、ビリルビン

- 1 追加分の投与13週動物雄の検査項目を示す。
- 2 追加分の投与13週動物雌の検査項目を示す。
- 3 追加分の投与56週動物雄の検査項目を示す。
- 4 追加分の投与56週動物雌の検査項目を示す。

*申請者注：報告書にはグルタミン酸キチン酸トランスアミナーゼ^① (GOT)及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ^② (GPT)と記載されているが、本抄録ではそれぞれAST及びALTとして扱う。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		37.5	150	625	37.5	150	625
グルコース	26週	-	-	90↓			
	104週				87↓		
総蛋白	13週	-	-	103↑	-	-	
	追加13週	-		-	-	104↑	-
	52週	-			-	105↑	105↑
	途中52週	-	97↓		-		
	56週						104↑
アルブミン	途中52週	-	89↓	92↓	-		
	77/78週		91↓	91↓			107↑
	104週		119↑	126↑			118↑
α1	77/78週		114↑				
	104週		82↓	82↓			
α2	13週	-	-	120↑	-	-	
	104週			75↓	86↓		

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。

β	追加13週	-	-	-	-	108 ↑	-
	途中52週	-			-	117 ↑	117 ↑
	77/78週	86 ↓					
γ	52週	-		71 ↓	-		
	104週		86 ↓	71 ↓			
A/G比	途中52週	-	82 ↓	85 ↓	-		
	104週		136 ↑	144 ↑			132 ↑
ALP	途中52週	-		72 ↓	-		
	77/78週	129 ↑					
AST	13週	-	-		-	-	135 ↑
	52週	-	69 ↓		-		
	途中52週	-			-	129 ↑	
	56週		70 ↓				
	77/78週		72 ↓			74 ↓	
	104週		68 ↓				125 ↑
ALT	52週	-	68 ↓	74 ↓	-		68 ↓
	途中52週	-			-		79 ↓
	56週		56 ↓	67 ↓			
	104週	77 ↓	71 ↓	74 ↓			
ナトリウム	13週	-	-	99 ↓	-	-	
	26週	-	-		-	-	101 ↑
	52週	-	99 ↓	98 ↓			
	途中52週	-			-	97 ↓	
	77/78週	97 ↓	99 ↓	99 ↓	97 ↓	98 ↓	
	104週				99 ↓	97 ↓	
カリウム	6週	-	-		-	-	94 ↓
	26週	-	-	106 ↑	-	-	
	52週	-			-		110 ↑
	途中52週	-			-		108 ↑
	77/78週	112 ↑		109 ↑			
	104週			109 ↑			
カルシウム	6週	-	-	96 ↓	-	-	
	13週	-	-	102 ↑	-	-	104 ↑
	52週	-	96 ↓		-		
	途中52週	-	98 ↓		-		
	77/78週			96 ↓			
塩素	6週	-	-	98 ↓	-	-	
	26週	-	-		-	-	102 ↑
	52週	-	96 ↓	98 ↓	-		103 ↑
	途中52週	-			-		102 ↑
	104週						104 ↑
リン	6週	-	-		-	-	93 ↓
	52週	-	88 ↓		-		
	77/78週		111 ↑				
	104週						111 ↑
コレステロール	13週	-	-		-	-	130 ↑
	104週				148 ↑		

クレアチニン	13週	-	-	60↓	-	-	-
	追加13週	-	100↓	-	-	-	-
	104週			71↓			

Student-t検定 ↑↓: p<0.05、⇕↓: p<0.01、↑↓: p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。
 - は測定せず。

625ppm群雌の投与13及び104週にASTの増加が認められたが、その他の週及び同群の雄では認められなかったことから偶発的なものと考えられた。625ppm群雌雄及び150ppm群雌で総蛋白の増加が認められたが、同時期に実施したA/G比に変化は認められなかったため毒性学的意義はないと考えられた。また、625ppm群雌雄及び150ppm群雄でALTの低下が認められたが、投与に関連した変化ではないと考えられた。

またその他に統計学的有意差が認められた変化も、用量相関性が見られず、継続性も無かったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

尿検査 ; 最終屠殺群については投与7、13、26、52、78及び104週に対照群及び625ppm群の雌雄各10匹を対象として、52週屠殺群については投与52週に対照群及び625ppm群の雌雄各10匹を対象として、一夜絶食絶水条件下で約17.5時間の尿を採取し、以下の項目について検査した。なお、投与52週には最終屠殺群及び52週屠殺群、投与78及び104週には最終屠殺群の150ppm群の雌雄各10匹を追加して検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウベリナーゲン、ヘモグロビン、沈渣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
pH	7週	[6.9]	-	-	6.7↓	[6.6]	-	-	6.4↓
	78週		-			[7.2]	-	6.4↓	[6.9]

Student-t検定 ↑↓: p<0.05、⇕↓: p<0.01、↑↓: p<0.001
 実測値。 []内は参考値

pHの変動が認められたが、軽微であり、継続した変化ではなかったことから投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量 ; 52週屠殺群及び最終屠殺群の全動物を対象として、以下の臓器重量(絶対)を測定し、体重比(相対)及び最終体重による調整値(補正)を算出した。また、投与13週屠殺群の動物を対象として肝臓の重量測定を実施した。

副腎、肝臓、脾臓、脳、卵巣、精巣、心臓、下垂体、甲状腺、腎臓、前立腺及び精囊

13週屠殺における体重及び肝重量を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		0	625	0	625
最終体重 (g)		514	494(96)	282	291(103)
肝臓	絶対	21.3	22.3(105)	11.1	12.8(115)
	補正	20.8	22.8(110)	11.2	12.7(113)↑***
	相対	4.2	4.5(107)	4.0	4.4(110)↑

Student-t検定 ↑↓: p<0.05、⇕↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

Williams検定 *: p<0.05、 **: p<0.01、 ***: p<0.001

(): 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

625ppm群雌の肝臓補正及び相対重量で有意な増加が認められた。

52週屠殺において対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		37.5	150	625	37.5	150	625
最終体重		93	95	89	101	104	90
脳	補正			105 ↑	106 ↑		
	相対			111 ↑			108 ↑
肝臓	補正	108 ↑		117 ↑**			109 ↑**
	相対	109 ↑		116 ↑			106 ↑
腎臓	相対			110 ↑			
下垂体	補正						82 ↓*
卵巣	相対	-	-	-			115 ↑

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑ ↓: p<0.001

Williams検定 *: p<0.05、 **: p<0.01、 ***: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

625ppm群雌雄で肝臓の相対及び補正重量の増加が認められた。37.5ppm群雄でも肝臓の相対及び補正重量増加が認められたが、同群雌及び150ppm群雌雄で認められていないことから偶発的なものであると考えられた。

その他統計学的有意差の認められた変化は、軽微なものであり投与による影響ではないと考えられた。

最終屠殺において対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		37.5	150	625	37.5	150	625
最終体重		103	95	95	117	107	100
脳	絶対			97 ↓*			
	相対				85 ↓		
肝臓	補正				117 ↑		114 ↑*
腎臓	補正				113 ↑		
下垂体	補正				114 ↑		
脾臓	補正		118 ↑				
	相対		114 ↑				
精巣	絶対		85 ↓		-	-	-

Student-t検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑ ↓: p<0.001

Williams検定 *: p<0.05、 **: p<0.01、 ***: p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

統計学的有意差の認められた変化が散見されたが、用量相関性が認められず、差も僅かであったことから、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；52週屠殺及び最終屠殺群について全動物を対象に、以下項目について検査した。また、13週屠殺群については全動物を対象に腎臓及び肝臓を検査した。

全表在組織、泌尿器及び尾、両耳介、眼及び外耳道、外鼻孔、口腔、舌、脳、下垂体、頭蓋神経、リンパ節、乳腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、膀胱、胃、盲腸、十二指腸、空腸、回腸、結腸、食道、肺、肝臓、腎臓、生殖腺、副腎、子宮、副生殖器、腫瘍と考えられる病変部位

13週屠殺群では検体投与の影響は認められなかった。

52週屠殺群で認められた主な所見を次表に示す。

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

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数		19	19	20	19	20	19	20	17
肝臓	腫大*	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫脹*	0	0	1	4	0	0	3	1

表中の数値は発現動物数を示す。

* 報告書中の「enlarged」を腫大、「swollen」を腫脹とした。

投与に関連した変化として、150及び625ppm群雌雄で肝臓の腫大あるいは腫脹が認められた。

その他に、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

最終屠殺群で認められた主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
死亡*		88	46	45	43	93	41	40	35
所見 \ 検査動物数									
肝臓	腫大	12	1	4	9	5	2	1	4
	腫脹	14	9	9	4	36	18	15	8
最終所見 \ 検査動物数		33	15	15	18	27	20	20	28
肝臓	腫大	0	0	0	2	0	0	0	0
	腫脹	0	0	1	4	6	8	5	4

表中の数値は発現動物数を示す。

* 52週屠殺群死亡動物を含む。

投与に関連した変化として、625ppm群雄で肝臓の腫大あるいは腫脹の発現頻度の増加が認められた。

その他認められた所見は、用量との相関性がなく、差も僅かであったことから、投与との関連は無いと考えられた。

病理組織学的検査;13週屠殺群、52週屠殺群及び最終屠殺群の全動物並びに死亡動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。

副腎、リウ節（頸部及び腸間膜）、皮膚、大動脈、脾臓、骨（大腿骨）、乳腺、脊髄、脳（髄質、小脳、視床及び皮質部）、結腸中部、胸骨（骨髄）、中耳、胃（腺胃及び前胃）、盲腸、鼻腔、眼、精巣、食道、卵巣、胸腺、膵臓、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓（房及び室）、下垂体、舌、回腸、前立腺、気管、空腸、唾液腺（顎下腺）、膀胱、腎臓*、子宮頸部、喉頭、坐骨神経、子宮、肝臓*、精囊、膻、肺、骨格筋（大腿二頭筋）

* 13週屠殺群の検査項目を示す。

[非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

標的臓器は肝臓と考えられた。

肝臓において小葉中心性空胞化が52週屠殺群及び全動物の全投与群の雌雄で統計学的に有意に増加したが、用量相関性は認められず、発生の増加は壊死を伴っていなかった。さらに52週以降は発生の増加が見られないことから総体的に毒性学的意義はないものと判断された。

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。

また、散在性空胞化が最終屠殺群雌の37.5及び150ppmで見られた有意な増加は、用量相関性が認められないことから偶発的なものと考えられた。さらに過形成が全投与群に認められたが、統計学的有意な増加はなかった。

その他認められた変化は、この週齢のラットに通常認められるもので、用量相関性が認められず、偶発的な変化であると考えられた。

[腫瘍性病変]

52週屠殺群及び最終屠殺群で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

前立腺腺癌が625ppm群雄に2匹認められたが、統計学的有意差は認められず、検体投与による影響では無いと考えられた。

その他に認められた腫瘍性変化の発現頻度及び種類は、SDラットに通常認められるもので、投与による影響は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
検査動物総数		140	80	80	80	140	80	80	80	
合計	腫瘍数	良性	176	78	77	58	221	111	109	83
		悪性	37	20	24	24	34	14	14	18
	腫瘍総数	213	98	101	82	255	125	123	101	
腫瘍動物総数		106 (75.7)	46 (57.5)	52 (65.0)	49 (61.3)	121 (86.4)	58↓ (72.5)	59↓ (73.8)	57↓ (71.3)	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.001 (腫瘍動物数について申請者実施)
()内の数値は検査動物総数に対する腫瘍発動物数の比率(%)を示す。

本剤のラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験において、625ppm群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。150ppm群雌雄においても摂餌量の低下が認められた。また、肝臓の腫大あるいは腫脹が150及び625ppm群で認められた。

一方37.5ppm群では投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに37.5ppm(雄1.3 mg/kg/日、雌1.6 mg/kg/日)と考えられた。

また、発がん性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。

表1-1 非腫瘍性病変（13週屠殺）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数		10	-	-	10	10	-	-	10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	-	-	1	0	-	-	2
	小葉中心性脂肪滴	1	-	-	0	0	-	-	0
	散在性炎症細胞	1	-	-	2	1	-	-	1
	門脈周囲性グリコーゲン減少	0	-	-	1	1	-	-	2
	中間帯脂肪滴	0	-	-	2	0	-	-	0
	門脈周辺性脂肪滴	0	-	-	3	0	-	-	3
	散在性肝細胞壊死	0	-	-	1	3	-	-	3

Fisher検定

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

表1-2 非腫瘍性病変（52週屠殺）

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
所見 \ 検査動物数		19	19	20	19	20	19	20	17	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	13↑	
	門脈周囲性グリコーゲン減少	7	7	19↑	9	17	9↓	18	9↓	
	小葉中心性空胞化	10	19↑	20↑	17↑	10	15	18↑	14↑	
	胆管線維症	10	8	6	2↓	4	4	4	4	
副腎	皮質空胞化	1	4	2	1	4	3	1	1	
	血液充満	0	0	0	0	2	3	3	0	
心臓	線維症	左心室	8	3	7	5	2	2	1	2
		右心室	2	1	3	0	0	0	0	0
		両側	2	2	2	2	0	0	0	0
腎臓	慢性腎症	7	1↓	2↓	4	9	6	4	6	
	腎盂炎	0	0	0	0	0	0	2	0	
	水腎症	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	管のう胞状拡張	0	0	0	0	3	3	1	4	
脾臓	小葉萎縮	0	2	3	0	3	3	0	3	
下垂体	過形成巣	0	1	0	0	1	0	1	0	
精巣	精細管萎縮	3	0	1	0	-	-	-	-	
甲状腺	傍濾胞細胞明瞭	0	0	0	1	0	0	0	1	
子宮	ホーリーブ	-	-	-	-	0	0	1	0	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

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 非腫瘍性病変（最終屠殺群死亡・切迫殺動物）

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
所見 \ 検査動物数		88	46	45	43	93	41	40	35	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	0	1	1	1	0	
	小葉中心性空胞化	8	5	10↑	8	4	6↑	2	3	
	周辺性空胞化	22	14	7	15	46	22	21	14	
	散在性空胞化	10	8	6	7	23	6	9	9	
	過形成	13	7	7	10	19	3↓	8	10	
	胆管線維症	49	30	24	17	32	15	11	5↓	
副腎	皮質空胞化	1	3	3	0	1	1	1	2	
	血液充満	3	0	0	0	14	5	5	4	
	髓質過形成	7	9↑	9↑	2	5	1	2	2	
心臓	線維症	左心室	32	23	22	14	20	9	9	5
		右心室	0	1	1	1	0	0	0	0
		両側	16	2↓	3	5	2	0	1	1
腎臓	慢性腎症	53	32	35↑	24	37	14	20	12	
	腎盂炎	1	3	0	0	0	0	0	0	
	水腎症	0	1	0	2	0	2	1	1	
乳腺	管のう胞状拡張	7	4	4	2	48	16	16	11↓	
	過形成	0	0	0	0	2	2	2	2	
脾臓	小葉萎縮	13	12	6	10	10	7	5	7	
下垂体	過形成病巣	5	3	4	3	8	2	4	3	
骨格筋	ヒアルン線維症	17	5	7	8	11	6	3	5	
	線維萎縮	20	6	9	8	0	0	0	0	
精巣	精細管萎縮	14	9	13	7	-	-	-	-	
甲状腺	傍濾胞細胞	7	4	1	1	12	5	4	2	
子宮	ポリープ	-	-	-	-	5	0	2	2	
眼	白内障	7	3	0	3	2	1	1	1	
卵巣	萎縮	-	-	-	-	4	4	1	0	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

表1-4 非腫瘍性病変（最終屠殺群計画屠殺動物）

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
所見 \ 検査動物数		33	15	15	18	27	20	20	28	
肝臓	小葉中心性空胞化	4	2	3	2	0	0	0	0	
	周辺性空胞化	5	0	2	4	1	2	7	16↑	
	散在性空胞化	7	5	9↑	6	2	7↑	6↑	10↑	
	過形成	10	0	2	5	15	7	5↓	11	
	散在性脂肪滴	21	14↑	7	13	9	8	9	14	
	周辺性脂肪滴	9	1	7	3	18	12	10	12	
	胆管線維症	17	6	10	10	7	4	2	3	
副腎	血液充満	0	1	0	1	3	4	4	7	
	髓質過形成	6	3	2	3	1	1	0	1	
心臓	線維症	左心室	16	9	6	6	7	6	5	7
		右心室	1	1	0	2	0	1	0	0
		両側	2	0	4	3	1	0	0	0
腎臓	慢性腎症	30	14	12	15	15	18↑	10	14	
	水腎症	0	0	0	1	0	0	1	0	
乳腺	管のう胞状拡張	3	4	1	2	9	10	6	10	
	過形成	0	0	0	0	1	0	1	0	
脾臓	小葉萎縮	8	5	2	3	10	3	7	8	
下垂体	過形成病巣	5	2	3	1	5	4	3	5	
骨格筋	ヒアルン線維症	7	6	4	0	1	1	2	3	
	線維萎縮	16	5	11	8	3	2	1	0	
精巣	精細管萎縮	4	2	6↑	2	-	-	-	-	
甲状腺	傍濾胞細胞	6	3	2	1	4	0	3	6	
子宮	ポリプ°	-	-	-	-	3	1	1	3	
眼	白内障	1	2	1	0	0	0	0	0	
卵巣	萎縮	-	-	-	-	1	0	2	0	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

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1-5 非腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
所見 \ 検査動物数		140	80	80	80	140	80	80	80	
肝臓	検査動物数	150	80	80	90	150	80	80	90	
	小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	1	1	1	1	15↑	
	小葉中心性空胞化	23	26⇕	33↑	27⇕	14	21↑	20⇕	17↑	
	小葉中心性脂肪滴	1	0	0	0	0	0	0	0	
	周辺性空胞化	27	14	9	24	47	24	28	33	
	散在性空胞化	17	13	15	14	25	13	15	19	
	過形成	23	7	9	15	34	10↓	13	21	
	散在性脂肪滴	21	14	7	13	9	8	9	14⇕	
	周辺性脂肪滴	9	1	7	3	18	12	10	12	
	門脈周囲性グロウゲン減少	7	7	19	10	18	9	18	11	
	散在性肝細胞壊死	0	0	0	1	3	0	0	3	
	散在性炎症細胞	1	0	0	2	1	0	0	1	
	胆管線維症	76	44	40	29⇓	43	23	17	12⇓	
副腎	皮質空胞化	2	7	5	1	5	4	2	3	
	血液充満	3	1	0	1	19	12	12	11	
	髓質過形成	13	12	11	5	6	2	2	3	
心臓	線維症	左心室	56	35	35	25	29	17	15	14
		右心室	3	3	4	3	0	1	0	0
		両側	20	4↓	9	10	3	0	1	1
腎臓	慢性腎症	90	47	49	43↓	61	20⇓	34	32	
	水腎症	1	1	0	3	0	2	2	1	
	腎盂炎	1	3	0	0	0	0	2	0	
乳腺	管のう胞状拡張	10	8	5	4	60	29	23	25	
	過形成	0	0	0	0	3	2	3	2	
脾臓	小葉萎縮	21	19↑	11	13	23	13	12	18	
下垂体	過形成病巣	10	6	7	4	14	6	8	8	
骨格筋	ヒアルン線維症	22	11	11	8	12	7	5	8	
	線維萎縮	36	11↓	20	16	3	2	1	0	
精巣	精細管萎縮	21	11	20↑	9	-	-	-	-	
甲状腺	傍濾胞細胞	13	7	3	3	16	5	7	9	
子宮	ポリープ	-	-	-	-	8	1	4	5	
眼	白内障	8	5	1	3	2	1	1	1	
卵巣	萎縮	-	-	-	-	5	4	3	0	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、⇕⇓: p<0.01、⇕⇓↓: p<0.001

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

表2-1 腫瘍性病変（52週屠殺動物）

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数			19	19	20	19	20	19	20	17
副腎	B	皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2
	B	褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	B	線維腺腫	0	0	0	0	5	0	2	1
腫瘍塊	M	血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	B	腺腫	1	0	1	0	1	2	0	0
副甲状腺	B	腺腫	3	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	B	腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher検定

B：良性腫瘍

M：悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変（最終屠殺群死亡・切迫殺動物）

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数			88	46	45	43	93	41	40	35
副腎	B	皮質腺腫	2	1	0	0	1	1	0	0
	M	皮質腺癌	0	0	0	0	2	0	0	0
	B	髓質褐色細胞腫	0	1	1	0	2	0	1	0
肝臓	B	腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
硬口蓋	B	乳頭腫	0	1	1	0	0	0	1	0
腎臓	B	腺腫	0	0	0	0	2	0	0	0
	M	肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	B	リンパ 網内系	1	0	0	0	0	0	0	0
	B	血管腫	1	0	1	1	1	0	0	0
	M	血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	B	線維腺腫	5	2	3	1	68	29	32	20
	B	腺腫	1	0	0	1	9	6	7	1
	M	腺癌	0	0	0	0	7	1	2	1
腫瘍塊	M	脳 神経膠腫	4	1	1	1	0	0	1	0
	B	脳 髄膜腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	眼窩上皮悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	M	眼窩周囲未分化上皮悪性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	回腸粘膜上皮悪性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	膵臓未分化上皮悪性腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	B	血管腫	2	0	0	0	0	0	0	0
	M	血管肉腫	0	0	1	0	0	1	0	0
	B	平滑筋腫（腸）	0	0	0	0	0	0	1	1
	M	リンパ 球性白血病	3	0	0	0	1	0	0	2
	M	単球性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	骨髄性白血病	0	1	0	0	0	0	0	1
	B	脂肪腫	16	5	8	0	1	0	0	1
	B	肺腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	M	間葉性腫瘍	1	0	0	1	1	0	0	0
	M	中皮腫	1	2	0	0	0	0	0	0
	M	歯性腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	線維肉腫	13	11	9	9	7	1	2	1
	M	粘液肉腫	2	1	3	1	0	1	0	0
	M	骨肉腫	2	0	0	1	0	0	0	0
	M	組織球性肉腫	2	1	2	2	2	3	0	2
	M	細網肉腫	0	0	1	0	0	1	0	1
卵巣	B	顆粒膜・莢膜細胞	-	-	-	-	1	0	0	0
膵臓	B	島細胞腺腫	17	3↓	7	1	2	1	2	0
	M	外分泌腺癌	1	1	0	0	0	0	0	0

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、⇕↓: p<0.01、⇕↓: p<0.001

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変（最終屠殺群死亡・切迫殺動物）-続き-

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数			88	46	45	43	93	41	40	35
下垂体	B	腺腫	35	19	16	15	67	28	28	16↓
前立腺	M	腺癌	0	0	0	2	-	-	-	-
唾液腺	M	間葉腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	M	基底細胞癌	1	0	0	0	0	1	0	0
	B	毛包上皮腫	2	0	0	0	0	0	0	0
	B	線維腫	5	4	7	2	5	1	0	0
	B	角化棘細胞腫	8	3	0	0	1	0	0	0
	B	乳頭腫	2	2	1	1	0	0	0	0
	B	脂腺腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	M	扁平上皮細胞癌	0	0	0	0	1	2	1	1
舌	B	角化棘細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	B	間細胞腫	7	1	0	2	-	-	-	-
胸腺	M	腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	B	傍濾胞細胞腺腫	2	2	1	1	3	0	1	0
	M	傍濾胞細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	0	0
	B	濾胞上皮細胞腺腫	0	1	0	0	1	0	0	0
	M	濾胞上皮細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
副甲状腺	B	腺腫	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮	B	腺腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	M	腺癌	-	-	-	-	1	0	0	0
	M	扁平上皮細胞癌	-	-	-	-	0	0	0	1
	M	頸部間葉腫瘍	-	-	-	-	0	0	1	0
	M	腔間葉腫瘍	-	-	-	-	0	1	0	0
外耳道皮脂腺	B	腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変（最終屠殺群計画殺動物）

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数			33	15	15	18	27	20	20	28
副腎	B	皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	M	皮質腺癌	0	0	0	0	1	0	0	1
	B	髓質褐色細胞腫	5	2	0	1	0	0	0	0
乳腺	B	線維腺腫	2	0	0	3	19	13	12	17
	B	腺腫	0	0	0	0	1	6↑	1	0
	M	腺癌	0	0	0	0	4	1	4	0
腫瘍塊	M	脳 神経膠腫	1	0	0	1	1	0	0	0
	M	胆管上皮悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	M	肝上皮性腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	血管内皮種(肝臓)	0	0	0	0	0	0	1	0
	M	骨髄性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
	B	脂肪腫	5	2	2	4	3	3	2	1
	M	線維肉腫	3	3	5↑	1	4	0	3	2
	M	粘液肉腫	0	1	1	0	0	0	0	1
	M	骨肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	M	組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
卵巢	B	顆粒膜・莢膜細胞	-	-	-	-	0	0	1	1
膵臓	B	島細胞腺腫	7	2	3	6	1	3	0	1
下垂体	B	腺腫	14	4	5	6	16	11	12	11
皮膚	M	基底細胞癌	0	0	0	1	1	0	0	2
	B	毛包上皮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B	線維腫	7	4	2	3	0	0	1	2
	B	角化棘細胞腫	2	1	1	3	0	0	0	0
	B	乳頭状棘細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	B	皮脂腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	B	前胃乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	1
精巣	B	間細胞腫	2	0	1	0	-	-	-	-
甲状腺	B	傍濾胞細胞腺腫	1	1	2	0	0	2	0	2
	B	濾胞上皮細胞腺腫	0	1	0	0	0	0	0	1
副甲状腺	B	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
外耳道皮脂腺	B	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

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

表2-4 腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	37.5	150	625	0	37.5	150	625	
所見 \ 検査動物数		140	80	80	80	140	80	80	80	
副腎	B	皮質腺腫	2	1	0	0	1	1	0	3
	M	皮質腺癌	0	0	0	0	3	0	0	1
	B	褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	B	髓質褐色細胞腫	5	3	1	1	2	0	1	0
肝臓	B	腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
硬口蓋	B	乳頭腫	0	1	1	0	0	0	1	0
腎臓	B	腺腫	0	0	0	0	2	0	0	0
	M	肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	B	リンパ網内系腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	B	血管腫	1	0	1	1	1	0	0	0
	M	血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	B	線維腺腫	7	2	3	4	92	42 ↓	46	38 ↓
	B	腺腫	1	0	0	1	10	12 ↑	8	1 ↓
	M	腺癌	0	0	0	0	11	2	6	1 ↓
腫瘍塊	M	脳神経膠腫	5	1	1	2	1	0	1	0
	B	脳髄膜腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	胆管上皮悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	M	眼窩上皮悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	M	眼窩周囲未分化上皮悪性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	回腸粘膜上皮悪性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	膵臓未分化上皮悪性腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	肝上皮性腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0
	B	血管腫	2	0	0	0	0	0	0	0
	M	血管肉腫	0	0	2	0	0	1	0	0
	M	血管内皮種(肝臓)	0	0	0	0	0	0	1	0
	B	平滑筋腫(腸)	0	0	0	0	0	0	1	1
	M	リンパ球性白血病	3	0	0	0	1	0	0	2
	M	単球性白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	骨髄性白血病	0	1	0	1	0	0	0	1
	B	脂肪腫	21	7	10	4 ↓	4	3	2	2
	B	肺腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	M	間葉性腫瘍	1	0	0	1	1	0	0	0
	M	中皮腫	1	2	0	0	0	0	0	0
	M	菌性腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	M	線維肉腫	16	14	14	10	11	1 ↓	5	3
	M	粘液肉腫	2	2	4	1	0	1	0	1
	M	骨肉腫	2	0	0	1	0	1	0	0
	M	組織球性肉腫	2	1	2	2	3	3	0	2
	M	細網肉腫	0	0	1	0	0	1	0	1

Fisher検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2-4 腫瘍性病変（全動物）-続き-

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	37.5	150	625	0	37.5	150	625
所見 \ 検査動物数			140	80	80	80	140	80	80	80
卵巣	B	顆粒膜・莢膜細胞	-	-	-	-	1	0	1	1
膵臓	B	島細胞腺腫	24	5↓	10	7	3	4	2	1
	M	外分泌腺癌	1	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	B	腺腫	50	23	22	21	84	41	40	27↓
前立腺	M	腺癌	0	0	0	2	-	-	-	-
唾液腺	M	間葉腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	M	基底細胞癌	1	0	0	1	1	1	0	2
	B	毛包上皮腫	3	0	0	0	0	0	0	0
	B	線維腫	12	8	9	5	5	1	1	2
	B	角化棘細胞腫	10	4	1	3	1	0	0	0
	B	乳頭腫	2	2	1	1	0	0	0	0
	B	乳頭状棘細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	B	皮脂腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0
	M	扁平上皮細胞癌	0	0	0	0	1	2	1	1
胃	B	前胃乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	1
舌	B	角化棘細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	B	間細胞腫	9	1	1	2	-	-	-	-
胸腺	M	腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	B	傍濾胞細胞腺腫	3	3	3	1	3	2	1	2
	M	傍濾胞細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	0	0
	B	濾胞上皮細胞腺腫	0	2	0	0	1	0	0	1
	M	濾胞上皮細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
副甲状腺	B	腺腫	4	0	1	0	1	0	1	0
子宮	B	腺腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	M	腺癌	-	-	-	-	1	0	0	0
	M	扁平上皮細胞癌	-	-	-	-	0	0	0	1
	M	頸部間葉腫瘍	-	-	-	-	0	0	1	0
	M	膣間葉腫瘍	-	-	-	-	0	1	0	0
外耳道皮脂腺	B	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	M	腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.001

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍

③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 23)

試験機関 :
報告書作成年 :

検体純度 :
供試動物 : ICRマウス、6週齢、体重：雄16-32g 雌17-27g、
1群雌雄各52匹 (対照群は雌雄各104匹)
投与期間 : 雄106週間(1979年7月-1981年1月)
雌121週間(1979年7月-1981年2月)
投与方法 : コーン油に溶解した検体を0、78、325及び1300ppmの濃度となるように飼料に混入し、
雄106週間、雌121週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回
調製した。中間屠殺群は設けなかった。

投与量設定根拠；最高用量を最小毒性量、低用量を無毒性量となるように投与量を0、78、325
及び1300ppmに設定した。報告書に詳細な記述はない。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態の観察及び触診を投与開始から4週間は毎日、投与5週からは週1
回実施した。さらに死亡・瀕死については作業日の午前及び午後にも観察した。
試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	78	325	1300
死亡率 (%)	雄	48	50	75	52
	雌	70	73	60	71

投与に関連した死亡率の変化は認められなかった。

1300ppm群雌雄及び325ppm群雄で腹部膨満が認められ、多くの場合肝臓腫瘍による
ものであった。

体重変化；投与開始1週間前から毎週全生存動物を対象に測定した。

主要期間における体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	78	325	1300	78	325	1300
0-26週	104	102	92↓	100	92	82↓
0-52週	99	93	81↓	107	105	87↓
0-78週	104	95	79↓	107	105	90
0-104週	113	106	79↓	114	115	93
0-106/121週*	107	88	76↓	102	107	89

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、⇕ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*雄は106週、雌は121週

1300ppm群雄で一貫した体重増加抑制が認められた。1300ppm群雌では0-26週及び
0-52週で体重増加量の統計学的有意な減少が認められ、全体としても僅かな減少傾
向が認められた。その他の用量については統計学的有意差は認められず、投与によ
る影響はないと考えられた。

摂餌量 ; 投与開始前から毎週1回測定した。

全投与期間における摂餌量を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	78	325	1300	78	325	1300
0-106/121週*	105	112 [↑]	107 [↑]	107	105	100

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、[↑] ↓ : p<0.01、^{↑↓} : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*雄は106週、雌は121週

325ppm及び1300ppm群雄で統計学的有意な増加が認められたが、用量相関性がなかった[#]。

#申請者注: 325ppm及び1300ppm群雄で認められた変化は減少ではなく、増加性の変化であり、また変動率に大きな差が見られないことから投与による影響とは考えられなかった。

食餌効率 ; 投与開始前から投与24週まで4週間の体重及び摂餌量によって算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

全投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		78	325	1300
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.5	32.8	134.1
	雌	8.8	36.1	149.2

血液学的検査 ; 投与52週及び試験終了時に雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

血球容積(PCV)、ヘモグロビン、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、白血球百分率(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	78	325	1300	0	78	325	1300	
ヘモグロビン	最終					93 ↓	(95)	92 ↓*	
MCHC	最終					90 ↓↓	93 ↓↓	90 ↓↓**	
MCV	最終					105 ↑*	105 ↑*	107 ↑**	
白血球数	最終							45 ↑	
白血球百分率	好中球	52週				[0.1]	[0.3]	[0.3]	[0.5] ↑
	リンパ球	52週			140 ↑				
		最終					*53 ↓	*57 ↓	*43 ↓**
単球	最終	[0.14]	[0.05]	[0.22]	[0.02]				

Student-t検定 ↑ ↓ : p<0.05、[↑] ↓ : p<0.01、^{↑↓} : p<0.001

Williams検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

Wilcoxon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とした場合の値を表したもの。

※は対数変換後に統計処理したもの。 ()内の数値は比較のために算出。

[]内の数値は実測値(10³/cmm)

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。

投与52週の検査で325ppm群雄のリンパ球及び1300ppm群雌の好中球で統計学的に有意な変化が認められたが、リンパ球の変化については用量相関性がみられず、また好中球の変化については2匹の動物に見られた高値が影響したと考えられ、偶発的变化と考えられた。

最終屠殺前の検査では1300ppm群雌のヘムグロブリンの減少、MCHCの低下、リンパ球の減少に伴う白血球数の減少が認められた。

その他に、検体投与の影響はないと考えられた。[#]

#申請者注：投与群雌でMCVの増加が認められたが、赤血球数及びPCVに有意な変化が認められないことから毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。また、325ppm群雌ではMCHCの低下及びリンパ球数の減少、78ppm群雌ではヘムグロブリン及びMCHCの低下並びにリンパ球数の減少が認められたが、変動に用量との相関性(Williams検定)が見られないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量；試験終了時の剖検時に以下の臓器の重量(絶対)を測定し、最終体重による調整値(補正)を算出した。

脳、肝臓、心臓、精巣、腎臓、脾臓

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	78	325	1300	78	325	1300
最終体重	102	102	91↓	97	100	91
肝臓	絶対		(181)			(160)
	補正 [#]		138↑**			136↑**

Student-t検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001

Williams検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

対数変換、体重による補正後統計処理を実施した。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1300ppm群雌雄で肝臓の補正重量の統計学的に有意な増加及び絶対重量の増加傾向が認められた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の部位及び臓器を検査した。

外表組織、皮下組織、鼻孔、口腔前庭、舌、脳、下垂体、頭蓋神経、各リンパ節、胸腔、腹腔、内部臓器

統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
死亡	検査動物数	50	26	39	27	73	38	31	37
肝臓	腫瘍/腫大	15	8	23↑	24↑	3	6	5	22↑
最終	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
肝臓	腫瘍/腫大	20	12	8	20↑	3	3	7	13↑

Fisher検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001 (申請者実施)

表中の数値は発現動物数を示す。

死亡及び最終屠殺動物ともに投与量の増加に伴って肝臓の腫瘍/腫大の発現率の増加が認められた。

申請者注：死亡動物の325ppm群雄、死亡及び最終屠殺動物の1300ppm群雌雄で肝臓の腫瘍/腫大の統計学的有意な増加が認められた。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し、腎臓、肝臓及び肉眼的に観察された全ての病変部について鏡検した。

副腎、肝臓（中葉及び左葉）、精囊、大動脈、骨格筋（大腿二頭筋）、骨（大腿）、肺（全葉及び主気管支）、皮膚、脳（髄質、小脳、皮質）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、脊髄（頸部及び腰部）、盲腸、十二指腸、脾臓、眼、乳腺、胸骨（骨髄）、胆嚢、結腸、胃（腺胃及び前胃）、ハーダー腺、食道、頭部、卵巣、精巣、心臓、膀胱、胸腺、回腸、下垂体、甲状腺（含上皮小体）、空腸、前立腺、気管、腎臓、唾液腺（顎下腺）、膀胱、子宮（含頸部）、坐骨神経

〔非腫瘍性病変〕

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表1-1から1-3に示す。

1300ppm群雄の全動物で鉍質沈着の有意な増加が認められたが、増加はわずかであり、偶発的なものと考えられた。

その他一般的な所見として、多くの組織にマクロファージ沈着、肺に炎症性の肺胞大食細胞の凝集、肝臓に脂肪沈着を伴う肝細胞の空胞化、肝細胞壊死を伴う局限性炎症、脾臓に髄外造血、腎臓に糸球体腎炎、卵巣に卵胞嚢胞及び卵巣上体嚢の拡張、子宮に子宮内膜嚢胞性過形成、精巣に萎縮、包皮腺の管拡張及び膿瘍などが見られたが、検体投与との関連は認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2-1から2-3に示す。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	78	325	1300	0	78	325	1300	
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52	
合計	腫瘍数	良性	69	38	32	34	35	26	34	41
		悪性	39	16	34	40	59	41	23	30
	腫瘍総数		108	54	66	74	94	67	57	71
	腫瘍動物数	良性	36 (34.6)	18 (34.6)	10 (19.2)	17 (32.7)	16 (15.4)	9 (17.3)	16↑ (30.8)	21↑ (40.4)
		悪性	38 (36.5)	16 (30.8)	31↑ (59.6)	31↑ (59.6)	52 (50.0)	35 (67.3)	21 (40.4)	26 (50.0)
腫瘍動物総数		74 (71.2)	34 (65.4)	41 (78.8)	48↑ (92.3)	68 (65.4)	44↑ (84.6)	37 (71.2)	47↑ (90.4)	

Fisher検定 ↑↓: p<0.05、 ↑↓: p<0.01、 ↑↓: p<0.001（腫瘍動物数について申請者実施）
（ ）内の数値は検査動物総数に対する腫瘍発動物数の比率（%）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。

各群の肝臓における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	78	325	1300	0	78	325	1300	
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52	
合計	肝臓腫瘍数	良性	21	19	14	50	4	8	21	71
		悪性	19	13	33	63	1	0	1	30
		肝臓腫瘍総数	40	32	47	113	5	8	22	101
	肝臓腫瘍動物数	良性	21	15	11	20↑	4	6	10↑	30↑
		悪性	16	6	17↑ ***	24↑ ***	1	0	1	9↑ ***
		肝臓腫瘍動物総数	37	21	28↑ ***	44↑ ***	5	6	11↑ **	39↑ ***

Fisher検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01 ↑ ↓ : p<0.001

Peto検定 * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

()内の数値は検査動物総数に対する腫瘍発動物数の比率(%)を示す。

325及び1300ppm群雌雄において肝臓腫瘍動物数の統計学的有意な増加が認められた。

78ppm群雌において統計学的有意差は認められなかったものの、対照群と比較し肝臓の腫瘍動物総数の割合(対照群5/104、78ppm群6/52)及び数共に増加が見られた。しかし、同時期に実施した同系統のマウスを用いた104週から108週にわたる試験における対照群雌の肝臓の腫瘍発生率は2/60、0/60、6/100、6/51、4/52、2/55であり、本試験の78ppm群雌で見られた発生率はこれら対照群の範囲内であった。従って本試験における78ppm群雌における肝腫瘍は自然発生的に起こり得るものであると考えられた。

その他に見られた腫瘍は自然発生的なものと考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

以上、本剤をICRマウスに2年間混餌投与した結果、1300ppm群で体重増加抑制が認められた。血液学的検査では1300ppm群雌でヘモグロビンの減少及びMCHCの低下並びにリンパ球の減少に伴った白血球数の減少が認められた。臓器重量では1300ppm群で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では非腫瘍病変に変化は認められなかったが、腫瘍病変としては325及び1300ppm群で肝臓腫瘍の増加が認められた。従って、本試験における無毒性量(NOEL)は78ppm(雄7.5mg/kg/日、雌8.8mg/kg/日)と判断された。325ppm以上で肝臓腫瘍の増加が認められたが、78ppmでは影響は認められなかった。

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

表1-1 非腫瘍性病変（死亡・切迫殺）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		50	26	39	27	73	38	31	37
心臓	検査動物数	49	26	39	27	72	38	31	37
	アミロイド沈着	1	0	1	0	0	0	1	0
肺	検査動物数	49	26	39	27	72	38	31	37
	うっ血	12	2	4	2	3	1	0	0
	肺胞マクロファージ凝集	4	3	4	6	4	5	3	4
	肺胞マクロファージ色素沈着	0	0	2	0	1	0	0	0
	慢性肺炎	1	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺炎	1	1	0	1	0	0	2	0
肝臓	検査動物数	50	26	39	27	73	38	31	37
	好酸性肝細胞変性	1	0	0	2	0	0	0	2
	アミロイド沈着	3	1	2	0	1	1	4↑	0
	肝細胞過形成	2	0	0	4	0	0	0	0
	肝細胞肥大	2	1	0	4	0	0	0	1
	肝細胞細胞質空胞化	9	1	3	6	22	8	14	12
	単核細胞/慢性炎症細胞	8	5	8	8	4	2	1	1
	髓外造血白血球増加	1	1	0	2	8	5	2	2
	褐色マクロファージ凝集	3	1	3	4	1	3	2	3
	肝細胞壊死/炎症細胞	5	3	7	7	10	10	5	7
肝臓 ORO	検査動物数	49	26	39	27	73	38	31	37
	脂肪滴	20	5	17	15	17	11	8	12
脾臓	検査動物数	49	26	39	26	72	38	31	37
	髓外造血	21	12	20	14	22	13	12	15
腎臓	検査動物数	49	26	39	27	73	38	31	37
	糸球体腎炎	3	1	5	3	15	5	7	7
	アミロイド沈着	5	4	4	3	10	4	0	2
	好塩基性皮質尿細管	2	1	0	1	4	0	6↑	0
	単核細胞凝集	7	2	5	3	5	3	0	2
	鉍質沈着	0	1	1	2	0	0	0	0
腎臓 ORO/PAS	検査動物数	49	26	39	27	73	38	31	37
	脂肪滴	6	5	5	2	6	3	2	1
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	71	38	31	37
	卵巣囊拡張	-	-	-	-	23	7	7	16
	アミロイド沈着	-	-	-	-	11	2	9	2
	囊胞内出血	-	-	-	-	5	0	4	1
	卵胞囊胞	-	-	-	-	11	9	6	8
	血管拡張症	-	-	-	-	1	2	0	4
子宮	検査動物数	-	-	-	-	72	38	31	36
	囊胞性子宮内膜増殖症	-	-	-	-	45	21	15	16

Fisher検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑: p<0.01 ↑↓↓: p<0.001

ORO : Oil Red O染色、 PAS : PAS染色

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 非腫瘍性病変（死亡・切迫殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		50	26	39	27	73	38	31	37
精巣	検査動物数	49	26	39	27	-	-	-	-
	萎縮	4	4	5	3	-	-	-	-
精嚢	検査動物数	49	26	39	27	-	-	-	-
	コルク状分泌物充満	10	5	1	0	-	-	-	-
包皮腺	検査動物数	6	10	8	5	-	-	-	-
	管拡張	4	6	5	4	-	-	-	-
	膿瘍/炎症	0	5	4	1	-	-	-	-
甲状腺	検査動物数	48	26	37	27	71	38	30	36
	アミロイド沈着	5	4	5	2	8	2	5	1
副腎	検査動物数	47	26	39	26	71	38	30	37
	皮質細胞過形成	3	1	0	1	1	0	0	0
	アミロイド沈着	5	4	4	2	7	2	6	2
唾液腺	検査動物数	49	25	39	27	72	38	30	36
	アミロイド沈着	2	2	0	0	4	1	3	2
胃	検査動物数	49	26	39	27	72	38	31	37
	腺腫様過形成	8	4	4	2	3	7	2	1
十二指腸	検査動物数	49	26	39	27	72	38	31	37
	アミロイド沈着	5	2	5	5	11	4	4	2
空腸	検査動物数	49	26	39	27	72	38	31	37
	アミロイド沈着	5	2	6	6	15	5	5	2
回腸	検査動物数	49	26	39	27	72	38	30	37
	アミロイド沈着	9	4	10	7	15	6	6	2

Fisher検定

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

表1-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		54	26	13	25	31	14	21	15
心臓	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	14
	マクロファージ沈着	1	0	0	0	1	0	0	0
肺	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	肺泡マクロファージ凝集	4	7↑	3	6↑	9	0	1	1
肝臓	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	好酸性肝細胞変性	1	0	0	3	0	0	0	1
	肝細胞肥大	5	0	0	4	0	0	0	0
	肝細胞空胞化	4	1	2	1	18	8	15	12
	単核細胞/慢性炎症細胞	12	4	2	3	6	7↑	4	1
	肝細胞壊死/炎症細胞	21	13	7	7	10	2	6	6
肝臓 ORO	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	脂肪滴	19	7	6	17	5	0	2	8
脾臓	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	髓外造血	3	1	2	3	5	2	2	5
腎臓	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	糸球体腎炎	8	3	3	4	3	0	0	0
	マクロファージ沈着	6	6	1	5	5	1	1	2
	好塩基性皮質尿細管	7	7	1	1	0	0	0	0
	単核細胞凝集	0	0	0	1	0	0	0	0
	鉍質沈着	1	0	0	2	0	0	1	0
腎臓 ORO/PAS	検査動物数	54	26	13	25	31	14	21	15
	脂肪滴	2	1	0	1	0	0	0	0
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	31	14	21	15
	卵巣嚢拡張	-	-	-	-	12	1	2	0
	マクロファージ沈着	-	-	-	-	3	1	1	2
	嚢胞内出血	-	-	-	-	2	2	2	1
	卵嚢嚢胞	-	-	-	-	12	10	9	6
	血管拡張症	-	-	-	-	0	0	2	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	31	14	21	15
	嚢胞性子宮内膜増殖症	-	-	-	-	22	12	14	8
精巣	検査動物数	54	26	13	25	-	-	-	-
	萎縮	7	5	1	0	-	-	-	-
精嚢	検査動物数	54	26	13	25	-	-	-	-
	コルチコステロイド分泌物質充満	31	15	8	8	-	-	-	-

Fisher検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑: p<0.01 ↑↑↓: p<0.001

ORO : Oil Red O染色、

PAS : PAS染色

表1-3 非腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52
心臓	検査動物数	103	52	52	52	103	52	52	51
	アミイド沈着	2	0	1	0	1	0	1	0
肺	検査動物数	103	52	52	52	103	52	52	52
	うっ血	14	2↓	4	2↓	3	1	0	0
	肺胞マクロファージ凝集	8	10↑	7	12↑	13	5	4	5
	肺胞マクロファージ色素沈着	0	0	2	0	1	0	0	0
	慢性肺炎	1	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺炎	1	1	0	1	0	0	2	0
肝臓	検査動物数	104	52	52	52	104	52	52	52
	好酸性肝細胞変性	2	0	0	5↑	0	0	0	3
	アミイド沈着	3	1	2	0	1	1	4↑	0
	肝細胞過形成	2	0	0	4	0	0	0	0
	肝細胞肥大	7	1	0	8	0	0	0	1
	肝細胞空胞化	13	2	5	7	40	16	29↑	24
	単核細胞/慢性炎症細胞	20	9	10	11	10	9	5	2
	髓外造血白血球増加	1	1	0	2	8	5	2	2
	褐色マクロファージ凝集	3	1	3	4	1	3	2	3
	肝細胞壊死/炎症細胞	26	16	14	14	20	12	11	13
肝臓 ORO	検査動物数	103	52	52	52	104	52	52	52
	脂肪滴	39	12	23	32	22	11	10	20
脾臓	検査動物数	103	52	52	51	103	52	52	52
	髓外造血	24	13	22	17	27	15	14	20
腎臓	検査動物数	103	52	52	52	104	52	52	52
	糸球体腎炎	11	4	8	7	18	5	7	7
	アミイド沈着	11	10	5	8	15	5	1	4
	好塩基性皮質尿細管	9	8	1	2	4	0	6	0
	単核細胞凝集	7	2	5	4	5	3	0	2
	鉍質沈着	1	1	1	4↑	0	0	1	0
腎臓 ORO/PAS	検査動物数	103	52	52	52	104	52	52	52
	脂肪滴	8	6	5	3	6	3	2	1
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	102	52	52	52
	卵巣囊拡張	-	-	-	-	35	8	9	16
	アミイド沈着	-	-	-	-	14	3	10	4
	囊胞内出血	-	-	-	-	7	2	6	2
	卵胞囊胞	-	-	-	-	23	19	15	14
	血管拡張症	-	-	-	-	1	2	2	4
子宮	検査動物数	-	-	-	-	103	52	52	51
	囊胞性子宮内膜増殖症	-	-	-	-	67	33	29	24

Fisher検定 ↓↑ : p<0.05 ↓↓↑ : p<0.01 ↑↑↓ : p<0.001
 ORO : Oil Red O染色、 PAS : PAS染色

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 非腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52
精巣	検査動物数	103	52	52	52	-	-	-	-
	萎縮	11	9	6	3	-	-	-	-
精囊	検査動物数	103	52	52	52	-	-	-	-
	コイト状分泌物充満	41	20	9	8	-	-	-	-
包皮腺	検査動物数	15	14	10	10	-	-	-	-
	管拡張	11	9	6	8	-	-	-	-
	膿瘍/炎症	4	6	5	3	-	-	-	-
甲状腺	検査動物数	101	52	50	52	102	52	51	51
	アミロイド沈着	7	7	5	6	12	3	6	3
副腎	検査動物数	101	52	52	51	102	52	51	52
	皮質細胞過形成	5	7	2	2	2	1	2	0
	アミロイド沈着	9	8	4	5	11	3	7	3
唾液腺	検査動物数	103	51	52	52	103	52	51	51
	アミロイド沈着	2	2	0	0	6	1	3	3
胃	検査動物数	103	52	52	52	103	52	52	52
	腺腫様過形成	19	7	6	4	9	9	3	3
十二指腸	検査動物数	103	52	52	52	103	52	52	52
	アミロイド沈着	10	9	5	7	16	4	6	4
空腸	検査動物数	103	52	52	52	103	52	52	52
	アミロイド沈着	11	9	8	10	20	5	7	4
回腸	検査動物数	103	52	52	52	103	52	51	52
	アミロイド沈着	22	12	13	14	21	7	8	5

Fisher検定

表2-1 腫瘍性病変(死亡・切迫殺)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		50	26	39	27	73	38	31	37
肝臓	B 腫瘍	3	6↑	6	6↑	1	4↑	3	18↑
	M 腫瘍	11	3	14	17↑	1	0	0	7↑
	M 血管肉腫	1	0	1	0	1	2	0	0
リンパ節	M リンパ肉腫	5	3	6	2	15	12	5	10
	M 細網肉腫	1	1	4	2	7	4	2	4
	M リンパ性白血病	1	0	0	0	1	1	1	0
	M 骨髄性白血病	1	1	0	0	0	0	0	0
	M 悪性胸腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	B 腺腫	12	5	10	5	11	6	5	2
	M 腺癌	3	3	2	5	6	5	3	3
脾臓	B 血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	0	1	2	0	1
精巣	B 間質細胞腫	1	1	0	0	-	-	-	-
卵巢	B 乳頭状嚢胞腺腫	-	-	-	-	1	2	1	1
	M 乳頭腺癌	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	0	0	1	0
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	B 中皮腫	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	2	1	0	0
	B 腺腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	M 血管肉腫	-	-	-	-	0	1	0	0
甲状腺	B 小胞状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	
副甲状腺	B 腺腫	0	0	0	0	0	1	0	
副腎	B 褐色細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	1	0	0	1
胃	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0
回腸	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	
空腸	M 腺癌	0	0	0	1	0	0	0	
皮膚/ 皮下組織	M 線維肉腫	2	0	1	1	4	1	1	0
乳腺	M 腺癌	0	0	0	0	7	2	4	0
	M 扁平上皮細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	1	2	0
	M 基底有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋	M 血管肉腫	0	1	0	0	1	0	0	

Fisher検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑: p<0.01 ↑↓↓: p<0.001

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

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

表2-1 腫瘍性病変(死亡・切迫殺) —続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		50	26	39	27	73	38	31	37
脳	M	星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0
舌	B	扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0
ハタゲ腺	B	腺腫	4	5	3	0	7	3	1
胸部/縦隔	M	線維肉腫	0	0	0	0	0	1	0
脂肪組織	B	血管腫	1	0	0	0	0	0	0
部位不明	M	骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0

Fisher検定

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変(最終屠殺)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		54	26	13	25	31	14	21	15
肝臓	B 腫瘍	18	9	5	14↑	3	2	7↑	12↑
	M 腫瘍	5	3	3	7↑	0	0	1	2
リンパ節	M リンパ肉腫	1	0	0	1	0	0	1	1
	M 細網肉腫	4	0	0	0	3	2	0	1
肺	B 腺腫	18	5	4	5	2	1	5	4
	M 腺癌	2	1	2	2	2	2	1	0
脾臓	B 血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	1	1	0	0	0
腎臓	M 皮質癌	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	B 間質細胞腫	0	1	0	0	-	-	-	-
卵巢	B 乳頭状囊胞腺腫	-	-	-	-	0	0	0	1
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	1	0	2	1
	B 管状腺腫	-	-	-	-	0	0	1	0
	奇形腫	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	B 平滑筋腫	-	-	-	-	1	1	1	0
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	0	1	0	0
	M 腺癌	-	-	-	-	0	0	1	0
頸部	B 平滑筋腫	-	-	-	-	0	0	1	0
甲状腺	B 小胞状腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	M 悪性褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 皮質腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 皮質腺腫	2	2	1	0	0	0	0	0
食道	B 扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚/ 皮下組織	M 線維肉腫	1	0	0	0	0	2	0	0
	B 扁平上皮細胞乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	0	1	0	1	0	0
乳腺	M 腺癌	0	0	0	0	2	0	0	0
下垂体	B 腺腫	1	0	0	0	0	1	1	0
ハタゲ腺	B 腺腫	7	3	1	2	2	0	2	1
胸部/縦隔	M 平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher検定 ↓↑: p<0.05 ↓⇓: p<0.01 ⇓↓: p<0.001

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変(全動物)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52
肝臓	B 腫瘍	21	15	11	20↓	4	6	10↓	30↑
	M 腫瘍	16	6	17↓	24↑	1	0	1	9↑
	M 血管肉腫	1	0	1	0	1	2	0	0
リンパ節	M リンパ肉腫	7	3	6	3	15	12	6	11
	M 細網肉腫	5	1	4	2	10	6	2	5
	M リンパ性白血病	1	0	0	0	1	1	1	0
	M 骨髄性白血病	1	1	0	0	0	0	0	0
	M 悪性胸腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	B 腺腫	30	10	14	10	13	7	10	6
	M 腺癌	5	4	4	7	8	7	4	3
脾臓	B 血管腫	0	0	1	0	0	1	0	0
	M 血管肉腫	0	0	0	1	2	2	0	1
腎臓	M 皮質癌	0	0	0	1	0	0	0	0
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	間質細胞腫	1	2	0	0	-	-	-	-
卵巢	B 乳頭状嚢胞腺腫	-	-	-	-	1	2	1	2
	M 乳頭腺癌	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	1	0	3	1
	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	B 管状腺腫	-	-	-	-	0	0	1	0
	B 奇形腫	-	-	-	-	0	0	1	0
	B 中皮腫	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮	M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	B 血管腫	-	-	-	-	2	1	0	0
	B 平滑筋腫	-	-	-	-	1	1	1	0
	B 腺腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	M 血管肉腫	-	-	-	-	0	1	0	0
	M 子宮内膜腺癌	-	-	-	-	0	1	0	0
	M 腺癌	-	-	-	-	0	0	1	0
頸部	B 平滑筋腫	-	-	-	-	0	0	1	0
甲状腺	B 小胞状腺腫	0	1	0	0	0	0	1	0
副甲状腺	B 腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	B 褐色細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	M 悪性褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	M 皮質腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 皮質腺腫	2	2	1	0	1	0	0	1

Fisher検定 ↓↑: p<0.05 ↓↓↑: p<0.01 ↑↓↑: p<0.001

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変(全動物) —続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	78	325	1300	0	78	325	1300
検査動物総数		104	52	52	52	104	52	52	52
食道	B	扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0
胃	M	平滑筋肉腫	0	0	0	0	1	0	0
	B	扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0
回腸	B	血管腫	0	0	0	0	1	0	0
空腸	M	腺癌	0	0	0	1	0	0	0
皮膚/ 皮下組織	M	線維肉腫	3	0	1	1	4	3	1
	B	扁平上皮細胞乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0
	B	血管腫	0	0	0	1	0	1	0
乳腺	M	腺癌	0	0	0	0	9	2	4
	M	扁平上皮細胞癌	0	0	0	0	0	1	0
	M	基底細胞癌	0	0	0	0	0	1	2
	M	基底有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋	M	血管肉腫	0	1	0	0	1	0	0
脳	M	星状細胞腫	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	B	腺腫	1	0	0	0	0	1	1
舌	B	扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0
ハタゲ腺	B	腺腫	11	8	4	2	9	3	3
胸部/ 縦隔	M	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0
	M	細網肉腫	0	0	0	0	0	1	0
脂肪組織	B	血管腫	1	0	0	0	0	0	0
部位不明	M	骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0

Fisher検定

B: 良性腫瘍

M: 悪性腫瘍