

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、投与開始時約6ヵ月齢、1群雌雄各4匹

投与期間： 1年間（1997年10月31日～1998年11月9日）

投与方法： 検体をエタノールに溶解し、0、75、100、300及び1,200 ppmの濃度でコーンオイルを添加した飼料に混入し、1年間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；明らかな毒性徴候について毎日観察し、詳細な臨床観察を週1回の頻度で実施した。

試験期間中に、死亡及び検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。

体重変化；全動物を対象に週1回測定した。

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

摂餌量；全動物を対象に毎日測定した。

投与に関連すると考えられる変化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とおりであった。

投与量 (ppm)		75	100	300	1,200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.6	2.5	8.9	31.5
	雌	1.8	2.3	8.7	34.6

神経学的検査；全ての動物について、投与前、6、9ヵ月及び試験終了直前に、精神状態/行動、歩行の特徴、姿勢及び反応性及び脊髄/脳反射テストなどの神経学的検査を実施した。また、心臓及び肺の胸部聴診を行い、直腸温を測定した。

軽度の神経学的異常徴候が6ヵ月に1,200 ppm群の雌3例(異常姿勢反応)、及び12ヵ月に1,200 ppm群の雌1例(異常姿勢反応、後肢立位障害、後肢跳躍障害)にみられた。これらの障害は、おそらくは胸腺萎縮に関連した神経筋の二次的影響であろうと考えられた。胸部の聴診及び直腸温は、全て正常限界内であった。

神経学的検査結果

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	75	100	300	1,200	0	75	100	300	1,200
異常姿勢 反応 ¹⁾	-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	185/186	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 ²⁾
	363/364	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ³⁾
平均直腸 温* (°C)	-9	38.3	38.5	38.3	38.5	38.8	38.3	38.5	38.3	38.3	38.3
	185	38.6	38.7	38.7	38.3	38.7	38.6	38.9	38.4	38.2	38.8
	259	38.7	38.3	38.7	38.7	38.3	38.2	38.1	38.2	38.5	38.0
	362	38.3	38.0	38.5	38.2	38.3	38.1	38.2	38.0	38.4	38.0

*：平均直腸温の対照群との有意差検定は、Student-t検定を用いて行った (P<0.05)。

1) 表中の数値は所見を有する動物数を示す。

2) 異常姿勢反応：後肢後ずさり/固有受容感覚立位障害。

3) 異常姿勢反応：後肢後ずさり/固有受容感覚立位障害、片肢立ち及び片肢跳躍障害。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

定量的脳波検査；投与前及び試験終了直前に全動物を対象として測定した。安静時（正常緊張）、聴覚、視覚及び体性感覚条件下で以下の成分を算出した。

全パワー（TP）、デルタ（AD）、シータ（AT）、アルファ（AA）及びベータ（AB）パワーの絶対値、デルタ（RD）、シータ（RT）、アルファ（RA）及びベータ（RB）パワーの相対値、シーターベータ範囲内の全パワー（AT-B）、スペクトルエッジ周波数中央値（SF50）、スペクトルエッジ周波数 90（SF90）

検体投与に関連すると考えられる用量相関性のある変化は認められなかった。

心電図／血圧測定；投与前、投与 6 ヶ月目及び試験終了直前に全動物を対象として、P 波、QRS 群及び T 波の第 2 誘導心電図測定を実施するとともに、収縮期、拡張期及び平均動脈血圧及び心拍数を非侵襲的に測定した。

検体投与に関連すると考えられる用量相関性のある変化は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与 3、5、6、9 及び 12 ヶ月目に全動物を対象として、一晩絶食後に頭部又は頸部静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数（RBC）、ハイツ小体（HZ）、ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン（Hb）、白血球数（WBC）、白血球分類、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（PLT）、網状赤血球（Ret）、血球形態、ヘモグロビン分布幅（HDW）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び検体投与の影響と考えられた項目を下表に示す。

血液学的検査結果

項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
血小板数	3	103	101	99	↑134	100	↓82	112	↑120
	5	104	111	106	138	89	80	99	109
	6	91	88	100	123	90	82	113	116
	9	100	102	110	136	93	↓80	109	↑127
	12	108	105	111	134	75	↓69	91	112
赤血球数 (RBC)	6	↑108	↓95	96	95	98	93	89	100
ヘモグロビン (Hb)	6	105	↓95	95	↓92	98	93	90	98
ヘマトクリット値 (Ht)	6	105	↓95	↓94	↓93	99	94	92	100

太枠は検体投与の影響であることを示す。

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。

対照群との有意差検定は、Student t 検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。

血液学的検査結果 (つづき)

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	6	99	100	100	99	↓99	100	↓98	98
ヘモグロビン分布幅 (HDW)	3	104	100	103	↑110	101	101	102	105
	6	↑106	103	↑106	↑109	104	104	107	105
活性化部分トロンボプラ スチン時間 (APTT)	3	97	101	97	↓91	100	98	97	92
	9	93	100	98	91	100	94	103	↓89
好酸球数	3	65	63	93	78	↓51	123	72	↓64
	5	103	103	124	106	↓58	109	↓64	↓58
	6	90	72	128	97	59	106	124	53
	9	93	93	120	89	64	85	69	↓41
	12	73	98	98	80	60	94	72	81
網状赤血球数 (Ret)	3	150	100	125	↑225	117	83	117	133

太枠は検体投与の影響であることを示す。

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。

対照群との有意差検定は、Student t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

検体投与に関連する変化として、雄では血小板の増加 (1,200 ppm 群において 3、5、6、9 及び 12 カ月)、ヘモグロビンの減少 (100、300 及び 1,200 ppm 群において 6 カ月) 及びヘマトクリット値の減少 (100、300 及び 1,200 ppm 群において 6 カ月) が、雌では血小板の増加 (1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月) 及び好酸球の減少 (1,200 ppm 群において 3、5、6、9 及び 12 カ月) が認められた。

その他の変化は、投与開始前の期間にも存在、一時的で終了時まで持続しない、用量相関性がない、又は背景対照平均データの範囲内のいずれかであったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査；投与前、投与 3、6、9 及び 12 カ月目に全動物を対象として、一晚絶食後に頭部又は頸部静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン (ALB)、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)、総ビリルビン (T.Bil)、胆汁酸、尿素窒素 (UN)、カルシウム (Ca)、クロライド (Cl)、コレステロール (Chol)、クレアチニン (Cre)、クレアチンキナーゼ (CK)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (GGT)、グロブリン (Glob)、空腹時血糖 (Glu)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、リン (P)、カリウム (K)、総蛋白質 (TP)、ナトリウム (Na)、サイロキシニン (T₄)、トリヨードサイロニン (T₃)、トリグリセリド (TG)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、尿酸 (Uric-A)、コルチゾール (試験終了時のみ)

また、試験終了時に全動物を対象として、肝臓組織を用いて以下の項目の測定を行っ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

た。

N-デメチラーゼ (N-Demeth)、O-デメチラーゼ (O-Demeth)、チトクローム P-450 (P450)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び検体投与の影響と考えられた項目を下表に示す。

血液生化学的検査結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
クロライド (Cl)	9	102	↑103	↑105	↑103	100	100	101	101
	12	99	101	↑101	101	100	100	100	100
尿素窒素	6	108	↑123	115	↑123	100	94	94	106
	9	100	↑115	↑115	↑123	94	88	106	100
尿酸 (Uric-A)	12	↑200	200	100	100	100	200	200	100
トリグリセリド (TG)	3	115	↑150	131	↑192	82	79	118	115
	6	129	↑150	126	↑188	86	90	108	110
	9	144	↑174	↑204	↑237	129	97	↑150	↑153
	12	113	143	143	163	80	93	133	133
コレステロール (Chol)	3	121	121	↑137	↑181	98	↑123	↑128	↑147
	6	114	99	123	↑178	78	125	116	143
	9	114	109	135	↑186	109	129	↑143	↑165
	12	113	113	↑137	↑193	101	121	137	144
乳酸脱水素酵素 (LDH)	6	96	182	108	↑414	146	89	175	153
	9	142	159	128	↑359	92	90	137	119
	12	84	160	106	179	79	122	162	94
γ-グルタミルトランスペプ チターゼ (GGT)	9	160	↑200	80	120	86	86	100	114
	12	↑200	↑183	100	117	100	114	114	↑143
総ビリルビン (T.Bil)	3	100	150	100	50	67	67	↓67	↓67
アルブミン (ALB)	3	98	98	100	↓86	93	93	93	↓85
	6	102	95	98	↓88	98	↓93	↓89	↓86
	9	105	100	100	↓90	98	↓91	↓91	↓89
	12	100	98	98	↓90	98	98	93	91
グロブリン (Glob)	6	115	115	115	125	↓81	100	110	114
	12	124	129	133	124	91	105	↑118	↑118
サイロキシン (T _s)	12	143	179	150	179	94	↓69	↓71	↓80

太枠は検体投与の影響であることを示す。

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。

対照群との有意差検定は、Student t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

血液生化学的検査結果 (つづき)

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
胆汁酸	3	113	100	113	↑163	35	42	38	46
	6	120	140	100	180	143	114	100	200
	9	117	100	117	↑167	125	125	113	150
	12	100	120	120	160	88	188	100	250
O-デメチラーゼ (O-Demeth)	12	92	↑142	↑183	↑258	95	90	115	↑165
N-デメチラーゼ (N-Demeth)	12	88	97	106	130	82	78	77	105
チトクローム P-450 (P450)	12	95	95	120	↑188	77	116	173	167
コルチゾール	12	118	147	123	163	64	↓42	↓45	67

太枠は検体投与の影響であることを示す。

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。

対照群との有意差検定は、Student t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

検体投与に関連する変化として、雄ではトリグリセリドの増加 (100、300、1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月)、コレステロールの増加 (300、1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月)、乳酸脱水素酵素の増加 (1,200 ppm 群において 6、9 及び 12 カ月)、アルブミンの減少 (1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月)、胆汁酸の増加 (1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月)、N-デメチラーゼの増加 (1,200 ppm 群において 12 カ月)、O-デメチラーゼの増加 (100、300 及び/又は 1,200 ppm 群において 12 カ月)、及びチトクローム P-450 の増加 (1,200 ppm 群において 12 カ月) が、雌ではトリグリセリドの増加 (300、1,200 ppm 群において 9 及び 12 カ月)、コレステロールの増加 (100、300 及び 1,200 ppm 群において 3、6、9 及び 12 カ月)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼの増加 (1,200 ppm 群において 12 カ月)、アルブミンの減少 (100、300、1,200 ppm 群において 3、6 及び 9 カ月)、グロブリンの増加 (300 及び/又は 1,200 ppm 群において 12 カ月)、胆汁酸の増加 (1,200 ppm 群において 6、9 及び 12 カ月)、O-デメチラーゼの増加 (1,200 ppm 群において 12 カ月)、及びチトクローム P-450 の増加 (300 及び 1,200 ppm 群において 12 カ月) が認められた。

その他の変化は、投与開始前の期間にも存在、一時的で終了時まで持続しない、用量相関性がない、又は背景対照平均データの範囲内のいずれかであったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

細胞表現型検査；試験終了前に全動物を対象として、非絶食血液を採取し、以下の項目についてフローサイトメトリー法による細胞表現型解析を行った。

T-細胞 (CD5)、T-ヘルパー細胞 (CD4)、T-サプレッサー細胞 (CD8)、T-ヘルパー/ T-サプレッサー (CD4/CD8 比)、B-細胞 (CD21)

検体投与に関連すると考えられる細胞表現型の変化は、300 及び 1,200 ppm 群の雌に見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

られた B-細胞 (CD21) の統計学的に有意ではない減少のみであった。

免疫グロブリン測定；試験終了前に全動物を対象として、非絶食血液を採取し、以下の免疫グロブリンを測定した。

IgM、IgG、IgE

投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

尿検査； 投与前、投与 3、6、9 及び 12 ヶ月目に全動物を対象として、以下の項目を検査した。

外観、尿沈渣、比重 (SP.Gr.)、pH (pH)、尿蛋白 (Pro)、尿糖 (Gluc)、ケトン体 (Ket)、潜血 (Bld)、ウロビリノーゲン (Urob)、尿ビリルビン (Bil)、亜硝酸塩、尿白血球、尿量、尿中総クレアチニン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

尿検査結果

項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
潜血	9	↓0	80	70	75	33	33	20	60
pH	12	103	↑121	↑121	117	121	104	101	110
総クレアチニン	9	101	100	60	60	↑192	↑226	141	154
白血球	6	1	2	3	↓1	1	0	0	0
尿量	9	112	72	160	236	↓38	↓26	59	↓32
	12	106	89	175	127	67	74	83	↓42

*：対照群との有意差検定は、Student-t 検定を用いて行った (↑↓：P<0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

白血球については雌の対照群値が 0 であったため平均値を示した。雄の対照群値は 2 であった。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

統計学的に有意な変化が散見されたが、投与開始前の期間にも存在、一時的で終了時まで持続しない、用量相関性がない、又は背景対照平均データの範囲内のいずれかであったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

眼科学的検査；全ての動物について投与前及び試験終了直前に角膜厚及び眼圧を含む検査を実施した。

投与前及び試験終了前の検査では、検体の投与に起因する眼科学的異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び検体投与の影響と考えられた項目を下表に示す。

臓器重量結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		75	100	300	1,200	75	100	300	1,200
最終体重		108	99	101	105	96	101	114	98
肝臓	重量	103	114	128	141	80	84	99	113
	体重比	93	115	↑126	↑134	85	84	90	116
胸腺	重量	65	88	71	62	91	93	98	97
	体重比	60	88	70	60	98	100	90	100

太枠は検体投与の影響であることを示す。

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。

*: 対照群との有意差検定は、Student t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

臓器重量に関して統計学的有意差が認められたのは、300及び1,200 ppm群の雄における肝臓の相対重量の増加のみであった。又、統計学的に有意ではなかったが、300及び1,200 ppm群雄の肝臓の絶対重量及び1,200 ppm群雌の肝臓の絶対重量及び相対重量に増加が認められた。

75及び1,200 ppm群雄では、統計学的に有意ではなかったが、胸腺重量に減少がみられた。病理組織学的検査所見、相対胸腺重量の変化又は血小板増加を伴っていなかったことから、75 ppm投与群の雄における減少は検体投与には起因しないと考えられた。一方で、統計学的に有意ではなかったが、1,200 ppm群雄にみられた胸腺重量の減少については、病理組織学的所見(軽微～軽度のび慢性胸腺萎縮)と胸腺の絶対重量及び相対重量の両方にとの間に高い相関が認められたこと、大部分の胸腺の個体別重量が対照群の最も低い個体別重量よりも低いこと、及び再生性貧血が示されたことから、検体投与に関連すると考えられた。

肉眼的病理検査; 途中死亡、切迫屠殺、計画屠殺の全動物について剖検を行った。

観察された肉眼的病変は、全て偶発的なものであり、検体投与に関連するとは考えられなかった。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。

副腎、大動脈、大腿骨、肋骨/肋骨頭接合部、胸骨、骨髄、脳(小脳、大脳/中脳、延髄/橋)、盲腸、子宮頸部、結腸、精巣上部、食道、眼、卵管、胆嚢、肉眼的病変部、心臓、関節(大腿骨/脛骨)、腎臓、喉頭、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、咽頭後リンパ節、乳腺、筋肉、鼻咽頭、視神経、坐骨神経、卵巣、脾臓、上皮小体、下垂体、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

前立腺、直腸、唾液腺、皮膚、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、精巣、第3眼瞼／涙腺、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮

認められた主要な病変を表1に示す。

検体投与に関連すると考えられる病理組織学的病変としては、軽微～軽度のび慢性胸腺萎縮が1,200 ppm 群の全ての雄及び1,200 ppm 群の雌1例で観察された。

以上の結果から、本剤のイヌに対する飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響が胸腺と肝臓に認められた。胸腺に毒性作用がみられたのは1,200 ppm 群に限られていたが、肝臓重量、肝臓及び胸腺への影響に関連した臨床病理学的変化に基づく中等度の毒性は300 ppm 群で観察された。100 ppm 群でも血清生化学的（トリグリセリド、コレステロール及びアルブミン）及び血液学的パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット）への影響がみられたことから、無毒性量は雌雄とも75 ppm（雄：1.6 mg/kg/日、雌：1.8 mg/kg/日）であると判断された。

表 1 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	75	100	300	1,200	0	75	100	300	1,200
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空胞化	3	2	4	2	3	4	4	3	2	4
腎臓	糸球体硬化症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	色素沈着	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1
	細胞質空胞化	1	0	0	0	0	4	3	3	3	2
	糸球体脂質症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂鉍質沈着	1	2	4	2	2	3	4	4	3	4
肝臓	類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	色素沈着	2	0	1	1	1	0	0	0	1	0
	空胞化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
肺	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維化	1	1	0	2	1	0	2	1	2	0
	慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	肺泡マクロファージ	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	2	0	0	0	0	0	1	2
	血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	1	1	1	2	1	0	2	1	2	0
卵巣	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	嚢胞	2	1	2	2	2	1	2	3	2	0
脾臓	ヘモジデリン色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鉄沈着線維斑	1	1	3	1	0	2	0	0	0	0
胸腺	萎縮	0	2	1	0	↑4	0	0	0	0	1
甲状腺	嚢胞	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	リンパ球性炎症	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞過形成	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

対照群との有意差検定は Fisher の正確検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. T-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：

供試動物： Fischer 344 系ラット、投与開始時約7週齢

最終屠殺群：1群雌雄各50匹

中間屠殺群：低用量及び中用量群；雌雄各10匹、対照群及び高用量群各20匹

投与1年後に中間屠殺した。

投与期間： 24ヵ月（1996年8月12日投与開始）

投与方法： 検体をエタノールに溶解し、0、50、500及び1,250（雄）/1,000（雌）ppmの濃度でコーンオイルを添加した飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を毎日確認し、詳細な臨床観察を週1回の頻度で実施した。

試験期間中に、検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	50	500	1,250/1,000
死亡率 (%)	雄	86	80	82	72
	雌	46	46	56	46

対照群との有意差検定は、Log-Rank 及び Wilcoxon 検定を用いて行った (有意差なし)

体重変化； 全動物を対象に約8ヵ月にわたって週1回、その後は月1回の頻度で測定した。

体重増加量について、50 ppm 群の雌雄並びに 500 ppm の雄では影響が認められなかった。500 ppm 群の雌では体重増加量の6%減少が認められたのに対し、1,250/1,000 ppm の雄及び雌ではそれぞれ8及び12%減少した。

体重測定結果

検査 時期 (週)	性別	投与量 (ppm)					
		中間屠殺群			最終屠殺群		
		50	500	1,250/1,000	50	500	1,250/1,000
2	雄	101	99	96	99	101	97
3		100	96	↓94	100	99	↓97
4		100	95	↓94	99	98	97
12		101	98	↓92	99	↓96	↓91
25		101	100	↓91	98	↓96	↓90
50		100	99	↓90	100	98	↓92
102		-	-	-	100	90	↓85
増加量		-	-	-	99	98	92
2	雌	99	99	↓95	98	98	↓95
3		100	98	↓95	99	↓97	↓94
4		99	99	↓93	99	98	↓93
12		99	98	↓90	100	↓96	↓90
25		99	96	↓88	100	↓94	↓88
50		102	97	↓86	101	↓91	↓84
102		-	-	-	103	94	↓89
増加量		-	-	-	101	94	88

太枠は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差検定は、Dunnnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

摂餌量； 全動物を対象に約8ヵ月にわたって週1回、その後は月1回の頻度で測定した。

検体投与に関連する影響は認められなかった^{申請者註1}。

摂餌量測定結果

検査 時期 (週)	性別	投与量 (ppm)					
		中間屠殺群			最終屠殺群		
		50	500	1,250/1,000	50	500	1,250/1,000
3	雄	99	96	97	102	100	101
4		99	↓94	98	100	100	100
5		104	101	100	100	101	100
13		99	101	102	102	103	102
26		↑106	105	↑107	102	102	↑103
51		↑105	100	↑105	101	101	↑104
103		-	-	-	104	112	↑131
3		雌	103	101	100	↑104	100
4	100		102	100	102	102	101
5	102		102	101	101	100	101
13	100		102	99	101	100	102
26	101		103	104	102	100	↑104
51	106		107	↑110	99	102	↑105
103	-		-	-	105	101	↑113

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	500	1,250/1,000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.3	25	67
	雌	2.7	30	65

血液学的検査；投与 3、6、12、18 及び 24 ヶ月目に最終屠殺群の各用量雌雄各 20 匹を対象として、
眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、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)、赤血球分布幅 (RDW)、ヘモグロビン分布幅 (HDW)、白血球分類 (異型リンパ球、桿状核好中球、好塩基球、芽球、好酸球、大型非染色細胞 (LUC)、リンパ球、後骨髄球、単球、骨髄球、有核赤血球、形質細胞、前骨髄球、分葉核好中球)、血球形態 (赤血球不同、好塩基性斑点、過分葉好中球、血色素減少、大赤血球、小赤血球、変形赤血球、多染性赤血球、球状赤血球、標的細胞、中毒性顆粒)、網状赤血球 (Ret)、ハイイツ小体 (HZ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

血液学的検査結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	1,250	50	500	1,000
血小板数 (PLT)	3	↓94*	101	↑107*	99	↑106*	↑108*
	6	98	104	↑112*	99	103	104
	12	103	109	↑112*	97	102	↑115*
	18	96	101	109	100	99	↑113 ^s
赤血球数 (RBC)	12	99	98	100	99	101	↑102*
ヘモグロビン (Hb)	6	99	99	↓97*	100	98	98
	12	99	↓97*	↓98*	99	98	98
ヘマトクリット値 (Ht)	6	98	99	↓97*	101	98	100
	12	99	↓97*	↓98*	99	98	99
平均赤血球容積 (MCV)	3	100	↓99*	↓99*	100	↓98*	↓98*
	6	100	↓99*	↓99*	100	↓98*	↓98*
	12	100	↓99*	↓98*	100	↓98 ^s	↓96 ^s
	18	102	100	99	99	↓98*	↓97*
	24	93	99	91	97	101	↓97 ^s
平均赤血球血色素量 (MCH)	3	101	99	↓99*	100	↓98*	↓97*
	6	100	99	↓99*	100	↓98*	↓97*
	12	101	↓98*	↓98*	100	↓97 ^s	↓96 ^s
	18	102	101	↓99 ^s	99	↓97*	↓97*
	24	91	95	90	98	101	↓96 ^s
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	6	100	100	100	99	99	↓99*
赤血球分布幅 (RDW)	12	↑104*	↑104*	↑105*	102	102	↑103 ^s
ヘモグロビン分布幅 (HDW)	12	102	↑107*	↑109*	99	101	101
分葉核好中球	3	98	101	92	91	↓84*	↓73*
	18	97	90	88	93	94	↓80*
リンパ球	3	100	99	102	102	↑105*	↑108*
	12	99	104	↑108*	97	101	↑108*
	18	106	110	108	107	109	↑124*
単球	3	109	114	100	104	88	↓84*
	12	97	94	↓82*	92	92	↓79*
	18	93	102	98	95	↓77*	↓81*
有核赤血球	24	162	97	61	114	70	↓19 ^s
大型非染色細胞 (LUC)	3	105	105	100	105	91	↓82*

* : 対照群との有意差検定は、Dunnnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

S : 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体投与に関連する影響は認められなかった^{申請者註2}。

血液生化学検査；投与3、6、12、18及び24ヵ月目に最終屠殺群の各用量雌雄各20匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロライド (Cl)、尿素窒素 (UN)、空腹時血糖 (Glu)、クレアチニン (Cre)、尿酸 (Uric-A)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、クレアチンキナーゼ (CK)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、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ぺプチターゼ (GGT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン (T.Bil)、直接ビリルビン (D.Bil)、総蛋白質 (TP)、アルブミン (ALB)、リン (P)、カルシウム (Ca)、グロブリン (Glob)、サイロキシシン (T₄)、トリヨードサイロニン (T₃)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

血液生化学的検査結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	1,250	50	500	1,000
ナトリウム (Na)	3	100	101	↑101*	100	101	101
	6	101	↑101*	↑101*	100	101	100
	12	100	100	101	100	100	↑101*
	18	99	99	100	100	101	↑101*
カリウム (K)	18	100	100	↑105*	96	102	102
クロライド (Cl)	3	101	↑101*	100	100	100	100
	6	↑102*	↑102*	↑102*	100	100	100
尿素窒素 (UN)	3	100	100	↑113*	112	112	112
	6	100	106	↑106*	112	112	↑118*
	12	94	100	100	107	↑113*	↑113*
	18	68	71	65	100	107	↑114*
	24	195	114	71	↑121 ^s	↑129 ^s	121
空腹時血糖 (Glu)	6	101	↑106*	↑106*	98	98	100
クレアチン (Cre)	6	100	100	100	↑125*	↑125*	100
尿酸 (Uric-A)	12	125	125	125	125	↑125 ^s	↑150 ^s
	18	100	83	100	100	125	↑125*

申請者註2

血液生化学的検査結果 (つづき)

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	1,250	50	500	1,000
トリグリセリド (TG)	3	96	↑134*	↑159*	113	109	107
	6	106	↑143*	↑132*	111	98	116
	18	124	↑161*	114	125	83	↓55*
	24	101	80	89	↑117 ^s	73	61
コレステロール (Chol)	3	102	↑139 ^s	↑184 ^s	105	↑114*	↑122*
	6	106	↑155*	↑177*	101	↑110*	↑119*
	12	101	↑125*	↑143*	101	↑114*	↑125*
	18	122	↑153*	↑137*	101	110	108
クレアチンキナーゼ (CK)	3	172	98	↓75 ^s	79	104	83
	6	79	110	84	↓74*	89	81
乳酸脱水素酵素 (LDH)	3	82	109	↓56*	↓60*	111	76
	6	64	105	68	↓68*	93	↓69*
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ (AST)	3	108	99	↓86 ^s	100	99	94
	6	100	103	↓94 ^s	91	99	95
	18	100	↓75 ^s	↑124 ^s	99	125	100
アラニンアミノトランス フェラーゼ (ALT)	3	103	96	↓88*	107	95	89
	12	84	↓89 ^s	↓69 ^s	100	89	94
γ-グルタミルトランス プチターゼ (GGT)	6	0	100	100	100	100	↑150*
	12	↓0 ^s	50	100	67	67	67
アルカリホスファターゼ (ALP)	3	95	↓93*	↓88*	94	94	↓88*
	6	97	102	96	97	92	↓88*
	12	97	96	97	95	↓84*	↓83*
	18	89	↓72 ^s	80	95	96	88
総蛋白質 (TP)	3	99	101	↑104*	97	100	99
	6	99	103	↑103*	100	100	99
総ビリルビン (T-Bil)	3	100	100	↑100*	50	100	100
	24	125	475	175	↑100 ^s	133	67
アルブミン (ALB)	3	98	100	↑102*	100	98	98
	6	↓98 ^s	100	100	100	98	↓96*
	12	98	↓98*	↓95*	100	100	98
	18	98	98	95	98	98	↓92*
リン (P)	6	101	100	↑106*	102	102	↑111*
	12	105	103	↑107*	104	↑110*	↑122*

太枠は検体投与の影響であることを示す。

*: 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

§: 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)

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

血液生化学的検査結果 (つづき)

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	1,250	50	500	1,000
カルシウム (Ca)	3	101	101	↑103*	101	101	102
	12	100	100	102	100	101	↑103*
グロブリン (Glob)	3	100	100	↑108*	100	↑109*	104
	6	100	↑104*	↑108*	100	104	104
	12	100	104	107	96	104	↑104*
	18	↑113*	↑117*	↑117*	96	104	104
サイロキシシン (T ₄)	3	110	↑118*	↑121*	90	87	90
トリヨードサイロニン (T ₃)	3	100	↑143*	↑171*	100	89	100
	6	88	↑113*	↑125*	113	100	100
	12	100	113	↑113*	100	100	100
	18	129	↑143*	114	100	100	88

太枠は検体投与の影響であることを示す。

* : 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

\$: 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与の影響として、500 及び 1,250/1,000 ppm 群の雌雄で血清コレステロールの増加及び 500 及び 1,250 ppm 群の雄でサイロキシシン及びトリヨードサイロニンの増加が認められた^{申請者註 3}。

尿検査 ; 投与 3、6、12、18 及び 24 ヶ月目に最終屠殺群の各用量雌雄各 20 匹を対象として、一晚採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、透明度 (Clarity)、色調 (Color)、比重 (SP.Gr.)、pH (pH)、尿蛋白 (Pro)、尿糖 (Gluc)、ケトン体 (Ket)、尿ビリルビン (Bil)、潜血 (Bld)、ウロビリノーゲン (Urob)、尿白血球、亜硝酸塩、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた沈渣以外の項目を次表に示す。

尿検査結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	1,250	50	500	1,000
ケトン体 (Ket)	6	100	100	100	67	67	↓0*
	12	100	100	80	100	67	↓33*
pH	6	97	100	↑104*	103	↑107*	↑110*
	18	99	100	↑104*	100	101	100
尿蛋白 (Pro)	3	105	131	↑175*	100	52	76
	6	109	109	109	59	68	↓31 ^S
比重 (SP.Gr.)	3	100	100	100	100	↓99*	99
	6	100	101	100	99	↓99*	↓97
ウロビリノーゲン (Urob)	3	67	167	↑200*	100	67	67
尿白血球 [#] (U-Leu)	3	2/2	2/2	↑3/2*	0/0	0/0	↑0/0*
	6	2/2	2/2	↑3/2*	0/0	0/0	↑1/0*
	12	3/3	↑4/3*	↑4/3*	1/1	↑1/1*	↑1/1*

* : 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

S : 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

: 数値は処理群の数値/対照群の数値で示した。

検体投与に関連する影響は認められなかった^{申請者註4}。

眼科学的検査；暴露前に全動物について検査し、中間屠殺群と最終屠殺群のそれぞれ試験終了直前に全生存動物について検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量； 中間屠殺群と最終屠殺群の各試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器重量結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		50	500	1,250	50	500	1,000	
最終体重	12	100	100	↓90*	103	99	↓84*	
	24	99	89	92	108	92	91	
副腎	12	重量	98	102	98	108	108	98
		体重比	92	100	108	104	108	↑117*
	24	重量	116	96	96	98	↓81 ^s	↓89 ^s
		体重比	114	109	105	90	87	100
脳	12	重量	99	99	98	102	102	102
		体重比	99	100	↑110*	100	103	↑122*
心臓	12	重量	99	102	96	99	96	91
		体重比	99	103	↑108*	97	98	↑109*
	24	重量	94	85	87	99	97	↓90*
		体重比	96	97	96	91	105	98
腎臓	12	重量	103	102	↓94*	101	105	94
		体重比	102	102	105	99	↑106*	↑112*
	24	重量	99	97	100	102	91	↓90 ^s
		体重比	100	111	110	94	99	98
肝臓	12	重量	100	↑109*	102	105	110	102
		体重比	100	↑109*	↑114*	102	↑111 ^s	↑121 ^s
	24	重量	99	98	108	↑117*	93	95
		体重比	101	110	119	109	102	106
肺	12	重量	101	101	99	102	99	98
		体重比	101	101	↑110*	99	101	↑116*
	24	重量	125	99	111	102	89	↓85 ^s
		体重比	135	114	125	95	97	94
卵巣	24	重量	-	-	-	187	85	138
		体重比	-	-	-	156	83	↑137 ^s
脾臓	12	重量	106	100	91	100	98	↓89*
		体重比	105	100	102	97	99	105
精巣	12	重量	98	96	95	-	-	-
		体重比	98	96	↑106*	-	-	-

太枠は検体投与の影響であることを示す。

* : 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05)。

§ : 対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓ : P < 0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に起因する臓器重量の変化は、中間屠殺群の 500 及び 1250/1000 ppm 群の雌雄における肝臓重量の増加であった。

その他の臓器重量の変化は、病理組織学的変化を伴っておらず、体重増加量の減少に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

よる二次的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、計画屠殺の全動物について剖検を行った。

肉眼的所見は、いずれも背景データの範囲内の正常な変化と考えられた。

神経病理学的検査；中間屠殺群の対照及び高用量群の雌雄各5匹についてペントバルビタール麻酔下で動物を屠殺後、4%ホルムアルデヒド/4%グルタルアルデヒド溶液で灌流固定し、下記の神経系及び筋肉組織を摘出した。脳、脊髄組織はパラフィンに包埋、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色、ルクソール・ファスト・ブルー/クレシル・エクト・バイオレット（LFB/CV）及びSevier-Munger 銀染色を施した。ガッセル神経節、脊髄神経根及び後根神経節、視神経、眼及び腓腹筋の切片はメタクリル酸グリコール（GMA）に包埋、切片を作製し、改変 Lee 染色した。末梢神経組織（坐骨、頸骨及び腓骨神経）はエポキシ樹脂に包埋、切片を作製し、トルイジンブルー染色した。

脳（8 レベル）、脊髄（4 レベル）、ガッセル神経節、脊髄神経根及び後根神経節、坐骨神経、頸骨神経、腓骨神経、視神経、眼及び腓腹筋

認められた全ての病理組織学的所見を次表に示す。

高用量群の雌雄の神経組織又は骨格筋に、検体投与に関連した病理組織学的病変は認められなかった。

検体投与と関連性のない偶発的な変化が対照群及び/あるいは高用量群で認められた。認められた変化は台形体（脳、レベル 7）、脊髄及び脊髄神経根における散在性の神経線維変性、脳及び脊髄の単発性の軸索膨化、角膜の鉍質沈着、網膜、視神経及び中枢視覚路（脳、レベル 4～6）における片側性の変性、脊髄の類表皮嚢胞などであり、一般的に軽微であり、本系統のラットにおいて自然発生的な変化として報告されているものであった。

神経病理学的所見

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	1,250	0	1,000
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5
脳、レベル4	神経線維変性	1	0	1	1
	神経線維変性	1	0	1	1
脳、レベル5	軸索膨化	0	1	1	1
	軸索膨化	0	1	1	1
脳、レベル6	軸索膨化	4	5	5	5
	神経線維変性	5	5	5	4
脳、レベル7	軸索膨化	2	1	4	4
	神経線維変性	1	0	1	1
眼	網膜変性	1	0	0	0
	顆粒膜炎症	0	0	1	1
	白内障	5	4	5	4
	角膜鉍質沈着	0	0	1	1
視神経	神経線維変性	0	0	1	0
脊髄、馬尾	軸索膨化	4	5	5	5
	神経線維変性	2	2	0	1
脊髄、頸部	嚢胞	0	0	0	1
	軸索膨化	4	2	4	5
	神経線維変性	5	4	5	5
脊髄、腰部	軸索膨化	4	3	4	5
	神経線維変性	4	3	5	3
脊髄、胸部	軸索膨化	4	3	3	4
	神経線維変性	5	5	5	5
	星状膠細胞腫	1	0	0	0
脊髄、神経根	神経線維変性	1	1	0	0

カイ二乗検定 (片側、 $P \leq 0.05$)

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。検査には神経病理学的検査に供した動物を除外した。

皮膚、乳腺、骨 (大腿骨、肋骨/肋骨頭接合部、胸骨)、関節 (大腿骨/脛骨)、筋肉、頭蓋骨、肺、喉頭、気管、心臓、大動脈、脾臓、骨髄、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸腺、肝臓、盲腸、結腸、食道、膵臓、直腸、唾液腺、小腸 (十二指腸、回腸、空腸)、胃、腎臓、卵巣、精巣、子宮頸部、精巣上体、前立腺、精囊、膀胱、子宮、副腎、上皮小体、下垂体、甲状腺、脳 (小脳、大脳 - 中脳、延髄/橋)、視神経、坐骨神経、脊髄 (頸部、腰部、胸部)、眼、ハーダー腺、肉眼的病変部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 申請者註 5 に示す。

検体投与に関連する非腫瘍性病変は、中間屠殺群の 1,250 ppm 群の雄の肝臓に認められた肝細胞の細胞質空胞化のバックグランド発現頻度の減少であった。この異常の有意性は不明確ではあるが、同群の動物における統計学的に減少した最終体重からも明らかのように全般的な脂肪蓄積の減少を反映している可能性が考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 申請者註 5 に示す。

腫瘍の発現頻度に、対照群と投与群の間で検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、500 ppm 群の雌及び 1,250/1,000 ppm 雄雌の体重増加抑制、500 及び 1,250/1,000 ppm 群の雌雄で血清コレステロールの増加、500 及び 1,250 ppm 群の雄でサイキシン及びトリヨードサイロニンの増加、中間屠殺群 500 及び 1,250/1,000 ppm 群の雌雄における肝臓重量の増加並びに中間屠殺群 1,250 ppm 群の雄の肝細胞の空胞化発現頻度の減少が認められた。雌雄とも、50 ppm の濃度で検体に関連した影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 2.3 mg/kg/日、雌 : 2.7 mg/kg/日) であると判断された。また、催腫瘍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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表1 (非腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
52週	臓器	検査対象動物数/群	20	10	10	20	19	10	8	19
	副腎	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	0	0	19
		嚢胞変性	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質過形成	0	0	0	2	2	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	0	0	19
		変性/線維化 (心筋症)	10	0	0	7	1	0	0	2
	腎臓	所見\検査動物数	20	10	10	20	19	10	8	19
		慢性腎症	17	8	9	14	0	1	0	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎盂鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	20	10	10	20	19	10	8	19
		類洞拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管過形成/線維化	9	4	5	11	1	0	↑4	1
		リンパ球性炎症	1	0	0	2	2	1	↑4	1
		細胞質空胞化	14	8	7	↓3	0	0	0	0
		好塩基性虎斑状変異細胞巢	3	1	0	0	1	1	1	0
		空胞化変異細胞巢	1	1	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	6	2	2	5	0	2	1	0
	肺	所見\検査動物数	20	10	10	20	19	10	8	19
		うっ血	1	0	0	0	1	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	5	5	5	8	3	2	4	5
		リンパ球性炎症	3	3	3	3	8	1	3	4
		肺泡マクロファージ	2	0	0	0	1	0	0	2
		血管炎	2	3	1	3	2	1	1	3
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	19	2	2	19
		嚢胞	—	—	—	—	4	2	2	1
	下垂体	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	1	2	18
		類洞拡張	0	0	0	1	1	0	1	0
		嚢胞	0	0	0	2	7	0	0	9
過形成		0	0	0	3	1	0	0	3	
脾臓	所見\検査動物数	20	10	10	20	19	10	8	19	
	線維化	1	0	0	1	1	0	0	1	
	色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した (↑↓: $P < 0.05$)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		20	10	10	20	19	10	8	19
52週	精巣	所見\検査動物数	20	0	0	20	—	—	—	—
		萎縮	1	0	0	5	—	—	—	—
		間細胞過形成	8	0	0	3	—	—	—	—
		精細管鉍質沈着	1	0	0	1	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	20	0	0	20	18	0	0	19
		C細胞過形成	2	0	0	1	5	0	0	2
死亡・切迫殺	臓器	検査対象動物数/群	43	40	41	36	24	23	30	24
	副腎	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24
		うっ血	2	4	4	2	1	0	0	0
		嚢胞変性	3	3	2	2	2	1	0	0
		皮質過形成	7	6	9	5	3	1	7	3
		髄質過形成	24	17	22	↓10	1	2	2	1
		空胞化	3	1	0	1	0	0	2	0
	心臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24
		変性/線維化	23	32	31	19	9	5	3	2
		鉍質沈着	11	16	9	4	0	0	0	0
		動脈血栓	6	5	3	5	2	2	4	1
	腎臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24
		慢性腎症	35	32	37	30	12	10	4	3
		嚢胞	8	11	12	7	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	3	0
		色素沈着	4	4	3	3	2	3	4	1
		腎盂鉍質沈着	3	5	5	4	2	2	3	3
	肝臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24
		類洞拡張	11	↓2	7	3	2	1	0	0
		胆管過形成/線維化	22	17	13	8	1	0	2	0
		嚢胞変性	4	5	5	2	0	0	0	0
		線維化	1	0	1	0	0	2	0	0
		リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		空胞化	8	20	19	7	0	1	3	0
好塩基性虎斑状変異細胞巢		12	12	↓1	↓1	8	4	↓0	↓0	
空胞化変異細胞巢		0	0	0	0	1	0	0	0	
小肉芽腫	2	0	6	3	6	5	6	5		

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: P<0.05)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		43	40	41	36	24	23	30	24
死亡・切迫殺	肺	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24
		うっ血	3	2	1	1	8	6	6	7
		上皮化	1	1	1	0	0	0	1	0
		出血	9	↓1	↓2	5	0	0	3	0
		慢性炎症	10	9	7	9	10	12	12	9
		リンパ球性炎症	2	0	1	1	1	2	0	1
		肺泡マクロファージ	3	0	1	2	0	0	0	0
		鉍質沈着	11	↑19	11	↓2	0	0	1	0
		血管炎	0	0	1	0	0	0	1	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	24	23	28	24
		嚢胞	—	—	—	—	1	3	1	1
	下垂体	所見\検査動物数	43	39	41	36	24	23	28	24
		類洞拡張	4	0	0	1	0	0	1	1
		嚢胞	2	1	3	4	0	2	1	0
		過形成	7	3	8	3	0	1	0	1
		色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24
		うっ血	0	1	0	2	0	0	0	0
		線維化	6	2	2	2	0	2	1	0
		髄外造血	3	4	6	2	1	2	0	3
		色素沈着	1	2	1	4	8	5	10	13
	精巣	所見\検査動物数	43	40	41	36	—	—	—	—
		萎縮	15	22	19	14	—	—	—	—
		間細胞過形成	1	3	6	1	—	—	—	—
		精細管鉍質沈着	3	1	2	1	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24
		濾胞細胞過形成	0	1	0	2	0	0	0	0
C細胞過形成		11	4	7	5	1	5	5	4	

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: $P < 0.05$)。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
	臓器	検査対象動物数/群	7	10	9	14	27	27	22	27
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		嚢胞変性	1	1	0	0	1	1	2	1
		皮質過形成	4	2	3	3	13	12	13	11
		髄質過形成	2	3	5	3	0	2	1	1
		空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		変性/線維化	5	10	8	10	13	18	9	9
		鉍質沈着	0	2	1	0	0	0	0	0
		動脈血栓	2	0	0	0	1	0	3	0
	腎臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		慢性腎症	6	10	9	14	20	19	11	14
		嚢胞	3	6	1	2	0	0	0	2
		色素沈着	0	1	1	2	2	2	4	0
		腎盂鉍質沈着	0	0	0	2	2	4	0	6
	肝臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		類洞拡張	2	1	5	5	0	3	0	0
		胆管過形成/線維化	4	5	4	3	0	0	1	0
		嚢胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	0	1	0	1
		リンパ球性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		空胞化	2	6	1	1	5	2	2	2
		好塩基性虎斑状変異細胞巢	6	6	↓2	↓3	13	↑21	↓5	↓0
		空胞化変異細胞巢	0	0	0	0	5	4	1	0
	小肉芽腫	0	1	0	1	6	7	7	7	
	肺	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		うっ血	0	0	0	0	2	0	0	0
		上皮化	0	3	1	1	1	0	0	2
		出血	1	1	1	0	0	0	2	0
		慢性炎症	3	4	4	9	16	17	18	22
		リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	1	2	1
		肺胞マクロファージ	0	0	0	0	0	2	0	0
		鉍質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管炎	1	0	0	1	0	0	0	1

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: P<0.05)。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000	
臓器	検査対象動物数/群		7	10	9	14	27	27	22	27	
最終屠殺	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	27	27	22	27	
		嚢胞	—	—	—	—	4	7	3	6	
	下垂体	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	1	
		嚢胞	0	1	0	0	0	2	2	0	
		過形成	0	3	1	1	0	2	0	1	
	脾臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		うっ血	0	1	0	1	0	1	0	0	
		線維化	0	0	0	1	0	0	2	0	
		髄外造血	0	1	0	0	0	0	0	0	
		色素沈着	0	0	0	0	6	1	6	8	
	精巣	所見\検査動物数	7	10	9	14	—	—	—	—	
		萎縮	1	5	2	6	—	—	—	—	
		間細胞過形成	0	0	0	2	—	—	—	—	
		精細管鉍質沈着	1	0	0	1	—	—	—	—	
	甲状腺	所見\検査動物数	7	10	9	14	26	27	21	27	
		C細胞過形成	2	2	1	7	15	9	10	12	
	全動物	臓器	検査対象動物数/群		70	60	60	70	70	60	60
副腎		所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70	
		うっ血	2	4	4	2	2	0	0	0	
		嚢胞変性	4	4	2	2	4	2	2	1	
		皮質過形成	11	8	12	10	18	13	20	14	
		髄質過形成	26	20	27	↓13	1	4	3	2	
		空胞化	3	1	0	1	0	0	3	0	
心臓		所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70	
		変性/線維化	38	↑42	↑39	36	23	23	12	13	
		鉍質沈着	11	18	10	4	0	0	0	0	
		動脈血栓	8	5	3	5	3	2	7	1	

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: $P < 0.05$)。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		70	60	60	70	70	60	60	70
全動物	腎臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		慢性腎症	58	50	55	58	32	30	↓15	↓17
		嚢胞	11	17	13	10	0	0	0	2
		壊死	0	0	0	0	1	0	3	0
		色素沈着	4	5	4	5	4	5	8	1
		腎盂鉍質沈着	3	5	5	6	4	6	3	10
	肝臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		類洞拡張	14	3	12	8	2	4	0	0
		胆管過形成/線維化	35	26	22	22	2	0	7	1
		嚢胞変性	4	6	5	2	0	0	0	0
		線維化	1	0	1	0	0	3	0	1
		リンパ球性炎症	1	0	0	2	3	1	5	1
		空胞化	24	↑34	27	↓11	5	3	5	2
		好塩基性虎斑状変異細胞巢	21	19	↓3	↓4	22	26	↓6	↓0
		空胞化変異細胞巢	1	1	0	0	6	4	1	0
	小肉芽腫	8	3	8	9	12	14	14	12	
	肺	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		うっ血	4	2	1	1	11	6	6	8
		上皮化	1	4	2	1	1	0	1	2
		出血	10	2	3	5	0	0	5	0
		慢性炎症	18	18	16	26	29	31	34	36
		リンパ球性炎症	5	4	4	4	9	4	5	6
		肺泡マクロファージ	5	0	1	2	1	2	0	2
		鉍質沈着	11	↑20	11	↓2	0	0	1	0
血管炎	3	3	2	4	2	1	2	4		
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	70	52	52	70	
	嚢胞	—	—	—	—	9	12	6	8	
下垂体	所見\検査動物数	70	49	50	70	70	51	52	69	
	類洞拡張	4	0	0	2	2	0	2	2	
	嚢胞	2	2	3	6	7	4	3	9	
	過形成	7	6	9	7	1	3	0	5	

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: P<0.05)。

肝臓の「空胞化」に52週検査時に認められた「細胞質空胞化」を含めて記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		70	60	60	70	70	60	60	70
全動物	脾臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		うっ血	0	2	0	3	0	1	0	0
		線維化	7	2	2	4	1	2	3	1
		髄外造血	3	5	6	2	1	2	0	3
		色素沈着	1	2	1	4	15	6	16	22
	精巣	所見\検査動物数	70	50	50	70	—	—	—	—
		萎縮	17	27	21	25	—	—	—	—
		間細胞過形成	9	3	6	6	—	—	—	—
		精細管鉍質沈着	5	1	2	3	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	70	50	50	70	68	50	49	70
		濾胞細胞過形成	0	1	0	2	0	0	0	0
		C細胞過形成	15	6	8	13	21	14	15	18

申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (↑↓: $P < 0.05$)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2〔腫瘍性病変〕

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		20	10	10	20	19	10	8	19
52週	乳腺	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	0	0	19
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	1	2	18
		腺腫 (B)	1	0	0	2	6	1	1	2
	皮膚 (その他)	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	1	1
		毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	20	0	0	20	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	4	0	0	4	—	—	—	—
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	19	0	0	19
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	3	0	0	0
死亡・ 切迫殺	臓器	検査対象動物数/群	43	40	41	36	24	23	30	24
	脂肪組織	所見\検査動物数	0	1	2	0	0	1	2	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24
		褐色細胞腫 (B)	4	7	1	1	0	1	1	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	1	0
	骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	1	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	42	40	41	36	24	23	28	24
		星状膠細胞腫 (B)	1	0	1	3	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	24	23	28	24
		神経鞘細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	陰核腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	2	4	4	2
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	2	0
	腎臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎芽腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	30	24	
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	29	24	
	腺癌 (M)	0	0	0	1	2	0	0	0	
	腺腫 (B)	0	0	1	1	2	2	2	1	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (\uparrow : $P < 0.05$)。

(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		43	40	41	36	24	23	30	24
死亡・切迫殺	乳腺	線維腺腫 (B)	0	2	2	0	4	5	6	3
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	多臓器	所見\検査動物数	23	12	10	16	8	10	12	2
		単核球性白血病 (M)	19	9	6	15	8	10	10	1
		悪性リンパ腫 (M)	3	2	1	0	0	0	1	1
		中皮腫 (M)	1	1	4	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	43	39	41	36	23	23	28	24
		島細胞腺腫 (B)	2	0	1	2	2	0	2	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	43	39	41	36	24	23	28	24
		腺腫 (B)	7	15	15	17	15	15	21	17
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	4	1	2	2	0	0	0	0
		腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (耳介)	所見\検査動物数	1	0	1	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (前肢)	所見\検査動物数	1	3	2	3	1	3	4	2
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (その他)	所見\検査動物数	7	9	12	6	5	9	8	5
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	2	2	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
神経鞘細胞腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	1	
皮膚 (尾)	所見\検査動物数	7	2	1	2	1	0	1	0	
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
頭蓋骨	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24	
	乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	
小腸	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24	
	平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
脊髄	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24	
	星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑:P<0.05)。
(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000	
臓器	検査対象動物数/群		43	40	41	36	24	23	30	24	
死亡・切迫殺	精巣	所見\検査動物数	43	40	41	36	—	—	—	—	
		間細胞腫 (B)	36	33	30	27	—	—	—	—	
	胸腺	所見\検査動物数	43	40	39	35	23	23	27	24	
		胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	43	40	41	36	24	23	28	24	
		C細胞腺腫 (B)	0	4	0	0	0	0	0	0	
		C細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数	43	39	41	36	24	23	28	24	
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	24	23	28	24	
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	2	1	0	
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	2	0	1	1	
		神経鞘細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1	
	ジンバル腺	所見\検査動物数	1	0	1	1	1	0	0	0	
腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0		
癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0		
最終屠殺	臓器	検査対象動物数/群		7	10	9	14	27	27	22	27
	副腎	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		褐色細胞腫 (B)	2	2	1	2	3	3	0	2	
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脳	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		星状膠細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	2	
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	陰核腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	4	6	3	6	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	3	1	2	3	
	腎臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
腺腫 (B)		0	0	0	0	0	2	1	1		
線維腺腫 (B)		0	0	0	0	11	15	11	7		
多臓器	所見\検査動物数	4	4	5	5	10	13	6	3		
	単核球性白血病 (M)	4	3	5	5	10	13	6	2		

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (\uparrow : $P < 0.05$)。
(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
	臓器	検査対象動物数/群	7	10	9	14	27	27	22	27
最終屠殺	多臓器	所見\検査動物数	4	4	5	5	10	13	6	3
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	筋肉	所見\検査動物数	0	2	0	0	0	0	0	2
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	27	27	22	27
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		腺腫 (B)	5	3	5	6	25	24	18	25
	包皮腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚 (その他)	所見\検査動物数	1	2	2	2	10	4	3	4
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	1	1	0	0	1	0	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (尾)	所見\検査動物数	0	0	0	1	3	0	1	3
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	頭蓋骨	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		歯芽腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	7	10	9	14	27	27	22	27
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	7	10	9	14	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	7	10	8	11	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	7	10	9	14	26	27	21	27
		C細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
濾胞細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑:P<0.05)。
(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
臓器	検査対象動物数/群		7	10	9	14	27	27	22	27
最終屠殺	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	27	26	22	27
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	1
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	3	3	6	4
	ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
全動物	臓器	検査対象動物数/群	70	60	60	70	70	60	60	70
	脂肪組織	所見\検査動物数	0	2	2	1	1	2	2	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70
		褐色細胞腫 (B)	6	9	2	3	3	4	1	2
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	0	1	1	0
	骨	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	1	3
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	69	50	50	69	70	50	50	70
		星状膠細胞腫 (B)	1	1	1	3	0	0	0	2
		顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	70	49	50	70
		神経鞘細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	陰核腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	6	10	7	8
		腺腫 (B)	0	0	0	1	3	1	4	3
	腎臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎芽腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	2	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	51	70
		腺癌 (M)	0	0	0	1	2	1	0	0
		腺腫 (B)	0	0	1	1	2	4	3	2
線維腺腫 (B)		0	3	2	0	15	20	17	10	
線維肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
神経鞘細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (\uparrow : $P < 0.05$)。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
	臓器	検査対象動物数/群	70	60	60	70	70	60	60	70
全動物	多臓器	所見\検査動物数	27	16	15	21	18	23	18	5
		単核球性白血病 (M)	23	12	11	20	18	23	16	3
		悪性リンパ腫 (M)	3	2	1	0	0	0	1	2
		中皮腫 (M)	1	2	4	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	筋肉	所見\検査動物数	0	4	2	1	0	2	1	3
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	70	52	52	70
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	70	49	50	70	69	50	50	70
		島細胞腺腫 (B)	2	0	1	2	2	0	2	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	70	49	50	70	70	51	52	69
		腺腫 (B)	13	18	20	25	46	40	40	44
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	4	1	3	2	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (耳介)	所見\検査動物数	1	0	1	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (前肢)	所見\検査動物数	1	3	2	4	2	5	5	3
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (その他)	所見\検査動物数	9	11	14	8	15	13	12	10
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
線維腫 (B)		1	2	2	1	0	0	0	0	
角化棘細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	1	
骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
乳頭腫 (B)		1	2	2	0	0	1	0	0	
毛嚢上皮腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
神経鞘細胞腫 (M)		0	0	1	0	2	0	0	1	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(\uparrow : $P < 0.05$)。
(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000
	臓器	検査対象動物数/群	70	60	60	70	70	60	60	70
全動物	皮膚	所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 (尾)	所見\検査動物数	7	2	1	3	4	0	2	3
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	頭蓋骨	所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70
		歯芽腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	2	0	1	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査動物数	70	50	50	70	70	50	50	70
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	69	50	50	70	70	50	50	70
		星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	70	60	60	70	70	60	60	70
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	70	50	50	70	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	47	43	38	42	—	—	—	—
	胸腺	所見\検査動物数	70	50	48	69	68	49	48	70
		胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	70	50	50	70	68	50	49	70
		C細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	70	49	50	70	70	49	50	70
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	70	49	50	70
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	1	0	1
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	6	5	7	4
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	2	0	1	2
神経鞘細胞腫 (M)		—	—	—	—	1	0	0	1	
ジンバル腺	所見\検査動物数	1	0	1	1	2	0	1	0	
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (\uparrow : $P < 0.05$)。
 (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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	50	500	1,250	0	50	500	1,000	
	臓器	検査対象動物数/群		70	60	60	70	70	60	60	70
合計	検査動物数		70	50	50	70	70	50	50	70	
	腫瘍数		良性	80	94	72	85	79	78	77	71
			悪性	31	19	20	27	27	27	20	8
	腫瘍総数		111	113	92	112	106	105	97	79	
	担腫瘍動物数		良性	53	48	48	52	51	46	47	46
			悪性	29	17	19	25	24	26	20	7
	担腫瘍動物数		55	49	49	49	53	48	48	45	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (\uparrow : $P < 0.05$)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. T-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体純度：

供試動物： CD-1 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、投与開始時約 8 週齢

投与期間： 18 ヶ月（1997 年 3 月 3 日投与開始）

投与方法： 検体をエタノールに溶解し、0、100、1,500 及び 4,000 ppm の濃度でコーンオイル添加飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；生死を毎日確認し、詳細な臨床観察を週 1 回の頻度で実施した。

4,000 ppm 群の雌（0、100、1,500 及び 4,000 ppm でそれぞれ 28、34、26、43*例）で飼料の掻き出しの発現頻度が増加したことを除いて、検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。* 統計学的有意差あり（ANOVA 及び Dunnett の検定を使用）
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000
死亡率 (%)	雄	18	26	24	24
	雌	26	26	30	28

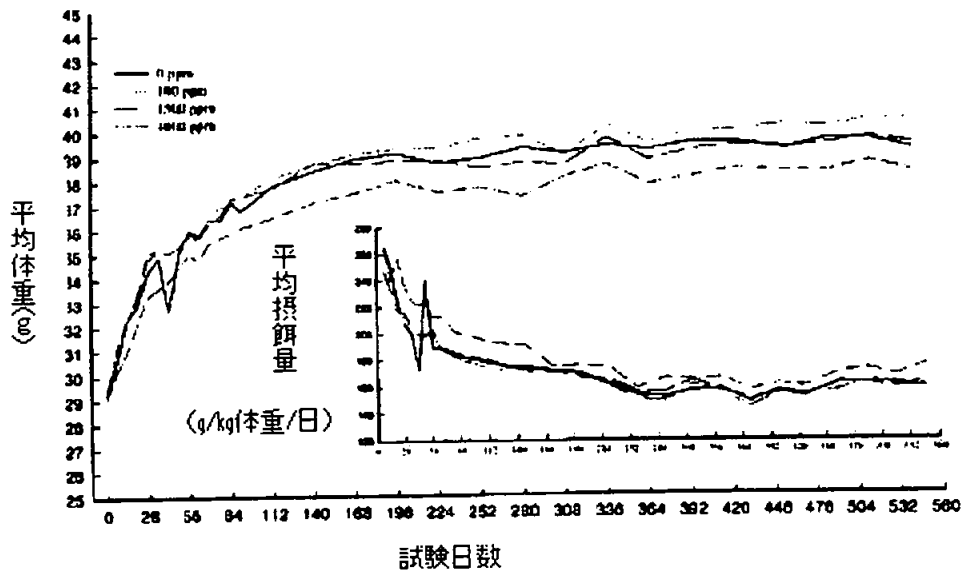
死亡率に検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；全動物を対象に約 13 週間にわたって週 1 回、その後は月 1 回の頻度で測定した。
測定結果を次図に示す。

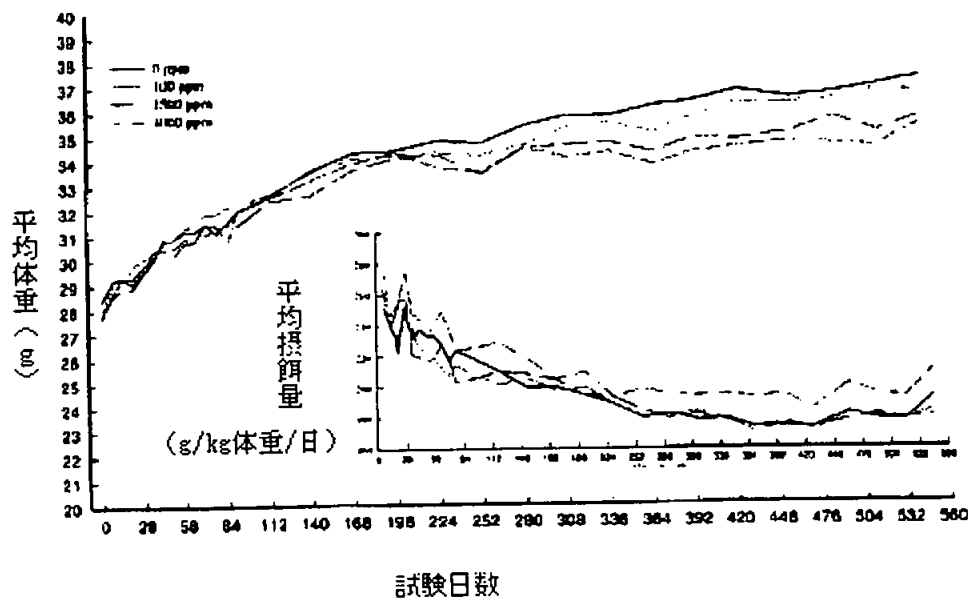
体重増加量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重増加量及び摂餌量

雄



雌



摂餌量；全動物を対象に約13週間にわたって週1回、その後は月1回の頻度で測定した。

測定結果を上図に示す。

検体投与に関連した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とおりであった。

投与量 (ppm)		100	1,500	4,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	15.7	245	709
	雌	17.9	275	806

血液学的検査；投与 12 及び 18 カ月目に各用量雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、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)、白血球分類 (非定型白血球、桿状核好中球、好塩基球、芽球、好酸球、リンパ球、後骨髄球、単球、骨髄球、有核赤血球、形質細胞、前骨髄球、分葉核好中球)、血球形態 (赤血球不同、好塩基性斑点、過分葉好中球、血色素減少、大赤血球、小赤血球、変形赤血球、多染性赤血球、球状赤血球、標的細胞、中毒性顆粒)、網状赤血球 (Ret)、ハインツ小体 (HZ)、赤血球分布幅 (RDW)、ヘモグロビン分布幅 (HDW)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

血液学的検査結果

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1,500	4,000	100	1,500	4,000
赤血球数 (RBC)	18	101	97	87	106	90	↑109 ^S
ヘマトクリット値 (Ht)	18	101	97	↓87*	102	87	106
赤血球分布幅 (RDW)	18	96	93	↑113*	101	98	102
ヘモグロビン分布幅 (HDW)	12	102	98	↑112*	96	↓91*	103
	18	99	94	↑116*	99	101	↑106 ^S
網状赤血球 (Ret)	18	100	108	↑188*	90	281	142

太枠は検体投与の影響であることを示す。

*：対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓：P<0.05)。

\$：対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った (↑↓：P<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

4,000 ppm 群では、18 カ月目に雌雄とも、12 カ月目に雄でヘモグロビン分布幅 (HDW) が有意に増加した^{申請者註1}。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

申請者註1：

臓器重量結果

項目	投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	100	1,500	4,000	100	1,500	4,000	
最終体重	103	101	97	100	95	96	
脳 ¹⁾	重量	102	102	99	101	100	
	体重比	99	100	102	101	↑105	103
腎臓 ¹⁾	重量	105	95	↓83	95	↓86	↓83
	体重比	103	94	↓84	95	↓91	↓85
肝臓 ¹⁾	重量	109	↑127	↑152	101	↑116	↑145
	体重比	106	↑125	↑155	101	↑122	↑150
卵巣 ²⁾	重量	-	-	-	142	83	↓74
	体重比	-	-	-	143	90	75

太枠は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓P<0.05)

1) Dunnett 検定を用いて行った。

2) Mann-Whitney U 検定を用いて行った

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の。

1,500 及び 4,000 ppm 群の雌雄の肝臓で、絶対重量及び相対肝臓重量の増加が認められた。1,500 ppm 群の雌及び 4,000 ppm 群の雌雄の腎臓では、絶対重量の減少が認められ、相対腎臓重量の減少も認められた。これらの変化は検体投与に関連する影響と考えられるが、腎臓の変化を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。申請者註 2

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、計画屠殺の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織を 10%緩衝ホルマリンで固定後、病理標本を作成し、鏡検を実施した。

皮膚、乳腺、骨（大腿骨、肋骨／肋骨頭接合部、胸骨）、関節（大腿骨／脛骨）、筋肉、頭蓋骨、肺、喉頭、気管、心臓、大動脈、脾臓、骨髓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸腺、肝臓、盲腸、結腸、食道、胆嚢、膵臓、直腸、唾液腺、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、胃、腎臓、卵巣及び卵管、精巣、子宮頸部、膣、陰核腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精嚢、膀胱、子宮、副腎、上皮小体、下垂体、甲状腺、脳（小脳、大脳 - 中脳、延髄／橋）、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、腰部、胸部）、眼、ハーダ一腺、眼窩外涙腺、ジンバル腺、肉眼的病変部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

肝臓及び脾臓に検体投与の影響がみられた。

肝臓では、全投与群の雌雄で肝細胞肥大の発現頻度が増加し、外的に投与された検体の代謝及び排泄促進の必要性に対する肝臓の適応反応を示すものであった。肝細胞は、細胞質と核の両容積が様々な程度に増加し、小葉中心部で最も顕著であったが、一部の動物ではび漫性の分布が認められた。病変程度には、用量に相関して増加する傾向がみられ、小葉周辺部と小葉中心部の間で、核の直径に 10 倍の差が認められた。肝臓の変性はみられなかった。

脾臓では、1,500 及び 4,000 ppm 群の雄並びに 4,000 ppm 群の雌で、ヘモグロビンに由来すると考えられる脾臓の色素沈着の発現頻度及び重篤度が増加した。

その他の変化は全て加齢による偶発的なものであり、検体投与に起因するその他の病理組織学的病変は認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

腫瘍の発現頻度に、対照群と投与群の間で検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、全投与群の雌雄で、肝細胞肥大が有意に増加したが、正常な代謝反応であり、障害性変化はみられなかった。4,000 ppm 群の雌雄でヘモグロビン分布幅の増加、4,000 ppm 群の雌並びに 1,500 及び 4,000 ppm 群の雄で脾臓におけるヘモシデリン色素沈着レベルの増加、1,500 及び 4,000 ppm 群の雌雄で絶対及び相対肝臓重量の増加、4,000 ppm 群の雌雄及び 1,500 ppm 群の雌で絶対及び相対腎臓重量の減少がそれぞれ認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：15.7 mg/kg/日、雌：17.9 mg/kg/日）であると判断された。

また、催腫瘍性はないものと判断された。

表1 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
臓器	検査対象動物数/群		9	13	12	12	13	13	15	14
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		アミロイド沈着	4	5	6	6	5	7	8	8
		皮質過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓質過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		被膜下紡錘形細胞過形成	3	6	3	2	10	12	12	9
		鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素沈着	2	2	0	0	2	1	1	1
	心臓	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		アミロイド沈着	2	4	5	3	5	3	6	8
	腎臓	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		アミロイド沈着	5	6	6	8	3	7	9	9
		慢性炎症	0	1	2	1	0	0	4	2
		再生	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		アミロイド沈着	2	3	5	3	3	3	5	8
		肥大	0	7	10	10	0	2	12	12
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0
		慢性炎症	1	0	1	1	0	0	1	1
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
		壊死	0	0	1	1	2	0	1	1
		肉芽腫性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性炎症	1	1	0	1	0	0	1	1
		肺胞マクロファージ	1	1	0	1	1	2	3	0
		気管支周囲肥厚	0	0	0	1	0	0	1	1
		肉芽腫性炎症	0	1	0	1	1	0	0	0
肺胞/細気管支過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	13	13	15	14	
	アミロイド沈着	—	—	—	—	4	5	9	8	
	卵巣嚢胞	—	—	—	—	6	6	5	↓1	
	卵巣上体嚢胞	—	—	—	—	2	0	0	0	
	卵巣嚢拡張	—	—	—	—	0	2	4	0	

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: P<0.05)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
死亡・切迫殺	臓器	検査対象動物数/群	9	13	12	12	13	13	15	14
		所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
	脾臓	アミロイド沈着	0	4	3	3	1	2	↑7	↑7
		リンパ系細胞枯渇	2	2	1	1	3	1	0	4
		髄外造血	0	2	0	1	2	2	5	0
		顆粒球過形成	1	0	0	0	1	2	3	0
		リンパ球過形成	1	0	0	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン色素沈着	0	5	2	2	4	1	3	5
	精巣	所見\検査動物数	9	13	12	12	—	—	—	—
		アミロイド沈着	0	0	3	2	—	—	—	—
		変性	1	5	2	2	—	—	—	—
		精細管鉍質沈着	1	1	2	1	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	12	15	14
		アミロイド沈着	4	5	6	5	3	4	8	8
嚢胞性濾胞		1	0	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	37	38	38	37	37	35	36
	副腎	所見\検査動物数	40	37	38	38	37	37	35	36
		アミロイド沈着	4	4	3	3	12	5	7	8
		皮質過形成	4	3	2	2	0	0	0	1
		髄質過形成	1	3	1	0	1	0	0	1
		被膜下紡錘形細胞過形成	24	25	29	18	32	36	29	29
		鉍質沈着	1	0	0	0	2	1	0	0
		色素沈着	8	7	8	11	10	7	3	5
	心臓	所見\検査動物数	41	36	38	38	37	37	35	35
		アミロイド沈着	1	3	2	1	7	3	4	2
	腎臓	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	35
		アミロイド沈着	8	6	5	6	15	13	↓6	↓5
		慢性腎症	15	15	16	9	12	14	12	9
		嚢胞	8	5	3	↓1	6	2	1	↓0
		リンパ球浸潤	8	8	8	9	6	9	9	9
		慢性炎症	11	10	6	9	7	9	8	5
		再生	5	2	7	2	2	0	0	3
微小石灰化	3	0	1	1	0	0	1	1		

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: $P < 0.05$)。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
臓器	検査対象動物数/群		41	37	38	38	37	37	35	36
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	36
		アミロイド沈着	2	2	1	0	3	0	2	2
		肥大	1	5	↑36	↑38	0	↑10	↑27	↑33
		リンパ球浸潤	0	2	1	1	2	3	1	1
		慢性炎症	6	4	2	4	3	1	3	4
		慢性活動性炎症	0	3	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	2	0	0	0	2	0	0
		肉芽腫性炎症	2	1	0	0	0	0	2	0
	小肉芽腫	17	9	12	9	13	18	14	13	
	肺	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	36
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	3	2	0	0
		慢性炎症	3	3	3	2	1	3	2	1
		肺泡マクロファージ	1	2	1	2	2	3	0	3
		気管支周囲肥厚	1	1	3	4	2	3	6	8
		肉芽腫性炎症	3	0	1	0	1	0	1	0
		肺泡/細気管支過形成	1	3	2	1	3	2	1	2
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	37	35	36
		アミロイド沈着	—	—	—	—	10	3	5	3
		卵巣嚢胞	—	—	—	—	19	19	15	14
		卵巣上体嚢胞	—	—	—	—	4	0	0	2
		卵巣嚢拡張	—	—	—	—	8	7	3	4
		色素沈着	—	—	—	—	1	0	3	2
	脾臓	所見\検査動物数	41	35	38	38	37	37	35	36
		アミロイド沈着	0	0	1	0	3	0	4	2
		髓外造血	5	3	1	2	0	2	2	↑5
		顆粒球過形成	0	0	0	0	1	1	1	1
		リンパ球過形成	2	3	0	2	3	4	3	1
		ヘモジデリン色素沈着	5	6	↑15	↑29	18	12	16	↑28
精巣	所見\検査動物数	41	37	38	38	—	—	—	—	
	アミロイド沈着	2	1	1	2	—	—	—	—	
	変性	6	10	6	6	—	—	—	—	
	精細管鉦質沈着	3	2	4	1	—	—	—	—	
甲状腺	所見\検査動物数	41	36	38	37	37	37	35	35	
	アミロイド沈着	4	5	3	4	5	4	5	5	
	嚢胞性濾胞	1	3	3	3	1	0	0	0	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

申請者で χ^2 検定又はFisherの正確検定を用いて統計解析を実施した(↑↓: P<0.05)。

表 1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
臓器	検査対象動物数/群		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	副腎	所見\検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	8	9	9	9	17	12	15	16
		皮質過形成	4	3	2	3	0	0	0	1
		髄質過形成	1	3	1	1	1	0	0	1
		被膜下紡錘形細胞過形成	27	31	32	20	42	48	41	38
		鉍質沈着	1	0	0	0	3	1	0	0
		色素沈着	10	9	8	11	12	8	4	6
	心臓	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	49
		アミロイド沈着	3	7	7	4	12	6	10	10
	腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49
		アミロイド沈着	13	12	11	14	18	20	15	14
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		慢性腎症	18	21	22	12	16	18	18	14
		嚢胞	8	5	3	2	6	3	1	0
		リンパ球浸潤	9	9	9	12	6	10	10	9
		慢性炎症	11	11	8	10	7	9	12	7
		再生	5	2	7	2	2	0	1	3
		微小石灰化	3	0	1	1	0	0	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	4	5	6	3	6	3	7	10
		肥大	1	↑12	↑46	↑48	0	↑12	↑39	↑45
		リンパ球浸潤	0	2	1	1	3	3	2	1
		慢性炎症	7	4	3	5	3	1	4	5
		慢性活動性炎症	0	3	0	0	0	0	1	0
		壊死	0	2	1	1	2	2	1	1
		肉芽腫性炎症	3	1	0	0	0	0	2	0
		小肉芽腫	19	10	14	9	13	19	16	14
	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	3	2	1	0
		慢性炎症	4	4	3	3	1	3	3	2
		肺泡マクロファージ	2	3	1	3	3	5	3	3
		気管支周囲肥厚	1	1	3	5	2	3	7	9

太枠は検体投与の影響であることを示す。

申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (↑↓: P<0.05)。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
臓器	検査対象動物数/群		50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肉芽腫性炎症	3	1	1	1	2	0	1	0
		肺泡/細気管支過形成	1	3	2	1	3	3	1	2
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	50	50	50
		アミロイド沈着	—	—	—	—	14	8	14	11
		卵巣嚢胞	—	—	—	—	25	25	20	15
		卵巣上体嚢胞	—	—	—	—	6	↓0	↓0	2
		卵巣嚢拡張	—	—	—	—	8	9	7	4
		色素沈着	—	—	—	—	1	0	3	2
	脾臓	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50
		アミロイド沈着	0	4	4	3	4	2	↑11	9
		リンパ系細胞枯渇	2	2	1	1	3	1	0	4
		髄外造血	5	5	1	3	2	4	7	5
		顆粒球過形成	1	0	0	0	2	3	4	1
		リンパ球過形成	3	3	0	2	4	4	3	1
		ヘモジデリン色素沈着	5	11	↑17	↑31	22	13	19	↑33
	精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—
		アミロイド沈着	2	1	4	4	—	—	—	—
		変性	7	15	8	8	—	—	—	—
		精細管鉍質沈着	4	3	6	2	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	50	49	50	49	50	49	50	49
		アミロイド沈着	8	10	9	9	8	8	13	13
		嚢胞性濾胞	2	3	4	3	1	0	0	0

太枠は検体投与の影響であることを示す。

申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (↑↓: $P < 0.05$)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2 (腫瘍性病変)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000	
臓器	臓器	検査対象動物数/群	9	13	12	12	13	13	15	14	
		脳	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
臓器	脳	星状膠細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		ハード腺	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	12	15	14
臓器	ハード腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		臓器	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
臓器	臓器	肝臓	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	臓器	肺	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14
		肺胞・細気管支腺腫 (B)	1	0	0	1	2	1	0	1	
		肺胞・細気管支腺癌 (M)	0	1	0	0	1	1	0	0	
臓器	リンパ節 (腸間膜)	所見\検査動物数	8	12	12	12	13	13	14	13	
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
臓器	多臓器	所見\検査動物数	5	9	8	8	10	12	14	11	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	
		悪性リンパ腫 (M)	0	1	2	2	4	5	3	1	
		組織球性肉腫 (M)	0	2	0	0	1	3	2	0	
臓器	皮膚 (後肢)	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	2	2	0	
		神経鞘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
臓器	皮膚	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	12	15	14	
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	頭蓋骨	所見\検査動物数	8	13	9	10	13	12	15	14	
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	小腸	所見\検査動物数	9	13	12	12	13	13	15	14	
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
臓器	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	13	12	15	14	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	2	0	
最終屠殺	臓器	検査対象動物数/群	41	37	38	38	37	37	35	36	
	副腎	所見\検査動物数	40	37	38	38	37	37	35	36	
		皮質腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	0	
		紡錘形細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		紡錘形細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	脳	所見\検査動物数	41	36	38	38	37	37	35	35	
		星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	37	35	35	
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	2	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (*: $P < 0.05$)。

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
	臓器	検査対象動物数/群	41	37	38	38	37	37	35	36
最終屠殺	胆嚢	所見\検査動物数	41	36	38	37	37	37	35	35
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	35
		腺腫 (B)	3	2	1	3	1	1	2	2
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	36
		肝細胞腺腫 (B)	3	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	41	37	38	38	37	37	35	36
		肺胞・細気管支腺腫 (B)	2	7	6	2	4	1	2	3
		肺胞・細気管支腺癌 (M)	3	0	0	1	1	2	0	0
	リンパ節 (腸間膜)	所見\検査動物数	41	36	38	38	35	37	35	34
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	多臓器	所見\検査動物数	13	11	8	10	24	15	10	11
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	4	1	2	7	3	5	5
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	神経	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	37	37	35	36
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	皮膚 (耳介)	所見\検査動物数	5	6	4	5	6	6	4	4
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (尾)	所見\検査動物数	2	0	0	1	3	3	2	1
血管腫 (B)		0	0	0	0	1	0	1	0	
頭蓋骨	所見\検査動物数	40	36	36	38	37	37	35	35	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (*: P < 0.05)。

(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
	臓器	検査対象動物数/群	41	37	38	38	37	37	35	36
最終屠殺	小腸	所見\検査動物数	41	36	38	38	37	37	35	35
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	41	35	38	38	37	37	35	36
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	所見\検査動物数	41	36	38	38	37	37	35	35
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	37	37	35	36
		血管腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	2	1	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	2	0	0
	全動物	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50
副腎		所見\検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		皮質腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	0
		紡錘形細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		紡錘形細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
脳		所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	49
		星状膠細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮頸部		所見\検査動物数	—	—	—	—	50	49	50	49
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	2	0
胆嚢		所見\検査動物数	49	49	49	49	50	50	49	48
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	49
		腺腫 (B)	3	2	1	3	2	1	2	2
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	3	1	1	3	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肺		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺胞・細気管支腺腫 (B)	3	7	6	3	6	2	2	4
		肺胞・細気管支腺癌 (M)	3	1	0	1	2	3	0	0
リンパ節 (腸間膜)		所見\検査動物数	49	48	50	50	48	50	49	47
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (*: $P < 0.05$)。
(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000
	臓器	検査対象動物数/群	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	多臓器	所見\検査動物数	18	20	16	18	34	27	24	22
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	2	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	5	3	4	11	8	8	6
		組織球性肉腫 (M)	0	2	0	0	2	3	2	1
	神経	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	50	50	50
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	2
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	皮膚 (耳介)	所見\検査動物数	7	10	5	7	8	8	6	8
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (後肢)	所見\検査動物数	0	2	0	0	1	2	2	0
		神経鞘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	49
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚 (尾)	所見\検査動物数	3	0	0	1	3	4	5	2
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	頭蓋骨	所見\検査動物数	48	49	45	48	50	49	50	49
		骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	49
		腺癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	49
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	50	49	50	50
		血管腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	3	3	1
子宮内膜間質肉腫 (M)		—	—	—	—	0	2	0	0	

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (*: $P < 0.05$)。
(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	100	1,500	4,000	0	100	1,500	4,000	
合 計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性	12	15	8	9	12	10	12	9
		悪性	8	9	3	7	15	17	17	7
	腫瘍総数		20	24	11	16	27	27	29	16
	担腫瘍動物数	良性	9	11	8	9	9	9	9	9
		悪性	8	8	3	6	14	16	16	7
	担腫瘍動物数		15	17	11	15	22	22	22	15

増加傾向のある所見についてのみ申請者で χ^2 検定又は Fisher の正確検定を用いて統計解析を実施した (*: $P < 0.05$)。

(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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. T-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与開始時約 7～8 週齢、1 群雌雄各 30 匹

投与期間： P 世代；交配の 70 日前から F₁ 児離乳時まで 19 週間

F₁ 世代；離乳時から F₂ 児離乳時まで 19 週間

(1997 年 1 月 6 日～1997 年 10 月 13 日)

投与方法： 検体を 0、100、500 及び 1,000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡；すべての親動物について、生死及び一般状態を1日1回以上観察した。さらに、週1回の頻度で臨床徴候の詳細な検査を行った。児動物については各腹の生産児数及び死産児数を記録し、出生時から離乳時まで臨床徴候を毎日観察した
体重及び摂餌量；交配前期間中はすべての雌雄親動物について体重及び摂餌量を週1回測定した。交配期間中は雄親動物の体重を週1回測定した。また、母動物の体重を妊娠0、6、13及び20日に測定し、妊娠中の摂餌量を週1回測定した。哺育期間中は体重及び摂餌量を哺育0、4、7、14及び21日に測定した。児動物の体重は生後1、4、7、14及び21日に個体別に測定した。

交配及び妊娠の確認；雌を同群の雄と1対1で最長21日間同居させて交配を行った。膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠0日とした。

試験の概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週間)		一般状態の観察を毎日、詳細な観察を週 1 回 体重、摂餌量を週 1 回測定 交配 3 週間前から性周期を検査 (各群 10 匹)
	交配 (最長 21 日間)	雌雄 1 対 1 で交配。膈垢中の精子または膈栓で交尾確認 (妊娠 0 日) 雄動物の屠殺	雄動物の体重を週 1 回測定 交尾成立までの日数を記録、交尾率を算出
	妊娠 (3 週間)		雄動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 妊娠 0、6、13 及び 20 日に体重測定
	出産		出産状況の観察 妊娠期間、産児数 (生存及び死亡) を記録、受精率、受胎率、妊娠率、出産率を算出
	哺育 (3 週間)	哺育 4 日に各同腹児数を雄 4 匹雌 4 匹に調整 (可能ならば)	母動物; 哺育 0、4、7、14 及び 21 日に体重、摂餌量を測定 児動物; 臨床徴候を毎日観察 生後 0、4、7、14 及び 21 日に体重測定、詳細な臨床観察及び身体検査
F ₁	離乳	F ₁ 離乳児から継代用の各群雄 30 匹雌 30 匹 (原則として各腹雌雄各 1 匹) を無作為に選抜 次世代親動物に選抜されなかった F ₁ 離乳児の屠殺 母動物の屠殺	次世代親動物に選抜されなかった F ₁ 離乳児の肉眼的病理検査 母動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 (P 世代に準ずる)
	生育 (10 週間)		(P 世代に準ずる)
	交配 (最長 21 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
F ₂	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	F ₂ 離乳児の屠殺 F ₁ 世代母動物の屠殺	F ₂ 離乳児の肉眼的病理検査 F ₁ 世代母動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査

繁殖性に関する指標 ; 交配、妊娠及び哺育の各期間に以下の指標について調べた。

性周期、交尾成立までの日数、妊娠期間

交尾率 (%) = (交尾成立雌動物数 / 同居させた動物雌数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠雌数 / 交尾成立動物雌数) × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

出産率 (%) = (生存児動物を出産した雌動物数 / 妊娠動物数) × 100

出生率 (%) = (生存産児数 / 産児総数) × 100

生存率 (%) = [生後 4 日 (間引き前) の 1 腹当たり生存児数 / 1 腹当たり生産児数] × 100

哺育率 = (生後 21 日の生存児数 / 生後 4 日の調整後生存児数) × 100

病理学的検査；雄親動物は交配期間終了後、母動物は次世代児動物の離乳後、非妊娠雌動物は交配期間終了後 21 日に屠殺し、肉眼病理検査を行った。生後 4 日に屠殺した児動物は外表及び内臓を肉眼的に検査し、離乳時に屠殺した児動物は親動物と同様に肉眼病理検査を行った。

非妊娠雌動物を除くすべての親動物について以下の臓器重量を測定した。

肝臓、精巣、卵巣

また、全親動物を対象として、以下の臓器の病理標本を作成し、検鏡した。

肉眼的異常病変、子宮頸部、精巣上体 (頭部、体部、尾部)、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精巣、精囊及び凝固腺、子宮、膈

結 果：概要を次表に示した。

親動物；両世代とも 500 及び 1,000 ppm 群の雌雄で検体投与の影響が認められた。検体に関連した影響として、統計学的に有意な体重の低下が、交配前期間の両世代 1,000 ppm 群の雌雄及び F₁ 世代 500 ppm 群の雌雄に認められた。統計学的有意差はみられなかったが、P 世代 500 ppm 群の雌の体重も、交配前期間の 0 日からすべての測定時点において、対照群と比較して低下した。F₁ 世代においても、500 ppm 群雌は交配前期間中、対照群と比較して再び体重が低下し、いくつかの時点では統計学的に有意に体重が低下した。雌にみられた体重低下は、両世代 (500 ppm 及び 1,000 ppm 群) の妊娠及び哺育期間まで継続し、対照群動物と比較して多くの測定時点で統計学的有意差が認められた。P 世代にみられた検体に関連した摂餌量への影響は、500 及び 1,000 ppm 群雌雄の交配前期間 1 週目における統計学的に有意な摂餌量の低下だけであった。これに対して F₁ 世代では、1,000 ppm 群雌雄の交配前期間及び 1000 ppm 群雌の哺育期間における様々な時点で、統計学的に有意な摂餌量の増加が認められた。

1,000 ppm 群の両世代雌雄の体重比肝臓重量は、統計学的に有意に増加した。体重比肝臓重量は、F₁ 世代 500 ppm 群の雌においても統計学的に有意に増加した。F₁ 世代 1,000 ppm 群の雌雄の最終体重は、統計学的に有意に低下した。他のいずれの用量群においても、P 及び F₁ 世代いずれも、最終体重に影響はみられず、又、生殖器の重量にも影響がなかった。P 世代の全ての用量群に、検体に関連した病理組織学的所見はみられなかった。しかし、F₁ 世代 1,000 ppm 群の雌雄には検体に関連した軽微な肝細胞肥大が認められた。両世代の親動物及び児動物に特記すべき剖検所見は観察されなかった。全ての繁殖性パラメータに影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

児動物；児動物への影響が 500 及び 1,000 ppm 用量群のいずれにおいても観察されたが、それは児動物（F₁ 及び F₂ 世代）の体重の低値に限られていた。児動物パラメータについてこれ以外の影響は両世代いずれにも認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物における一般毒性として、交配前期間の両世代 1,000 ppm 群の雌雄及び F₁ 世代 500 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、P 世代親動物雌雄の交配前期間 1 週目における摂餌量の低下、1,000ppm 群で F₁ 世代親動物雌雄の交配前期間及び哺育期間における摂餌量の増加ならびに適応性変化と考えられる肝臓の重量増加と病理組織学的所見が認められた。児動物における一般毒性として 500 ppm 及び 1,000 ppm 群で F₁ 及び F₂ 児動物の体重低値がみられた。繁殖性に対する影響は認められなかった。

したがって、一般毒性及び繁殖毒性についての無影響量は 100 ppm（P：雄 6.0 mg/kg/日、雌 6.9 mg/kg/日、F₁：雄 6.8 mg/kg/日、雌 7.7 mg/kg/日）と判断された^{申請者註}。

結果概要

世代		親 : P				親 : F ₁				親 : F ₁				児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0	100	500	1,000	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
死亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		検体投与に起因する異常なし								検体投与に起因する異常なし							
生育期 平均体重 ¹⁾	雄	—	有意差 なし	↑ : 0日	↑ : 0日 ↓ : 49日	—	有意差 なし	↓ : 14~ 28、42、 49、84、 91日 ↓ : 35、 77日	↓ : 98日 ↓ : 0~56、 70~91日	—	有意差 なし	↓ : 28、 49、56、 70日	↓ : 0~70 日	—	有意差 なし	↑ : 49~ 56日 ↑ : 42~ 49日	↑ : 56~63 日 ↑ : 7~21、 28~56日
	雌	—	有意差 なし	低値傾 向	↓ : 7、35、 49、56日 ↓ : 28、 63、70日	—	有意差 なし	↑ : 56~ 63日	↑ : 49~ 56、56~ 63日	—	有意差 なし	↓ : 6、13 日 ↓ : 0、20 日	↓ : 0~20 日	—	有意差 なし	↑ : 0~6 日	有意差 なし
生育期 摂餌量 ^{a)}	雄	—	↑ : 56~63 日	↓ : 0~7、 7~14日	↓ : 0~7 日	—	有意差 なし	↑ : 49~ 56、56~ 63日	↑ : 56~63 日	—	有意差 なし	↑ : 49~ 56日	↑ : 49~ 56、63~ 70日	—	有意差 なし	↓ : 7日 ↓ : 4、14 日	↓ : 0~21 日
	雌	—	有意差 なし	↓ : 0~7 日	↓ : 0~7 日	—	有意差 なし	↑ : 35~ 42日	↑ : 7~14 日 ↑ : 4~7、 14~21日	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
妊娠中 平均体重 ¹⁾	—	有意差 なし	低値傾 向	↓ : 6日 ↓ : 13、 20日	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
妊娠中 摂餌量 ^{a)}	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
哺育期 平均体重 ¹⁾	—	有意差 なし	↓ : 14日	↓ : 0~21 日	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし
哺育期 摂餌量 ^{a)}	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし

太枠は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

a) 体重 kg 当たりの相対摂餌量。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : $p \leq 0.05$ 、↓↑↑ : $p \leq 0.01$)

1) Dunnett 検定

結果概要 (つづき)

世代		親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)		0	100	500	1,000	0	100	500	1,000	
親動物	検体摂取量 ^{b)} (生育期) ¹⁾	雄	—	6.0	31.6	67.1	—	6.8	36.2	79.3
		雌	—	6.9	35.8	77.1	—	7.7	41.6	90.9
	最終体重 ¹⁾	雄	441.8	444.7	431.2	426.0	414.6	424.4	398.4	↓387.6
		雌	293.4	291.7	289.2	277.8	295.8	293.1	283.5	↓265.8
	絶対 肝臓重量 ¹⁾	雄	19.234	20.051	19.750	21.010	18.589	18.824	18.582	19.923
		雌	16.720	16.478	17.754	17.643	17.370	17.575	18.062	17.977
	体重比 肝臓重量 ¹⁾	雄	4.343	4.503	4.577	↑4.908	4.467	4.431	4.655	↑5.122
		雌	5.688	5.611	6.113	↑6.298	5.861	5.994	↑6.370	↑6.736
	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	病理組織学的検査 肝細胞肥大 ³⁾	雄	0	0	0	0	0	0	0	↑10
		雌	0	0	0	0	0	0	0	3
	同居動物数		30	30	30	30	29	30	30	29
	交尾動物数		30	30	29	28	29	29	30	29
	出産母動物数		28	27	28	27	28	29	28	26
	交尾率 (%) ³⁾		100.0	100.0	96.7	93.3	100.0	96.7	100.0	100.0
	妊娠率 (%) ³⁾		93.3	90.0	96.6	96.6	100.0	100.0	96.7	93.1
	出産率 (%) ³⁾		100.0	100.0	100.0	100.0	96.6	100.0	96.6	96.3
	性周期 (日) ²⁾		4.7	4.5	4.2	4.6	4.4	4.3	4.3	4.5
交尾成立までの日数 ²⁾		2.7	3.2	3.1	3.2	2.6	3.1	3.7	3.2	
妊娠期間 (日) ²⁾		22.3	22.3	22.1	22.1	22.3	22.3	22.1	22.0	
児動物	平均生存産児数 ²⁾		12.4	11.3	11.9	11.4	12.8	12.3	10.3	12.0
	平均死産児数 ²⁾		0.2	0.3	0.1	0.0	0.3	0.0	0.0	0.3
	出生率 (%) ³⁾		98.8	96.8	99.1	99.7	97.5	99.8	100.0	97.1
	生存率 (%) ³⁾		98.3	99.3	96.0	97.6	98.3	97.9	92.7	97.4
	哺乳率 (%) ³⁾		99.6	99.1	95.1	99.5	99.6	98.7	95.3	99.5
	性比 ^{c) 3)}		50.8	50.6	53.8	45.4	47.0	54.1	51.0	51.3

太枠は検体投与の影響であることを示す。

b) 申請者が生育期の各週の平均検体摂取量を平均して算出した。

c) 出産時の雄児動物%

対照群との有意差の検定 (↓↑ : p ≤ 0.05、↓↑↑ : p ≤ 0.01)

1) Dunnett 検定

2) Dunn 検定

3) Bonferroni 補正 Fisher 正確検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F ₁				親 : F ₁ 児 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	100	500	1,000	0	100	500	1,000	
児 動物	一般状態		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	哺育0日	雄	6.9	6.9	6.7	6.8	7.0	6.8	6.9	6.7
		雌	6.5	6.6	6.4	6.4	6.6	6.6	6.6	6.4
	哺育4日 ^{d)}	雄	10.1	10.5	9.9	↓8.5	10.4	10.2	10.0	9.5
		雌	9.7	10.2	9.4	↓8.1	9.9	9.8	9.8	9.1
	哺育7日	雄	16.1	16.0	15.0	↓12.4	16.1	16.1	14.8	↓14.5
		雌	15.4	15.5	14.5	↓11.8	15.4	15.5	14.5	↓13.8
	哺育14日	雄	31.1	30.1	↓28.6	↓24.4	30.5	31.1	↓28.1	↓26.9
		雌	30.0	29.6	↓27.6	25.4	29.6	29.8	↓27.1	↓26.0
	哺育21日	雄	51.6	50.0	↓47.2	↓40.5	49.4	49.3	↓44.0	↓40.5
		雌	49.1	49.0	↓44.7	↓38.5	47.8	47.1	↓42.0	↓39.3

太枠は検体投与の影響であることを示す。

d) 児動物数調整前

対照群との有意差の検定 (↓↑ : $p \leq 0.05$ 、↓↑↑ : $p \leq 0.01$)

l) Dunnett 検定