

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度：

供試動物： SD 系ラット、9～10 週齢、体重；雄 258～281 g、雌 190～211 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.7%カルボキシメチルセルロース及び 1.0% Tween 80 を含む蒸留水液に懸濁し、単回強制経口投与した。対照群には溶媒のみを 10000 mg/kg の用量で投与した。投与前は一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。脳、脊髄及び肉眼的病変部位について病理組織学的検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1050、1450、1860、 2500	0、800、1050、1450、 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	1630 (1050～2550)	1360 (820～2230)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 時間から開始 投与後 17 時間に終了	投与後 2 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 30 分から発現 投与後 4 日に消失	投与後 30 分から発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1050	1050

中毒症状として、雌雄に関係なく流涎、自発運動の低下、歩行異常、過敏、間代性痙攣、円背、振戦歩行 (tremoring gait)、虚脱、流涙、下痢、摂餌量の減少及び肛門生殖器部の黄色着色が観察された。また雌では、赤色の鼻分泌物及び透明又は赤色の眼分泌物も散見された。

体重では、1450 mg/kg 投与群の雄において、投与後 7 日に対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められた。

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

肉眼的病理検査では、死亡動物において脳髄膜下の暗赤色のゼラチン様物質、髄膜の発赤、気管の泡沫を伴う肺の赤色化、暗色化又は斑状変化、胃内の白色又は黒色物質、胃又は小腸内の黄褐色液体、副腎の肥大及び腎盂拡張が認められた。

病理組織学的検査では、1450 mg/kg 投与群の雌 2 例に腰椎下部の脊髄神経に軽微な神経膠症が認められた。このうちの 1 例では限局性空胞変性を伴っていた。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度：

供試動物： ICR 系マウス、6～10 週齢、体重；雄 27.8～33.8 g、雌 20.9～28.7 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を Tween 80 と蒸留水の混合液で希釈し、さらにカルボキシメチルセルロースナトリウム塩高粘度を加えて懸濁液とし、単回強制経口投与した。対照群には溶媒のみを投与した。なお、投与液量は 20 mL/kg とした。投与前 3 時間ならびに投与後 1 時間は絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与後 2、7 及び 14 日ならびに死亡確認時に測定した。試験 1、7 及び 14 日に瞳孔反射を調べた。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、1500、2000、2500、3000	0、2000、2500、3000、3500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	2573 (2114.9～3130.4)	2430 (1956.4～3018.3)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 1 日に終了	投与後 1 時間から開始 投与後 1 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与日から発現 投与後 2 日に消失	投与日から発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1500	—

中毒症状として、雌雄に自発運動の低下、粗毛、円背、運動失調、振戦、流涎、呼吸困難及び尿の着色が観察された。さらに雌では軟便が観察された。

体重及び瞳孔反射に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査では、死亡動物において軽微な暗赤色肺ならびに胃及び腸管内に被験物質様物質が認められた。生存動物においては何ら異常は認められなかった。

3) ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種ウサギ、7~8 ヲ月齡、体重; 雄 3.84~4.73 kg、雌 4.14~5.13 kg、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.7%カルボキシメチルセルロース及び 1.0% Tween 80 に懸濁し、単回強制経口投与した。対照群には溶媒のみを 5000 mg/kg の用量で投与した。投与前日は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 2、7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、肉眼的に異常が認められた雄 2 匹の肺について病理組織学的検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000、5000	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	2000~5000	> 5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 7 日に終了	投与後 4 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1.5 時間から発現 投与後 13 日に消失	投与後 2 時間から発現 観察終了まで消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—

中毒症状として、雌雄ともに自発運動の低下ならびに摂餌量及び排便量の減少が観察された。さらに雄では強直性痙攣、過敏、軽微な縮腫、呼吸困難ならびに鼻及び口の分泌物が観察された。

体重では、5000 mg/kg 投与群雌で試験期間を通して対照群と比較し体重が低く、投与後 7 日には統計学的に有意であった。2000 mg/kg 投与群雄において投与後 2 日に体重減少がみられたが、投与後 7 日には回復した。

肉眼的病理検査では、2000 mg/kg 投与群の雄 1 例に肺の褪色が、5000 mg/kg 投与群の雄 1 例に肺の褪色及び胸水が認められた。これらの肺について病理組織学的検査を行

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。

った結果、双方の肺の表面に投与による外傷の診断と一致する損傷が認められた。したがって、死因は投与時の損傷に起因する胸膜炎と考えられた。

4) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種ウサギ、14~17 週齢、体重; 雄 2.78~3.75 kg、雌 2.60~3.20 kg、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を剪毛した胴部に塗布し、プラスチックシート及びペーパータオルで被覆後、粘着テープで固定した。塗布 24 時間後に被覆物を除去し、適用部位を蒸留水を含ませたガーゼで拭き取った。対照群は塗布を除き同様に処置した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 2、7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。皮膚及び肉眼的病変部位について病理組織学的検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2000、5000	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 6 日から開始 投与後 6 日に終了	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 日から発現 観察終了まで消失せず	投与後 1 日から発現 観察終了まで消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	5000

中毒症状として、5000 mg/kg 投与群の雄 1 例に摂餌量の減少、自発運動の低下、体温の低下、被毛の乱れ、下痢、無排便及び虚脱が観察され、この動物は投与後 6 日に死亡した。皮膚刺激性変化として、擦過傷、肥厚、黒変/暗色化、痂皮形成、裂傷、紅斑、浮腫が観察された。

体重に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査では、2000 mg/kg 投与群雄及び 5000 mg/kg 投与群雌に適用部位の皮膚に鱗片化、乾燥、痂皮形成及び発赤が認められた。これらの皮膚について病理組織学的検査を行った結果、2000 mg/kg 投与群の雄 2 例及び 5000 mg/kg 投与群の雌 1 例に軽微から軽度の角化亢進が認められた。

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

5) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: SD 系ラット、13~15 週齢、体重; 雄 414~483 g、雌 256~310 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: アセトンで 90% v/v に希釈した検体を Ohio High Output 圧搾空気式ネブライザーを用いてミストを発生させ、4 時間全身暴露させた。対照群はアセトン蒸気のみを暴露させた。

暴露開始後 90 及び 180 分に暴露空気をマルチジェットカスケードインパクターを用いて採取し、粒子径分布を求めた。カスケードインパクターで捕集した粒子ならびに暴露開始後 20 分から 30 分毎に 25 mm GF/A フィルターを用いて採取した粒子をアセトニトリルで溶解し、化学分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	5
実際濃度 (mg/L)	3.9
粒子径分布 (%) *	
> 11.30 (µm)	2.25
11.30~7.11	4.25
7.11~4.47	11.25
4.47~2.81	29.50
2.81~1.77	25.90
1.77~1.11	18.70
1.11~0.70	7.05
< 0.70	1.10
空気力学的質量中位径 (µm) *	2.76
呼吸可能な粒子 (< 4.47 µm) の割合 (%) *	82.25
チャンバー容積 (L)	420
チャンバー内通気量 (L/分)	83
曝露条件	ミスト 4時間 全身暴露

\* カスケードインパクターを用いて暴露開始後 90 及び 180 分の 2 回測定した平均 (申請者による計算)

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重を暴露前ならびに暴露後 2、7 及び 14 日に測定した。観察期間終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。肺及び気管について病理組織学的検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
性 別		
実際濃度 (mg/L)	0, 3.9	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	> 3.9	> 3.9
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 暴露後 8 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	—	—
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	3.9	3.9

\* 申請者註：

中毒症状として、暴露中は流涎及び斜視又は閉眼が観察された。暴露後は流涎、無色の眼分泌物、赤色の鼻分泌物、異常呼吸音、散瞳、排便量の減少、外観の乱れ及び黄色/赤色の肛門生殖器部の分泌物が観察された。

体重に異常は認められなかった。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では、特記すべき変化は認められなかった。



(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.T-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種ウサギ、15 週齢、体重 2.66~2.89 kg、1 群雌雄各 3 匹

観察期間: 2 週間

投与方法: 検体 0.5 mL をリント布 (2.5 × 2.5 cm) に塗布し、剪毛した動物の背部皮膚に閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はアセトンを含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目: 暴露終了後 1、24、48、72 時間、1 及び 2 週間に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。暴露終了後 72 時間までの各観察時間における紅斑及び浮腫の評点を合計し、観察回数及び供試動物数で除して一次刺激率を求めた。また、暴露終了 2 週間後に適用部位に異常の認められた雄 2 例の皮膚について病理組織学的検査を行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

暴露 1 時間後に非常に軽度の紅斑及び浮腫 (評点 1) が 1 例に認められた。24 時間後には 6 例全例に非常に軽度又ははっきりした紅斑 (評点 1~2) 及び非常に軽度から高度浮腫 (評点 1~4) を認めた。72 時間後には 6 例全例に非常に軽度から中等度ないし高度紅斑 (評点 1~3) 及び非常に軽度から高度浮腫 (評点 1~4) を認めた。1 週間後には 6 例中 2 例の局所反応は消失したが、4 例に非常に軽度の紅斑 (評点 1)、2 例に非常に軽度の浮腫 (評点 1) が認められた。2 週間後には局所反応は全例消失したが、2 例に適用部位にやや濃い肌色及びアイランドスキン様の皮膚の隆起が認められた。これらの 2 例について病理組織学的検査を行った結果、毛組織 (毛及び毛包) の明らかな増生が認められたが、炎症性細胞の浸潤は認められず、重篤な変化とは考えられなかった。

一次刺激率は 2.8 であった。

以上の結果から、クレトジム原体はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性ありと判断された。

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。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 週間	2 週間
1 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	1	2	2	1	0
	浮腫	4	0	1	2	2	0	0
2 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	2	2	3	1	— <sup>a</sup>
	浮腫	4	0	4	4	3	1	— <sup>b</sup>
3 (雄)	紅斑・痂皮	4	1	1	2	2	1	— <sup>a</sup>
	浮腫	4	1	2	4	4	1	— <sup>b</sup>
4 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	1	2	2	1	0
	浮腫	4	0	1	2	2	0	0
5 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	0	0
	浮腫	4	0	1	1	1	0	0
6 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	0	0
	浮腫	4	0	1	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	7	10	11	4	(0)
	浮腫	24	1	10	14	13	2	(0)
平均	紅斑・痂皮	4	0.2	1.2	1.7	1.8	0.7	(0)
	浮腫	4	0.2	1.7	2.3	2.2	0.3	(0)

合計及び平均は申請者による計算。

a：適用部位にやや濃い肌色が認められたため、紅斑の判定は不可能であった。

b：適用部位に皮膚の隆起が認められたため、浮腫の判定は不可能であった。

( ) 内の数値は4匹の合計あるいは平均。

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種雄ウサギ、2~4 ヲ月齡、体重  $3.0 \pm 0.1$  kg、1 群 3 匹

観察期間: 9 日間

投与方法: 検体 0.5 mL を剪毛した動物 1 匹の腹側部 (約  $6 \text{ cm}^2$ ) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 3 分間、1 時間及び 4 時間とした。初めの 1 匹に強度の刺激性がみられなかったため、別の動物 2 匹に同様に 4 時間適用した。皮膚に残った検体は湿らせた綿パッド (3 例中 2 例) 又は乾いた綿パッド (3 例中 1 例、4 時間暴露後) を用いて拭き取った。

観察項目: 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間、以後皮膚反応が回復するまで毎日 (最長 9 日まで)、適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察して、Draize 法に従って採点した。各動物の暴露終了後 24、48 及び 72 時間の平均評点を算出し、Council Directive 67/548/EEC (及びその後の適用) に規定の分類基準に従って刺激性を評価した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

3 分間暴露では、暴露後 24 時間に非常に軽度の紅斑 (評点 1) が認められた。

1 時間暴露では、暴露後 24 時間から非常に軽度の紅斑 (評点 1) が認められ、5 日後からは皮膚の乾燥が伴ってみられたが、これらの局所反応は 7 日後までに消失した。

4 時間暴露では、暴露後 1 時間から 3 例全例に非常に軽度又ははっきりした紅斑 (評点 1~2) が、暴露後 24 時間から 3 例中 2 例に非常に軽度又は軽度浮腫 (評点 1~2) が認められたが、浮腫は 5 日後までに、紅斑は 9 日後までに全て消失した。その他の皮膚反応として暴露 5 日から 7 日後まで 3 例中 1 例に皮膚の乾燥が、暴露 1 時間後に 3 例中 2 例に皮膚の黄色着色が認められた。

以上の結果から、クレトジム原体はウサギの皮膚に対して刺激性ありと判断された。

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。

動物 番号	適用 時間	項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日
05	3 分間	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		浮腫	4	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	1 時間	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	0	—
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	4 時間	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0	—
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	—
35	4 時間	紅斑・痂皮	4	1 <sup>b</sup>	2	2	2	1	0	—	—	—
		浮腫	4	0	2	2	1	0	0	—	—	—
36	4 時間	紅斑・痂皮	4	1 <sup>b</sup>	2	2	2	1	1	1	1	0
		浮腫	4	0	2	2	0	0	0	0	0	0
小計*	4 時間	紅斑・痂皮	12	3	5	5	4	2	1	1	1	0
		浮腫	12	0	4	4	1	0	0	0	0	0
平均*	4 時間	紅斑・痂皮	4	1	1.7	1.7	1.3	0.7	0.3	0.3	0.3	0
		浮腫	4	0	1.3	1.3	0.3	0	0	0	0	0

\*：暴露時間 4 時間の 3 例の合計及び平均（申請者による計算）

a：皮膚の乾燥

b：皮膚の黄色着色

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種雄ウサギ、11~15 週齢、体重不明、  
非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

観察期間: 72 時間

投与方法: 検体 0.1 mL を片眼結膜嚢に適用し、他方の眼は無処置対照とした。洗眼群は適用  
30 秒後に蒸留水を用いて 250 mL/分で 1 分間洗眼した。

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。

結果: 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

角膜混濁または虹彩炎は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

非洗眼群では、結膜発赤、浮腫及び分泌物が、適用 1 時間後には中等度から重度、  
適用 24 及び 48 時間後には軽度から中等度で認められた。これらの局所反応は適  
用後 72 時間には全て消失した。

洗眼群では、適用 1 時間後に中等度の結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められた。適用 24 時間後  
にはごく軽微な結膜の発赤が認められたのみで、これらの局所反応は適用後 48 時  
間には全て消失した。

項 目				最高 評点	適用後時間				
					1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	動物 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	3	2	1	0	
			浮腫	4	2	1	0	0	
			分泌物	3	1*	0	0	0	
	動物 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	
			分泌物	3	1*	0	0	0	
	動物 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	
			浮腫	4	2	1	0	0	
			分泌物	3	1*	0	0	0	
	動物 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
虹 彩			2	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	2	2	2	0		
		浮腫	4	1	0	0	0		
		分泌物	3	3*	1	1	0		
動物 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	3	2	1	0		
		浮腫	4	2	1	0	0		
		分泌物	3	3*	1	0	0		
動物 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0		
		浮腫	4	1	1	0	0		
		分泌物	3	3*	2	0	0		
合 計				660	70	40	14	0	
平 均				110	11.7	6.7	2.3	0	

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

項 目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0.7	0	0
		浮腫	4	1.7	0	0	0
		分泌物	3	1.7*	0	0	0
	合 計		110	10.7	1.3	0	0

合計及び平均は申請者による計算。

\*：眼周囲に検体が認められた。

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

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (資料 No.T-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度:

供試動物: Hartley 系雄モルモット、投与開始時 4 週齢、投与開始時体重 309~398 g、1 群 20 匹

観察期間: 感作開始後 24 日間

試験方法: [Maximization 法]

用量設定根拠:

感作; 一次感作 (皮内)

肩甲骨上を剪毛し、正中線の両側 6 箇所 (2 × 4cm) にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内投与 (0.1 mL/箇所) を行った。

上 部: FCA と蒸留水の 1:1 油中水型乳化物

中央部: 検体の 5%コーンオイル溶液

下 部: 検体の 10%FCA 溶液と蒸留水の 1:1 乳化物

検体非感作群には投与液から検体を除き、上記と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の 7 日後、検体原液 0.4 mL を展延したリント布 (2 × 4 cm) を肩甲骨上に貼付し、サージカルテープを用いて 48 時間閉塞貼付した。

検体非感作群には検体を除いて同様に処置した。

惹起: 二次感作の 2 週間後に、左右腹側部を剪毛し、左腹側部には検体の 10%コーンオイル溶液を、右腹側部には検体の 1%コーンオイル溶液をそれぞれ 0.2 mL 含ませたリント布 (2 × 2 cm) を貼付し、サージカルテープを用いて 24 時間閉塞貼付した。

検体非感作群は検体感作群と同様に処置した。

観察項目: 惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点し、Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作



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。

性の強さを評価した。その他、初回感作時及び最終観察終了日に体重を測定した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数及びその評点を次表に示す。  
検体の 10%コーンオイル溶液による惹起後の観察において、検体感作群では 20 例全例に軽度から中等度の紅斑が、19 例に軽度から中等度の浮腫が認められた。しかし、検体非感作群においても 4 例に軽度の紅斑が認められた。  
一方、検体の 1%コーンオイル溶液による惹起後の観察では、検体感作群において 11 例に軽度の紅斑が認められ、うち 1 例には軽度の浮腫が認められた。検体非感作群では惹起後のいずれの観察時間においても適用部位に紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。  
感作率は非感作群で刺激性の認められない濃度である 1%惹起において 55%（中等度）と算出された。  
体重では、いずれの群にも影響は認められなかった。  
尚、別途行われた陽性対照試験では、陽性対照 2,4-ジニトロクロロベンゼン（DNCB）感作群において 5 例全例に中等度から強度の皮膚反応が認められ、感作率は 100%であった。

以上の結果から、クレトジム原体は本試験条件下（Maximization 法）で中等度の皮膚感作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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 <sup>a</sup>				
					24時間				48時間				(%)				
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24時間	48時間	総合
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	皮内： 5%検体	10% 検体	20	紅斑	0	13	7	0	20/20	0	5	15	0	20/20	100	100	100
				浮腫	2	18	0	0	18/20	7	12	1	0	13/20	90	65	95
	経皮： 100%検体	1% 検体	20	紅斑	11	9	0	0	9/20	11	9	0	0	9/20	45	45	55
				浮腫	20	0	0	0	0/20	19	1	0	0	1/20	0	5	5
	皮内： コーンオイル	10% 検体	20	紅斑	16	4	0	0	4/20	16	4	0	0	4/20	20	20	20
				浮腫	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
経皮：-	1% 検体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
			浮腫	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
陽性対照	皮内： 0.05%DNCB	0.1% DNCB	5	紅斑	0	0	4	1	5/5	0	0	5	0	5/5	100	100	100
				浮腫	0	0	2	3	5/5	0	0	4	1	5/5	100	100	100
	皮内：-	0.1% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0

検体：クレトジム

\*：陽性対照については、同研究所で実施したジニトロクロロベンゼン（DNCB）を用いた試験結果（1995年5月30日～6月23日実施）を示した。

a：申請者による計算。

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) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Hartley 系雌モルモット、投与開始時 5~6 週齢、投与開始時体重 353~386 g、  
投与群 10 匹、非感作群 5 匹

観察期間: 感作開始後 24 日間

試験操作: [Maximization 法]

用量設定根拠:

感作: 一次感作 (皮内)

肩甲骨上を刈毛し、正中線の両側 6 箇所 (4 × 6 cm 域) にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内投与 (0.1 mL/箇所) を行った。

上部: FCA と生理食塩水の 1:1 混合液

中央部: 検体の 50%PEG 300 溶液

下部: 検体の 50% FCA/生理食塩水の 1:1 混合液

検体非感作群には投与液から検体を除き、上記と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の 7 日後、肩甲骨上を再度刈毛及び剃毛し、検体の 62.5%PEG 300 溶液\* 約 0.3 mL を含ませた濾紙片 (2 × 4 cm) を 48 時間閉塞貼付した。

検体非感作群には検体を除いて同様に処置した。

\*

惹起: 二次感作の 2 週間後に、左右腹側部を刈毛及び剃毛し、検体の 50%PEG 300 溶液又は PEG 300 をそれぞれ 0.2 mL 含ませた濾紙片 (3 × 3 cm) を 24 時間閉塞貼付した。

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。

検体非感作群は検体感作群と同様に処置した。

観察項目： 惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点し、Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。その他、一般状態を毎日観察し、体重を試験開始日及び試験終了時に測定した。

評点	判定基準
0	肉眼的変化なし
1	散在性あるいは斑状の紅斑
2	中等度びまん性紅斑
3	強度の紅斑及び腫脹

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数及びその評点を次表に示す。  
惹起後 24 時間及び 48 時間の観察において、散在性あるいは斑状～中等度の紅斑が、それぞれ 10 例中 9 例及び 8 例に認められた。  
対照群では、いずれの観察時間においても紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。  
一般症状及び体重では異常は認められなかった。  
尚、別途行われた陽性対照試験では、陽性対照  $\alpha$ -ヘキシルシンナムアルデヒド (HCA) の惹起濃度 3%において 10 例全例に評点 1~2 の皮膚反応が認められ、感作率は 100%であった。

[申請者注]

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。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 <sup>a</sup>					
					24時間				計	48時間				計	24時間	48時間	総合	
					皮膚反応評点					皮膚反応評点								
					0	1	2	3	0	1	2	3						
検体	皮内： 50%検体	50%検体	10	紅斑・浮腫	1	5	4	0	9/10	2	6	2	0	8/10	90	80	90	
	経皮： 62.5%検体	PEG 300	10	紅斑・浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0	
	皮内： PEG 300	50%検体	5	紅斑・浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0	
	経皮： PEG 300	PEG 300	5	紅斑・浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0	
陽性対照	皮内： 10%HCA	1回目： 0.1%HCA	10	紅斑・浮腫	9	1	0	0	1/10	9	1	0	0	1/10	10	10	10	
		2回目： 3%HCA	10	紅斑・浮腫	0	1	9	0	10/10	0	2	8	0	10/10	100	100	100	
		経皮： 10%HCA	2回目： 1%HCA	10	紅斑・浮腫	3	4	3	0	7/10	4	6	0	0	6/10	70	60	70
		PEG 300	10	紅斑・浮腫	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0	
	皮内： PEG 300	1回目： 0.1%HCA	5	紅斑・浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0	
		2回目： 3%HCA	5	紅斑・浮腫	4	1	0	0	1/5	5	0	0	0	0/5	20	0	20	
		経皮： PEG 300	2回目： 1%HCA	5	紅斑・浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
		PEG 300	5	紅斑・浮腫	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0	

検体：クレトジム原体

\*：陽性対照については同研究所で実施した  $\alpha$ -hexyl cinnamaldehyde (HCA) を用いた試験結果 (2005年11月23日~1月13日実施) を示した。惹起1回目の2週間後に惹起2回目を実施した。

a：申請者による計算。

3) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法)

(資料 No. T-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: Hartley 系雄モルモット、41 日齢、投与開始時体重 354~443 g、  
検体感作群; 1 群 15 匹、検体非感作群及び陽性対照群; 1 群  
10 匹

観察期間: 感作開始後 38 日間

試験方法: [Buehler 法の変法]

用量設定根拠:

感作: 右腹側部を剪毛し、検体感作群には 80%エタノールで 0.5%及び 5.0%に希釈した検体を、初回は Hill Top Chamber を用いて 0.3 mL、2 回目以降は Webril ガーゼ (1 インチ四方) を用いて 0.4 mL を 6 時間閉塞貼付した。感作処置は隔日、週 3 回の割合で、合計 10 回実施した。

陽性対照感作群には 0.1% 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 80%エタノール溶液を、検体感作群と同様に処置した。

検体非感作群及び陽性対照非感作群には 80%エタノールのみを処置した。

惹起: 最終感作の 14 日後、剪毛した左上腹側部に、検体感作群及び検体非感作群には検体の 0.5%アセトン溶液 0.3 mL を含む Hill Top Chamber を 24 時間閉塞貼付した。

陽性対照感作群及び陽性対照非感作群には 0.1% DNCB のアセトン溶液を同様に処置した。

観察項目: 惹起後約 24、48 及び 72 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察して、以下の Draize 法の変法に従って採点した。その他、体重を週 1 回測定した。

判定基準

評点	紅斑及び痂皮の形成	浮腫の形成
0	紅斑なし	浮腫なし
1	非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)	非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
2	はっきりした紅斑	軽度浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
3	中等度ないし高度紅斑	中等度浮腫(約 1 mm の膨隆)
4	高度紅斑(深紅色)から僅かな痂皮の形成(深部損傷)まで	高度浮腫(1 mm 以上の膨隆及び暴露範囲を越えた広がり)

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

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数及びその評点を次表に示す。  
5.0%検体感作群において惹起後 24 時間に 1 例で軽度の紅斑が認められたが、惹起後 48 時間には消失した。0.5%検体感作群及び検体非感作群では、惹起後のいずれの観察時間においても適用部位に紅斑、浮腫等の局所反応は認められなかった。  
一方、陽性対照感作群では、全例に軽度から高度の浮腫を伴う明瞭に識別できる紅斑から高度の紅斑が認められた。陽性対照非感作群では、惹起後 24 時間に 1 例で軽度の紅斑が認められたが、48 時間後には消失した。  
体重では、いずれの群にも影響は認められなかった。

以上の結果から、クレトジム原体は本試験条件下（Buehler 法）で皮膚感作性なしと判断された。

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。

群		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数																感作率 <sup>a</sup>						
				24時間					48時間					72時間						(%)						
感作	惹起			皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点						計	24時間	48時間	72時間	総合
		0	1	2	3	4	0	1		2	3	4	0	1		2	3	4								
検体	0.5%検体	0.5%検体	15	紅斑	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	0	0	0	0
	80%エタノール溶液	アセトン溶液		浮腫	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	0	0	0	0
	5.0%検体	0.5%検体	15	紅斑	14	1	0	0	0	1/15	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	6.7	0	0	6.7
	80%エタノール溶液	アセトン溶液		浮腫	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0	0/15	0	0	0	0
	80%エタノール	0.5%検体 アセトン溶液	10	紅斑	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	0	0	0	0
				浮腫	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	9	0	0	0	0	0/9 <sup>b</sup>	0	0	0	0
陽性 対照	0.1% DNCB 80%エタノール溶液	0.1% DNCB アセトン溶液	10	紅斑	0	0	0	6	4	10/10	0	0	3	4	3	10/10	0	0	3	5	2	10/10	100	100	100	100
				浮腫	0	0	6	3	1	10/10	0	0	8	2	0	10/10	0	1	6	3	0	10/10	100	100	100	100
	80%エタノール	0.1% DNCB アセトン溶液	10	紅斑	9	1	0	0	0	1/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	10
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0

検体：クレトジム

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

a：申請者による計算。

b：惹起前に1例死亡。



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。

4) ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No. T-12)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2012年

検体純度：

供試動物：SDラット (CrI:CD (SD))、1群雌雄各12匹、投与時6週齢、

体重；雄192～251 g、雌148～206 g

観察期間：14日間（剖検は観察終了日翌日）

投与方法：検体を蒸留水で調製した0.5%カルボキシメチルセルロース+0.5% Tween 80に懸濁し、5 mL/kgの容量にて経口投与した。投与量は0、10、100及び1000 mg/kgとした。投与前の絶食は飢餓性衰弱による行動への影響を避けるため行わなかった。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率；1日2回、午前と午後に生死及び瀕死状態を観察した。

観察期間中、死亡動物は認められなかった。

一般状態；1日1回、一般状態を観察した。

観察期間中、検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与1週間前、投与日、投与後7日及び14日にすべての動物の体重を測定した。その間1週間ごとの体重増加量を計算した。

対照群と比較して統計学的有意差は認められず、検体投与による体重への影響は認められなかった。

機能観察総合検査 (FOB)；投与開始前、投与後3時間、投与後7日及び14日に、全例を対象として、以下の項目を観察し、あらかじめ定めたスコアリング基準を用いて評価した。

ホームケージ；体位/姿勢、咬癖、振戦/痙攣、眼瞼閉鎖、糞性状

ハンドリング；ケージから取り出す際の取り出し易さ、取り扱い易さ、流涙/色素涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/状態、眼球突出、眼粘膜/皮膚色、眼・鼻・口粘膜の赤色/硬化付着物、筋緊張度

オープンフィールド (2分間)；運動性、歩様、立ち上がり、覚醒度、振戦/痙攣、排

尿/排糞、身づくろい、歩様スコア、異常/常同行動、後ずさり、踏み出し潜時（秒）  
 感覚器検査；接近反応、触覚反応、驚愕反応、痛覚反応、瞳孔反応、瞬き反応、  
 前肢開脚（尾を保持してテーブルに下ろす時）、後肢開脚（尾を保持してテーブル  
 から上げた時）、空中立ち直り反射、嗅覚反応  
 神経筋検査；後肢伸筋強度、握力-前肢及び後肢、後肢着地幅、ロータロッド検査  
 生理学的検査；カタレプシーの有無、体重、体温  
 対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

#### ホームケージでの観察

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
3時間	座位、立位	6	5	5	7	3	8	7	↑9
3時間	側臥位等での睡眠	6	7	7	5	8	3	5	↓2

Fisherの直接確率計算法：↑↓ p<0.05

ホームケージでの観察において、投与後3時間で1000 mg/kg投与群の雌9例が座位あるいは立位にて覚醒しており、これは対照群と比べて有意に多く、また睡眠個体は2例と有意に少なかった。しかしながら、これらの体位/姿勢は正常なものであり検体投与の影響とは考えられなかった。

#### ハンドリングによる観察

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
3時間	被毛：軽度の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	↑5

Fisherの直接確率計算法：↑↓ p<0.05

ハンドリングによる観察において、投与後3時間で1000 mg/kg投与群の雌5例に軽度の被毛の汚れが認められた。その内1例では軽度の流涎が観察された。

#### 神経筋検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg)	10	100	1000	10	100	1000
7日	後肢着地幅			70↓			

Dunnett検定：↑↓ p<0.05、表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

神経筋検査において、投与後7日で1000 mg/kg投与群の雄の後肢着地幅が有意に短縮した。しかし、この値は投与前の値と同様であり、投与日においては対照群と比べて大差なく、その他の神経筋検査項目にも異常がなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

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。

その他のFOBの検査項目には、検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量；投与開始前、投与後3時間、投与後7日及び14日のFOB終了後に、全例を対象として、自発運動測定装置にて、60分間のセッション全体及び10分間の各インターバル中での自発移動運動量（複数の連続した光線の遮断）及び総自発運動量（身づくろいや1回の光線の遮断及び複数の連続した光線の遮断の合計）を調べた。対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

10分間の累積運動量：カウント数

性		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
投与後 3時間	総自発運動量 (0-10分)						↓ 84
	自発移動運動量 (0-10分)						↓ 81
14日	自発移動運動量 (31-40分)				468↑		

Linear trend test : †↓ p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

投与後3時間での自発運動量の測定において、1000 mg/kg投与群の雌に0-10分間のインターバルで総自発運動量と自発移動運動量に有意な減少が認められた。しかしながら60分間の総自発運動量および自発移動運動量では差は認められなかった。

投与後14日には10 mg/kg投与群の雌に31-40分間のインターバルで自発移動運動量に有意な増加が認められたが、一過性であり用量相関性が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。

剖検；投与後15日に各群雌雄全例をペントバルビタール麻酔下で、4%パラホルムアルデヒド0.1Mリン酸緩衝液によりin situ灌流固定した。脳及び脊髄について異常の有無を観察した。固定した脳の重量、嗅球を除く脳長及び脳幅値を測定した。脳及び脊髄にはいずれの投与群においても異常は観察されず、脳重量及び脳測定値にも検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群と1000 mg/kg投与群の雌雄各6匹を無作為に選出し、in situ灌流固定された以下の組織をヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

脳－嗅球、大脳皮質（2水平断面）、海馬／歯状回、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、脳橋及び延髄

脊髄－第3-7頸椎骨部分、第13胸椎骨－第4腰椎骨部分

三叉神経節／神経、腰背根神経節（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、腰背根神経繊維（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、腰腹根神経繊維（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、頸背根神経節（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）、頸背根神経繊維（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）、頸腹根神経繊維

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。

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)、頸髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿中央部、切痕部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼、骨格筋（腓腹筋）、その他  
1000 mg/kg投与群の雌雄ともに、検体投与に関連する変化は中枢及び末梢神経系のいずれの組織においても認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する急性神経毒性試験においては、1000 mg/kg投与群の雌で投与日の自発運動量が総自発運動量及び自発移動運動量ともに測定開始後の最初の10分間で減少した。さらに同群では投与後3時間の観察において、被毛の汚れを示す雌の数が有意に増加した。これらのことから、本検体のラットに対する単回経口投与による神経毒性に関する無毒性量は、雄では1000 mg/kg、雌では100 mg/kg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。

5) 急性遅発性神経毒性試験

急性遅発性神経毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No.T-13)

(4) 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. T-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度：

供試動物： SD 系 (CrI:CD(SD)BR) ラット、

0、2500 及び 5000 ppm 投与群；1 群雌雄各 24 匹 (雌雄各 12 匹は投与後 6 週間の回復試験に供した)、50 及び 500 ppm 投与群；1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 45 日齢、  
体重：雄 152～204 g、雌 127～154 g

投与期間： 13 週間 (1986 年 3 月 3 日～1986 年 6 月 5 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して、0、50、500、2500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。なお、13 週間投与後、0、2500、5000 ppm 投与群の雌雄各 12 匹については回復性を確認するために、6 週間にわたって検体を含まない飼料を自由に摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠

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、詳細な検査を週 1 回の頻度で実施した。

2 例の死亡が認められたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった (500 ppm 群の雌 1 例は妊娠していたため屠殺し、5000 ppm 群の雄 1 例は人的ミスのため偶然に死亡した)。検体投与に関連のある中毒症状はみられなかった。

体重変化；投与開始日から週 1 回測定し、計画屠殺日に最終体重を測定した。

投与期間中に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。

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
体 重	7			(96)	↓92				↓94
	14			(95)	↓92				↓94
	21			↓94	↓91				↓91
	28			↓95	↓91				↓91
	35			↓94	↓90				↓90
	42			↓94	↓89				↓89
	49			↓94	↓89				↓89
	56			↓94	↓89				↓89
	63			↓94	↓89				↓88
	70			↓93	↓89				↓89
	77			↓94	↓89				↓89
	84			(94)	↓89				↓88
91			↓93	↓89				↓89	
体重増加量	0~91			↓90	↓82				↓76

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓↓:  $p < 0.01$ )。

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。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

5000 ppm 投与群の雌雄の平均体重は、対照群と比べて有意な低下を示し、投与 91 日目まで雌雄の体重は対照群の 89% であり、雄及び雌の体重増加量はそれぞれ対照群の 82% 及び 76% であった。2500 ppm 投与群の雄の体重は投与 21 日目から 91 日目まで対照群より有意に低下し、投与 91 日目の体重増加量は有意に減少した (対照群の 90%)。なお、2500 ppm 投与群の雌、ならびに 50 及び 500 ppm 投与群の雌雄では、体重及び体重増加に影響は認められなかった。

回復期間中には雄の体重は回復したが、5000 ppm 投与群の雌で体重の低下が継続して認められた。

回復期間中に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。

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	5000	2500	5000
体 重	91	↓91	↓91		↓89
	98				↓92
	105				↓92
	112				↓91
	119				↓92
	126				↓93
	133				↓93
体重増加量	91~133		↑172		

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓↓:  $p < 0.01$ )。

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。

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。

回復期間終了時の雄の平均体重は 5000 ppm 投与群では対照群の 97%であり、2500 ppm 投与群では対照群の 94%であった。雌の平均体重は 5000 ppm 投与群では対照群の 93%であり、2500 ppm 投与群では対照群の 102%であった。5000 ppm 投与群雄の体重増加量は統計学的に有意に高かった。

摂餌量：最初の 9 週間は全群週 2 回、10 週目以降は、50 及び 500 ppm 投与群で週 3 回、0、2500 及び 5000 ppm 投与群で週 2 回測定した。なお、回復期間については、全群週 1 回測定した。

投与期間中に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。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
摂餌量	3			↓93	↓79				↓86
	7		↓93	↓95	↓92				
	10				↓92				
	21				↓94				↓90
	28		↓91		↓93				↓92
	31								↓93
	35		↓93		↓93				↓91
	38				↓90				
	42								↓89
	45				↓90				↓87
	52			↓94	↓91				↓91
	56				↓93				↓90
	70								↓94
	73	-	-		↓93	-	-		↓92
	77				↓93				↓91
80	-	-		↓90	-	-		↓91	
87	-	-		↓94	-	-			
相対摂餌量	7				↓91				
	35			↑104					
	56				↑105				
	63				↑107				
	70				↑105				↑107
	77			↑107	↑105				
	84								↑104
91			↑104	↑106				↑109	

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: 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。

- : 測定せず。

5000 ppm 投与群の雌雄では投与期間の大部分で摂餌量の有意な減少がみられ、500 ppm 投与群及び 2500 ppm 投与群の雄でも散発的に摂餌量の減少が認められた。



5000 ppm 投与群の雄では投与 1 週目に相対摂餌量（体重 kg 当りの摂餌量）の有意な減少が認められ、投与 8 週から 13 週の間では有意な増加が認められた。同群の雌では、投与 10 週から 13 週の間相対摂餌量は有意な増加が認められた。これらの増加は、同群での体重の低値を反映していると考えられた。2500 ppm 投与群の雄についても相対摂餌量の増加が散発的に認められた。

回復期間中には、雄では摂餌量に有意差は観察されなかったが、相対摂餌量の有意な増加が回復 1~2 週目に 2500 ppm 及び 5000 ppm 投与群の雄で認められた。また、5000 ppm 投与群の雌では回復 1 週目に摂餌量の有意な増加が認められ、全回復期間を通じて相対摂餌量の有意な増加が認められた。

回復期間中に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。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	5000	2500	5000
摂餌量	98				↑127
相対摂餌量	98	↑110	↑114		↑138
	105	↑108			↑117
	119				↑110
	126				↑111
	133				↑111

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った（↑↓：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の。

これらの摂餌量の変化から、動物が検体を混入した餌の摂取を忌避していることが示唆された。

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)		50	500	2500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.3	25	134	279
	雌	2.8	30	159	341

血液学的検査；投与 13 週時に各群雌雄 12 匹を対象として、一晚絶食後に腹大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。回復期間終了後の動物に関しても、同様に血液を採取した。

血小板数、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数、分類白血球数、赤血球形態  
投与期間終了時に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。

性別	雄				雌			
	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
網状赤血球			↑139					

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った（↑↓：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の。

投与終了時に検体投与に関連のある異常は認められなかった。そのため、回復期間終了時に採取した血液については血液学的検査を実施しなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、クレアチンホスフォキナーゼ、尿酸、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

投与期間終了時に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。

性別	雄				雌			
	50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
投与量 (ppm)								
コレステロール				↑131				
BUN/クレアチニン比							↓79	
総蛋白				↑105				
グロブリン				↑109				

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。

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。

5000 ppm 投与群の雄で、コレステロール、総蛋白及びグロブリン濃度が有意に上昇した。この変動は、小葉中心性肝細胞肥大に関連した二次的なものではあるが検体投与による影響と考えられた<sup>申請者注1</sup>。

2500 ppm 投与群の雌で BUN/クレアチニン比の低下が認められたが、5000 ppm 投与群では変化が認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

投与終了時に観察された変動は生物学的に有意であるとは考えられなかった。そのため、回復期間終了時に採取した血液については血液生化学的検査を実施しなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、pH、外観、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血 (半定量)、顕微鏡的検査 (半定量)

投与終了時に検体投与に関連のある変化は認められなかった。そのため、回復期間終了時では尿検査を実施しなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13 週目の屠殺直前に全動物を検査した。

投与終了時に検体投与に関連のある異常は認められなかった。そのため、回復期間終了時では眼科的検査を行わなかった。

申請者注 1：

臓器重量：投与期間終了時及び回復期間終了時に、肉眼的病理検査を行った動物を対象として以下の臓器重量を測定した。脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣  
投与終了時に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。

項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	500	2500	5000	50	500	2500	5000
最終体重					↓86				↓89
脳	対体重比				↑116				↑113
	重量								↑114
肝臓	対体重比			↑112	↑126			↑112	↑128
	対脳重量比								↑113
腎臓	対体重比				↑110				↑114
卵巣	重量	—	—	—	—	↓72			
	対体重比	—	—	—	—	↓72			
	対脳重量比	—	—	—	—	↓72			
卵巣 (右)	重量	—	—	—	—	↓76			

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。  
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。

投与終了時には、肝臓の体重比が 2500 ppm 投与群及び 5000 ppm 投与群の雌雄で有意に増加し、5000 ppm 投与群の雌では肝臓の重量及び脳重量比にも有意な増加がみられた。この変化は用量相関性があり、投与 13 週目に観察された小葉中心性肝細胞肥大と関連した変化と考えられた。

その他に、5000 ppm 投与群の雌雄における脳及び腎臓の対体重比に有意な増加が認められたが、最終体重の低値に起因したものと考えられた。また、卵巣の重量、体重比及び脳重量比が 50 ppm 投与群で有意に低下したが、高用量群では同様の変化はなく、検体投与には関連がないと考えられた<sup>申請者注 2</sup>。

回復期間終了時に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。

項目		投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		2500	5000	2500	5000
最終体重		94	97	103	92
肝臓	重量			↑113	(104)
	対体重比			↑111	↑113
副腎 (右)	重量		↓87		

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。  
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。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

申請者注 2 :

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

雄では有意差を認めなかったが、雌では 2500 ppm 投与群の肝臓重量が有意に増加し、2500 ppm 投与群及び 5000 ppm 投与群では肝臓の体重比が有意に増加した<sup>申請者注 3</sup>。

肉眼的病理検査；投与期間終了時屠殺動物及び回復期間終了時の全生存動物を対象に、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に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、対照群及び 5000 ppm 投与群のこれらすべての組織、ならびに他群の肉眼的病変部、肺、肝臓及び腎臓について検鏡した。また、回復期間終了時には、全動物を対象として、肉眼的病変部、肝臓及び腎臓について検鏡した。

肉眼的病変部、副腎、大動脈、脳、精巣上体、食道、眼、視神経、大腿骨、ハート腺、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋（大腿部）、皮膚（鼠径部）、頭骨、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮（頸部、体部、角）

認められた主要な所見を表 1 及び表 2 に示す。

投与期間終了時には、2500 ppm 及び 5000 ppm 投与群の雌雄において、検体投与に関連した肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は 5000 ppm 投与群で最も顕著に認められ、その発現頻度は雌よりも雄のほうが高かった。また、2500 ppm 及び 5000 ppm 投与群の雄において、腎臓の尿細管再生の発現頻度がわずかに増加したが、これらの病変は軽微であり、検体投与に関連しているとは考えられなかった。その他の病変については、自然発生的な所見と考えられ、検体投与に関連したものではないと思われた。

回復期間終了時には、肝細胞肥大は認められず、雌雄ともに検体投与に関連した変化は観察されなかった。（申請者注：

）

以上の結果から、検体のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、5000 ppm 投与群の雄でコレステロール、総蛋白及びグロブリン濃度の上昇、2500 ppm 以上の投与群の雄に体重増加抑制、雌雄に肝臓重量の対体重比の増加及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄；25 mg/kg/日、雌；30 mg/kg/日）であると判断された。

---

申請者注 3：

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

表1 投与期間終了時における主な病理組織学的所見

性別		雄					雌				
臓器	投与量 (ppm)	0	50	500	2500	5000	0	50	500	2500	5000
腎臓	所見\検査例数	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12
	尿細管再生 軽微	1	5	3	3	4	0	1	0	1	1
	軽度	1	0	0	3	4	0	0	1	0	0
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査例数	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12
	髓外造血 軽微	6	3	1	1	2	2	0	0	1	0
	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大 軽微	0	0	0	7	1	0	0	0	2	5
	軽度	0	0	0	1	4	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤 軽微	3	4	6	6	6	4	5	10	5	6
	軽度	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1
肺	所見\検査例数	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12
	好酸性細胞浸潤 軽微	2	2	4	3	2	0	0	0	0	2
	軽度	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	重度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤 軽微	4	2	0	4	5	0	1	2	2	1
顎下リンパ節	所見\検査例数	6	6	5	3	8	8	2	7	10	8
	うっ血 軽微	0	1	2	0	2	1	1	2	1	2
	軽度	4	2	2	3	4	3	0	3	5	4
	中等度	2	2	0	0	0	2	1	0	4	1
	重度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査例数	12	0	0	0	12	12	0	0	0
出血 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
限局性リンパ球浸潤 軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
慢性脾炎 軽度	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
限局性慢性脾炎 軽微	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
軽度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査例数	12	2	0	0	12	-	-	-	-	-
	出血 重度	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
胸腺	所見\検査例数	12	5	0	2	12	12	0	2	3	12
	うっ血 軽微	2	1	0	0	1	1	0	0	0	2
	軽度	3	2	0	2	0	2	0	1	3	0
	中等度	0	2	0	0	1	0	0	1	0	1

表中の数値は発現例数を示す。対照群との有意差検定は実施しなかった。

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

表 2 回復期間終了時における主な病理組織学的所見

性別		雄			雌			
臓器	投与量 (ppm)	0	2500	5000	0	2500	5000	
腎臓	所見\検査例数	12	12	11	12	12	12	
	慢性腎症	軽微	5	3	4	1	1	1
		軽度	4	2	2	0	0	0
		中等度	0	1	0	1	0	0
肝臓	所見\検査例数	12	12	11	12	12	12	
	リンパ球浸潤	軽微	5	11	9	8	8	6
		軽度	1	1	0	0	0	1
顎下リンパ節	所見\検査例数	3	3	3	5	5	5	
	うっ血	軽微	0	0	0	1	1	1
		軽度	3	1	1	3	2	1
		中等度	0	0	0	1	2	3
		重度	0	1	1	0	0	0

表中の数値は発現例数を示す。対照群との有意差検定は実施しなかった。

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

2) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 5.5～6 ヶ月齢、  
体重；雄 8.4～10.8 kg、雌 7.2～9.6 kg

投与期間： 3 ヶ月間（1985 年 11 月 15 日～1986 年 2 月 20 日）

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに充填し、0、1、25、75 及び 125 mg/kg の投与量で 94  
～98 日間にわたり、給餌前に 1 日 1 回経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。

用量設定根拠；

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、詳細な検査を週 1 回の頻度で実施した。

いずれの群においても死亡例はみとめられず、また検体投与に関連のある一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与期間中は週 1 回、及び投与終了時に測定した。

検体投与動物の平均体重及び体重増加量に異常は認められず、検体投与と関連した影響は認められなかった。

摂餌量；投与開始前及びその後は週 1 回（5 日間の摂餌量）を測定し、1 日平均摂餌量（g/kg/日）を算出した。

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。

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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		1	25	75	125	1	25	75	125
摂餌量	7		↑120						

対照群との有意差検定は、Bartlett's Test、ANOVA、Dunnett's Test、Kruskal-Wallis Test を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$ )。

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の。

検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与後 5、8 及び 13 週時に全動物を対象として、一晚絶食させた後、頸静脈穿刺によって血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度、赤血球形態、血小板数、総白血球数、白血球分類、プロトロンビン時間、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を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		1	25	75	125	1	25	75	125
血小板数	5			↑130					
APTT	5						↓92	↓93	
総白血球数	5			↑161	↑153				
MCH	13								↑110

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$ )。

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の。

投与 5 週に、75 及び 125 mg/kg/日投与群の雄で総白血球数が統計学的に有意に増加し、75 及び 125 mg/kg/日投与群の雌で APTT が有意に短縮したが、これらは雌雄どちらか一方だけで発現し、投与 8 及び 13 週目には認められなかったことから、毒性学的意義があるとは考えられなかった<sup>申請者注 1</sup>。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

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)、血糖、コレステロール、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素、クレアチンホスフォキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン

申請者注 1:



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。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		1	25	75	125	1	25	75	125
AST	8		↑132						
ALP	5								↑170
	8								↑165
	13								↑188
コレステロール	5						↑142	↑158	
	8						↑139	↑140	
グロブリン	13				↑122				
A/G 比	13				↓79				
クロライド	5							↓97	↓98

対照群との有意差検定は、Bartlett's Test、ANOVA、Dunnett's Test、Kruskal-Wallis Test を用いて行った  
(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

125 mg/kg/日投与群の雌雄では、試験期間を通して ALP 値が対照群と比較して増加し、雌では統計学的に有意であった。また、75 及び 125 mg/kg/日投与群の雌ではコレステロールが対照群に比べてわずかに増加した。しかし、75 mg/kg/日投与群の値は投与開始前値とあまり差がなかった<sup>申請者注 2</sup>ことから、125 mg/kg/日投与群の雌で認めた増加のみが検体投与に関連していると考えられた。さらに、投与 13 週目には、125 mg/kg/日投与群の雄でグロブリンの有意な上昇及び A/G 比の有意な低下を認めた。そのほかの検査項目では全例ともに検体によると考えられる変化は認められなかった<sup>申請者注 3</sup>。

尿検査；血液検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣、16～18 時間蓄尿の尿量

検体投与に起因すると考えられ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期間終了時に検査した。

検体投与に起因すると考えられる影響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、対体重比を算出した。

申請者注 2：

申請者注 3：

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

脳（脳幹全部を含む）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

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。

項目		投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		1	25	75	125	1	25	75	125
肝臓	重量			(116)	↑134			(115)	↑130
	対体重比			(112)	127			(106)	119

対照群との有意差検定は、Bartlett's Test、ANOVA、Dunnett's Test、Kruskal-Wallis Test を用いて行った（↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$ ）。

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

75 mg/kg/日投与群の雌雄で肝臓の絶対重量及び対体重比のわずかな増加が認められ、125 mg/kg/日投与群の雌雄では、肝臓の絶対重量及び対体重比のより顕著な増加がみられた。125 mg/kg/日投与群の雌雄でみられた絶対重量の増加は統計学的に有意であった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる影響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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳（前脳、中脳、後脳）、下垂体、唾液腺（顎下腺）、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺（気管支主幹を含む）、心臓、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮（体、頸部）、眼球、視神経、腸間膜リンパ節、気管、大動脈（胸部、腹部）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、膀胱、脊髄（頸、胸中央、腰）、盲腸、結腸、直腸、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、乳腺（雌のみ）、骨、骨髄、皮膚、肉眼的異常部位

認められた主要な所見を表 1 に示す。

対照群の雌雄及び検体投与群の雌雄において、小葉中心性の肝細胞細胞質内大小空胞形成が認められた。この所見は 125 mg/kg/日投与群の雌雄で最も顕著であり、検体投与に関係すると考えられた。この所見の重篤度を次表に示す。

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

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	1	25	75	125	0	1	25	75	125
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
小葉中心性 肝細胞細胞質内大小空胞形成										
軽微	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0
軽度	3	2	3	3	1	2	1	1	3	1
中等度	0	1	1	1	1	0	2	2	0	2
重度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
合計	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4

表中の数値は発現例数を示す。対照群との有意差検定は実施しなかった。

その他の所見は、対照群と比較して発生率及び程度に差がないか、偶発的に発現したものであり、検体投与に関連しないと考えられた。

以上の結果から、検体のビーグル犬に対する 90 日間反復経口投与試験における影響として、75 及び 125 mg/kg/日投与群の雌雄で肝臓重量の増加、125 mg/kg/日投与群の雄でグロブリンの上昇及び A/G 比の低下、雌で ALP 及びコレステロールの増加、雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞細胞質内大小空胞形成の重篤度増加等が認められたことから、無毒性量は 25 mg/kg/日であると考えられた。

表 1 病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	25	75	125	0	1	25	75	125
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性肝細胞細胞質内大小空胞形成	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4
	血管周囲炎症性細胞浸潤	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4
	肉芽腫性炎/肉芽腫	3	3	2	2	1	2	2	0	2	1
	髄外造血	1	1	2	1	1	3	0	0	1	1
肺	肺胞虚脱/無気肺	3	3	0	2	2	3	0	2	4	2
	肉芽腫性炎/肉芽腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管/細気管支周囲リンパ様細胞浸潤	4	1	4	3	4	4	1	4	3	4
	亜急性/慢性間質性炎	2	2	4	4	4	4	2	4	4	0
	気腫	2	1	4	3	2	4	0	3	3	0
	うっ血	0	3	4	4	4	2	3	2	2	3
	胸膜慢性炎症/線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	細気管支内炎症性滲出物蓄積	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	亜急性/慢性細気管支周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺胞内マクロファージ浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	洞拡張	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4
	洞内赤血球集簇	3	0	3	1	2	0	1	0	0	1
	細網内皮細胞による赤血球貧食	3	0	3	1	2	0	0	0	0	1
	細網内皮細胞増生	2	4	4	4	4	3	3	2	2	3
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	濾胞内リンパ様細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	細網内皮細胞内褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	鉄保有小結節	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	出血	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	うっ血	2	3	0	0	1	2	0	2	0	1
	細網内皮細胞内褐色色素沈着	0	0	2	4	0	1	3	1	2	2
腎臓	鉄保有小結節	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
	髓質石灰化 a)	3	4	4	2	4	3	3	3	4	3
	糸球体低形成 b)	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4
	リンパ様細胞浸潤 a)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
気管	軟骨石灰化	4	4	4	4	4	2	3	2	2	4
	粘膜亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜上皮の扁平上皮化生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
食道	粘膜亜急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	粘膜リンパ様細胞浸潤	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0
脊髄	胸髄中央出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓	房室弁血液嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は所見を有する動物数。対照群との有意差検定は実施しなかった。

a) : 片側 b) : 両側

表1 病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	25	75	125	0	1	25	75	125
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺	リンパ様細胞浸潤 a)	1	1	0	0	1	0	0	1	2	0
胃	粘膜うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸	粘膜うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	粘膜/粘膜下うっ血	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
	粘膜/粘膜下出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	胚上皮変性/萎縮 b)	0	1	0	2	1	-	-	-	-	-
	胚上皮成熟分裂停止 b)	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-
	精細管内多核巨細胞形成 b)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
精巣 上体	精液減少 b)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	管内精液変性物遺残 b)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
前立腺	リンパ様細胞浸潤	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
子宮	内膜増生	-	-	-	-	-	2	2	3	0	3
	頸管腔内炎症性滲出物浸潤	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	膣頸部粘膜扁平上皮細胞増生	-	-	-	-	-	0	1	0	3	1
	腔拡張	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
	子宮内膜扁平上皮化生	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
下垂体	前葉嚢胞	1	0	0	1	0	1	2	0	2	0
甲状腺	髓様細胞増生	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2
	外側甲状腺遺残	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞状嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮 小体	異所性胸腺	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	1	1	2	1	3	0	1	3	1	1
副腎 皮質	球状帯細胞細胞質内 大小空胞形成 a)	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	球状帯細胞細胞質内 大小空胞形成 b)	0	3	3	1	0	0	0	1	1	1
	嚢外小結節 a)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	嚢外小結節 b)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋	亜急性/慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	粗毛	1	3	1	1	0	1	2	3	2	1
	真皮亜急性炎症	2	2	3	1	1	3	2	3	1	4
	扁平上皮細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化亢進	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛包亜急性/慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	導管/腺房細胞増生	-	-	-	-	-	2	2	3	0	1
	出血	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1

表中の数字は所見を有する動物数。対照群との有意差検定は実施しなかった。

-: 対象臓器なし

a) : 片側 b) : 両側

3) ラットを用いた4週間(21回)反復経皮投与毒性試験

(資料 No. T-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体純度:

供試動物: SD系ラット(Crl:CD®BR)、1群雌雄各6匹、投与開始時日齢: 雄60日齢、雌81日齢、投与開始時体重: 雄266~305g、雌211~252g

投与期間: 29日間(1987年3月4日~1987年4月1日)

但し、29日間の期間中、土曜日及び日曜日以外の21回にわたり反復投与した(初回投与及び最終投与は水曜日)。

投与方法: 投与開始前日に動物の体幹背部約32cm<sup>2</sup>(総体表面積の8%)を剪毛した。投与開始後は毎週日曜日及び必要に応じて皮膚刺激性評価の前日に剪毛した。

検体を0.7%カルボキシメチルセルロース(CMC)+1.0%TWEEN 80含有蒸留水に0(溶媒)、1.0、10.0及び100.0%(w/w)の濃度(純度による補正なし)で混合し、剪毛した皮膚の6cm<sup>2</sup>範囲に投与液量1.0mL/kg(各濃度における投与量はそれぞれ検体約0、10、100及び1000mg/kg/日に相当)で1日6時間、4週間にわたり21回反復して閉塞適用した。なお、被覆物を保持するためプラスチックカラーを動物の首周りに装着したが、試験1週目以降は動物が被覆処置に慣れたことからカラーの装着は中止した。

(申請者注: )

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 全ての動物の毒性症状を1日1回観察した。投与日の観察は検体除去後に行った。生死の確認を1日1回、観察の6時間前あるいは6時間後に実施した。詳細な観察(皮膚及び被毛、眼及び粘膜、呼吸器系、循環器系、自律神経及び中枢神経系、自発運動及び行動パターンの変化)を週1回実施した。瞳孔反応検査を投与開始日及び投与最終日の検体除去後に行った。

肛門周囲の分泌物が試験7~28日目に100.0%投与群の雄全例及び雌2匹に認められ、また、これに関連して肛門周囲の被毛の汚れが100.0%投与群の雄3例及び雌1例に認められた。これらは検体に関連するものと考えられた。

全ての群の数例において眼あるいは鼻から赤色物質の分泌物が認められたが、カラーの装着及び被覆処置によるものと考えられた。下痢、過敏、眼の腫脹、円背位、脱毛、爪の損傷/出血、眼に無色の分泌物及び歯の破折が認められることがあったが、検体に関連するものとは考えられなかった\*。全ての動物において瞳孔反応は正常であった。

\* 申請者注:

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。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (%)		0	1.0	10.0	100.0
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

死亡例は認められなかった。

皮膚刺激性；試験 0 日目の初回暴露後、試験 2、9、16 及び 23 日目並びに試験 28 日目の最終投与後、検体除去後約 30 分に皮膚刺激性反応の有無を観察して改変型 Draize 法を用いて評価した。

試験 2～23 日目に、全群において皮膚刺激性反応が認められた。その発生頻度及び程度は用量相関的に増し、検体投与に関連すると考えられる皮膚刺激性反応が全投与群において認められた。100.0%投与群では雌で 16 日目、雄で 23 日目に平均評点が最高値（雌 5.5、雄 5.7（最高評点は 8.0））となり、はっきりした～中等度の紅斑及び浮腫が認められた。

28 日目に、100.0%投与群において検体投与に関連すると考えられる皮膚刺激性反応（平均評点：雄 5.0、雌 4.7）が認められた。

対照群では溶媒処理及び被覆処置によると考えられる刺激性反応が 28 日目にかけて増加し、28 日目には軽微～はっきりした紅斑が認められたが、はっきりした浮腫は認められなかった（平均評点：雄 2.7、雌 3.0）。

体重変化；試験 0 日目の投与前、その後は週 2 回（月曜日及び水曜日）に全ての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

項目	検査時期 (日)	投与量 (%)							
		雄				雌			
		0	1.0	10.0	100.0	0	1.0	10.0	100.0
体重増加量 (g)	0～7	23.8 (100)	20.7 (87)	18.9 (79)	↓8.4 (35)	4.0 (100)	5.3 (133)	7.3 (183)	8.6 (215)
	7～14	25.8 (100)	25.8 (100)	22.5 (87)	↓18.5 (72)	-3.6	↑6.4	↑3.5	↑3.7
	0～28	91 (100)	86 (95)	82 (90)	↓59 (65)	18 (100)	23 (128)	18 (100)	19 (106)

一元配置分散分析後、Dunnett 法（両側検定）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05、↑↓↓：P < 0.01）。

表中の（ ）内数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

試験期間中のいずれの測定時期においても、対照群と検体投与群間で平均体重に有意な差は認められなかった。

100.0%投与群の雄において、試験 0～7 日目、7～14 日目及び 0～28 日目の平均体重増加量に有意な低値が認められ、検体投与に関連すると考えられた。

雌の体重増加量において、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。

摂餌量及び摂餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、相対摂餌量及び食事効率も算出した。  
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び検査時期を次表に示す。

項目	検査 時期	投与量 (%)							
		雄				雌			
		0	1.0	10.0	100.0	0	1.0	10.0	100.0
摂餌量 (g/動物/日)	3週	28.1 (100)	28.9 (103)	28.5 (101)	28.5 (101)	21.6 (100)	22.5 (104)	22.0 (102)	22.0 (102)
相対摂餌量 (g/100g体重/日)	3週	8.1 (100)	8.2 (101)	8.3 (102)	↑8.6 (106)	9.0 (100)	9.0 (100)	9.0 (100)	9.0 (100)
摂餌効率 (%) *	1週	13.0 (100)	11.6 (89)	10.2 (78)	↓4.8 (37)	2.9 (100)	3.5 (121)	5.0 (172)	6.4 (221)
	2週	13.6 (100)	13.7 (101)	11.7 (86)	↓9.7 (71)	-2.5	↑4.3	↑2.5	↑2.4

一元配置分散分析後、摂餌量及び相対摂餌量については Dunnett 法（両側検定）、摂餌効率については最小有意差（LSD）検定を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）。

表中の（ ）内数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

\*：摂餌量 (%) = 平均体重増加量 / 平均摂餌量 (g/動物/週) × 100

試験期間中のいずれの測定時期においても、対照群と検体投与群間で平均摂餌量及び平均相対摂餌量に検体投与に関連すると考えられる差は認められなかった。

100%投与群の雄で、試験3週目の平均相対摂餌量に統計学的に有意な高値が認められたが、その差は小さく、また、試験3週目のみに認められたものであることから、検体投与に関連するとは考えられなかった。

試験1～2週目に100.0%投与群の雄において検体投与に関連すると考えられる平均摂餌効率の減少が認められた。

試験2週目に全投与群の雌において平均摂餌効率の有意な増加が認められたが、これは対照群の値が低いためであり、検体投与に関連するとは考えられなかった。

血液学的検査；試験終了時に全ての動物を対象として、腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、網状赤血球数、白血球分類、赤血球形態

血液学的検査において対照群と検体投与群間で統計学的に有意な差は認められず（白血球分類については Kruskal-Wallis 法及び Mann-Whitney の U 検定（両側検定）、それ以外については一元配置分散分析後に Dunnett 法（両側検定）を用いて有意差検定（P<0.05 で有意差ありと判定））、検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学検査；試験終了時に全ての動物を対象として、腹部大動脈から血液を採取し、血清を得て、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、リン、尿酸、血液尿素窒素、直接ビリルビン、総ビリルビン、グルコース、乳酸デヒドロゲナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホ



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。

スホキナーゼ、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルカリホスファターゼ、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血液尿素窒素/クレアチニン比、間接ビリルビン

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。

性 別	雄				雌			
	0	1.0	10.0	100.0	0	1.0	10.0	100.0
投与量 (%)								
トリグリセリド	12 (100)	10 (83)	13 (108)	11 (92)	5 (100)	7 (140)	↑12 (240)	↑13 (260)
血液尿素窒素	18 (100)	17 (94)	16 (89)	↓14 (78)	20 (100)	20 (100)	19 (95)	16 (80)
血液尿素窒素/ クレアチニン比	34.6 (100)	33.7 (97)	↓27.1 (78)	↓23.7 (68)	34.4 (100)	33.4 (97)	31.2 (91)	27.3 (79)
クロライド	103 (100)	103 (100)	102 (99)	↓100 (97)	104 (100)	104 (100)	102 (98)	↓101 (97)

一元配置分散分析後、Dunnett法(両側検定)を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01)。表中の( )内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。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

クロライドの有意な減少が100.0%投与群の雌雄、血液尿素窒素の有意な減少が100.0%投与群の雄、血液尿素窒素/クレアチニン比の有意な減少が10.0及び100.0%投与群の雄で認められた。また、トリグリセリドの有意な増加が10.0及び100.0%投与群の雌で認められた(但し、トリグリセリドの値は対照群を含む全ての動物において背景値(平均値(平均値の範囲) ; 雄 46.3 (27~118) mg/dL、雌 35.3 (19~79) mg/dL)と比較してかなり低値であった)。しかし、これらの値は背景値(平均値(平均値の範囲) ; クロライド ; 雄 101 (89~108) mEq/L、雌 101 (89~106) mEq/L、血液尿素窒素/クレアチニン ; 雄 30.3 (13.5~38.0))の範囲内であるか(但し、トリグリセリド及び血液尿素窒素を除く)、あるいは雌雄いずれかのみで認められた変化であること、及びいずれの組織においても関連する病理組織学的変化が認められないこと(病理組織学的検査の項目参照)から、検体投与に関連するものではないと考えられた。

その他、検体投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な変化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を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳、腎臓、精巣、卵巣、肝臓、副腎

なお、対になった臓器は片側ずつ測定し、両側重量を算出した。

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。

100.0%投与群の雌では、肝臓の重量、対体重比及び対脳重量比の増加が認められ、検体投与に関連すると考えられた。

雄では、臓器重量、対体重比及び対脳重量比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。

100.0%投与群の雄において、腎臓(両側及び左側)の対体重比及び精巣(両側、左側及

び右側) の対体重比の有意な高値が認められたが、これらは体重の低値によるものと考えられた。

また、1.0%投与群の雌において、左副腎の重量及び対脳重量比の有意な高値が認められたが、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他、統計学的に有意な変化は認められなかった。

性別		雄			雌			
投与量 (%)		1.0	10.0	100.0	1.0	10.0	100.0	
最終体重		100	99	93	104	100	99	
脳重量		98	98	97	97	97	98	
肝臓	重量	96	97	99	102	105	↑120	
	対体重比	96	99	106	99	105	↑122	
	対脳重量比	98	100	102	105	108	↑124	
腎臓	左側	重量	100	103	102	103	102	108
		対体重比	100	105	↑110	100	103	110
		対脳重量比	102	107	106	106	106	111
	両側	重量	97	103	102	102	103	108
		対体重比	97	104	↑110	99	103	110
		対脳重量比	99	106	105	105	107	111
副腎	左側	重量	98	82	105	↑123	110	106
		対体重比	99	83	114	120	110	108
		対脳重量比	102	84	109	↑127	114	108
精巣	左側	重量	101	102	105	-	-	-
		対体重比	101	103	↑114	-	-	-
		対脳重量比	103	104	109	-	-	-
	右側	重量	101	103	104	-	-	-
		対体重比	100	104	↑112	-	-	-
		対脳重量比	103	105	107	-	-	-
	両側	重量	101	102	105	-	-	-
		対体重比	101	104	↑113	-	-	-
		対脳重量比	103	105	107	-	-	-

一元配置分散分析後、Dunnett法(両側検定)を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓: 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の。

肉眼的病理検査; 最終屠殺時に全動物の体表、全ての開口部、頭蓋腔、胸腔、腹腔及びその内容物等全てについて剖検を行った。以下の臓器について肉眼的病変を検査した。

脳、腎臓、精巣、卵巣、肝臓、副腎、胸腺、肺、心臓、脾臓、子宮、胃、膀胱、甲状腺/上皮小体、唾液腺、精嚢、膵臓、皮膚(投与部位及び非投与部位)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸)

また、その他の臓器の病変についても記録した。  
認められた主要な肉眼的病理所見を次表に示す。

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

性 別		雄				雌			
投与量 (%)		0	1.0	10.0	100.0	0	1.0	10.0	100.0
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
腎臓	腎盂拡張	0	0	1	0	1	1	0	0
	赤色化 (髄質)	0	0	0	1	0	0	0	0
	斑状/粗造表面	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	小さな痂皮	0	1	0	0	1	0	1	0
肺	赤色化	0	0	1	0	0	0	0	0
頸部 リンパ節	赤色化	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節	肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
前立腺	赤色化	0	0	1	0	-	-	-	-
膀胱	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0

検体投与に関連すると考えられる肉眼的病変は認められなかった。

斑状/粗造の腎臓表面、腎盂の拡張、腎髄質の赤色化、頸部リンパ節の赤色化、リンパ節の肥大、肺の赤色化、前立腺の赤色化、膀胱の拡張及び皮膚の痂皮が認められたが、これらに対応して認められた病理組織学的所見（病理組織学的検査の項目参照）は自然発生的な病変あるいは試験操作によると考えられるものであった。

病理組織学的検査；下記の群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

[全群]

肺、肝臓、腎臓、肉眼的病変

[対照群及び100.0%投与群]

肺、脾臓、肝臓、脳、皮膚（投与部位及び非投与部位）、腎臓、副腎、精巣、卵巣、肉眼的病変の認められた組織

認められた主要な病理組織学的所見を表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は認められなかった。

肉眼的病理検査で認められた病変（肉眼的病理検査の項目参照）に対応して認められた腎臓の多巢性再生、尿細管皮質の変性、微小結石及び水腎、肥大したリンパ節の浮腫、前立腺の間質性出血及び浮腫、頸部リンパ節のうっ血、皮膚の表皮肥厚は自然発生的な病変あるいは試験操作によるものと考えられた。

以上の結果から、検体のラットに対する4週間（21回）反復経皮投与毒性試験における影響として、100.0%投与群雌雄において肛門周囲の分泌物が認められた。100.0%投与群の雄では平均体重増加量及び摂餌効率の低値、雌では肝臓の重量、対体重比及び脳重量比の高値が認められた。その他に検体に関連する所見は認められなかった。従って、無毒性量は10.0%（約100 mg/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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌				
投与量 (%)		0	1.0	10.0	100.0	0	1.0	10.0	100.0	
副腎皮質	所見\検査動物数	6	0	0	6	6	0	0	6	
	異所性組織	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	尿細管変性 軽度	1	0	0	2	0	0	0	0	
	水腎症 軽度	0	0	0	0	1	1	0	0	
	リンパ球浸潤 軽微	1	1	0	0	0	0	0	0	
	微小結石	合計	0	0	0	0	1	0	0	1
		軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性腎盂炎 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
再生 軽微	0	0	2	3	0	0	1	0		
肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	細胞質変化、透明化 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	胆管過形成 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ球浸潤 軽微	4	3	2	1	0	2	2	1	
	壊死 軽度	1	1	0	0	0	1	0	1	
肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	好酸球浸潤 軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ球浸潤 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	慢性間質性肺炎 軽微	1	2	0	1	0	1	0	0	
腹部リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	浮腫 軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
下顎リンパ節	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	
	うっ血 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
前立腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	
	間質性浮腫 中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	間質性出血 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚(投与部位)	所見\検査動物数	6	1	0	6	6	0	0	6	
	表皮肥厚	合計	2	1	0	0	2	0	0	2
		軽微	2	0	0	0	2	0	0	2
		軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
角化亢進 軽微	0	0	0	1	0	0	0	0		

統計解析は実施しなかった。

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

4) 90 日間反復吸入毒性試験

90 日間反復吸入毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No. T-17)

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。

5) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. T-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：SD ラット (CrI:CD (SD))、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 6 週齢  
体重；雄 192-240 g、雌 135-168 g

投与期間：13 週間 (2011 年 7 月 26 日～2011 年 10 月 28 日)

投与方法：検体を 0、500、1500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体の媒体としてアセトンを用い、ほぼ毎週 1 回の割合で飼料調製を行った。  
用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率及び一般状態；毎日、午前と午後に各 1 回、動物の生死及び瀕死状態について観察した。  
一般状態について、投与開始前 1 週より毎週 1 回詳細に観察して記録した。  
いずれの用量でも、雌雄ともに検体投与に関連した死亡または症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与開始前 1 週より毎週 1 回測定し、群平均値及び各期間の体重増加量を算出した。  
対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示す。

体重 (g)

検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	500	1500	5000	500	1500	5000
[増加量]						
0-7			71↓			50↓
7-14			84↓			73↓
14-21			70↓			
28-35						55↓
0-91			84↓			81↓
[体 重]						
14			93↓	108↑		92↓
21			91↓	108↑		91↓
28			90↓	110↑		
35			90↓	110↑		91↓
42			89↓	111↑		91↓
49			90↓	110↑		92↓
56			90↓	111↑		
63			90↓	111↑		
70			90↓	110↑		
77			90↓	110↑		
84			90↓	111↑		
91	(100)	(99)	90↓	111↑	(105)	(92)

Dunnett 検定 : ↓ p<0.05, ↑ p<0.01

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

括弧内の数値は参考値。

5000 ppm 投与群の雄で体重増加量は投与 0-21 日にかけて毎週、また 0-91 日の総増加量が対照群と比べて有意に低く、体重は投与 14 から 91 日まで毎週有意に低かった。5000 ppm 投与群の雌では体重増加量が投与 0-7、7-14、28-35 及び投与 0-91 日で対照群と比べて有意に低く、体重は投与 14、21、35、42 及び 49 日で有意に低かった。雌の 500 ppm 投与群の有意に高い体重値は検体投与に関連するものではなかった。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を投与開始前 1 週より毎週測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示す。

摂餌量 (g)

検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	500	1500	5000	500	1500	5000
0-7			88↓			
7-14						89↓
14-21						89↓
28-35						84↓
35-42					111↑	89↓
63-70						89↓

Dunnett 検定 : ↓ p<0.05, ↑# p<0.01

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

5000 ppm 投与群の雄の摂餌量が、投与 0-7 日において対照群と比べて有意に低かった。5000 ppm 投与群の雌の摂餌量は、投与 7-14、14-21、28-35、35-42 及び 63-70 日において対照群と比べて有意に低かった。雌の 1500 ppm 投与群の投与 35-42 日における有意に高い摂餌量は検体投与に関連するものではなかった。

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)		500	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	31	94	331
	雌	38	115	380

眼科学的検査：本試験ではラットにおける 90 日間反復経口毒性試験（資料 No. T-14）で検査済みのため実施しなかった。

機能観察総合検査 (FOB)；投与開始 1 週前に 1 回、投与 3、7 及び 12 週に各 1 回で計 4 回、各群雌雄 12 匹の動物を対象として以下の項目を検査し、あらかじめ定めたスコアリング基準を用いて評価した。

ホームケージ；体位/姿勢、咬癖（ケージ/自咬）、振戦・痙攣、眼瞼閉鎖、糞性状  
 ハンドリング；ケージから取り出す際の取り出し易さ、取り扱い易さ、流涙/色素涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/状態、眼球突出、眼粘膜/皮膚色、眼・鼻・口粘膜の赤色/硬化付着物、筋緊張度  
 オープンフィールド（2 分間）；運動性、歩様、立ち上がり、覚醒度、痙攣/振戦、排尿/排糞、身づくろい、歩様スコア、異常/常同行動、後ずさり、踏み出し潜時（秒）  
 感覚器検査；接近反応、触覚反応、驚愕反応、痛覚反応、瞳孔反応、瞬き反応、  
 前肢開脚（尾を保持してテーブルに下ろす時）、後肢開脚（尾を保持してテーブルから上げた時）、空中立ち直り反射、嗅覚反応  
 神経筋検査；後肢伸筋強度、握力-前肢及び後肢、後肢着地幅、ロータロッド検査



生理学的検査；カタレプシーの有無、体重、体温  
 対照群と比較して統計学的有意差の認められた観察項目を下表に示す。

生理学的検査：体重 (g)

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	500	1500	5000	500	1500	5000
3			91↓	111↑		92↓
7			89↓	111↑		91↓
12			90↓	110↑		

Dunnett 検定：↑↓ p<0.05、↑↓ p<0.01

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

5000 ppm 投与群の雄で体重が投与 3、7 及び 12 週の検査において対照群と比べて有意に低かった。5000 ppm 投与群の雌では投与 3 及び 7 週の検査において対照群と比べて有意に低かった。雌の 500 ppm 投与群の有意に高い値は検体投与に関連するものではなかった。

そのほかの FOB の検査項目においては、検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量；投与開始 1 週前に 1 回、投与 3、7 及び 12 週に各 1 回で計 4 回、各群雌雄 12 匹の動物を対象として FOB 終了後に運動量テストを行った。自発運動測定装置を用いて、60 分間テストを行い、60 分間のセッション全体及び 10 分間の各インターバル中での自発移動運動量（複数の連続した光線の遮断）及び総自発運動量（身づくろいや 1 回の光線の遮断及び複数の連続した光線の遮断の合計）を調べた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

10 分間毎の総自発運動量と自発移動運動量：カウント数

投与 7 週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
総自発運動量 (21-30 分)					(573)			50↓ (288)
自発移動運動量 (21-30 分)					(142)			42↓ (60)

Linear trend test：↑↓ p<0.05

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

( ) 内は実測値

10 分間毎の自発運動量：5000 ppm 投与群の雌において、投与 7 週の 21-30 分間での総自

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。

発運動量及び自発移動運動量が対照群と比べて有意に低かった。これらの差は 5000 ppm 投与群の値が背景値（総自発運動量：346～540、自発移動運動量：68～134）と比べてその最小値よりわずかに低く、一方対照群の値が最大値よりわずかに高かったことによつて生じた偶発的变化であり検体投与の影響ではなかった。

剖検、脳重量、脳長、脳幅測定及び肝重量測定；投与終了時に各群雌雄 12 匹をペントバルビタール麻酔下で、4%パラホルムアルデヒド 0.1M リン酸緩衝液により *in situ* 灌流固定した。脳及び脊髄について異常の有無を観察した。固定した脳及び肝重量、嗅球を除く脳長及び脳幅値を測定した。

いずれの投与群の雌雄においても、脳及び脊髄には検体投与に関連する異常は観察されなかった。脳、肝重量及び脳測定値にも検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に対照群と 5000 ppm 投与群の雌雄各 6 匹を無作為に選出し、*in situ* 灌流固定された以下の組織をヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

脳－嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、脳橋及び延髄

脊髄－第 3-7 頸椎骨部分、第 13 胸椎骨－第 4 腰椎骨部分

三叉神経節／神経、腰背根神経節（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、腰背根神経繊維（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、腰腹根神経繊維（T<sub>13</sub>-L<sub>4</sub>）、頸背根神経節（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）、頸背根神経繊維（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）、頸腹根神経繊維（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）、

頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿中央部、切痕部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼、骨格筋（腓腹筋）、その他

5000 ppm 投与群の雌雄ともに、中枢及び末梢神経系のいずれの組織においても、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 13 週間飼料混入投与による神経毒性試験においては、いずれの投与量でも神経毒性は認められなかった。したがって、神経毒性試験における NOAEL は雌雄とも 5000 ppm（雄：331 mg/kg/日、雌：380 mg/kg/日）と考えられた。一方、5000 ppm 投与群の雌雄においては低体重、体重増加量低下及び摂餌量低下が認められたことから、一般毒性における NOAEL は雌雄とも 1500 ppm（雄：94 mg/kg/日、雌：115 mg/kg/日）と考えられた。

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

6) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験

28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験報告書提出の除外に関する考察

(資料 No.T-19)

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。

(5) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

1) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時4~6ヵ月齢、

体重: 雄4.7~10.7kg、雌4.4~7.1kg

投与期間: 1年間(1987年1月31日~1988年2月2日)

投与方法: 検体をゼラチンカプセルに充填し、1、75及び300(投与7週目までは200)mg/kg/日の投与レベルで1年間にわたり、給餌直前に1日1回経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを同様に投与した。

用量設定根拠:

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、詳細な検査を週1回の頻度で実施した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。いずれの群においても死亡例はなかった。

体重変化: 週1回測定した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

摂餌量: 週1回測定した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査: 投与開始前、投与後31、90、180、270及び360日に全動物を対象として、一晚絶食させた後、頸静脈穿刺によって血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度、赤血球形態、血小板数、総白血球数、白血球分類、補正白血球数、網赤血球数、絶対網赤血球数、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)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		1	75	300	1	75	300
赤血球数	180			(93)			↓80
	270			↓90			↓83
	360			↓90			↓82
網赤血球数	180						↑250
ヘモグロビン量	180			(95)			↓85
	270			(93)			↓87
	360			(92)			↓86
ヘマトクリット値	180			(95)			↓85
	270			(93)			↓87
	360			(92)			↓86
MCH	180						↑107
血小板数	31			↑152		(110)	↑152
	90			(163)		(125)	↑174
	180			↑171		↑139	↑194
	270			↑164		(132)	↑191
	360			↑169		↑139	↑204
PT	90	↓95	↓95	↓95			
APTT	31			↓90			
総白血球数	90			(123)		↑127	↑142
	180			↑128		(116)	↑128
	270			(125)		(108)	↑154
	360			(133)		(141)	↑160
補正白血球数	90			(123)		↑127	↑142
	180			↑129		(116)	126
	270			(126)		(108)	↑153
	360			(132)		(141)	↑159
分節核好中球	31			(143)		(97)	↑147
	90			(130)		(132)	↑162
	270			(137)		(98)	↑156

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。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

300 mg/kg/日投与群の雌雄において、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値）の低下が認められ、75 mg/kg/日投与群の雌及び 300 mg/kg/日投与群の雌雄において、血小板数、総白血球数、補正白血球数及び分節核好中球数の増加が認められた。

そのほかに統計学的に有意差が認められたものは、いずれも生物学的に重要とは考えられなかった<sup>申請者注1</sup>。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の検査を行った。

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)、血糖、総コレステロール、トリグリセリド (投与 360 日のみ)、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		1	75	300	1	75	300
クロライド	90						↓98
	270		↓98	↓97			
A/G 比	360						↓74
無機リン	180			↑118			
尿素窒素	180				↑133		
クレアチニン	180		↑125				
血糖	180			(93)			↓88
	270			↓88			(93)
	360			(88)		↓91	↓86
総コレステロール	31			(95)			↑132
	90			(114)			↑163
	180			(119)			↑164
	270			(123)			↑156
	360			↑132			↑169
ALT	180			↑278		↓76	↑188
	270			↑231			(129)
	360			↑267			↑244
ALP	90			↑171			↑209
	180			↑251			↑337
	270			↑266			↑324
	360			↑373			↑441
LDH	360		↑436				
尿酸	90						↑0.3
	180			↑0.3		↑0.2	↑0.2
トリグリセリド	360			↑165			↑184

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日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。ただし、投与 180 日目の尿酸については雌 180 日の対照群値が 0.0 mg/dL であったことから、実測平均値を示す。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

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。

検体投与による明らかな異常は、血糖の減少、総コレステロール、ALT、ALP 及びトリグリセリドの増加であった<sup>申請者注2</sup>。これらの項目の平均値の異常は 300 mg/kg/日投与群で観察されたが、血糖値の減少は投与 360 日後に 75 mg/kg/日投与群の雌でも認められた。そのほか統計学的に有意差が認められたものは、いずれも生物学的に重要とは考えられなかった<sup>申請者注3</sup>。

尿検査：投与開始前、投与 180 及び 360 日に全動物を対象として、約 18 時間の自然排泄尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣、還元物質、尿量

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後 180 及び 363 日に全動物を対象として、倒像検眼鏡による眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳（脳幹全部を含む）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、肺（気管支主幹を含む）、心臓、肝臓（胆汁を排出した胆嚢を含む）、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

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。

項目		投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		1	75	300	1	75	300
甲状腺/ 上皮小体	重量			↑191			
	対体重比			↑200			
	対脳重量比			↑208			
肝臓/胆嚢	重量		(127)	↑156		↑134	↑170
	対体重比		↑116	↑160		↑125	↑175
	対脳重量比		(124)	↑164		↑136	↑175

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った（↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01）。

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

( ) は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

申請者注 2：

申請者注 3：

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

75 及び 300 mg/kg/日投与群の雌雄では、肝臓の重量、対体重比又は対脳重量比が対照群よりも有意に高値であった。

300 mg/kg/日投与群の雄では、甲状腺／上皮小体の重量、対体重比及び対脳重量比が対照群よりも有意に高値であったが、病理組織学的検査で対応する病変が観察されず、雌では重量増加が認められなかったことから、毒性学的意義は定かではなかった。

肉眼的病理所見；投与期間後に、全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した所見として、300 mg/kg/日投与群の雄 6 例中 4 例、雌 6 例中 4 例で肝臓の暗色がみられた。

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、検鏡した。また、対照群及び 300 mg/kg/日投与群の各 5 例の肝臓切片について、特殊染色を行い、胆汁、ヘモジデリン及びリポフスチンを検査した。

脳（前脳、中脳、後脳）、下垂体、唾液腺（顎下腺）、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺（気管支主幹を含む）、心臓、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、腸間膜リンパ節、気管、大動脈（胸部）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、膀胱、脊髄（頸部、胸部、腰部）、盲腸、結腸、直腸、坐骨神経、大腿部骨格筋、乳腺（雌のみ）、胸骨骨髓、大腿骨、皮膚、肉眼的異常部位

全動物について検査した臓器に認められた全ての病理組織学的所見を表 1 に示す。

検体投与に関連した所見として、300 mg/kg/日投与群の雌雄において、肝臓の肝細胞肥大及び色素増加、ならびに胸骨骨髓の軽度な細胞数増加が認められた。肝細胞肥大は小葉中心部から中間帯にわたり軽微から中等度に認められた。また、肝臓の色素増加は軽度から中等度であり、色素は主に肝細胞質に存在し、類洞壁細胞や細胆管にも少量存在した。300 mg/kg/日投与群及び対照群の雄 2 例及び雌 3 例で実施した胆汁、鉄及びリポフスチン検出用染色に対する反応結果は、いずれも陰性だったので、色素の性質を特定することはできなかった。

以上の結果から、検体のビーグル犬に対する 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、75 及び 300 mg/kg/日投与群雌雄の血液学的検査値の変動（300 mg/kg/日投与群の雌雄において赤血球系パラメータの低下、75 mg/kg/日投与群の雌及び 300 mg/kg/日投与群の雌雄において血小板数、総白血球数、補正白血球数及び分節核好中球数の増加）及び血液生化学的検査項目の変動（75 mg/kg/日投与群の雌における血糖の減少、300 mg/kg/日投与群の雌雄において血糖の減少、総コレステロール、ALT、ALP 及びトリグリセリドの増加）、肝臓重量の増加（絶対重量、対体重比及び対脳重量比）、肝臓の肉眼的病理所見（300 mg/kg/日投与群の雌雄における肝臓の暗色）、ならびに肝臓及び胸骨骨髓の病理組織学的所見（300 mg/kg/日投与群の雌雄における肝臓の肝細胞肥大及び色素増加ならびに胸骨骨髓の軽度な細胞数増加）が認められたので、無毒性量は 1 mg/kg/日であると判断された。



表1 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	1	75	300	0	1	75	300
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
肝臓	単核細胞浸潤	2	0	1	1	2	1	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	5	0	0	0	4
	色素沈着増加	0	0	1	6	0	0	0	6
胸骨骨髓	細胞数増加	0	0	1	6	0	0	1	6
肺	気管支/血管周囲リンパ球浸潤	6	6	3	5	6	4	5	5
	限局性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
心臓	血管幹石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管幹炎症	0	0	0	1	0	0	1	0
	変性心筋症	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	限局性被膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性中皮増生	1	0	0	0	0	0	0	0
	鉄沈着性プラーク	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着増加	1	0	2	2	0	0	2	3
	被膜下うっ血	0	2	1	0	2	0	0	0
下垂体	嚢胞	0	0	1	0	3	0	0	0 <sup>#</sup>
副腎皮質	空胞形成	2	1	2	2	1	1	0	0
甲状腺	リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	2
腎臓	尿細管小結石形成	6	6	6	6	5	5	5 <sup>#</sup>	6
胃	慢性活動性胃炎	0	0	1	1	0	0	0	0
	筋層限局性変性	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	腸腺拡張	0	2	1	2	2	1	0	3
結腸	腸腺拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	うっ血	0	0	0	0	1	0	1	0
胸腺	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	小葉間炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	慢性活動性炎症	0	0	0	1	-	-	-	-
	精子減少	0	0	0	1	-	-	-	-
	精子形態異常	0	0	0	1	-	-	-	-
精巣上体	精子形態異常	0	0	0	1	-	-	-	-
	単核細胞浸潤	0	1	0	0	-	-	-	-
前立腺	慢性活動性炎症	0	0	1	0	-	-	-	-
膀胱	限局性出血/うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性膀胱炎	0	0	0	2	0	0	0	0
骨格筋	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1

表中の数字は所見を有する動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

#：検査動物数は5

-：対象臓器なし

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2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. T-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度:

供試動物: SD系ラット (CrI:CD)、1群雌雄各65匹、投与開始時42日齢、体重: 雄171~226g、雌127~169g、各群雌雄10匹については1年間投与後に屠殺した。

投与期間: 104週間 (1985年11月15日~1987年11月24日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、5、20、500及び2500ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠:

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。臨床症状の詳細な検査及び腫瘍の触診は週1回実施した。

検体投与に関連した毒性症状は認められなかった。

2500ppm投与群の雄に観察された不正咬合、切歯の破損及びこれに伴う眼赤色分泌物の発現頻度の増加は、関連した骨の変化はなく、明らかな用量相関性が認められなかったことから、検体投与に関連があるとは考えられなかった。これらの発現頻度を次表に示す。

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

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
不正咬合	0-3 カ月	14	11	17	17	↑31	5	12	6	3	6
	3-6 カ月	12	20	20	17	↑29	8	17	9	8	11
	6-12 カ月	16	29	22	22	↑35	12	30	15	17	19
	12-24 カ月	7	25	23	17	↑30	20	34	23	28	21
切歯破損	6-12 カ月	11	12	16	14	↑28	6	19	12	6	11
	12-24 カ月	9	25	26	15	↑34	24	40	23	26	23
眼赤色分泌物	6-12 カ月	19	28	19	26	↑38	23	33	23	22	23

照群との有意差検定は、 $\chi^2$ 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ )。

表中の数値は発現頻度 (所見がみられた動物数 / 該当期間初期の生存動物数  $\times 100$ ) を示す。

死亡率にも有意な差は認められなかった。試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500
死亡率 (%)	雄	52.8	50.9	53.8	50.0	67.3
	雌	45.3	42.3	49.1	60.0	50.9

対照群との有意差検定は、 $\chi^2$ 検定を用いて行った (有意差なし)。

体重変化；試験開始後 13 週間は週 1 回、16 週以降は 4 週間に 1 回測定した。さらに、各動物の最終体重は切迫屠殺時、死亡発見時あるいは計画屠殺時に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示す。

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

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	20	500	2500	5	20	500	2500
体 重	7				↓97				
	14				↓96				
	21				↓95				↓97
	28				↓95				
	35				↓95				
	42				↓95				↓97
	49				↓94				↓96
	56				↓94				↓96
	63				↓94				↓95
	70				↓94				↓95
	77				↓94				↓94
	84				↓94				↓95
	91				↓93				↓94
	105				↓93				↓93
	133				↓92				↓92
	161				↓93				↓93
	192				↓93				↓93
	220				↓93				↓92
	248				↓92				↓91
	276				↓92				↓90
	304				↓93				↓91
	332				↓93				↓90
	360				↓93				↓92
	388				↓93				↓88
	416				↓93	↓92			↓88
	444								↓89
	472			↓91	↓92				↓88
	500	↓94		↓92	↓92				↓89
528	↓94		↓92	↓93				↓88	
556	↓93		↓92					↓88	
584	↓91		↓92	↓89				↓85	
612	↓89			↓87				↓85	
640					↓88		↓87	↓83	
668							↓89	↓86	
696					↓87			↓83	
体重増加量	91				↓89			↓88	

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↕↓:  $p < 0.01$ )。

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

ほぼ試験期間を通じて、2500 ppm 投与群では雌雄とも体重増加が有意に抑制された。投与開始後3ヵ月間の2500 ppm 投与群の雌雄における体重増加量は対照群のそれぞれ89及び88%であり、これが最大耐量であることを示唆していた。

500 ppm 投与群雄で68～84週時に、同群の雌では92～96週時に有意な平均体重の低下がみられたが、用量相関性がなく、他の時期には同群で体重への影響はみられず、また関連する臨床症状及び病理学的変化も観察されなかったことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

摂餌量；試験開始後13週間は毎週測定し、16週以降は4週間毎に測定した。また、0～3ヵ月の摂餌効率を算出した。

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。

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。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	20	500	2500	5	20	500	2500
摂餌量	3				↓97				
	5				↓96				
	14								↓93
	24				↓95				
	45				↓96				
	47				↓95				
	52				↓95				↓94
	68			↑106					102
	75			↑105					101
	82			↑106					102
	87					↓93			↓95
	110			↑104					
	136	↓93	↓94		↓94				
	138					↓93			
	140	↓93	↓91		↓95				
	166						↑109		
	168	↓92	↓95						
	194			↓95	↓95				
	196	↓93	↓93		↓94				
	222					↓72	↑111		
	224				↓94	↑109			
	252			↓94	↓95				
	280		↓93						
	308	↓93	↓90			↓90			
	334		↑106						
	336			↓93					
	362			↓89	↓95				
	364		↓93						
	390		↓91	↓91					
	392				↓91		↓90		
	420			↓92					
	448	↓92	↓88			↓89			
	474			↓86					
	476		↓92	↓88		↑111			
504	↓90								
532			↓89		↑113				
558			↓86						
560	↓89		↓89						
586				↓86					
588	↓90	↓88	↓84	↓84					
614								↓76	
616			↓87	↓87					

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。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	20	500	2500	5	20	500	2500
摂餌効率	7	↓95	↓94	↓90	↓84				↓88
	21				↓92				
	28				↓90				
	49				↓82				
	91				↓46				
相対摂餌量	28				↑104				↑103
	42				↑103				
	49				↑102				
	56				↑103				
	63				↑103				↑105
	70			↑102	↑105				↑104
	77				↑105				↑104
	84			↑104	↑107				↑104
	91			↑102	↑104				
	112		↑104		↑104				
	140								↑109
	168				↑104				↑105
	196								↑107
	224					↓91			↑110
	252				↑102				
	280				↑105			↑107	↑115
	308				↑105				↑109
	336				↑105				↑107
	392	↑105							
	420								↑110
448							↑110	↑112	
476				↑108			↑108	↑110	
532								↑113	
644								↑128	
672							↑126	↑126	
728								↑130	

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。

試験 1 年目には 2500 ppm 投与群で相対摂餌量の増加を伴う摂餌量の低下が時折観察された。また、2500 ppm 投与群の雄では、投与開始後 3 ヶ月間に摂餌効率の低下が認められた。試験 2 年目には 2500ppm 投与群雌で相対摂餌量の増加がみられた。

その他にも摂餌量の増減が散見されたが、用量相関性は明らかではなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		5	20	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.15	0.57	16	86
	雌	0.20	0.72	21	113

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。

血液学的検査；投与3ヵ月、6ヵ月及び18ヵ月時に各群雌雄各20匹、12ヵ月時には各群雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、また、投与12ヵ月時の中間屠殺動物各群雌雄各10匹及び投与24ヵ月時の最終屠殺動物のうち各群雌雄各24匹を対象として腹大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

血小板数、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網赤血球数、白血球百分率、赤血球形態

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	20	500	2500	5	20	500	2500
血小板数	6					↓77	↓78	↓78	
赤血球数	6	↓95							
MCHC	3								↓97
	12				↑102				
	24		↑103		↑103				
網赤血球数	6				↑147				
リンパ球数	3								↑106
好酸球数	6		↓0			↑200			

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ )。

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の。

試験期間中、血液学的検査値に一貫した変化は認められなかった。

投与6ヵ月時に20 ppm以上の投与群の雌では、血小板の低値が認められたが、用量相関性がないことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。その他にも、統計学的に有意な変動が観察されたが、一過性で関連する所見がなかったことから、いずれも検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査；投与6ヵ月、12ヵ月及び18ヵ月時に雌雄各群10匹を対象として眼窩静脈叢から採取した血液、ならびに投与24ヵ月時の最終屠殺動物のうち各群雌雄各12匹を対象として腹大動脈から採取した血液より得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、リン、血糖、トリグリセリド、コレステロール、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

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。



項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	20	500	2500	5	20	500	2500
尿酸	18		↑140		↑140				
総蛋白	18			↓94					
グロブリン	18			↓88					
カルシウム	24							↑107	
CPK	24					↓49	↓57	↓52	↓41
アルブミン	24							↑109	

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。

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。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

投与 18 ヶ月時に 20 及び 2500 ppm 投与群の雄で尿酸の有意な高値が、500 ppm 投与群の雄では総蛋白及びグロブリンの有意な低値が認められた。しかしながら、これらの変化は検体投与に関連するものではないと考えられた<sup>申請者注 1</sup>。

投与 24 ヶ月時には、500 ppm 投与群の雌でアルブミンとカルシウムの高値が観察されたが、用量相関性のない変化であり検体投与による影響とは考えられなかった。また、24 ヶ月時には全投与群の雌で CPK の有意な低値が認められた。しかし、この変化は明瞭なものではなく、雄には認められず、用量相関性や病理所見との関連性もなかったことから、検体投与との関連性は明確なものではなかった<sup>申請者注 2</sup>。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿（投与 3、6、12 及び 18 ヶ月時には雌雄各群 10 匹、24 ヶ月時には雌雄各 12 匹）について以下の項目を検査した。

尿量（投与 3 及び 6 ヶ月時のみ）、比重、pH、外観、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血（半定量的検査）、顕微鏡検査（半定量的検査）

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後 1 年目及び 2 年目の屠殺前に、全ての動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与 1 年目の中間屠殺動物と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、対体重比及び対脳重量比を算出した。

申請者注 1：

申請者注 2：

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

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。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		5	20	500	2500	5	20	500	2500
中間屠殺 (1年)	肝臓	重量								↑124
		対体重比				↑122				
		対脳重量比							↑124	↑123
最終屠殺 (2年)	肝臓	重量								
		対体重比								↑121
		対脳重量比								

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )。

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。

検体投与の影響として、1年時には 2500 ppm 投与群の雌雄と 500 ppm 投与群の雌に肝臓の重量あるいは相対重量の有意な増加が観察された。2年時には 2500 ppm 投与群の雌で肝臓重量の対体重比が増加したが、雄では肝臓の相対重量に同様な増加はみられず、また雌雄のいずれにも検体投与に関連した肝細胞肥大は認められなかったことから、この変化は体重低下に起因するものであると考えられる。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

雌雄とも、検体投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；0 及び 2500 ppm 投与群の計画屠殺動物ならびに全群の途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。また、肉眼的病変部、肺、肝臓及び腎臓については、全動物を対象として病理標本を作成し、検鏡した。

肉眼的病変部、副腎、大動脈、脳、精巣上部、食道、視神経、眼球、大腿骨、ハーダー腺、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋（大腿部）、皮膚（鼠径部）、頭骨、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮（頸部、体部、角）

〔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。

投与 1 年の中間屠殺動物では、2500 ppm 投与群の雌雄の肝臓で、検体投与に関連すると思われる小葉中心性の肝細胞肥大が認められたが、それ以外は雌雄とも、検体投与に関連する変化は認められなかった。この小葉中心性の肝細胞肥大は、雄 1 例と雌 3 例で見られ、その程度は軽度から中程度<sup>申請者注 3</sup>であった。これらの病変は、この投与群で認め

申請者注 3：

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

られた肝臓重量の増加に相関していた。相対肝臓重量の増加は 500 ppm 投与群の雌でもみられたが、小葉中心性肝細胞の肥大は認められなかった。

1 年時から最終屠殺時までの期間では、検体投与に関連した肝細胞肥大は認められなかった。肝細胞肥大は、対照群の雌 1 例と 2500 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 2 例で認められたが、肝臓の重量又は相対重量と相関性はなく、検体投与に関連した増加は認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。したがって、これらの肝臓に対する影響は適応性であり、一過性で、有害な影響ではないと考えられた。

その他、認められた病変はいずれも、自然発生、外傷又は加齢による変化であった<sup>申請者注 4</sup>。

#### 〔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。

検体投与による影響は認められなかった。また、良性及び悪性腫瘍数、総腫瘍数、担腫瘍動物数にも雌雄ともに、群間に差はみられず、腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった<sup>申請者注 5</sup>。

以上の結果から、検体のラットに対する 104 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、2500 ppm 投与群では雌雄ともに試験期間を通じて体重増加抑制が認められ、投与開始後 1 年間に飼料摂取量の低下が（雄のみ投与開始後 3 ヶ月間に摂餌効率の低下）、1 年間投与後の中間屠殺では肝臓の重量増加及び病理組織学的検査で雌雄ともに小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。したがって、本試験における無毒性量は 500 ppm（雄：16 mg/kg/日、雌：21 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る。

---

申請者注 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アリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

申請者注 5：

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
1 年	副腎 皮質	所見\検査動物数	10	1	0	0	10	10	1	1	0	10
		うっ血 (合計)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3
		軽度	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3
		血嚢胞 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		中程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	所見\検査動物数	10	0	0	1	10	10	0	0	0	10
		慢性心筋炎 (合計)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
		軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性腎症 (合計)	8	7	10	10	8	5	2	2	3	7
		軽微	5	2	4	3	2	3	2	2	1	5
		軽度	1	3	4	6	4	2	0	0	1	2
		中程度	2	2	1	1	2	0	0	0	0	0
		重度	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
		ヘモジデリン色素沈着 (合計)	3	0	0	0	0	5	0	0	0	6
		軽微	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2
		中程度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4
		重度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血 (合計)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
軽微		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
肝細胞小増殖巣、明細胞性 (合計)		1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
軽微		0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
中程度		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
胆管増生 (合計)		2	6	1	6	4	2	1	1	2	3	
軽微		2	5	1	5	3	1	1	0	1	2	
軽度		0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	
中程度		0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
肝細胞肥大 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
中程度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2		

申請者注：

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
1 年	肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		うっ血 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
		慢性脾炎 (合計)	3	0	0	0	6	1	0	0	0	0
		軽微	2	0	0	0	4	1	0	0	0	0
		軽度	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		中程度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
死亡・ 切迫殺	副腎 皮質	所見\検査動物数	30	27	31	28	37	26	24	28	32	28
		うっ血 (合計)	7	12	10	5	8	7	4	5	12	10
		軽微	1	4	4	0	1	2	0	0	1	0
		軽度	4	4	4	2	6	4	2	2	9	8
		中程度	2	2	1	2	0	1	2	3	2	1
		重度	0	2	1	1	1	0	0	0	0	1
		血嚢胞 (合計)	2	3	4	3	1	18	14	16	22	18
	軽微	1	0	1	2	1	2	1	0	2	2	
	軽度	1	3	0	1	0	7	7	8	10	4	
	中程度	0	0	2	0	0	5	4	6	7	8	
	重度	0	0	1	0	0	4	2	2	3	4	
	胸骨 骨髓	所見\検査動物数	29	28	31	28	36	24	24	28	33	28
		低形成 (合計)	7	3	8	9	7	1	5	11	12	4
		軽微	0	0	4	0	0	0	1	1	2	0
		軽度	6	3	3	7	3	0	3	4	6	3
中程度		1	0	1	2	4	0	1	5	4	1	
重度		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
心臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28	
	慢性心筋炎 (合計)	24	22	27	19	28	9	9	10	15	8	
	軽微	7	1	6	3	8	4	2	4	4	3	
	軽度	3	10	10	5	9	5	5	3	7	3	
	中程度	8	5	7	7	9	0	2	2	3	1	
	重度	6	6	4	4	2	0	0	1	1	1	

申請者注：

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		慢性腎症 (合計)	25	26	26	25	35	13	10	14	15	16
		軽微	3	2	1	8	14	5	2	7	4	7
		軽度	8	4	9	5	11	3	5	6	2	6
		中程度	6	7	8	4	4	1	3	0	8	1
		重度	8	13	8	8	6	4	0	1	1	2
	脾臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		ヘモジデリン色素沈着 (合計)	14	10	12	8	15	21	15	19	17	16
		軽微	0	3	1	0	1	0	1	2	0	1
		軽度	4	1	5	3	2	2	2	0	6	2
		中程度	3	2	3	3	4	3	7	8	0	8
		重度	7	4	3	2	8	16	5	9	11	5
	肝臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		うっ血 (合計)	12	15	13	6	11	6	5	5	10	7
		軽微	1	2	0	2	0	1	0	1	1	1
		軽度	11	13	12	4	10	3	4	4	7	6
		中程度	0	0	1	0	1	2	1	0	2	0
		肝細胞小増殖巣、明細胞性 (合計)	1	2	2	1	3	0	1	1	2	1
		軽微	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
		軽度	1	1	1	1	2	0	1	1	1	0
		重度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞小増殖巣、好酸性 (合計)	3	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
肝細胞小増殖巣、好塩基性 (合計)		0	0	3	0	0	1	1	2	0	2	
軽微		0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	
軽度		0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	
中程度		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
胆管増生 (合計)		17	14	16	18	22	14	8	4	16	12	
軽微		4	3	4	10	9	6	5	0	6	5	
軽度	7	5	11	6	10	6	3	4	6	4		
中程度	3	4	0	1	2	2	0	0	2	2		
重度	3	2	1	1	1	0	0	0	2	1		

申請者注：

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
死亡・ 切迫殺	肺	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		うっ血 (合計)	16	16	16	8	16	8	8	10	8	9
		軽微	2	2	0	1	1	0	4	0	1	0
		軽度	8	5	12	6	10	7	3	8	6	4
		中程度	5	9	3	1	4	1	1	2	1	5
		重度	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	30	28	31	27	37	26	24	28	33	28
		慢性脾炎 (合計)	15	5	7	8	6	2	3	3	4	6
		軽微	6	0	6	6	3	0	2	1	2	2
		軽度	5	4	1	1	2	1	1	1	2	4
		中程度	4	1	0	1	1	1	0	1	0	0
		所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	32	28
	腰髄	脊髄神経空胞化 (合計)	6	12	18	9	15	4	3	6	7	5
		軽微	2	7	10	2	4	2	1	2	6	2
		軽度	3	5	6	5	7	2	1	2	0	2
中程度		1	0	2	2	4	0	1	2	1	1	
所見\検査動物数		25	6	8	4	18	29	17	13	10	26	
最終屠殺		副腎皮質	うっ血 (合計)	4	1	1	0	2	4	0	1	2
	軽微		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度		3	1	0	0	1	2	0	1	2	4
	中程度		0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
	重度		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血嚢胞 (合計)		3	2	1	1	2	25	17	11	7	21
	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	
	軽度	1	1	0	0	1	7	7	2	1	5	
	中程度	2	0	0	1	1	8	4	4	2	9	
	重度	0	1	1	0	0	9	6	5	4	3	
胸骨 骨髓	所見\検査動物数	25	0	0	0	17	28	0	0	0	26	
	低形成 (合計)	0	0	0	0	1	3	0	0	0	10*	
	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	軽度	0	0	0	0	1	2	0	0	0	7	
	中程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	

申請者注：

(つづく)



表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
最終 屠殺	心臓	所見\検査動物数	25	0	0	0	18	29	0	1	1	26
		慢性心筋炎 (合計)	25	0	0	0	17	22	0	1	1	23
		軽微	5	0	0	0	2	7	0	0	0	10
		軽度	8	0	0	0	7	14	0	0	1	8
		中程度	10	0	0	0	7	1	0	0	0	3
		重度	2	0	0	0	1	0	0	1	0	2
	腎臓	所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		慢性腎症 (合計)	25	24	23	26	16	23	20	17	16	22
		軽微	3	2	2	3	0	6	10	7	10	15
		軽度	5	7	6	6	4	10	7	6	3	3
		中程度	7	9	8	13	8	6	1	4	3	2
		重度	10	6	7	4	4	1	2	0	0	2
	脾臓	所見\検査動物数	25	1	2	1	18	29	0	1	0	26
		ヘモジデリン色素沈着 (合計)	7	0	0	0	2	16	0	1	0	12
		軽微	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		軽度	3	0	0	0	0	8	0	0	0	4
		中程度	2	0	0	0	0	5	0	0	0	2
		重度	0	0	0	0	1	3	0	1	0	6
	肝臓	所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		うっ血 (合計)	1	1	1	1	2	1	2	0	0	0
		軽微	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		軽度	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0
		肝細胞小増殖巣、明細胞性 (合計)	5	4	1	7	6	12	2	3	3	5
		軽微	0	0	1	4	1	3	1	1	2	1
軽度		2	4	0	1	5	9	1	2	1	4	
中程度		2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
重度		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝細胞小増殖巣、好酸性 (合計)		2	0	1	0	0	0	2	0	1	2	
軽微		0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	
軽度		2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	
肝細胞小増殖巣、好塩基性 (合計)	0	1	0	1	0	2	3	1	0	0		
軽微	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0		
軽度	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0		

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
最終屠殺	肝臓	胆管増生 (合計)	21	20	20	21	17	18	18	13	17	24*
		軽微	6	7	5	7	5	5	8	6	10	5
		軽度	6	9	12	10	9	9	8	5	5	9
		中程度	6	1	3	4	3	3	2	2	2	6
		重度	3	3	0	0	0	1	0	0	0	4
		肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	肺	軽度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
		中程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		うっ血 (合計)	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0
	膵臓	軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		軽度	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数	25	3	1	0	18	29	3	0	0	26
		慢性膵炎 (合計)	7	2	1	0	7	2	0	0	0	9*
		軽微	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	腰髄	軽度	4	2	0	0	5	0	0	0	0	4
		中程度	0	0	1	0	1	1	0	0	0	3
		重度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
所見\検査動物数		25	0	0	0	18	29	0	0	0	26	
脊髄神経空胞化 (合計)		15	0	0	0	14	19	0	0	0	20	
全動物	副腎皮質	軽微	6	0	0	0	4	8	0	0	0	7
		軽度	7	0	0	0	5	6	0	0	0	6
		中程度	2	0	0	0	5	5	0	0	0	7
		所見\検査動物数	65	34	39	32	65	65	42	42	42	64
		うっ血 (合計)	11	13	11	5	10	13	4	6	14	18
	血嚢胞 (合計)	軽微	2	4	4	0	2	2	0	0	1	0
		軽度	7	5	4	2	7	8	2	3	11	15
		中程度	2	2	1	2	0	3	2	3	2	2
		重度	0	2	2	1	1	0	0	0	0	1
		血嚢胞 (合計)	5	5	5	4	3	43	31	27	29	41
副腎皮質	軽微	1	0	1	2	1	3	1	0	2	7	
	軽度	2	4	0	1	1	14	14	10	11	9	
	中程度	2	0	2	1	1	13	8	10	9	18	
	重度	0	1	2	0	0	13	8	7	7	7	

申請者注:

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
全 動 物	胸骨 骨髓	所見\検査動物数	64	28	31	28	63	62	24	28	33	64
		低形成 (合計)	7	3	8	9	8	4	5	11	12	14*
		軽微	0	0	4	0	0	1	1	1	2	1
		軽度	6	3	3	7	4	2	3	4	6	10
		中程度	1	0	1	2	4	0	1	5	4	3
		重度	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	心臓	所見\検査動物数	65	28	31	29	65	65	24	29	34	64
		慢性心筋炎 (合計)	49	22	27	20	46	31	9	11	16	33
		軽微	12	1	6	3	11	11	2	4	4	14
		軽度	11	10	10	6	16	19	5	3	8	11
		中程度	18	5	7	7	16	1	2	2	3	5
		重度	8	6	4	4	3	0	0	2	1	3
	腎臓	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64
		慢性腎症 (合計)	58	57	59	61	59	41	32	33	34	45
		軽微	11	6	7	14	16	14	14	16	15	27
		軽度	14	14	19	17	19	15	12	12	6	11
		中程度	15	18	17	18	14	7	4	4	11	3
		重度	18	19	16	12	10	5	2	1	2	4
	脾臓	所見\検査動物数	65	29	33	29	65	65	24	29	33	64
		ヘモジデリン色素沈着 (合計)	24	10	12	8	17	42	15	20	17	34
軽微		3	3	1	0	2	1	1	2	0	1	
軽度		9	1	5	3	2	12	2	0	6	8	
中程度		5	2	3	3	4	9	7	8	0	14	
重度		7	4	3	2	9	20	5	10	11	11	
肝臓	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64	
	うっ血 (合計)	13	16	14	7	13	7	7	5	11	7	
	軽微	1	3	0	2	1	1	1	1	2	1	
	軽度	12	13	13	5	11	4	5	4	7	6	
	中程度	0	0	1	0	1	2	1	0	2	0	
	肝細胞小増殖巣、明細胞性 (合計)	7	7	3	9	10	12	3	4	5	6	
	軽微	0	1	2	5	2	3	1	1	3	2	
	軽度	3	5	1	2	7	9	2	3	2	4	
	中程度	3	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
	重度	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：

(つづく)

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				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
全 動 物	肝臓	肝細胞小増殖巣、好酸性 (合計)	5	0	1	0	1	0	2	0	1	3
		軽微	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
		軽度	4	0	0	0	1	0	1	0	0	3
		肝細胞小増殖巣、好塩基性 (合計)	0	1	3	1	0	3	4	3	0	2
		軽微	0	0	2	0	0	2	3	1	0	0
		軽度	0	1	1	1	0	1	0	2	0	2
		中程度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管増生 (合計)	40	40	37	45	43	34	27	18	35	39
		軽微	12	15	10	22	17	12	14	6	17	12
		軽度	13	15	23	16	20	16	11	10	11	14
		中程度	9	5	3	6	5	5	2	2	5	8
		重度	6	5	1	1	1	1	0	0	2	5
		肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	5
		軽度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
		中程度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	肺	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64
		うっ血 (合計)	16	17	16	9	18	8	9	11	8	9
		軽微	2	2	0	2	2	0	4	1	1	0
		軽度	8	6	12	6	11	7	4	8	6	4
		中程度	5	9	3	1	4	1	1	2	1	5
重度	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0		
膵臓	所見\検査動物数	65	31	32	27	65	65	27	28	33	64	
	慢性膵炎 (合計)	25	7	8	8	19	5	3	3	4	15*	
	軽微	11	0	6	6	7	1	2	1	2	4	
	軽度	10	6	1	1	8	1	1	1	2	8	
	中程度	4	1	1	1	3	2	0	1	0	3	
重度	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0		
腰髄	所見\検査動物数	65	28	31	28	65	65	24	28	32	64	
	脊髄神経空胞化 (合計)	21	12	18	9	29*	23	3	6	7	25	
	軽微	8	7	10	2	8	10	1	2	6	9	
	軽度	10	5	6	5	12	8	1	2	0	8	
中程度	3	0	2	2	9	5	1	2	1	8		

申請者注：

表2〔腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
1 年	副腎皮質	所見\検査動物数	10	1	0	0	10	10	1	1	0	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	1	0	0	10	10	1	1	0	10
		褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	8	0	0	0	6	10	1	4	2	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	膵臓	所見\検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	1	0	1	9	10	5	4	3	10
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	2	1	0	1	2	5	3	4	2	5
	腹部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	死 亡 ・ 切 迫 殺	副腎皮質	所見\検査動物数	30	27	31	28	37	26	24	28	32
腺腫 (B)			4	0	1	0	3	4	2	2	1	3
副腎髄質		所見\検査動物数	28	27	31	28	37	26	24	28	32	28
		褐色細胞腫 (B)	8	7	5	5	5	3	2	6	1	3
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳		所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		悪性神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
腹腔		所見\検査動物数	1	2	0	0	1	0	0	3	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腔		肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
死亡・ 切迫殺	乳腺	所見\検査動物数	20	19	17	18	25	26	23	28	28	26
		線維腺腫 (B)	1	0	0	1	0	7	8	6	10	9
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	4	3	1	3
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	28	28	30	27	37	25	24	27	33	28
		腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28
		肝細胞腺腫 (B)	3	2	0	0	1	0	0	0	1	4
		肝細胞癌 (M)	2	1	1	1	2	0	0	1	0	0
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	28	27	27	28	34	26	24	24	30	26
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	30	28	31	27	37	26	24	28	33	28
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻	所見\検査動物数	30	28	31	27	37	26	24	27	33	28
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	舌	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	27
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	25	24	28	32	27
顆粒膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
膵臓	所見\検査動物数	30	28	31	27	37	26	24	28	33	28	
	島細胞腺腫 (B)	2	0	1	1	0	1	0	1	0	0	
	島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：

- (B)：良性腫瘍
- (M)：悪性腫瘍
- ：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
死亡・ 切迫殺	上皮小体	所見\検査動物数	29	28	30	27	34	25	22	26	29	26
		腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	27	28	31	28	37	25	24	28	33	27
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	7	10	12	11	14	8	10	18	26	12
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞癌 (M)	10	9	4	4	10	12	5	6	3	7
	前立腺	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	—	—	—	—	—
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	腹部	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	陰門部	所見\検査動物数	2	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	後肢	所見\検査動物数	1	1	0	0	2	—	—	—	—	—
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	胸部	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	皮膚	所見\検査動物数	30	28	26	26	37	25	23	27	31	27
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
		肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	
	腹部 軟組織	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
頭部 軟組織	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—	
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
胸部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
	線維肉腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
脾臓	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	26	24	28	33	28	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
死亡・ 切迫殺	精巣	所見\検査動物数	30	28	31	28	37	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	1	2	0	2	—	—	—	—	—
	甲状腺	所見\検査動物数	30	28	31	28	36	26	24	28	32	28
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	2	1	3	3	2	0	0	1	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	4	1	0	1	3	3	2	5	3	1
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	29	28	31	28	37	25	24	28	33	26
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	26	24	27	33	27
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	2	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	0
	造血系	所見\検査動物数	1	1	1	0	2	0	0	0	2	2
		単球性白血病 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球性リンパ腫 (M)		0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	
最終屠殺	副腎皮質	所見\検査動物数	25	6	8	4	18	29	17	13	10	26
		腺腫 (B)	5	3	0	0	1	2	2	2	1	1
	副腎髄質	所見\検査動物数	25	6	8	4	18	28	15	13	10	26
		褐色細胞腫 (B)	6	4	2	3	8	5	1	2	1	7
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	25	5	5	2	18	29	15	9	11	26
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	2	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	17	1	1	2	17	27	24	17	14	26
		線維腺腫 (B)	1	0	0	1	1	8	16	11	9	15
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	4	3	1	2	0

申請者注：

- (B)：良性腫瘍
- (M)：悪性腫瘍
- ：検査なし

(つづく)



表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
最終 屠殺	盲腸	所見\検査動物数	25	0	0	0	18	29	0	1	0	26
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		腎細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		肝細胞腺腫 (B)	7	2	1	3	5	3	3	4	4	1
		肝細胞癌 (M)	3	2	2	2	2	0	0	1	0	2
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	25	27	24	27	18	29	30	27	22	26
		肺胞、細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	口腔	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		乳頭腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	29	5	4	7	26
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膵臓	所見\検査動物数	25	3	1	0	18	29	3	0	0	26
		島細胞腺腫 (B)	6	2	0	0	1	1	1	0	0	3
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		形質細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮 小体	所見\検査動物数	25	3	3	2	17	28	1	0	3	25
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	25	13	12	12	18	28	25	25	20	25
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	17	11	9	11	13	22	23	21	17	15
		頭蓋咽頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞癌 (M)	5	2	4	2	2	4	2	2	3	8
	腹部	所見\検査動物数	3	0	0	0	2	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
陰門部	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
後肢	所見\検査動物数	5	6	7	3	3	1	0	1	0	2	
	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
尾部	所見\検査動物数	2	0	2	2	0	—	—	—	—	—	
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	

申請者注:

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

—: 検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
最終 屠殺	陰囊	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	皮膚	所見\検査動物数	24	5	7	5	18	29	2	1	3	26
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
		線維腫 (B)	0	1	0	1	2	1	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	1	2	0	2	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	2	2	2	3	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	軟組織	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	腹部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	胸部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	脾臓	所見\検査動物数	25	1	2	1	18	29	0	1	0	26
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	25	0	0	0	18	29	1	0	1	26
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	25	5	5	6	18	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	2	2	2	1	2	—	—	—	—	—
	胸腺	所見\検査動物数	18	1	0	0	18	23	0	0	1	24
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	25	3	3	2	18	29	2	0	3	26
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	1	1	1	0	0	0	1
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	5	0	1	2	6	4	0	0	3	8
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	29	6	7	2	26
ポリープ (B)		—	—	—	—	—	2	1	3	0	2	
平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	—	2	0	1	0	0	
平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	—	2	0	0	0	2	

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
最終 屠殺	腔	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	造血系	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
全 動物	副腎 皮質	所見\検査動物数	65	34	39	32	65	65	42	42	42	64
		腺腫 (B)	9	3	1	0	4	7	4	4	2	5
	副腎 髓質	所見\検査動物数	63	34	39	32	65	64	40	42	42	64
		褐色細胞腫 (B)	15	11	7	8	14	8	3	8	2	10
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	3	1	2	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	65	33	36	30	65	65	39	37	44	64
		神経膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	腹腔	所見\検査動物数	3	2	0	0	1	0	1	4	1	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	乳腺	所見\検査動物数	45	20	18	20	48	63	48	49	44	62
		線維腺腫 (B)	2	0	0	2	1	15	24	18	20	25
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
線維肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
腺癌 (M)		0	0	0	0	0	7	7	4	3	5	
癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
十二 指腸	所見\検査動物数	63	28	30	27	65	64	24	27	33	64	
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
盲腸	所見\検査動物数	65	28	31	28	65	65	24	29	33	64	
	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
全 動 物	腎臓	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64
		腎細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64
		肝細胞腺腫 (B)	10	4	1	3	6	3	3	4	5	5
		肝細胞癌 (M)	5	3	3	3	4	0	0	2	0	2
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	65	65	65	65	65	65	64	65	65	64
		肺泡、細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	60	28	28	29	61	61	25	24	30	59
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見\検査動物数	65	29	31	27	65	65	24	28	34	63
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻	所見\検査動物数	65	28	31	27	64	65	24	27	33	64
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	舌	所見\検査動物数	65	28	31	28	65	65	24	28	33	63
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	64	29	33	39	63
		顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2
	膵臓	所見\検査動物数	65	31	32	27	65	65	27	28	33	64
		島細胞腺腫 (B)	9	2	1	1	1	2	1	1	0	3
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
島細胞癌 (M)		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
形質細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

申請者注：

- (B)：良性腫瘍
- (M)：悪性腫瘍
- ：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
全 動 物	上皮 小体	所見\検査動物数	64	31	33	29	61	63	23	26	32	61
		腺腫 (B)	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	62	42	43	41	64	63	54	57	56	62
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	26	22	21	23	29	35	36	43	45	32
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞癌 (M)	15	11	8	6	12	16	7	8	6	15
	前立腺	所見\検査動物数	65	29	32	29	65	—	—	—	—	—
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	腹部	所見\検査動物数	4	0	0	0	3	2	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	陰門部	所見\検査動物数	3	1	0	0	1	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	後肢	所見\検査動物数	6	7	7	3	5	1	0	1	0	2
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾部	所見\検査動物数	2	1	3	2	0	—	—	—	—	—
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	胸部	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	陰囊	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	皮膚	所見\検査動物数	64	33	33	31	65	64	25	28	34	63
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
線維腫 (B)		0	1	1	1	2	1	1	0	0	1	
角化棘細胞腫 (B)		3	2	2	2	3	0	0	0	0	1	
乳頭腫 (B)		1	2	2	2	4	0	0	1	0	1	
肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)		1	0	1	2	1	1	0	0	0	0	
基底細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
線維肉腫 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0	2	1		

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500
全 動 物	軟組織	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	頭部 軟組織	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	胸部 軟組織	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		線維肉腫 (B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	脾臓	所見\検査動物数	65	29	33	29	65	65	24	29	33	64
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	所見\検査動物数	65	28	31	28	65	65	25	28	34	64
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	65	34	36	34	65	—	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	2	3	4	1	4	—	—	—	—	—
	胸腺	所見\検査動物数	47	24	21	17	59	50	15	20	24	54
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	65	31	34	30	64	65	26	28	35	64
		濾胞細胞腺腫 (B)	5	2	1	4	5	3	0	0	1	1
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	9	1	1	3	9	7	2	5	6	9
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	64	28	31	28	65	64	24	28	33	61	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし

(つづく)

表 2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	20	500	2500	0	5	20	500	2500	
全 動 物	子宮	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	65	30	34	35	63	
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	3	4	0	2	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	3	0	1	0	0	
		血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	2	
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	3	1	0	0	
		ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	2	1	0	0	
	造血系	所見\検査動物数	1	2	1	0	2	1	0	0	2	2	
		単球性白血病 (M)	0	1	0	0	1	1	0	0	2	0	
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	
	合 計	検査動物数		65	65	65	65	65	65	64 <sup>a)</sup>	65	65	64 <sup>a)</sup>
		腫瘍数	良性	101	58	46	53	92	94	82	96	88	104
			悪性	30	22	20	15	27	30	18	17	15	28
腫瘍総数		131	80	66	68	119	124	100	113	103	132		
担腫瘍動物数		良性	51	34	30	35	45	50	46	51	52	48	
		悪性	29	20	16	15	23	24	15	15	15	25	
担腫瘍動物数		55	45	41	43	54	57	51	56	56	58		

a) 標識が誤っていたため識別することができなかった 1 例を除く。

申請者注：

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

—：検査なし