

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。

(10) 1年間反復投与毒性及び発がん性

(資料 No. C-1)

1) ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体純度：

供試動物： Crl: CD[®] (SD) BR ラット、一群雌雄各 60 匹、試験開始時約 6 週齢

試験開始時体重 雄：131.5～204.2 g、雌：106.6～156.5 g

投与後 52 週に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間： 104 週 (1982 年 10 月 18 日～1984 年 10 月 15 日)

投与方法： 検体を 0、200、800 及び 3200 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料を毎週 1 回調製し、冷凍保存したものを週 3 回ラットに与えた。

投与量設定根拠：〔申請者註〕

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通じて、全ての投与群のラットに円背、削瘦、歯牙切断、不整咬合、接触に対して過敏、摂餌低下、軟便、喘鳴、呼吸困難、鼻分泌物、鼻出血、尿による汚染、脱毛、被毛粗剛、潰瘍、鱗屑、血様痂皮、斜視、流涙、色素涙、皮膚の発赤、蒼白、腫脹、可動性組織腫瘍等の症状が対照群と同様の頻度で観察されたが、何れも検体投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時 (中間屠殺動物を除く) における死亡率を下表に示す。死亡率に検体投与による影響は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	200	800	3200
死亡率 (%)	雄	54.0	26.0	36.0	38.0
	雌	38.0	42.0	38.0	40.0

体重変化；投与開始から試験 14 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

試験 0～52 週及び試験 0～104 週の体重増加量を次表に示す。

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。

単位：g

投与量 (ppm)		0	200	800	3200
雄	試験 0～52 週	400.0	406.1 (102)	403.9 (101)	392.1 (98)
	試験 0～104 週	344.9	352.3 (102)	364.0 (106)	365.3 (106)
雌	試験 0～52 週	206.7	206.4 (100)	207.8 (101)	196.4 (95)
	試験 0～104 週	245.1	240.0 (98)	277.8 (113)	251.4 (103)

() 内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。
一元分散分析で有意差なし。

試験開始から 52 週及び 104 週までの体重増加量に関して有意差は認められなかった。

対照群と比較して平均体重増加量が 3200 ppm 投与群雌で投与 52 週まで軽度に減少した。800 及び 3200 ppm 投与群雄及び 800 ppm 投与群雌では投与終了(104 週)まで軽度に増加した。

摂餌量； 投与開始から試験 14 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全ての動物の摂餌量を測定した。

試験 1～52 週及び試験 1～104 週の総摂餌量の対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

投与量 (ppm)		200	800	3200
雄	試験 1～52 週	100	98	96
	試験 1～104 週	98	99	96
雌	試験 1～52 週	99	98	97
	試験 1～104 週	97	99	97

レーヴェンの分散の均一性検定、一元配置分散分析及びダネットの t 検定 ↓: P < 0.05

3200 ppm 投与群雌雄で試験 52 週及び 104 週までの平均摂餌量を対照群と比較したところ、軽度の減少(約 3～4%)がみられ、投与に関連した変化であると考えられた。

検体摂取量； 投与期間(104 週間)中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		200	800	3200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

[申請者註]

血液学的検査； 試験 27、53、79 及び 104 週に無作為に選んだ各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、血小板数、ヘマトクリット値、白血球数、赤血球数、型別白血球数、白血球及び赤血球の形態

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。

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		
	200	800	3200	200	800	3200
投与量 (ppm)	200	800	3200	200	800	3200
検査時期 (週)	53	53	53	53	53	53
ヘモグロビン量	↑108	↑107	↑107			
血小板数			↓90			
白血球数	↑130					

レーヴェンの分散の均一性検定、一元配置分散分析及びダネットのt検定 ↑↓: P < 0.05
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

200、800 及び 3200 ppm 投与群雄で試験 53 週にヘモグロビン量が対照群と比較して有意に増加した。3200 ppm 投与群雄で試験 53 週に血小板数の有意な減少を認めた。200 ppm 投与群雄で試験 53 週に白血球数の有意な増加を認めた。しかし、これらの変化を含めた血液学的検査項目の変動は検体投与に関連した変化ではなかった。

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

総コレステロール、クレアチニン、尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、無機リン、グルコース、ナトリウム、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、カリウム、カルシウム、塩素、総ビリルビン、乳酸脱水素酵素 (LDH)

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				
	200	800	3200	200		800	3200	
投与量 (ppm)	200	800	3200	200	800	3200		
検査時期 (週)	27/53	27/53	27/53	27	53	27/53	27	53
ナトリウム								↑101
グロブリン								↓83
A/G 比								↑123
総ビリルビン				↓75			↓75	

レーヴェンの分散の均一性検定、一元配置分散分析及びダネットのt検定 ↑↓: P < 0.05
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

200 及び 3200 ppm 投与群雌で試験 27 週に対照群と比較して総ビリルビンの有意な減少が認められた。3200 ppm 投与群雌で試験 53 週に対照群と比較してナトリウムの有意な増加、グロブリンの有意な減少及び A/G 比の有意な増加が認められた。

しかし、これらの変化を含めた血液生化学的検査の変動は、検体投与に関連した変化ではなかった。

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、外観、比重、蛋白質、ビリルビン、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、グルコース、潜血

試験 53 週に 3200 ppm 投与群雄で対照群と比較して尿量が有意に増加したが（228%、群平均値の対照群に対する変動率（%））、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

眼科学的検査；全ての動物に対して試験開始前、試験 52 及び 105 週に眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量；試験 53 週の間屠殺群と試験 105 週の最終屠殺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。

脳（脳幹を含む）、心、肝、腎、精巣及び精巣上体、卵巢

試験 53 週の間屠殺時に 3200 ppm 投与群雄の 1 匹で精巣重量が著しく減少したため同時期の対照群の平均値と比較した場合に精巣重量及び対体重比が対照群よりもそれぞれ 93% 及び 89% に減少した。試験 105 週の屠殺時に 3200 ppm 投与群雌の 1 匹で卵巢重量が適切に記録されなかったと考えられる逸脱があった（群平均値よりも約 100 倍大きな値であった）。

しかし、対照群と比較して統計学的有意差は認められず、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡及び切迫屠殺した動物、試験 53 週に中間屠殺した動物及び投与終了時の生存動物について剖検を行った。

肉眼的病理検査で認められた所見は対照群及び投与群において自然発生的で、発現頻度も同等であり、検体投与による影響は認められなかった。

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

皮膚、乳腺、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、脳（前脳、中脳、後脳）、十二指腸、空腸、回腸、下垂体、結腸、盲腸、直腸、胸髄、腸間膜リンパ節、頸髄、膀胱、唾液腺（顎下腺）、前立腺、ジンバル腺、卵巢、精囊腺、血液塗抹標本、甲状腺及び上皮小体、気管、子宮、胸腺、胸骨、食道、骨髄（胸骨）、心、肺、脾、子宮頸部、副腎、肝（2 葉）、膵、腎、縦隔リンパ節、胃、胸大動脈、異常病変部

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を次表〔非腫瘍性病変〕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。

表〔非腫瘍性病変〕

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
試験53週中間屠殺	臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		所見								
	腎	微小結石	1	1	3	0	8	9	7	0
		移行上皮過形成	1	4	3	0	7	7	6	0
	胃	粘膜下：浮腫	0	0	1	0	0	1	1	0
		粘膜下：炎症性細胞浸潤	0	1	1	1	0	1	1	1
		角化亢進及び棘細胞増生	0	0	1	1	0	1	1	2
		前胃：びらん・潰瘍	0	0	1	3	0	0	1	0
腺胃：びらん・潰瘍		2	1	0	0	0	4	3	3	
途中死亡及び切迫屠殺	臓器	検査動物数	27	13	18	19	19	21	19	20
		所見								
	腎	微小結石	13	3	11	2	18	20	17	6
		移行上皮過形成	17	6	12	11	19	18	17	11
	胃	粘膜下：浮腫	5	1	5	4	0	3	0	4
		粘膜下：炎症性細胞浸潤	5	0	4	6	2	4	1	5
		角化亢進及び棘細胞増生	6	0	6	12	3	4	7	15
		前胃：びらん・潰瘍	4	0	2	3	1	1	1	3
腺胃：びらん・潰瘍		6	1	5	2	6	2	1	2	
試験105週最終屠殺	臓器	検査動物数	23	37	32	31	31	29	31	30
		所見								
	腎	微小結石	9	17	13	2	27	26	28	8
		移行上皮過形成	14	26	22	13	31	28	29	19
	胃	粘膜下：浮腫	1	1	3	6	3	1	3	4
		粘膜下：炎症性細胞浸潤	2	1	3	7	4	1	1	7
		角化亢進及び棘細胞増生	2	3	4	22	4	1	3	22
		前胃：びらん・潰瘍	0	0	3	4	1	1	2	5
腺胃：びらん・潰瘍		3	2	0	1	6	2	1	4	

表〔非腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
合計	臓器	総検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		所見								
	腎	微小結石	23	21	27	4	53	55	52	14
		移行上皮過形成	32	36	37	24	57	53	52	30
	胃	粘膜下：浮腫	6	2	9	10	3	5	4	8
		粘膜下：炎症性細胞浸潤	7	2	8	14	6	6	3	13
		角化亢進及び棘細胞増生	8	3	11	35	7	6	11	39
		前胃：びらん・潰瘍	4	0	6	10	2	2	4	8
腺胃：びらん・潰瘍		11	4	5	3	12	8	5	9	

統計検定未実施

試験 53 週に中間屠殺した 3200 ppm 投与群雌雄で前胃の粘膜下に浮腫及び炎症性細胞の浸潤等の発生が僅かに認められたが、これらは長期毒性試験において通常みられる所見であり、その毒性学的意義は不明瞭であった。試験 105 週に最終屠殺又は途中死亡した動物では 3200 ppm 投与群雌雄で前胃粘膜病変の発生が検体投与に関連して増加した。前胃粘膜病変は角化亢進/棘細胞増生からびらん/潰瘍まで病変の程度は様々で、粘膜下浮腫及び粘膜下炎症細胞浸潤を伴うものもみられた。

前胃の病変に加え、腺胃のびらん及び潰瘍が投与群及び対照群で記録され、特に対照群で高頻度に認められたが、形態学的に「ストレス性」潰瘍と一致した。中間屠殺、最終屠殺、途中死亡及び切迫屠殺した全ての動物の投与群では腎の微小結石及び移行上皮過形成が投与量に相関して減少した。しかし、これら所見の意義は不明である。

胃及び腎の上述の所見を除いて、検査した組織で検体投与に関連した組織形態学的変化は観察されなかった。その他の所見はラットの年齢や系統で通常観察されるもので、対照群及び投与群での発生頻度は同等であった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表〔腫瘍性病変〕に示す。

検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

以上より、本試験において 3200 ppm 投与群で認められた摂餌量の減少（雌雄）、軽度の体重増加抑制（雌）及び胃粘膜に病変（雌雄）から、本試験における無毒性量（NOAEL）は 800 ppm（雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日）と考えられた。また、ラットへの催腫瘍性は認められなかった。

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

表〔腫瘍性病変〕

所見の (B) は良性、(M) は悪性を表す。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
53週 中間 屠殺	臓器	検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10
	下垂体	腺腫 (B)	0	1	0	0	1	3	1	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腔	脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
途中死亡及び 切迫屠殺	臓器	検査動物数	27	13	18	19	19	21	19	20
	脳	星状膠細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	11	3	9	6	13	13	15	10
		癌 (M)	1	1	1	1	5	2	1	5
	副腎	褐色細胞腫 (B)	3	0	2	1	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	2	0	1	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	2
		C細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	2	0
	心	内心膜肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝	腫瘍性結節 (B)	1	1	0	0	0	0	1	1
		肝細胞癌 (M)	1	2	0	1	0	0	0	0
	腎	悪性混合腫瘍 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	膵	島細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣及び 精巣上体	間細胞腫 (B)	0	0	1	2				
		中皮腫 (B)	1	0	0	0				
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					2	1	0	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)					0	1	0	0
	子宮頸管	平滑筋腫 (B)					1	0	0	0

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
途中死亡及び切迫屠殺	臓器	検査動物数	27	13	18	19	19	21	19	20
		所見								
	胸腺	胸腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	4	2	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	6	2	3	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	4	2	3	0
	口腔	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	その他の骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	包皮腺/陰核腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	多臓器	顆粒球性白血病 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		組織球性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
	頭蓋	耳扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	その他の筋肉	粘液肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
試験 105 週 最終 屠殺	臓器	検査動物数	23	37	32	31	31	29	31	30
	脳	星状膠細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	8	13	11	13	22	14	21	21
		癌 (M)	0	3	0	0	3	4	0	3
	副腎	褐色細胞腫 (B)	11	3	5	6	1	1	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	3	2	4	0	0	0	0	1
		皮質癌 (M)	0	0	1	0	1	3	1	1
	甲状腺	混合型褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	0	7	2	1	2	4	2	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
		C細胞癌 (M)	0	1	2	3	1	1	1	0
	心	濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	1	0	0	1
		癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝	腫瘍性結節 (B)	0	0	3	2	3	0	0	3
		肝細胞癌 (M)	1	4	3	0	1	0	0	0
	腎	尿細管細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性混合腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵	島細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	2	1	1	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	1	4	1	0	0
	盲腸	腺腫様ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	結腸	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣及び 精巣上体	間細胞腫 (B)	1	5	3	6				
		中皮腫 (B)	0	2	0	0				
	精囊腺	腺癌 (M)	1	0	0	0				
	卵巣	顆粒膜細胞/莢膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					7	1	2	2	
唾液腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
試験 105 週 最終 屠殺	臓器	検査動物数	23	37	32	31	31	29	31	30
	縦隔 リンパ節	所見								
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	3	4	7	2	1	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
		基底細胞腫瘍 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	9	6	14	9
		腺癌 (M)	1	0	0	0	2	5	3	2
	ジンバル 腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腔	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	2	1	1	2	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	腔	扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0
	多臓器	リンパ球性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		組織球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	頭蓋	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
肛門	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌					
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200		
合計	臓器	所見	総検査動物数		60	60	60	59	60	60	60	60
	脳	星状膠細胞腫 (B)	0	2	2	0	0	0	0	0	1	
		神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	
	下垂体	腺腫 (B)	19	17	20	19	36	30	37	31		
		癌 (M)	1	4	1	1	8	6	1	8		
	副腎	褐色細胞腫 (B)	14	3	7	7	1	1	0	0		
		褐色細胞腫 (M)	3	2	4	0	0	0	0	1		
		混合型褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1		
	甲状腺	皮質癌 (M)	0	0	1	0	1	3	1	2		
		C細胞腺腫 (B)	0	8	2	2	4	4	3	2		
		C細胞癌 (M)	1	1	2	4	1	1	3	0		
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	1	0	1	1	3		
	心	濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	1	0	0	1		
		内心膜肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0		
	肝	癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
		腫瘍性結節 (B)	1	1	3	2	3	0	1	4		
	腸管膜リンパ節	肝細胞癌 (M)	2	6	3	1	1	0	0	0		
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	腎	尿管細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
		悪性混合腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	十二指腸	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0		
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	膵	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0		
		島細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	2	1	1	0		
		島細胞癌 (M)	0	0	0	2	4	1	0	0		
	盲腸	腺腫様ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
		線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	結腸	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	精巣及び精巣上体	間細胞腫 (B)	1	5	4	8						
中皮腫 (B)		1	2	0	0							
精囊腺	腺癌 (M)	1	0	0	0							
卵巣	顆粒膜細胞/莢膜細胞腫 (B)					0	0	0	1			

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800	3200
合計	臓器	所見	総検査動物数							
			60	60	60	59	60	60	60	60
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					9	2	2	2
		子宮内膜間質肉腫 (M)					0	1	0	0
	子宮頸管	平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
	唾液腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	縦隔リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	胸腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼	平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	4	4	11	4	1	0	1	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
		基底細胞腫瘍 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	15	8	17	13
		腺癌 (M)	1	0	0	0	6	7	6	2
	口腔	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	2	0	0	1
	胸腔	脂肪肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他の骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹腔	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	脂肪腫 (B)	1	0	1	2	0	0	0	0
		線維腫 (B)	3	2	1	2	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	膣	扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0
	包皮腺/陰核腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	多臓器	顆粒球性白血病 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	1	1	0	1	1	0	0
		組織球性リンパ腫 (M)	0	1	0	1	0	0	2	0
中皮腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
頭蓋	耳扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
その他の筋肉	粘液肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
肛門	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

統計検定未実施

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2年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. C-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体純度:

供試動物: F 344 ラット、一群雌雄各 20 匹、試験開始時約 5 週齢

試験開始時体重 雄: 72~109 g、雌: 70~91 g

投与期間: 104 週間 (1984 年 11 月 15 日~1986 年 11 月 12 日)

投与方法: 検体を 0、250、1500 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料を週 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; 一般状態及び生死を毎日観察し、触診を含む詳細な観察を週 1 回実施した。

頭部の脱毛、眼周囲の汚染、眼球混濁、不正咬合、顔面腫脹、斜頸、鼻部の汚れ、泌尿生殖器の汚れ、皮膚の蒼白/黄色、負傷等が観察されたが、何れも検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。死亡率に検体投与による影響は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	250	1500	5000
死亡率 (%)	雄	40	45	25	25
	雌	20	25	0	35

体重変化; 試験開始から 13 週は週 1 回、64 週までは月 1 回、94 週まで 2 週間に 1 回、その後、試験終了まで週 1 回測定した。

5000 ppm 投与群雌雄で平均体重の低下を認めた。これらの低下は投与開始直後の 1 又は 2 週間に正常に体重が増加せず、その後の試験期間に回復できなかったことが原因と考えられた (申請者註:

)。その他の投与群では対照群との間に顕著な差は無かった。第 0~3 週、第 13 週、第 64 週、第 94 週、第 104 週時の平均体重を次表に示す。

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。

単位：g

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	250	1500	5000	0	250	1500
試験 0 週	87.5	87.6 (100)	87.1 (100)	87.0 (99)	81.3	79.9 (98)	80.8 (99)	80.8 (99)
試験 1 週	118.8	120.7 (102)	114.2 (96)	↓98.6 (83)	105.3	103.8 (99)	104.1 (99)	↓92.7 (88)
試験 2 週	154.4	155.4 (101)	149.8 (97)	↓130.5 (85)	125.5	123.7 (99)	124.2 (99)	↓113.3 (90)
試験 3 週	185.8	186.4 (100)	180.2 (97)	↓160.6 (86)	140.1	137.8 (98)	139.8 (100)	↓130.1 (93)
試験 13 週	291.9	296.1 (101)	284.9 (98)	↓256.9 (88)	176.6	173.3 (98)	176.7 (100)	↓165.8 (94)
試験 64 週	390.3	395.9 (101)	377.5 (97)	↓348.6 (89)	237.8	241.8 (102)	238.3 (100)	↓219.7 (92)
試験 94 週	358.5	351.5 (98)	357.8 (100)	↓320.2 (89)	252.9	248.1 (98)	256.4 (101)	↓236.0 (93)
試験 104 週	336.2	339.4 (101)	336.8 (100)	↓311.8 (93)	247.6	239.0 (97)	251.3 (101)	↓226.9 (92)

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑▽ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

() 内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。

摂餌量及び飼料効率；摂餌量を週 1 回測定し、飼料効率を算出した。

第 1~4 週、第 10 週、第 64 週、第 94 週、第 104 週時の平均摂餌量（1 週間当たり）を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	250	1500	5000	250	1500
試験 1 週	↓91	↓89	↓80	97	97	↓84
試験 2 週	102	97	↓82	97	97	↓84
試験 3 週	102	96	↓84	98	94	↓82
試験 4 週	101	↓93	↓86	101	100	↓88
試験 10 週	102	97	↓89	101	95	↓75
試験 64 週	99	↓93	↓90	102	101	↓95
試験 94 週	N/A	N/A	↓94	100	101	97
試験 104 週	102	98	94	100	99	97

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑▽ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

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

N/A : 飼料散乱のため測定不能

5000 ppm 投与群雌雄では、平均体重の低下に一致して試験期間の大半において摂餌量の有意な減少を認めた。250 ppm 投与群雄では投与第 1 週に、1500 ppm 投与群雄では投与第 1、4 及び 64 週に摂餌量の有意な減少を一時的に認めた。その他の期間では対照群とほぼ同等であった。

5000 ppm 投与群の投与第 1 週に飼料効率の減少を認めたが、これは投与 1 週

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。

の摂餌量が著しく減少したことが原因と考えられた。その他の投与群では対照群との間に顕著な差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通り。

設定投与量 (ppm)	250	1500	5000
実測投与量 (ppm)	190	1288	4532
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄		
	雌		

実測投与量は安定性試験結果から算出された投与量。

飲水量； 飲水量を試験開始から投与第13週までと、その後、月1回測定した。何れの場合でも、第1週（6日間）を除き7日間全体の飲水量を測定した。

試験期間を通して、5000 ppm 投与群雌雄で対照群に比べ顕著な減少が認められた。1500 ppm 投与群雌雄では第69週までに有意な減少が散見された。250 ppm 投与群雌雄では、対照群とほぼ同等であった。

血液学的検査；投与約3、6、12、18及び24ヵ月時に各群雌雄各10匹ずつを対象として、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。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数、白血球数、白血球分画 (対照群及び5000 ppm 投与群のみ)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数

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							
	250		1500			5000		
投与量 (ppm)	6	18	3	18	24	3	12	18
PCV	↑103	↑106		↑106			↑102	
Hb	↑103	↑110		↑108			↑103	↑108
赤血球数	↑105							
MCHC		↑104						
MCV	↓97.7				↑105			
血小板数			↓94.3			↑109		
白血球数								
リンパ球								
単球								↓30.0

Student の t 検定 ↑↓：P<0.05、↑↑：P<0.01、↑↑↓：P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群を100とした場合の値を表したものの。

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。

性 別	雌					
	投与量 (ppm)	1500		5000		
検査時期 (月)	250	3	6	3	6	12
PCV						↑104
Hb		↑105		↑106		↑103
赤血球数	↑104			↑104		↑104
MCHC		↑101		↑102		
MCV						
血小板数				↑110		↑109
白血球数			↑125	↑119	↑130	↑130
リンパ球						↑131
単 球						

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

散発的な統計学的有意差が各投与群雌雄で認められたが、偶発的であり検体投与との関連性はないと考えられた。

血液生化学的検査；

血液学的検査と同時に、抗凝固剤としてヘパリンリチウムを用いて、更に血液試料を採取し、血漿又は血清を分離して、以下の項目を測定した。

尿素窒素、血中クレアチニン、グルコース、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、尿酸、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

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。

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。

検査 時期 (月)	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		250	1500	5000	250	1500	5000
3	CPK	↑170	↑146				↓70.4
	ALT				↓80.7	↓80.7	↓59.6
	AST		↑129				↓77.9
	ALP			↓80.6		↓82.5	↓73.8
	総コレステロール			↓91.0			↓79.6
	総蛋白質		↓96.1	↓90.3			
	アルブミン			↓93.5			↓93.7
	グロブリン		↓94.1	↓86.8			
	尿酸			↑143			
	カリウム			↑105			
	塩 素			↓98.7			
無機リン			↑108				
6	尿素窒素				↑113	↑113	↑113
	グルコース				↑108		
	CPK	↓33.6		↓49.5		↓66.9	↓70.3
	ALT			↓40.7			↓70.4
	AST			↓44.6			
	ALP		↓87.3	↓63.7			↓61.3
	総コレステロール			↓80.1			↓65.8
	総ビリルビン	↓44.6	↓64.3		↑957		↑871
	総蛋白質			↓91.6			↓95.5
	アルブミン						↓92.2
	グロブリン			↓87.7			
	尿酸	↑589	↑579				
	ナトリウム	↓98.6					↑102
	塩 素				↑106		↑104
カルシウム			↓97.0				
無機リン		↑106	↑108	↓85.0			
12	尿素窒素	↑111					↑117
	血中クレアチニン					↓92.3	
	グルコース				↑110		
	CPK				↓72.1	↓69.0	↓63.6
	ALT			↓76.5			↓61.4
	γ-GTP			↓46.8			
	ALP		↓83.8	↓63.5			↓66.0
	総コレステロール			↓68.8	↓86.6		↓69.4
	総蛋白質			↓94.6			
	アルブミン			↓95.5			
	グロブリン			↓93.9			↓95.0
	ナトリウム	↓97.7					
	無機リン			↑118			

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。

検査 時期 (月)	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		250	1500	5000	250	1500	5000
18	尿素窒素		↑110	↑115			↑120
	血中クレアチニン	↑108			↑107		↑110
	ALT						↓58.5
	ALP		↓84.1	↓76.1			
	総コレステロール			↓74.5			↓70.2
	グロブリン	↑106		↓95.0			
	カリウム			↑108			
	塩 素					↑103	
	カルシウム		↓96.6	↓97.4			
24	無機リン						↑124
	尿素窒素			↑116			
	グルコース						↓89.2
	CPK					↑170	
	ALT						↓52.8
	γ-GTP				↓65.1	↓49.8	↓56.2
	ALP						↓56.1
	総コレステロール			↓56.4			↓60.2
	塩 素					↑103	↑103
無機リン		↑113	↑117				

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

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

尿素窒素、ALT、γ-GTP、ALP、総コレステロール、総蛋白質、無機リンで統計学的に有意差を認めたと、これら各種変動の検体投与に関連する基礎的メカニズム及び毒性学的な意義は明らかではなかった。

その他の統計学的に有意な所見は散発的であり、しかも投与期間を通して一貫した傾向を示さず、また試験群間で相反する結果が認められたことから、検体投与に関連しないと考えられた。

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。

外観、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白質、ケトン体、潜血、胆汁色素、ウロビリノーゲン

雄の投与 3 ヶ月の全投与群及び投与 6 ヶ月の 250 及び 5000 ppm 投与群で濃縮尿（比重の増加）及び尿量の減少が認められたが、それ以後の濃縮尿及び尿量の減少は認められず、投与期間を通して一貫した傾向はなかった。

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。

有意差の認められたものについて下表に示す。

検査 時期 (月)	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	250	1500	5000	250	1500	5000
3	尿量	↓60.9	↓56.5	↓56.5			
	比重	↑101	↑101	↑101	↓99.2		
6	尿量	↓70.5		↓65.9			
	pH			↓95.7			
	比重	↑101		↑101			
18	比重			↑101			
24	pH					↑106	

Student の t 検定 ↓↑: P<0.05, ↑↓: P<0.01

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

眼科学的検査；試験開始前、投与 52 及び 77 週に全ての動物について眼科学的検査を行った。投与 102 週には対照群及び 5000 ppm 投与群について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物について次の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝、脾、腎、副腎、精巣/卵巣、心

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	250	1500	5000	250	1500	5000
脳重量						↓96
脳 対体重比			↑108			
脾重量				↓59	↓60	
腎 対体重比	↑106					
副腎重量	↑125					
副腎 対体重比	↑125					
卵巣 対体重比						↑131
心重量	↑109			↑109	↑107	
心 対体重比				↑117		

Student の t 検定 ↓↑: P<0.05, ↑↓: P<0.01

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

検体投与により、臓器重量に対する直接的な影響は認められなかった。5000 ppm 投与群雌で脳重量が減少したが、対体重比では差は認めなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物の、全ての開口部を含む外表、頭蓋、胸腔、腹腔及び骨盤腔及びカーカスについて剖検を実施した。次の変化を観察した。

外表：黄疸、蒼白及び被毛の汚れ

内部臓器：腹腔内出血、腹部脂肪パッドの結節又は腫瘍、腹部脂肪パッドの

減少、心の腫瘍、肝葉紋理の明瞭化・不正顆粒状表面・限局性/広汎性及び結節性、甲状腺の結節及び肥大、下垂体の肥大及びうっ血、副腎の肥大、子宮の拡張、並びにポリープ・結節又は腫瘍の存在、精巣上体及び精囊の小型化、精巣一プラーク及びサイズの変化、リンパ節及び脾のサイズの拡大、肺の巣及び領域、眼の混濁、腎の嚢胞・不正又は顆粒状表面、胃の出血性内容物・巣又は結節、皮膚の脱毛域、乳腺膨隆、硬組織による骨髓腔の置換
何れも同系統のラットに自然発生的にみられるものであり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全ての動物を対象として、以下の保存組織について病理組織標本を作製した。

皮膚、乳腺、リンパ節（頸部、腸間膜、異常部）、唾液腺、骨（胸骨、骨髓を含む）、胸腺、気管、肺（主気管支を含む）、心、甲状腺（上皮小体を含む）、食道、胃（幽門部、基底部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝（2葉）、膵、脾、腎、副腎、膀胱、前立腺、精巣、卵巣、子宮（体部、頸部）、脳（3段階）、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄（2部位）、眼及び視神経、ハーダー腺、その他肉眼的変化の認められた器官・組織

鏡検は、途中死亡、切迫屠殺動物並びに対照群及び5000 ppm 投与群では全臓器について実施し、以下の臓器については250及び1500 ppm 投与群でも実施した。

肺（主気管支を含む）、甲状腺（上皮小体を含む）（雄のみ）、食道、胃（幽門部、基底部）、結腸、肝（2葉）、腎、副腎（雄のみ）、その他肉眼的変化の認められた器官・組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表〔非腫瘍性病変〕に示す。

食道及び胃では、扁平上皮のび慢性過角化症が1500及び5000 ppm 投与群雌雄に認められ、病変の程度は投与量に相関した。胃の過角化症に関しては、軽度の扁平上皮のび慢性過形成を散発的に伴った。

その他に次の所見が投与群で有意に高い頻度で認められたが、検体投与との関連性は不明であった。

肝の散発性又は多発性限局性細胞変性（好塩基性細胞型）、肝葉新生（又は肝横隔膜結節）、軽度亜慢性肝炎、亜慢性胆管周囲炎、甲状腺濾胞細胞の過形成、眼の網膜の萎縮及び腎尿細管上皮細胞の色素沈着

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表〔腫瘍性病変〕に示す。

腫瘍性病変に、検体投与に起因すると考えられるものは認められなかった。

250 ppm 投与群雄で、単核細胞性白血病及び線維性組織球腫の発生頻度が対照群雄に比して僅かに高かったが、統計学的有意差は認められず、自然発生的に

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。

増加したと考えられた。

1500 ppm 投与群雌で、子宮内膜間質ポリープ及び下垂体の腺腫の発生が対照群に比較して軽度増加したが、自然発生的と考えられた。また、これら子宮内膜間質ポリープ及び下垂体腫瘍の発生は同試験実施機関 (LSRI) 及び NTP (National Toxicology Program) の背景データの範囲内で、検体投与に関連しないと考えられた。

以上の結果から、本試験条件下において検体投与に起因する毒性変化は、食道及び胃扁平上皮におけるび慢性過角化症と考えられた。胃の過角化症には、軽度なび慢性扁平上皮過形成を散発的に伴って認められた。これらの病変は 1500 及び 5000 ppm 投与群雌雄でのみ認められ、投与量の増加に伴って程度が亢進した。

検体を 250 ppm 投与した場合には検体投与による影響は認められず、この用量が無影響量 (NOEL) と考えられた。

従って本試験条件下において検体をラットに混餌投与した場合、NOEL は 250 ppm (実際の投与量で 190 ppm (雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日)) であると考えられた。

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。

表〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000
試験 53 週から 78 週	臓器	検査動物数	2	1	2	0	2	1	0	1
	肝	所見								
		亜慢性軽度胆管周囲炎	1	0	1	0	1	1	0	0
	食道	過角化症 中等度 び慢性	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	前胃上皮 散発性限局性炎症性潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺胃粘膜 散発性限局性びらん	0	0	1	0	0	0	0	0
		前胃上皮 中等度び慢性過角化症	0	0	0	0	0	0	0	1
腎	腺胃粘膜 多発性限局性出血	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎	中等度尿細管上皮細胞色素沈着	0	1	1	0	0	0	0	1
途中死亡及び 切迫屠殺 試験 79 週から 104 週	臓器	検査動物数	6	8	3	5	2	3	0	5
	肝	所見								
		散発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	0	1	0	0	0	1	0	0
		多発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	0	0	0	0	1	0	0	2
		皮膜肥厚を伴う肝葉新生 正常肝組織	0	1	1	0	0	0	0	2
		軽度亜慢性胆管周囲炎	1	0	0	1	0	0	0	2
	食道	過角化症 軽度 び慢性	0	0	0	0	0	0	0	3
		過角化症 中等度 び慢性	0	0	0	5	0	0	0	2
	胃	前胃上皮 軽度び慢性過角化症	0	0	0	1	0	0	0	2
		前胃上皮 中等度び慢性過角化症	0	0	1	4	0	0	0	2
		前胃上皮 重度散発性限局性過角化症	0	0	0	1	0	0	0	0
		前胃上皮 散発性限局性炎症性潰瘍	2	0	1	0	0	0	0	1
		前胃上皮 多発性巣状炎症性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃上皮 軽度び慢性扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃上皮 中等度び慢性扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃上皮 中等度広汎性扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		前胃上皮 重度散発性巣状扁平上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺胃粘膜 散発性限局性びらん	1	0	1	0	0	0	0	1
		腺胃粘膜 散発性限局性炎症性潰瘍	0	2	1	1	0	1	0	2
	腺胃粘膜 多発性巣状炎症性潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	濾胞細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	0	
眼	網膜萎縮 び慢性	0	4	1	2	2	1	0	5	
腎	中等度尿細管上皮細胞色素沈着	2	2	0	2	1	0	0	1	

統計検定未実施

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〔非腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000
最終屠殺	臓器	所見	12	11	15	15	16	15	20	14
		検査動物数								
	肝	散発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	1	1	2	5	4	7	4	3
		多発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	0	0	0	0	6	2	9	9
		皮膜肥厚を伴う肝葉新生 正常肝組織	1	0	1	2	2	2	1	4
		軽度亜慢性肝炎	1	0	0	4	0	1	0	0
		軽度亜慢性胆管周囲炎	6	5	8	8	3	5	9	9
		中等度亜慢性胆管周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	食道	過角化症 軽度 び慢性	0	0	0	10	0	0	0	6
		過角化症 中等度 び慢性	0	0	0	3	0	0	0	8
	胃	前胃上皮 軽度び慢性過角化症	0	0	7	0	0	0	14	0
		前胃上皮 中等度び慢性過角化症	0	0	8	15	0	0	6	14
		前胃上皮 重度び慢性過角化症	0	0	0	0	0	1	0	0
		前胃上皮 軽度び慢性扁平上皮過形成	0	0	0	4	0	0	0	1
		前胃上皮 重度汎性扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	濾胞細胞過形成	3	0	1	6	0	0	0	1
	眼	網膜萎縮 び慢性	9	3	4	12	15	8	6	14
	腎	中等度尿細管上皮細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1

統計検定未実施

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〔非腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄					雌					雌雄合計
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	傾向検定*	0	250	1500	5000	傾向検定*	傾向検定*
臓器	総検査動物数		20	20	20	20	傾向検定*	20	20	20	20	傾向検定*	傾向検定*
	所見												
全動物	肝	散発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	1	2	2	5	a	4	8	4	3		a
		多発性限局性細胞変性 (好塩基性細胞型)	0	0	0	0		7	2	9	11		
		皮膜肥厚を伴う肝葉新生 正常肝組織	1	1	2	2		2	2	1	6	a	a
		軽度亜慢性肝炎	1	0	0	4		0	1	0	0		a
		軽度亜慢性胆管周囲炎	8	5	9	9		4	6	9	11	b	b
		中等度亜慢性胆管周囲炎	0	0	0	0		0	0	0	1		
	食道	過角化症 軽度 び慢性	0	0	0	10	b	0	0	0	9	b	b
		過角化症 中等度 び慢性	0	0	0	8		0	0	0	11		
	胃	前胃上皮 軽度び慢性過角化症	0	0	7	1	b	0	0	14	2	b	b
		前胃上皮 中等度び慢性過角化症	0	0	9	19		0	0	6	17		
		前胃上皮 重度び慢性過角化症	0	0	0	0		0	1	0	0		
		前胃上皮 重度散発性限局性過角化症	0	0	0	1		0	0	0	0		
		前胃上皮 散発性限局性炎症性潰瘍	2	0	2	0		0	0	0	1		
		前胃上皮 多発性巣状炎症性潰瘍	0	0	0	0		0	0	0	1		b
		前胃上皮 軽度び慢性扁平上皮過形成	0	0	0	4		0	0	0	2		
		前胃上皮 中等度び慢性扁平上皮過形成	0	0	0	0		0	0	0	1		
		前胃上皮 中等度広汎性扁平上皮過形成	0	0	0	0		0	0	0	1		
		前胃上皮 重度散発性巣状扁平上皮過形成	0	0	0	1		0	0	0	0		
		前胃上皮 重度広汎性扁平上皮過形成	0	0	0	0		0	1	0	0		
		腺胃粘膜 散発性限局性びらん	1	0	2	0		0	0	0	1		
腺胃粘膜 散発性限局性炎症性潰瘍		0	2	1	1		0	1	0	2			
腺胃粘膜 多発性巣状炎症性潰瘍		0	1	0	0		0	0	0	0			
腺胃粘膜 多発性限局性出血	0	0	0	0		0	0	0	1				
甲状腺	濾胞細胞過形成	4	0	1	6	a	1	0	0	1			
眼	網膜萎縮 び慢性	9	7	5	14		17	9	6	19			
腎	中等度尿細管上皮細胞色素沈着	2	3	1	2		1	0	0	3			

* Petoらの方法 a: P<0.05、b: 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。

表〔腫瘍性病変〕

所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000	
途中死亡及び 切迫屠殺	臓器	検査動物数	2	1	2	0	2	1	0	1	
		所見									
	試験 53 から	腹壁・ 腹腔	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		結腸	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	78 週	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		精巣	間細胞腫 (B)	0	1	1	0				
	多臓器	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	単核細胞性白血病 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1	
		稀突起膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
試験 79 から 104 週	臓器	検査動物数	6	8	3	5	2	3	0	5	
		所見									
	副腎	髓質褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	膵島	膵島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫 (B)	1	1	1	0	0	1	0	0	
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	精巣	間細胞腫 (B)	5	8	3	5					
		子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					0	0	0	1
	皮下組織	子宮内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1	
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
多臓器	線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0		
	単核細胞性白血病 (M)	5	4	2	4	1	0	0	1		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	1		
	中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
骨格筋	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	横紋筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎	癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000
最終屠殺	臓器	検査動物数	12	11	15	15	16	15	20	14
		所見								
	腹壁・腹腔	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝	腫瘍性結節 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	髓質 褐色細胞腫 (B)	0	2	2	2	0	0	0	0
		髓質 褐色細胞腫 悪性 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵島	膵島細胞 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	1	0	2	0	4	4	8	6
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	1	2	1	1	0	0	0	1
		髓質癌 (M)	0	1	0	0	1	0	1	0
	精巣	間細胞腫 (B)	12	11	15	15				
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	2	5	2
		腺癌 (M)					1	0	0	1
	胸腺	胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	包皮腺	腺腫 (B)	0	0	0	1				
	陰核腺	癌 (M)					0	1	0	0
	乳腺	線維性上皮性腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	2	2
	皮膚	皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		単核細胞性白血病 (M)	3	6	5	3	4	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000
全動物	臓器	所見	総検査動物数							
			20	20	20	20	20	20	20	20
	腹壁・腹腔	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝	腫瘍性結節 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	結腸	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	髄質 褐色細胞腫 (B)	1	2	2	2	1	0	0	0
		髄質 褐色細胞腫 悪性 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵島	膵島細胞 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	2	1	3	0	5	5	8	6
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	1	2	1	1	0	0	0	1
		髄質癌 (M)	0	1	0	0	1	0	1	0
	精巣	間細胞腫 (B)	17	20	19	20				
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					2	2	5	3
		子宮内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
		腺癌 (M)					1	0	0	1
	脾	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	包皮腺	腺腫 (B)	0	0	0	1				
	陰核腺	癌 (M)					0	1	0	0
	乳腺	線維性上皮性腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	2	2
	皮膚	皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	多臓器	悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	0	1	0	0	1
		単核細胞性白血病 (M)	8	11	8	7	5	1	0	2
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	1
骨格筋	横紋筋腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
脳	稀突起膠細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
腎	癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	

Petoらの方法で有意差なし

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。

3) ラットを用いた発がん性試験

(資料 No. C-3)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体純度：

供試動物： Fischer F344 ラット、開始時約 5 週齢

試験開始時体重 雄：81～121 g、雌：70～102 g、一群雌雄各 60 匹

投与期間： 104 週間（1983 年 1 月 5 日～1985 年 2 月 10 日）

投与方法： 検体を 0、500、1000 及び 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって自由摂餌させた。飼料調製を毎週実施した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与群及び対照群の雌雄で鼻の汚れ、泌尿生殖器の汚れ、眼窩部の汚れ、脱毛及び眼球混濁などが観察されたが、検体投与に関連する毒性症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	500	1000	2000
死亡率 (%)	雄	45	33	33	35
	雌	22	20	22	15

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は、2 週間に 1 回体重を測定した。

また、死亡時にも体重を測定した。

投与群雄の平均体重は試験期間を通して対照群よりも低い値を示し、2000 ppm 投与群では試験 4 週以降、1000 及び 500 投与群では試験 7 週以降、統計学的に有意な低下が散見された。

大半の試験期間において投与群雌の平均体重は対照群とほぼ同等であった。

申請者註)

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。

摂餌量及び食餌効率；週1回、摂餌量を測定し、試験開始から試験13週まで食餌効率を算出した。

全ての投与群雌雄の摂餌量は対照群と比較して低い値を示した。一方、全ての投与群雌雄の投与開始から試験13週までの食餌効率に、対照群と比較して差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の設定濃度（検体純度を100%として）に基づく平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		500	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

血液学的検査；型別白血球数を評価するために、試験開始12及び18ヵ月後に各群雌雄10匹から、また、投与期間終了時の屠殺前に全ての動物から血液塗抹標本を作製した。評価には対照群と2000ppm投与群を用い、腫瘍性細胞が認められた動物は型別白血球数の評価には用いなかった。

対照群と2000ppm投与群の間に差は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物について以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心、肝、腎、精巣

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。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		500	1000	2000	500	1000	2000
体重 (g)		357.4	366.0	358.5	248.1	252.1	250.9
脳	重量						↑102
	対体重比						↓96
心	重量			↓94			↓92
	対体重比						
精巣	重量		↑130	↑124			
	対体重比		↑130	↑123			

Student の t 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とした場合の値を表したもの。

2000ppm投与群雌で、脳の重量の増加及び心の重量並びに対体重比の減少が認められた。2000ppm投与群雄では心の重量の減少が認められた。また、1000及び2000ppm投与群雄で精巣の重量及びその対体重比で有意な増加が認められたが、この臓器では腫瘍が高頻度であるため、この所見の生物学的な意義は疑わしいとされた。

触知可能な腫瘍；週1回、触診を行い、腫瘍を検査した。

1000及び2000ppm投与群雌で、後に良性上皮性乳腺腫と診断された触知可能

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。

な腫瘍が高い頻度で認められた。

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

統計学的に有意な増加傾向 (trend) を示した項目を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	500	1000	2000	傾向	0	500	1000	2000	傾向
臓 器	所見\検査動物数	60	60	60	60	検定*	60	60	60	60	検定*
腹 腔	脂肪パッド結節	3	4	3	7		5	3	5	10	a
胃	前胃粘膜 潰瘍	2	2	3	4		1	2	2	3	a
精 囊	腫 大	1	1	0	4	a	/	/	/	/	/
胸 腺	萎 縮	3	3	1	3		0	3	0	5	c
脾	癒 着	1	0	2	3	a	0	0	1	1	
肺	うっ血	14	10	15	18		9	18	20	23	b
	出 血	3	5	8	4		0	2	2	4	a

* Mantel-Haenszel 変法 a : P < 0.05、b : P < 0.01、c : P < 0.001

前胃の潰瘍は全ての試験群で認められたが、雌では傾向検定で統計学的に有意であった。

雌の脂肪パッド結節、胸腺の萎縮及び肺のうっ血、雄の精囊の腫大及び脾の癒着に、統計学的に有意な増加傾向が認められた。しかし、これらの病変の組織学的検査では、検体投与の関連性を確認することはできなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した対照群及び2000 ppm 投与群を対象として、次の保存組織についてスライドを作製して鏡検した。また、500 及び 1000 ppm 投与群については異常の認められた臓器、腎、肝及び肺についてスライドを作製して鏡検した。

皮膚、乳腺 (尾部/頭部)、リンパ節 (頸部、腸間膜、異常部)、唾液腺、骨 (胸骨、骨髄を含む)、胸腺、気管、肺及び主気管支、心、甲状腺及び上皮小体、食道、胃 (胃底、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝 (2葉)、脾、腎、副腎、膀胱、前立腺、精巣、卵巣、子宮 (体部、頸部)、脳 (3段階)、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄 (2部位)、眼及び視神経、ハーダー腺及び異常の認められた臓器

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	500	1000	2000	傾向 検定*	0	500	1000	2000	傾向 検定*
臓器	総検査動物数 所見	60	60	60	60		60	60	60	60	
肝	限局性又は広汎性細胞変性 (好塩基性細胞型)	16	12	26	25	a	36	34	45	39	
食道	び慢性軽度過角化症	0	0	0	59	c	0	0	0	60	c
胃	前胃上皮 軽度過角化症	0	0	58	0	c	0	1	58	0	c
	前胃上皮 中等度過角化症	0	0	0	60		0	0	1	60	
	前胃上皮 炎症性潰瘍 散発性又は限局性	2	1	3	4		2	3	1	3	
甲状腺	単純濾胞嚢胞	1	0	3	2		0	0	0	1	
	濾胞細胞過形成	1	0	1	4	a	0	0	0	1	
	C細胞過形成	5	4	4	4		11	2	2	13	
精囊	嚢胞	1	1	0	4	a					
乳腺	中等度小葉(腺房細胞)過形成	0	0	0	0		1	0	1	4	a

* Petoら(1980)の方法 a: P<0.05, c: P<0.001

食道の過角化症、胃の過角化症、並びに肝の細胞変性(好塩基性細胞型)で統計学的に有意な増加傾向(trend)が認められ、検体投与に関連すると考えられた。

2000 ppm 投与群雌雄の食道で軽度の過角化症が認められ、更に1000及び2000 ppm 投与群雌雄の前胃で、それぞれ軽度又は中等度の過角化症が認められた。また、2000 ppm 投与群雌雄で前胃粘膜の潰瘍形成に若干の発生頻度の増加が認められた。投与群雄で限局性又は広汎性肝細胞変性(好塩基性細胞型)の発生頻度が統計学的に有意な増加傾向(trend)を示した。雄におけるこのような病変の発生頻度は、対照群、500、1000及び2000 ppm 投与群で、各々、16、12、26及び25例であった。これらの病変の増加傾向(trend)は、投与群雄で統計学的に有意であったが、本試験では肝腫瘍増加の証拠は認められなかった。従って、これらの病変は肝細胞腫瘍の前段階とは考えられなかった。

この他、投与群雄の精嚢嚢胞及び甲状腺濾胞細胞の過形成に統計学的に有意な増加傾向(trend)が認められたが、発生頻度が非常に低いため、検体投与との関連性は不明であった。又、投与群雌の乳腺小葉過形成の発生頻度においても有意な増加傾向(trend)が認められたが、正常な生理学的活性によるものと考えられた。

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。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表〔腫瘍性病変〕に示す。

乳腺における良性線維上皮腫及び多臓器悪性リンパ腫が雌雄合計で、また、雌の甲状腺におけるC細胞腺腫の発生率に有意な増加傾向（trend）が認められたが、これらの腫瘍の発生頻度は、この系統における自然発生性の頻度の範囲内であった。

性別		雄					雌					雌雄合計
		投与群 (ppm)					投与群 (ppm)					
臓器	所見	0	500	1000	2000	傾向 検定*	0	500	1000	2000	傾向 検定*	傾向 検定*
		検査動物数	60	60	60		60	60	60	60		
乳腺	良性線維上皮腫	2	1	3	3		7	5	8	12	a	a
多臓器	悪性リンパ腫	0	1	2	2		0	2	2	3		a
甲状腺	C細胞腺腫	6	2	2	2		4	0	2	8	a	

* Petoら（1980）の方法 a: P<0.05

以上の結果から、本試験条件下において検体のラットに対する2年間混餌投与による発がん性試験における影響として1000及び2000 ppm投与群雌雄で食道及び前胃の過角化症が認められた。また、1000及び2000 ppm投与群雄では、肝の好塩基細胞型細胞変化巣の発生頻度が増加した。

500 ppm投与群では、検体投与に関連する病理学的所見は認められなかった。また、本試験条件下において、観察された腫瘍は、検体投与に関連したとは考えられず、催腫瘍性はないものと判断される。

申請者註：

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 [腫瘍性病変]

性別		雄					雌					雌雄 合計
投与量 (ppm)		0	500	1000	2000	傾向 検定*	0	500	1000	2000	傾向 検定*	傾向 検定*
臓器	所見	60	60	60	60		60	60	60	60		
腹腔	血管腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0		
副腎	皮質腺癌 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0		
	髓質褐色細胞腫 (B)	3	3	1	1		1	1	1	0		
	髓質褐色細胞腫 (M)	0	1	1	2		3	2	1	1		
骨関節	骨腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0		
	骨肉腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		
脳	星状膠細胞腫 (B)	2	0	0	0		0	0	0	0		
	膠芽腫 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0		
陰核腺	腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	1	2		
	癌 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
結腸	腺腫 (B)	0	0	0	1		0	0	0	0		
子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)						14	11	4	12		
	腺癌 (M)						2	0	1	0		
	平滑筋腫 (B)						0	1	0	0		
空腸	腺癌 (M)	1	0	0	1		0	0	0	0		
腎	腺腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0		
	腎芽腫 (M)	0	0	0	0		0	2	0	0		
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0		1	0	0	0		
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
肝	過形成結節 (B)	2	3	1	4		1	1	0	0		
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0		
肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	0	1	1	1		0	0	0	1		
	細気管支・肺胞癌 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0		
	骨腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0		
乳腺	線維上皮腫瘍 (B)	2	1	3	3		7	5	8	12	a	a
	線維腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0		
	悪性上皮腫 (M)	0	0	0	0		1	1	1	0		
多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	1	2	2		0	2	2	3		a
	単核細胞性白血病 (M)	27	27	27	25		4	6	8	3		
	線維肉腫 (M)	1	1	0	0		0	0	1	0		
	中皮腫 (M)	1	0	2	2		0	0	0	0		
	線維組織球腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0		

註) (B) 良性、(M) 悪性 *Mantel-Haenszel 変法 a: 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〔腫瘍性病変〕 続き

性別		雄					雌					雌雄 合計
投与量 (ppm)		0	500	1000	2000	傾向 検定*	0	500	1000	2000	傾向 検定*	傾向 検定*
臓器	総検査動物数 所見	60	60	60	60		60	60	60	60		
卵巣	顆粒細胞-莖膜細胞腫 (B)						0	1	0	0		
	セルトリ細胞腫 (B)						0	0	1	0		
	乳頭上囊胞腺腫 (B)						0	0	0	1		
	乳頭上囊胞腺癌 (M)						1	0	0	0		
上皮小体	腺腫 (B)	0	2	0	0		0	0	0	0		
膵島	島細胞腺腫 (B)	2	0	0	2		0	0	0	1		
	島細胞癌 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0		
包皮腺	腺腫 (B)	1	1	2	1		0	0	0	0		
	癌 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0		
下垂体	腺腫 (B)	8	6	5	4		25	20	15	27		
	癌 (M)	1	0	0	0		1	1	3	2		
	後葉 星状細胞腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		
皮下組織	線維腫 (B)	5	4	5	8		2	0	1	0		
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	1		
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0		0	0	0	0		
	神経鞘腫 (M)	1	0	0	0		0	0	1	0		
	血管肉腫 (M)	0	1	0	1		0	0	0	0		
	基底細胞癌 (M)	1	1	0	0		0	0	0	0		
唾液腺	腺腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0		
皮膚	基底細胞癌 (M)	0	0	1	0		0	0	0	1		
	角化棘細胞腫 (B)	2	3	1	3		0	0	0	1		
脾	血管肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
胃	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		
胸腔	骨肉腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		
精巣	間細胞腫 (B)	57	58	57	58							
甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	0	2		0	0	0	0		
	濾胞細胞癌 (M)	0	1	1	1		0	0	0	1		
	C細胞腺腫 (B)	6	2	2	2		4	0	2	8	a	
胸腺	線維腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0		
膀胱	移行上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0		
ジンバル腺	癌 (M)	0	0	1	1		1	0	0	0		

註) (B) 良性、(M) 悪性 * Mantel-Haenszel 変法 a : 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。

4) マウスを用いた発がん性試験

(資料 No. C-4)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体純度：

供試動物： B6C3F1 マウス、開始時約 6 週齢

試験開始時体重 雄：16.3～25.2 g、雌：13.3～20.8 g、一群雌雄各 52 匹

投与期間： 104 週間（1981年11月10日～1983年11月8日）

投与方法： 検体を 0、1000、5000 及び 10000 ppm（試験 22 週より 0、1000、3500 及び 7000 ppm）の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって自由摂餌させた。飼料調製を毎週実施した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、触診を含む詳細な検査を毎週実施した。

皮膚の乾性剥離、紅斑、被毛の赤色変色、皮膚の湿潤（びらん）を 7000 ppm 投与群の雄及び又は雌で観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000
死亡率 (%)	雄	17	23	27	31
	雌	19	19	27	35

全ての投与群雄及び 3500 並びに 7000 ppm 投与群雌で検体投与に起因する死亡率の増加傾向がみられた。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は、2 週間に 1 回体重を測定した。また、死亡時にも体重を測定した。

3500 及び 7000 ppm 投与群雌雄の平均体重は試験 1 週より試験期間を通して対照群よりも有意に低下した（申請者註：

）。検体投与により 1000 ppm 投与群雌でも試験 8 週より平均体重の有意な低下が散見された。

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。

試験 52 及び 104 週の平均体重 (g) を下表に示す。

検査時期 (週)	性別	0	1000	3500	7000
52	雄	45.2	44.8	↓40.3	↓34.0
	雌	37.6	↓35.5	↓34.4	↓29.4
104	雄	41.8	41.7	↓38.4	↓34.2
	雌	41.1	39.1	↓37.1	↓31.4

Student の t 検定 ↓ : P < 0.01、↓↓ : P < 0.001

摂餌量及び食餌効率；週 1 回、摂餌量を測定し、試験開始から試験 13 週まで食餌効率を算出した。試験 1、4、13、52 及び 104 週の摂餌量 (g/週) を下表に示す。

検査時期 (週)	性別	0	1000	3500	7000
1	雄	32.2	32.8	↓27.2	↓21.6
	雌	28.6	28.5	↓24.8	↓22.2
4	雄	34.3	35.1	33.2	↓30.0
	雌	29.8	↓27.2	↓26.5	↓22.8
13	雄	35.2	35.9	36.6	34.5
	雌	31.7	33.4	32.9	↓28.7
52	雄	29.2	28.8	30.6	31.2
	雌	28.4	26.7	26.6	26.7
104	雄	32.4	29.4	32.9	30.7
	雌	30.6	28.0	28.4	31.6

Student の t 検定 ↓ : P < 0.01、↓↓ : P < 0.001

試験開始後の数週間にわたり、3500 及び 7000 ppm 投与群の摂餌量は対照群と比較して有意に減少したが、その後は回復した。投与開始から試験 13 週までの食餌効率は全投与群で対照群と比較して差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の設定濃度（検体純度を 100%とした場合）に基づく平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		1000	3500	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

3500 及び 7000 ppm 投与群は、試験 21 週以前（それぞれ 5000 及び 10000 ppm）の検体摂取量も加味した。

血液学的検査；型別白血球数を検査するために、試験 12、18 及び 24 ヶ月に全ての生存動物について、血液塗抹標本を作製した。対照群及び 7000 ppm 投与群雌雄各 13 匹について評価した。

対照群と 7000 ppm 投与群に差は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に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。

脳、心、肺、肝、脾、腎、精巣

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。

性別	雄			雌		
	1000	3500	7000	1000	3500	7000
投与量 (ppm)	1000	3500	7000	1000	3500	7000
体重 (g)	40.5	37.4	33.7	38.6	36.3	30.7
脳重量				↑104	↑102	↑102
脳対体重比		↑112	↑121	↑108	↑112	↑132
心対体重比			↑116		↑111	↑129
肺重量						↓91
肺対体重比	↑109	↑115	↑122			↑120
肝対体重比		↑113	↑126		↑116	↑126
脾対体重比			↑144			
腎重量		↑107				
腎対体重比		↑118	↑114		↑112	↑137
精巣対体重比	↑106	↑113	↑119			

Student の t 検定 ↑↓: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01, ↑↓↓: P < 0.001

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の。

投与群の低体重により、脳、心、肺、肝、腎及び精巣の対体重比が増加したと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。対照群と比べ検体投与の関連性が考えられた項目を下表に記す。

性別	雄				雌				
	0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000	
臓器	総検査動物数								
所見	52	52	52	52	52	52	52	52	
胃	前胃粘膜 結節	0	14	16	5	2	9	10	10
	前胃粘膜 壁肥厚	0	2	1	3	0	1	2	1
十二指腸	壁 退縮/拘束	0	1	7	19	0	1	6	9
	壁 肥厚	0	3	3	5	2	1	7	8
	管腔 膨満/肥大/拡張	0	3	11	17	1	1	4	4
	管腔内/漿膜 結節	1	2	16	24	3	1	5	6
空腸	管腔内/漿膜 腫瘤	1	1	1	3	0	0	1	1
	壁 退縮/拘束	0	0	0	1	0	0	1	3
	壁 肥厚	1	1	1	1	1	0	2	4

統計検定未実施

胃では前胃粘膜の結節及び壁肥厚、十二指腸では壁の退縮又は拘束、壁肥厚、管腔の膨満、肥大又は拡張、管腔内又は漿膜の結節或いは腫瘤、空腸では壁の退縮又は拘束及び壁肥厚が検体投与に関連すると考えられた。

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。

病理組織学的検査；対照群及び7000 ppm 投与群の全ての動物を対象にして、次の臓器を鏡検した。

副腎、大動脈、脳（前脳、中脳及び後脳）、盲腸、結腸、十二指腸*、精巢上体、眼球及び視神経、胆嚢、心、回腸、空腸*、腎、涙腺、肝、肺、リンパ節（頸部及び腸間膜*）、乳腺（尾側及び頭側、雌のみ）、食道*、卵巣、睪、下垂体、前立腺、結腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢腺、骨格筋、皮膚*、脊髄、脾、胃*（無腺部及び腺部）、精巢、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、脛大腿関節、膀胱、子宮及び異常部位

*のついた臓器については1000及び3500 ppm 投与群についても鏡検した。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表〔非腫瘍性病変〕に示す。

全投与群で皮膚における棘細胞増生及び過角化症が有意に増加し、潰瘍性皮膚炎が散見された。

3500 ppm 投与群以上の食道及び全投与群の前胃粘膜において過角化症が有意に増加し、前胃粘膜では1000及び3500 ppm 投与群で散発性炎症性潰瘍の発生頻度が増加した。

全投与群で十二指腸において粘膜異型過形成及び増生が認められ、これに伴い、限局性腹膜炎が散見された。

空腸において粘膜異型過形成が7000 ppm 投与群雌で1匹、3500 ppm 投与群雌で1匹認められた。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表〔腫瘍性病変〕に示す。

全投与群雌雄において十二指腸で癌が認められ、明らかな用量相関性を示した。

7000 ppm 投与群の雌雄各1匹で空腸に癌が認められた。

胃における扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が全投与群で認められ、雌では有意な増加傾向を示した。

更に多臓器リンパ腫が投与群雌で有意な増加傾向を示した。雄では対照群と比べ投与群では発生頻度は低かった。

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。

代表的な腫瘍性所見について次表に示す。

所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

性別		雄				雌				雌雄		
投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	傾向 検定*	0	1000	3500	7000	傾向 検定*	傾向 検定*
臓器	所見	52	52	52	52		51**	52	52	52		
多臓器	リンパ腫 (M)	13	11	12	9		16	17	17	26	b	a
胃	前胃粘膜：乳頭腫 (B)	0	2	3	2		2	1	5	7	b	b
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	3	1		0	1	0	0		
	乳頭腫及び癌の合計	0	2	6	3		2	2	5	7	a	b
	腺部粘膜：腺腫－管状 (B)	0	0	1	0		0	0	0	0		
	癌：様々な深度の粘膜筋板へ浸潤あり (M)	0	1	0	0		0	0	0	0		
空腸	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	0	1		0	0	0	1		
十二指腸	腺腫－乳頭管状 (B)	0	1	0	1		1	0	2	0		
	腺腫－管状 (B)	0	0	0	1		0	1	3	1		
	癌：癌病変は粘膜に限られ、粘膜筋層への浸潤なし (M)	0	2	7	6		0	0	4	4		
	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	2	5		0	0	0	6		
	癌：様々な深度で筋層を通して拡散 (M)	0	1	7	11		0	1	0	8		
	癌：漿膜を含む管壁を通して拡散 (M)	0	0	1	1		0	0	1	0		
	癌の合計	0	3	17	23	c	0	1	5	18	c	c
	腺腫及び癌の合計	0	4	17	25	c	1	2	10	19	c	c

* Peto らの方法 (1980 年) a: P<0.05, b: P<0.01, c: P<0.001

** 試験 79~104 週に自己融解した 1 例を評価から除外した。

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。

検体をマウスに混餌投与した結果、致死的な腫瘍の発生率が増加して平均余命が短縮した。検体を 1000 ppm の濃度で混餌投与することで、胃及び十二指腸の腫瘍（前腫瘍性及び腫瘍性変化）が惹起され、胃及び十二指腸の腫瘍は用量相関的に増加した。1000 ppm 投与群では散発的な体重低下を除いて体重、摂餌量及び肉眼的観察所見に影響は認められなかった。また、この投与群の動物における非腫瘍性病変は皮膚、食道及び胃の過角化症のみであった。

多臓器リンパ腫は投与群雌では増加したが、投与群雄ではこの腫瘍は逆に減少したため、偶発的な結果であることが示唆された。

本試験条件下において検体はマウスに対して催腫瘍性があると判断された。

申請者註：

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〔非腫瘍性病変〕

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
1~52 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓 器	所 見	検査動物数							
			0	0	1	0	0	2	0	1
	皮膚 腹部	軽度び慢性棘細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽度過形成を伴う	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃 (前胃粘膜)	軽度び慢性過角化症	0	0	0	0	0	1	0	0
中等度び慢性過角化症		0	0	1	0	0	0	0	1	
53~78 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓 器	所 見	検査動物数							
			2	2	2	5	2	1	1	0
	皮膚 背部	中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	2	0	0	0	0
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	2	0	0	0	0
	皮膚 頭部	軽度び慢性棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度過角化症を伴う	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 頸部	中等度過角化症を伴う	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度び慢性棘細胞増生	0	0	1	1	0	0	0	0
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 腹部	軽度過角化症を伴う	0	0	1	1	0	0	0	0
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度び慢性棘細胞増生	0	0	0	2	0	0	1	0
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
		急性広汎性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 腹部	軽度過角化症を伴う	0	0	0	2	0	0	1	0
		中等度の過角化症を伴う	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度び慢性過角化症	0	0	1	0	0	0	1	0
	食 道	中等度び慢性過角化症	0	0	0	5a	0	0	0	0
		軽度び慢性過角化症	0	0	0	2	0	0	0	0
	胃 (前胃粘膜)	軽度び慢性過角化症	0	0	1	3	1	0	1	0
		中等度び慢性過角化症	0	0	1	3	1	0	1	0
	十二指腸	粘膜腺限局性異型過形成及び増生	0	0	1	1	0	0	0	0
		腺の叢生を伴う	0	0	0	2	0	0	0	0
		粘膜腺広汎性異型過形成及び増生	0	0	0	2	0	0	0	0

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a: 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〔非腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000	
79~104 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓 器	検査動物数	7	10	11	11	7	7	13	17	
		所見									
	皮膚 背部	軽度び慢性棘細胞増生		0	0	5	3	0	3	9c	5
		中等度び慢性棘細胞増生		0	0	0	5	0	0	0	10a
		軽度過角化症を伴う		0	0	4	2	0	1	11c	5
		中等度過角化症を伴う		0	0	0	6a	0	0	0	10
		広汎性潰瘍性皮膚炎		0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚 頭部	軽度び慢性棘細胞増生		0	0	0	0	0	1	0	1
		軽度過角化症を伴う		0	0	0	0	0	1	0	1
	皮膚 頸部	軽度び慢性棘細胞増生		0	0	3	2	0	0	2	6
		中等度び慢性棘細胞増生		0	0	1	3	0	0	1	6
		急性広汎性潰瘍性皮膚炎		0	0	1	0	0	0	0	0
		軽度過角化症を伴う		0	0	3	2	0	0	4	6
		中等度過角化症を伴う		0	0	1	3	0	0	1	6
	皮膚 腹部	軽度び慢性棘細胞増生		0	0	1	4	0	0	1	4
		中等度び慢性棘細胞増生		0	1	1	3	0	0	0	0
		急性限局性潰瘍性皮膚炎		0	0	0	2	0	0	0	0
		急性広汎性潰瘍性皮膚炎		0	0	1	0	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う		0	0	1	4	0	0	3	4
		中等度過角化症を伴う		0	0	1	3	0	0	0	0
	食 道	軽度び慢性過角化症		0	0	9b	0	0	0	10b	3
		中等度び慢性過角化症		0	0	1	11c	0	0	1	14c
	胃 (前胃粘 膜移行部 付近)	粘膜炎		1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜下炎		0	0	0	0	1	2	0	1
		粘膜及び粘膜下炎		0	2	0	0	0	0	1	0
	(前胃粘膜)	軽度び慢性過角化症		0	0	7b	0	1	0	9a	2
		中等度び慢性過角化症		0	0	2	11c	0	0	4	15c
		重度広汎性棘細胞増生及び過角化症		0	1	1	0	0	0	0	0
(腺胃粘膜)	散在性炎症性潰瘍		0	3	1	0	0	0	0	1	
	散在性出血性潰瘍		1	1	3	4	0	0	1	0	
十 指腸	粘膜腺限局性異型過形成及び増生		0	1	1	6c	0	0	1	6	
	腺の叢生を伴う		0	0	1	4	0	0	3	3	
	粘膜腺広汎性異型過形成及び増生		0	0	1	1	0	0	1	0	
	限局性慢性活動性腹膜炎を伴う		0	0	1	0	0	0	0	1	
	粘膜腺び慢性異型過形成及び増生		0	0	0	0	0	0	2	0	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a : P < 0.05、b : P < 0.01、c : P < 0.001

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

表〔非腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
104 最終 屠殺	臓 器	検査動物数	43	40	38	36	42	42	38	34
		所 見								
	皮膚 背部	軽度び慢性棘細胞増生	0	8b	17c	12c	0	15c	25c	12c
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	11c	0	0	0	13c
		限局性亜慢性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う	0	7a	17c	11c	0	15c	23c	12c
		中等度過角化症を伴う	0	0	1	12c	0	0	0	13c
	皮膚 頭部	軽度び慢性棘細胞増生	1	3	16a	2	0	6	11	1
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	2	0	0	0	5a
		亜慢性限局性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		限局性痂皮形成を伴う	0	0	1	0	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う	0	3	16b	2	0	6	12	1
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	2	0	0	0	5a
	皮膚 頸部	散発性脱毛	0	0	0	1	0	0	0	0
		散発性脱毛を伴う表皮毛包萎縮	0	19	16	24	4	4b	9	13
		軽度び慢性棘細胞増生	0	5	12	13	0	3	8	8a
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	12c	0	0	0	5
		広汎性中等度棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
		急性限局性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性痂皮形成を伴う	0	0	0	2	0	0	0	0
		軽度過角化症を伴う	0	4	12	12	0	3	8	7
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	14c	0	0	0	6
	皮膚 腹部	軽度び慢性棘細胞増生	0	1	9	1	0	4	8b	3c
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	1	1
		軽度過角化症を伴う	0	1	9	0	0	4	8b	2
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	2	0	0	0	2
	食 道	軽度び慢性過角化症	0	4	29c	3	0	1	28c	2
		中等度び慢性過角化症	0	0	2	33c	0	0	0	32c
	胃 (前胃粘 膜移行部 付近)	広汎性棘細胞増生	22	25	20	9a	8	20b	10	3
		過角化症を伴う	23	25	20	9a	8	20b	10	3
		粘膜炎	2	0	0	0	0	0	1	0
		粘膜下炎	6	4	10	4	1	7	0	0
粘膜及び粘膜下炎		11	20a	9	5	6	12	9	3	
反応性過形成の痕跡		19	24	19	7a	7	19b	10	3	
(前胃粘膜)	軽度び慢性過角化症	0	10b	33c	7b	0	6a	33c	0	
	中等度び慢性過角化症	0	0	3	29c	0	0	2	34c	
	重度広汎性棘細胞増生及び過角化症	0	0	6	2	1	1	4	1	
	粘膜下炎	0	0	3	2	0	0	1	0	
	散発性炎症性潰瘍	0	1	4	0	1	3	3	0	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a : P < 0.05, b : P < 0.01, c : P < 0.001

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

表〔非腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
104 最終 屠殺	臓 器	検査動物数	43	40	38	36	42	42	38	34
		所 見								
	十二指腸	粘膜腺限局性異型過形成及び増生	0	5	8b	14c	0	0	7b	13c
		腺の叢生を伴う	0	4	25c	21c	0	0	10b	14c
		粘膜腺広汎性異型過形成及び増生	0	1	12c	6a	0	1	6a	2
		粘膜腺び慢性異型過形成及び増生	0	1	12c	7a	0	0	0	2
		限局性慢性活動性腹膜炎を伴う	0	0	0	3	0	1	1	0
	空 腸	粘膜自己融解	0	0	0	0	1	1	0	0
		腺の叢生を伴う	0	0	0	0	0	0	1	1
		粘膜腺広汎性異型過形成及び増生	0	0	0	0	0	0	1	0
		粘膜腺び慢性異形成過形成及び増生	0	0	0	0	0	0	0	1

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a : P < 0.05、b : P < 0.01、c : P < 0.001

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

表〔非腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
合 計	臓 器	総検査動物数	52	52	52	52	51	52	52	52
		所 見								
	皮膚 背部	軽度び慢性棘細胞増生	0	8	22	15	0	18	34	17
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	18	0	0	0	23
		限局性亜慢性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う	0	7	21	13	0	16	34	17
		中等度角化症を伴う	0	0	1	20	0	0	0	23
		広汎性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚 頭部	軽度び慢性棘細胞増生	1	3	16	3	0	7	11	2
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	0	3	0	0	0	5
		亜慢性限局性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	1
		限局性痂皮形成を伴う	0	0	1	0	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う	0	3	16	3	0	7	12	2
		中等度過角化症を伴う	0	0	0	3	0	0	0	5
	皮膚 頸部	散発性脱毛	0	0	0	1	0	0	0	0
		散発性脱毛を伴う表皮毛包萎縮	0	19	16	24	4	4	9	13
		軽度び慢性棘細胞増生	0	5	16	16	0	3	10	14
		中等度び慢性棘細胞増生	0	0	1	16	0	0	1	11
		広汎性中等度棘細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
		急性限局性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		急性広汎性潰瘍性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性痂皮形成を伴う	0	0	0	2	0	0	0	0
		軽度過角化症を伴う	0	4	16	15	0	3	12	13
		中等度過角化症を伴う	0	0	1	18	0	0	1	12
	皮膚 腹部	軽度び慢性棘細胞増生	0	1	10	7	0	4	10	8
		中等度び慢性棘細胞増生	0	1	1	6	0	0	1	2
		急性限局性潰瘍性皮膚炎	0	0	0	2	0	0	0	0
		急性広汎性潰瘍性皮膚炎	0	0	1	1	0	0	0	1
		軽度過角化症を伴う	0	1	10	6	0	4	12	6
		中等度過角化症を伴う	0	0	1	6	0	0	0	2
	食 道	軽度び慢性過角化症	0	4	39	3	0	1	39	5
		中等度び慢性過角化症	0	0	3	49	0	0	1	46
	胃 (前胃粘 膜移行部 付近)	広汎性棘細胞増生	22	25	20	9	8	20	10	3
		過角化症を伴う	23	25	20	9	8	20	10	3
		粘膜炎	3	0	0	0	0	0	1	0
		粘膜下炎	6	4	10	4	2	9	0	1
粘膜及び粘膜下炎		11	22	9	5	6	12	10	3	
反応性過形成の痕跡		19	24	19	7	7	19	10	3	
(腺胃粘膜)	散在性出血性潰瘍	1	1	3	4	0	0	1	0	
(前胃粘膜)	軽度び慢性過角化症	0	10	40	9	1	7	42	2	
	中等度び慢性過角化症	0	0	7	43	1	0	7	50	
	重度広汎性棘細胞増生及び過角化症	0	1	7	2	1	1	4	1	
	粘膜炎	0	0	3	2	0	0	1	0	
	散発性炎症性潰瘍	0	4	5	0	1	3	3	1	

統計検定未実施

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〔非腫瘍性病変〕続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
合 計	臓 器	総検査動物数	52	52	52	52	51	52	52	52
		所 見								
	十二指腸	粘膜腺限局性異型過形成及び増生	0	6	10	21	0	0	8	19
		腺の叢生を伴う	0	4	26	27	0	0	13	17
		粘膜腺広汎性異型過形成及び増生	0	1	13	9	0	1	7	2
		粘膜腺び慢性異型過形成及び増生	0	1	12	7	0	0	2	2
		限局性慢性活動性腹膜炎を伴う	0	0	1	3	0	1	1	1
	空 腸	粘膜自己融解	0	0	0	0	1	1	0	0
		腺の叢生を伴う	0	0	0	0	0	0	1	1
		粘膜腺広汎性異型過形成及び増生	0	0	0	0	0	0	1	0
		粘膜腺び慢性異形成過形成及び増生	0	0	0	0	0	0	0	1

統計検定未実施

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〔腫瘍性病変〕 所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

死亡 時期 (週)	性別		雄				雌										
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000							
1~52 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓器	所見	検査動物数							0	0	1	0	0	2	0	1
	多臓器	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
53~78 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓器	所見	検査動物数							2	2	2	5	2	1	1	0
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0				
	脈管系	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
		多臓器血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
	多臓器	リンパ腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	胃 (前胃粘膜)	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0				
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
原発巣 不明	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
79~104 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓器	所見	検査動物数							7	10	11	11	7	7	13	17
	皮膚	皮下織：線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0				
		皮下織：脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
	乳腺	B型腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0				
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0				
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0				
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				
	脈管系	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
		多臓器血管肉腫 (M)	2	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0				
	多臓器	リンパ腫 (M)	2	3	7	5	6	5	8	12	0	0	0				
	胃 (前胃粘膜)	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0				
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
	十二指腸 (腺胃粘膜)	腺腫-導管 (乳頭状腺腫) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
		腺腫：管状 (B)	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0				
		腺腫：乳頭管状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
癌：癌病変は粘膜に限られ、粘膜筋層への浸潤なし (M)		0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0					
癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1					
癌：様々な深度で筋層を通して拡散 (M)		0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	3					
癌：漿膜を含む管壁を通して拡散 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0						

カイ二乗検定は Fisher の直接検定 a : P < 0.05, b : 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。

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
79~104 途中死亡 及び切迫 屠殺	臓器	検査動物数	7	10	11	11	7	7	13	17
		所見								
	空腸	癌：様々な深度で筋層へ浸潤あり (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	唾液腺	筋上皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	3	3	1	0	0	1	1
	下垂体	前葉：浸潤性線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (M)	0	0	0	1				
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	0	0	0
肉腫 (M)						0	1	0	0	
卵巣	乳頭状腺腫 (B)					1	0	0	0	
104 最終 屠殺	臓器	検査動物数	43	40	38	36	42	42	38	34
		所見								
	皮膚	皮脂腺腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	1
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		腺表皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肥満細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮下織：線維肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
		皮下織：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	B型腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		C型腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	7	2	3	1	2	2	0	1
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	3	1	0	1	0	0	0	0
	脈管系	血管腫 (B)	0	1	0	0	1	1	0	1
		血管肉腫 (M)	1	1	1	2	0	1	0	1
		多臓器血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	1
	多臓器	リンパ腫 (M)	10	6	5	4	10	11	9	14
	胃 (前胃粘膜)	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	0	1	3	2	2	1	2	6
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	2	1	0	1	0	0
	(腺胃粘膜)	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a: P<0.05、b: 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。

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	3500	7000	0	1000	3500	7000
104 最 終 屠 殺	臓 器	検査動物数	43	40	38	36	42	42	38	34
		所 見								
	十 指腸	腺腫：乳頭管状腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	1	0
		腺腫：管状 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		癌：癌病変は粘膜に限られ、粘膜筋層への浸潤なし (M)	0	2	5a	5a	0	0	3	3
		癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	1	5a	0	0	0	5a
		癌：様々な深度で筋層を通して拡散 (M)	0	0	5a	9b	0	1	0	5a
		癌：漿膜を含む管壁を通して拡散 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	空 腸	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝	肝細胞腺腫 (B)	7	5	3	4	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	11	5	4	2a	0	0	0	0
	膵	転移性線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎	尿細管癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	1	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	3	1	0	1
		濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	精 巣	間細胞腫 (B)	0	1	0	0				
		間細胞腫 (M)	1	0	0	0				
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ (B)					2	0	0	1
	ハダゲ腺	嚢胞腺腫 (B)	2	1	1	0	4	2	3	1
腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 a : P < 0.05、b : 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。

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性別		雄					雌					雌雄	
	臓器	所見	投与量 (ppm)				傾向 検定*					傾向 検定*	傾向 検定*	
			0	1000	3500	7000		0	1000	3500	7000			
			総検査動物数		52	52	52	52	51**	52	38	52		
合 計	皮膚	皮脂腺腫 (B)	0	1	2	0		0	0	0	1			
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	1	1	1		1	0	0	0			
		腺表皮癌 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0			
		肥満細胞腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0			
		皮下織：線維肉腫 (M)	1	0	1	1		1	0	0	1			
		皮下織：脂肪腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0			
	乳腺	皮下織：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0			
		B型腺癌 (M)	0	0	0	0		0	2	1	1			
	肺	C型腺癌 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0			
		細気管支・肺胞腺腫 (B)	8	2	3	2		2	2	0	1			
		細気管支・肺胞腺癌 (M)	3	2	2	1		1	0	1	0			
	脈管系	骨腫 (B)	0	0	0	0		0	0	0	1			
		血管腫 (B)	1	1	0	0		1	1	0	1			
		血管肉腫 (M)	1	1	1	3		0	1	0	1			
	多臓器	多臓器血管肉腫 (M)	3	1	0	1		1	0	2	2			
		リンパ腫 (M)	13	11	12	9		16	17	17	26	b	a	
	胃 (前胃粘膜)	線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0			
		乳頭腫 (B)	0	2	3	2		2	1	5	7	b	b	
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	3	1		0	1	0	0			
		乳頭腫及び癌の合計	0	2	6	3		2	2	5	7	a	b	
	(腺胃粘膜)	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	1	0	0		0	0	0	0			
	十二指腸	腺腫：乳頭管状腺腫 (B)	0	1	0	1		1	0	2	0			
		腺腫：管状 (B)	0	0	0	1		0	1	3	1			
		癌：癌病変は粘膜に限られ、粘膜筋層への浸潤なし (M)	0	2	7	6		0	0	4	4			
		癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	2	5		0	0	0	6			
		癌：様々な深度で筋層を通して拡散 (M)	0	1	7	11		0	1	0	8			
		癌：漿膜を含む管壁を通して拡散 (M)	0	0	1	1		0	0	1	0			
癌の合計		0	3	17	23	c	0	1	5	18	c	c		
腺腫及び癌の合計		0	4	17	25	c	1	2	10	19	c	c		
空腸	癌：様々な深度で粘膜筋層へ浸潤あり (M)	0	0	0	1		0	0	0	1				
唾液腺	筋上皮腫 (B)	0	0	0	1		0	0	0	0				

* Petoらの方法 (1980年) a: P<0.05, b: P<0.01, c: P<0.001

** 試験 79~104 週に自己融解した 1 例を評価から除外した。

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〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性 別		雄					雌					雌雄
	臓 器	所 見	投与量 (ppm)		総検査動物数	傾向 検定*	0	1000	3500	7000	傾向 検定*	傾向 検定*	
			0	1000			3500	7000					
合 計	肝	肝細胞腺腫 (B)	8	5	4	4		0	0	0	1		
		肝細胞癌 (M)	12	8	7	4	N	0	0	1	1		
	脾	転移性線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
	腎	尿管癌 (M)	0	1	0	1		0	0	0	0		
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0		3	2	1	0		
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	1	3	2	1		3	1	0	1		
		濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	0		0	0	0	1		
	精 巢	間細胞腫 (B)	0	1	0	0							
		間細胞腫 (M)	1	0	0	1							
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ (B)						3	0	0	1		
		肉腫 (M)						0	1	0	0		
	卵 巣	乳頭状腺腫 (B)						1	0	0	0		
	ハート腺	嚢胞腺腫 (B)	2	1	1	0		4	2	3	1		
		腺癌 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0		

* Petoらの方法 (1980年) N: 負の傾向が認められた。

** 試験 79~104 週に自己融解した1例を評価から除外した。

5) マウスを用いた発がん性毒性試験

(資料 No. C-5)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

供試動物： CD-1 マウス、投与群雌雄各 80 匹、対照群雌雄各 104 匹

試験開始時 5 週齢、試験開始時体重 雄：23~32 g、雌：18~29 g

投与期間： 113 週間 (1978 年 11 月 29 日~1981 年 1 月 25 日)

投与方法： 検体を 0、1000、5000 及び 12000 ppm の濃度で飼料に混入し、113 週にわたって自由摂餌させた。飼料の調製を毎週実施した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

12000 ppm 投与群雌雄で眼周辺の脱毛が認められ、また、同投与群雌において脱毛及び皮膚刺激性が増加した。雌雄とも、腹部膨満、衰弱及び被毛の乱れが投与量に関連して増加した。雄では、浮腫及び眼の暗色化又は淡色化に投与量に関連した増加が認められた。雌では、嗜眠が投与量に関連して増加した。雌雄双方で皮下腫瘍が投与量に関連して減少したことを除いて、触知可能な腫瘍の頻度に顕著な差は認められなかった。

生存率に対して投与に関連した影響は認められなかった。試験終了時の各群の死亡率は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000
死亡率 (%)	雄	76.9	52.5	56.3	57.5
	雌	69.2	47.5	43.8	43.8

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

試験 1 週以降、試験終了時まで 12000 ppm 投与群雌雄において平均体重が対照群に比べ有意に低下した。5000 ppm 投与群では試験 1~95 週 (雄) 及び 105 週 (雌) まで顕著な体重低下を示した。1000 ppm 投与群では若干の体重低下を示したが、雄の体重は試験 71 週以降、また雌の体重は試験 81 週以降、対照群と同等であった。(申請者註：

)

試験 53、95 及び 105 週の平均体重 (g) を下表に示す。

検査時期 (週)	性別	0	1000	5000	12000
53	雄	46.7	↓44.4	↓41.4	↓37.2
	雌	36.3	35.1	↓32.3	↓30.3
95	雄	42.2	41.7	↓39.7	↓37.7
	雌	35.1	34.1	↓32.6	↓30.9
105	雄	41.8	41.0	39.7	↓38.5
	雌	35.3	33.8	↓32.9	↓31.3

Dunnett 検定 ↓ : P < 0.05、↓ : P < 0.01

摂餌量； 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定した。

12000 ppm 投与群雌雄の摂餌量は試験 69 週まで有意に減少した。5000 ppm 投与群雌雄では試験 37 週まで有意に減少し、その後も有意な減少が散見された。1000 ppm 投与群では試験 57 週 (雄) 及び 11 週 (雌) まで有意な減少が散見された。試験 1、13、53 及び 109 週の摂餌量 (g/日) を下表に示す。

検査時期 (週)	性別	0	1000	5000	12000
1	雄	4.61	↓4.34	↓3.21	↓2.36
	雌	4.05	3.86	↓3.10	↓2.11
13	雄	4.73	↓4.56	↓4.25	↓4.23
	雌	4.24	4.19	↓3.73	↓3.42
53	雄	4.49	↓4.07	↓4.01	↓3.95
	雌	3.46	3.53	3.32	↓3.17
109	雄	4.30	4.48	4.54	↑5.22
	雌	3.51	3.55	3.60	3.76

Student の t 検定 ↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01

体重当たりの摂餌量は、5000 及び 12000 ppm 投与群で試験開始直後に有意に減少したが、試験 3 週以降、対照群に比して増加傾向を示した。これは試験開始直後の飼料の低嗜好性及び供試動物の低体重を反映するものであった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		1000	5000	12000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	93.0	502	1282
	雌	95.5	515	1284

本試験の検体摂取量は飼料の分析結果に基づいて算出された。

血液学的検査；試験 11 ヶ月に血液学的検査のために対照群雌 24 匹、試験 12 ヶ月に各群雌雄各 8 匹 (及び対照群雄 8 匹) を対象とし、血液約 0.1 mL を尾静脈から採取した。また、試験終了時に、エーテル麻酔下にて各群雌雄各 10 匹の動物の下大静脈から血液 0.25~0.5 mL を採取した。血液は全て冷蔵保存し

た。

次の項目を測定した：

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量 (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)、及び型別白血球数

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期 (年)	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		1000	5000	12000	1000	5000	12000
1	赤血球数		↓84				
	Hb		↓85				
	MCV		↑105		↓94		↓93
	MCH				↓92	↓94	↓91
	MCHC					↓95	
	単球数					↑280	
2	赤血球数			↓70			↓79
	Hb			↓77			
	Ht	↑117		↓82			
	MCV			↑124			↑117
	MCH			↑114			↑110
	MCHC			↓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 とした場合の値を表したもの。

試験 1 年の検査時に投与に起因する顕著な変動は認められなかった。雄における赤血球数、Hb 及び MCV、雌における MCV、MCH、MCHC 及び単球数の統計学的に有意な変動に、検体投与との関連性は認められなかった。試験終了時の検査では 12000 ppm 投与群雄において赤血球数、Hb、Ht 及び MCHC の平均値が対照群よりも低い値を示し、MCV 及び MCH の平均値は対照群よりも高値を示した。また、同投与群雌において赤血球数平均値が対照群よりも低い値を示し、MCV 及び MCH の平均値は対照群よりも高い値を示した。試験終了時に認められたこれらの血液学的検査所見は、12000 ppm 投与群雌雄における大球性貧血の可能性を示唆したが、これらの動物が著しく高齢であることから投与との関連は不明であった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全ての生存動物について剖検した。

十二指腸の病変並びに関連する胃腸管の変化を除いて、認められた肉眼的病理検査所見は加齢により通常予想される炎症又は変性による変化であった。

十二指腸における肥厚又は腫瘤は主に十二指腸の基部 4~5 cm にみられ、多くは幽門括約筋から遠位に認められた。十二指腸の肉眼的変化は、明ら

かな性差はなく、5000 及び 12000 ppm 投与群において高頻度で認められた。

粘膜の肥厚は小腸全体で認められ、多くは十二指腸であった。

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製し、鏡検した。

大動脈、副腎、骨及び骨髓（胸骨）、脳、中耳、精巣上体、食道、眼、胆嚢、性腺、ハーダー腺、心、腸（盲腸、結腸、十二指腸、空腸、回腸）、腎、肝、肺（及び幹気管支）、リンパ節（縦隔及び腸間膜）、乳腺、鼻甲介、神経（坐骨）、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢腺、骨格筋、皮膚、脊髄（胸髄及び腰髄）、脾、胃、胸腺、気管、甲状腺、膀胱、子宮（頸部及び子宮角）、並びに（腫瘍又は疑わしい腫瘍を含めて）異常の認められた組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主な非腫瘍性病変を下表に示す。

死亡時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合計	臓器	所見\検査動物数	103	79	80	78	102	79	79	80
	胃	粘膜過形成	12	19	2	10	4	5	3	3
		潰瘍/胃炎	10	8	3	2	3	2	4	3
	臓器	所見\検査動物数	87	61	69	72	88	63	68	74
	十二指腸	粘膜過形成	3	↑20	↑30	↑49	9	↑25	↑28	↑39
	臓器	所見\検査動物数	86	62	62	62	87	61	66	68
	空腸	粘膜過形成	1	0	2	↑25	0	1	3	↑25
	臓器	所見\検査動物数	94	62	61	60	97	60	65	64
	回腸	粘膜過形成	0	0	0	↑6	1	0	0	3
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	78	102	79	78	80
	肝	小葉中心性肝細胞肥大	7	6	↓0	1	1	0	0	1
		結節性過形成	19	14	6	6	5	2	8	↑13
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	79	103	79	80	80
	肺	間質性肺炎	25	10	15	↓7	23	13	9	11
		気管支周囲リンパ球過形成	10	6	6	7	23	13	14	↓7
	臓器	所見\検査動物数	101	80	79	79	104	79	76	80
	腎	糸球体アミロイドーシス	18	24	17	↓2	12	8	9	↓1
	臓器	所見\検査動物数	102	79	79	77	103	79	80	80
	脾	髄外造血	16	13	↑27	↑36	23	21	28	↑35
		ヘジテリン沈着症	29	19	20	12	37	34	29	↓11
	臓器	所見\検査動物数	17	14	13	10	63	29	28	28
	血液	白血球増多	6	8	5	3	18	↑16	5	↑15
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	80	104	78	79	80
	骨髄	骨髄線維症	0	0	0	0	1	2	↑8	↑13
		骨過形成	0	0	1	0	2	1	↑9	6
		ヘジテリン沈着症	1	3	2	5	7	2	↓0	3
	臓器	所見\検査動物数	102	78	78	79	100	76	79	79
	皮膚	棘細胞増生	1	0	0	↑7	2	1	0	7
		過角化症	1	0	0	↑8	0	0	1	↑8

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

胃で観察された粘膜過形成と投与との関連性は認められなかった。検体投与により十二指腸、空腸及び回腸で粘膜過形成が用量相関的に増加した。小腸における粘膜過形成は十二指腸で最も高頻度に発現し、消化管の遠位部分では徐々に減少した。

肝では 12000 ppm 投与群雌で結節性過形成が有意に増加したが、5000 及び 12000 ppm 投与群雄では対照群に比して同所見の発現頻度が減少した。

小葉中心性肝細胞肥大、間質性肺炎及び気管支周囲リンパ球過形成は、検

体投与により発現頻度が減少し、12000 ppm 投与群雌雄で糸球体アミロイドーシスの発現頻度は有意に減少した。検体投与により脾では12000 ppm 投与群雌雄及び5000 ppm 投与群雄で髓外造血が有意に増加し、ヘモジデリン沈着症は12000 ppm 投与群雌雄で低頻度であった(雌では有意差あり)。骨髄では5000 ppm 投与群以上の雌で骨髄線維症及び骨過形成の発生頻度が増加した。5000 ppm 投与群雌で認められた骨髄ヘモジデリン沈着症の減少並びに1000 及び12000 ppm 投与群雌で認められた白血球増多症の増加は、投与量との相関性がみられず、検体投与には関連しないと考えられた。表皮の皮膚増殖性変化(過角化症及び棘細胞増生)が12000 ppm 投与量群雌雄で増加したが、この所見の意義は不明であった。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表〔腫瘍性病変〕に示す。

何らかの腫瘍性病変を示した動物数は、次表の通り1000 及び5000 ppm 投与群では対照群と同等で、12000 ppm 投与群では有意に増加した。良性腫瘍の発現数に用量相関性は認められず、12000 ppm 投与群では悪性腫瘍の増加が認められた。雌雄の悪性腫瘍の発現頻度は同等であった。

性 別	雄				雌			
	0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
投与量 (ppm)								
総供試動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
何らかの腫瘍性病変が認められた動物数	52	42	46	↑56	45	33	31	↑56
良性腫瘍が認められた動物数	45	31	35	34	31	18	18	23
悪性腫瘍が認められた動物数	9	↑17	↑17	↑44	20	19	18	↑45

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05

5000 ppm 投与群雄及び12000 ppm 投与群雌雄における悪性腫瘍の発現頻度の増加は腸管における発現頻度の増加に起因した。1000 ppm 投与群雄の悪性腫瘍の増加は特定臓器における発現頻度の増加に起因しなかった。

腸管において認められた腫瘍性病変について次表に示す。

所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

性別		雄				雌			
		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
十二指腸		投与量 (ppm)							
	所見\検査動物数	87	61	67	75	88	63	67	74
	腺癌 (M)	0	1	↑7	↑34	0	0	↑5	↑29
	所見\検査動物数	87	61	67	71	88	63	67	73
	腺腫 (B)	1	1	2	↑10	0	1	3	↑13
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見\検査動物数	94	61	67	71	99	63	67	73
	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	総供試動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
	腫瘍性病変が認められた動物数	1	2	↑8	↑38	0	2	↑7	↑38
	良性腫瘍数 (B) / 悪性腫瘍数 (M)	1/0	1/1	2/7	10/34	0/0	1/1	3/5	13/30
空腸		投与量 (ppm)							
	所見\検査動物数	94	62	62	64	97	61	66	68
	腺癌 (M)	0	1	0	↑7	0	0	0	3
	所見\検査動物数	94	62	62	62	97	61	66	68
	腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	2
	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	総供試動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
	腫瘍性病変が認められた動物数	0	1	1	8	0	1	0	↑5
	良性腫瘍数 (B) / 悪性腫瘍数 (M)	0/0	0/1	1/0	1/7	0/0	0/1	0/0	2/3

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

検体投与により 5000 及び 12000 ppm 投与群雌雄における十二指腸腺癌、12000 ppm 投与群雌雄における十二指腸腺腫が有意に増加した。腫瘍の発現に性差は認められなかった。その他に、1000 ppm 投与群雌でリンパ肉腫及び 12000 ppm 投与群雌で平滑筋肉腫が各 1 匹に認められた。

空腸にも腫瘍が認められたが、頻度は十二指腸を大きく下回ったが、雌雄とも用量相関的に増加する傾向が認められ、12000 ppm 投与群雄において空腸腺癌の頻度 (11%) が有意に増加した。

回腸に腸管粘膜の腫瘍性病変は認められず、腸の腫瘍性反応は主として十二指腸に限定的であった。

胃の扁平上皮細胞の限局性腫瘍性増殖である扁平上皮乳頭腫が雄では用量相関的に増加したが、有意差は認められず、また、雌では用量相関性は認められなかった。

肝細胞腺腫は雄における主な自然発生性の肝腫瘍であり、肝腫瘍のみられる雄の発生頻度は用量相関的に減少し、12000 ppm 投与群が最も減少した。良性腫瘍性病変の総数も投与量に逆相関した。

肺の乳頭腺腫の発生頻度が投与群雌で減少し、1000 ppm 投与群では有意差が認められた。

腎の腫瘍性病変の総数が投与群雄で若干の増加を示したが、これは尿管腺腫の増加に起因し、統計学的な有意差はみられず、しかも同所見が雌で

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。

は認められなかったことから、この病変と投与との関連性は不明であった。

以上の結果より、検体 1000 ppm 投与群では、顕著な催腫瘍性反応は認められなかった。5000 及び 12000 ppm 投与群では十二指腸腺腫及び腺癌の頻度に用量相関的な増加が認められ、雌雄での十二指腸腫瘍の頻度は同等であった。12000 ppm 投与群雄では空腸腺癌の頻度にも有意な増加が認められた。

従って、本試験条件下において、検体を 5000 及び 12000 ppm の濃度で飼料中に混入して摂餌させた場合、マウス腸管に粘膜過形成及び腫瘍性変化を惹起することが明らかであった。

〔申請者註：

〕

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〔腫瘍性病変〕所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

死亡時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合計	臓器	所見\検査動物数	102	76	78	78	104	79	79	80
	副腎	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	80	104	78	79	80
	骨髓	成熟抑制/骨髓増殖病変 (M)	0	1	0	0	4	2	0	4
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	79	104	80	80	80
	脳	成熟抑制/骨髓増殖病変 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	99	73	74	71	101	72	76	76
	盲腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
	頸部 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		歯牙腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数					100	74	68	71
	子宮頸部	子宮頸腺癌 (M)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	94	73	74	71	96	72	77	76
	結腸	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	99	73	74	71	101	72	77	76
	結腸	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	87	61	67	75	88	63	67	74
	十二指腸	腺癌 (M)	0	1	↑7	↑34	0	0	↑5	↑29
	臓器	所見\検査動物数	87	61	67	71	88	63	67	73
	十二指腸	腺腫 (B)	1	1	2	↑10	0	1	3	↑13
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	94	61	67	71	99	63	67	73
	十二指腸	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	91	57	54	61	94	58	60	68
	胆嚢	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	103	80	80	78				
	精巣	間細胞腫 (B)	1	0	2	0				
	臓器	所見\検査動物数					99	78	74	77
	卵巣	リンパ肉腫 (M)					0	1	1	2
		乳頭腺腫 (B)					1	1	1	1
		扁平上皮細胞癌 (M)					0	0	1	0
		未同定の癌腫 (M)					0	0	0	1

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01

表〔腫瘍性病変〕続き

死亡時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合計	臓器	所見\検査動物数	103	79	80	75	103	79	79	80
	ハタ腺	腺腫 (B)	9	8	8	3	3	3	3	3
		ハタ腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	79	104	80	80	80
	心	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	94	62	62	64	97	61	66	68
	空腸	腺癌 (M)	0	1	0	↑7	0	0	0	3
	臓器	所見\検査動物数	94	62	62	62	97	61	66	68
	空腸	腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	2
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	101	80	79	79	104	78	76	80
	腎	リンパ肉腫 (M)	0	2	2	1	0	4	3	1
		尿管腺腫 (B)	0	1	0	4	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	79	104	78	76	80
	腎	成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)	0	0	0	0	0	2	0	2
		尿管腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	79	78	102	79	78	80
	肝	嚢胞状胆管腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	78	102	79	78	80
	肝	血管腫 (B)	2	1	1	1	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	2	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	24	15	11	9	5	4	1	3
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	0	1	0
		成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)	0	1	0	0	1	2	0	5
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	79	102	79	78	80
肝	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	1	1	4	4	3	
臓器	所見\検査動物数	104	80	79	78	102	79	79	80	
肝	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合計	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	79	103	79	80	80
	肺	腺癌 (M)	5	9	6	3	1	5	1	3
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	2	3
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腺腫 (B)	0	0	0	0	15	↓3	5	4
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	1	2	1	1	73	63	59	51
	乳腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	4	5	1	1
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	53	2	1	1	86	63	59	51
	乳腺	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
	下顎	歯牙腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		未同定の癌腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	91	56	61	50	94	73	67	61
	縦隔 リンパ節	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	81	56	61	50	85	73	67	61
	縦隔 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	1	5	3	3
		成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)	0	0	0	0	2	1	0	4
	臓器	所見\検査動物数	96	74	74	69	95	75	74	74
	腸間膜 リンパ節	腸腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
		未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	92	74	74	69	91	75	74	74
腸間膜 リンパ節	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	2	4	3	3	
	成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)	0	1	0	0	2	1	0	4	
	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01

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

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合計	臓器	所見\検査動物数					104	80	80	80
	腔	血管腫 (B)					0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	78	101	78	77	78
	脾	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	99	73	73	71	99	77	74	75
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	77	104	79	80	79
	唾液腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ ^o 肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	1
		成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	104	80	80	75				
	精囊腺	乳頭腺腫 (B)	0	2	0	0				
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	79	104	80	79	79
	骨格筋	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ ^o 肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	103	80	79	79	102	80	79	79
	骨格筋	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	103	78	78	79	103	76	79	79
	皮膚	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ ^o 肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	102	78	78	79	100	76	79	79
	皮膚	線維肉腫 (M)	0	0	1	1	2	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	102	79	79	77	103	79	80	80
	脾	血管腫 (B)	1	1	1	0	1	1	0	0
血管肉腫 (M)		1	0	0	1	0	2	0	0	
成熟抑制/骨髄増殖病変 (M)		0	1	0	0	5	3	0	6	
臓器	所見\検査動物数	104	79	79	77	103	79	80	80	
脾	未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	102	79	79	78	103	79	80	80	
脾	リンパ ^o 肉腫 (M)	0	1	2	1	4	3	4	1	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05、⇕ : P < 0.01

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

表〔腫瘍性病変〕 続き

死亡 時期 (週)	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1000	5000	12000	0	1000	5000	12000
合 計	臓器	所見\検査動物数	104	79	80	78	102	79	79	80
	胃	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	1	0
		未同定の癌腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	103	79	80	78	102	79	79	80
	胃	乳頭腫 (B)	1	1	5	6	1	4	5	1
	臓器	所見\検査動物数	79	41	44	33	76	55	47	45
	胸腺	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	52	41	44	33	52	55	47	45
	胸腺	リンパ肉腫 (M)	1	2	1	0	0	4	2	2
	臓器	所見\検査動物数	103	80	77	74	104	79	76	79
	甲状腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	101	76	74	67	98	74	72	76
	膀胱	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数					102	78	77	79
	子宮	血管腫 (B)					1	2	0	1
		平滑筋腫 (B)					1	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)					0	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数					103	78	77	79
子宮	血管肉腫 (M)					0	0	1	0	

カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01

6) マウスを用いた発がん性試験

(資料 No. C-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体純度：

供試動物： CD-1 マウス、投与群一群雌雄各 52 匹、対照群雌雄各 100 匹

試験開始時 5~6 週齢、試験開始時体重 雄：24~34 g、雌：20~28 g

投与期間： 雄 98 週間 (1992 年 2 月 12 日~1994 年 1 月 4 日)

雌 104 週間 (1992 年 2 月 12 日~1994 年 2 月 9 日)

投与方法： 検体を 0、150、450 及び 1350 ppm の濃度で飼料に混入し、雄は 98 週、雌は 104 週にわたって自由摂餌させた。飼料調製を毎週実施し、直ちに給餌する混餌飼料以外は冷凍保存した。飼料は週 3 回交換した。

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；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連した一般状態及び死亡率への影響は認められなかった。試験終了時の各群の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	150	450	1350
死亡率 (%)	雄	71.0	73.1	75.0	75.0
	雌	55.0	65.4	67.3	67.3

体重変化；試験開始から 14 週まで毎週体重を測定し、以降は 2 週間に 1 度測定した。

1350 ppm 投与群雄では試験開始からおよそ試験 70 週までの間、対照群と比較して体重増加量が減少した。この減少は検体投与による影響と考えられた。雌では検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中の摂餌量を毎週 3 回測定し、1 匹当たりの平均週間摂取量を算出した。

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

飼料効率；投与開始直後の 14 週間について算出した。

1350 ppm 投与群で、投与開始後の 14 週間の間、飼料効率が対照群と比較して僅かに減少した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		150	450	1350
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄 (98 週間)	16.2	46.7	151.0
	雌 (104 週間)	16.0	51.3	154.1

臓器重量；試験終了時の全生存動物及び途中死亡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。

脳、脾、心、精巣、腎、子宮体及び子宮頸部、肝、肺及び幹気管支
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		
	150	450	1350	150	450	1350
投与量 (ppm)	150	450	1350	150	450	1350
体重 (g)	49.4	46.6	47.1	42.2	38.9	40.3
肝重量			↓76 ^F			
肝対体重比			↓74 ^F			
脳重量				↓97 ^D		
精巣対体重比	↓88 ^F					

^F : Behrens-Fisher 検定 ↑↓ : P < 0.05

^D : 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 とした場合の値を表したものの。

1350 ppm 投与群雄で肝重量及び対体重比が有意に減少した。この所見は、雄にのみ認められ、また病理組織学的な相関性が認められないことから、毒性学的な意義は不明である。

その他の臓器重量の変化は偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として剖検した。

1350 ppm 投与群雌で十二指腸の腫瘍及び胃壁肥厚の発生頻度が有意に増加した。

対照群と比較して有意差の認められたその他の所見もあったが、この系統のマウスでは、通常みられる頻度であった。

認められた主要な所見を下表に示す。

表〔肉眼的剖検所見〕

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	150	450	1350	0	150	450	1350
臓器	総検査動物数	100	52	52	52	100	52	52	52
	所見								
十二指腸	腫瘤	0	0	1	0	2	1	0	6*
	壁肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0
回腸	腫瘤	0	0	0	0	2	0	0	1
空腸	腫瘤	0	0	1	0	2	0	0	2
	壁肥厚	0	0	0	1	0	0	0	1
肝	変性部	0	2	0	3*	5	7	5	5
	腫脹	4	1	3	2	2	3	1	1
	腫瘤	43	21	22	12*	13	8	3	5
胃	壁肥厚	15	7	16*	9	6	8	6	9*
盲腸	壁肥厚	1	2	0	0	0	1	2	3*
眼球	蒼白	3	1	2	4	2	6*	4	7**
脾	腫脹	47	27	28	21	40	30*	28	29
精巣	暗色化	0	2	3*	1				
膀胱	壁肥厚	0	0	2	3*	0	0	0	2
子宮	奇形					8	7	7	13**

Fisher 検定 * : P < 0.05, ** : P < 0.01

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った全ての動物の胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸及び肝について鏡検を行った。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を下表〔非腫瘍性病変〕に示す。

1350 ppm 投与群雄 2 匹で、十二指腸粘膜固有層の過形成が認められた。同群雄の別の 1 匹で、空腸及び回腸に絨毛の融合、粘膜異形成及びパネート細胞の過形成が認められた。また、同投与群雌 3 匹で、十二指腸粘膜の絨毛過形成が認められ、前胃の角化棘細胞増生の発生頻度が有意に増加した。450 ppm 投与群雄 1 匹で十二指腸粘膜に絨毛過形成が認められた。この所見は同投与群雄 1 匹の空腸でも認められたが、発生頻度が低く、これらは偶発的なものと考えられた。

肝に検体投与に起因する変化は認められなかった。

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

表〔非腫瘍性病変〕

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	150	450	1350	0	150	450	1350
臓器	所見	総検査動物数							
		100	52	52	52	100	52	52	52
十二指腸	粘膜固有層過形成	0	0	0	2	0	0	0	0
	絨毛過形成	0	0	1	0	0	0	0	3*
	絨毛融合	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸	絨毛融合	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜固有層過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜異形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	パネート細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	絨毛融合	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜固有層過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜異形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	パネート細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	絨毛過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
肝	肝細胞変性を伴う限局性炎	12	7	4	5	31	9	8*	17
	小葉周辺性肝細胞肥大	1	5*	1	0	0	0	0	0
	クッパー細胞過形成	2	3	5*	0	1	0	0	1
	広汎性慢性炎症性変化	3	4	8**	5	4	4	2	1
胃	粘膜/粘膜下織慢性活動性炎	2	2	0	1	2	1	1	1
	角化棘細胞増生	13	9	1*	10	7	6	5	13**
	腺胃：異形成	32	24	20	16	11	11	7	7
	腺胃：慢性炎	6	2	2	1	2	1	0	0
	腺胃：腺の鉍化	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃：びらん	1	0	0	1	1	1	0	0
	腺胃：急性炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	前胃：急性炎	0	0	0	1	0	0	0	1
	前胃：潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃：粘膜/粘膜下織浮腫	2	1	1	0	4	0	0	1
	前胃：粘膜浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher 検定 * : P < 0.05, ** : P < 0.01

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を下表〔腫瘍性病変〕に示す。

表〔腫瘍性病変〕所見の (B) は良性、(M) は悪性を示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	150	450	1350	0	150	450	1350
臓器	所見	総検査動物数							
		100	52	52	52	100	52	52	52
十二指腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
肝	肝細胞癌 (M)	15	4	6	1	1	1	0	1
	肝細胞腺腫 (B)	26	13	11	10	2	1	0	1
	血管肉腫 (M)	3	6*	0	4	4	4	1	2
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	前胃 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	3*
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
多臓器腫瘍	悪性リンパ腫 (M)	1	0	2	2	5	2	4	3
	顆粒球性白血病 (M)	1	0	0	0	3	0	2	1
	組織球性肉腫 (M)	2	2	1	1	5	3	0	2

Fisher 検定 * : P < 0.05、(B) 良性、(M) 悪性

1350 ppm 投与群雄 1 匹及び雌 3 匹で、前胃の乳頭腫が認められた。同投与群雌 1 匹で十二指腸粘膜に腺腫が認められた。これらの所見は投与に関連すると考えられた。450 ppm 投与群雌 1 匹で、扁平上皮乳頭腫が認められたが、通常、発がん性試験では前胃の扁平上皮に 1~3 個の腫瘍がみられることから、これは偶発的所見と考えられた。

以上の結果より、検体を 1350 ppm の濃度で雄に 98 週間及び雌に 104 週間混餌投与した結果、マウスの上部消化管（前胃及び十二指腸）に腫瘍が誘発された。発がん性及び一般毒性の無毒性用量 (NOAEL) は 450 ppm (雄 46.7 mg/kg/日、雌 51.3 mg/kg/日) と考えられる。

申請者註:

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。

7) イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. C-7)

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、一群雌雄各 5 匹、開始時約 6~8 ヲ月齡

試験開始時体重 雄：9.57~15.62 kg、雌：8.26~13.19 kg

投与期間： 52 週間 (1985 年 2 月 24 日~1986 年 3 月 6 日)

投与方法： 0、325、650 及び 1300 mg/kg/日の検体をゼラチンカプセルに詰めて 52 週にわたって週 6 日間経口投与した。検体は週 1 回の体重測定結果を基に必要量を算出した。

投与量設定根拠：

観察・試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また、詳細な身体検査を投与開始前と試験期間中、約 2 週間毎に各動物について実施した。

嘔吐、下痢及び流涎が投与に関連して増加した。これらの影響は試験 1 週からみられた。

身体検査では、嘔吐及び下痢の頻度の増加並びに 1300 mg/kg/日投与群における摂餌量の減少のため、650 及び 1300 mg/kg/日投与群は対照群に比較して身体状態不良であった。身体検査中に過度の流涎が 650 及び 1300 mg/kg/日投与群雌雄で認められたが、これは検体の生理学的又は毒性学的影響には必ずしも直接関連しない何らかの機序が示唆され、投与に関連した影響が不明である。試験期間中に散見された口腔乳頭腫症は、生体及びその摂食行動に悪影響を与えないと思われた。

体重変化；週 1 回体重を測定した。

試験期間を通して 650 mg/kg/日投与群雌雄及び 1300 mg/kg/日投与群雌雄で有意な体重増加抑制が散見され、雄の方が顕著であった (投与初期には有意な影響なし)。

摂餌量；摂餌量を毎日測定した。1300 mg/kg/日投与群雌雄で食欲抑制がみられ、摂餌量の有意な減少が散見された。

神経学的検査；投与開始前及び屠殺前に全ての動物について、一連の神経学的検査を実施した。次の項目について検査した。

脳神経反射；瞳孔の対光反射及び共感性対光反射、眼瞼、まばたき及び角膜反射、嘔吐反射、驚愕反射（視覚－聴覚性及び聴覚性）、顔面筋の下垂、舌の萎縮などの一般的検査

脊髄節反射；屈筋（ひっこめ）反射及び交叉伸展反射、膝蓋腱反射、皮筋反射、伸筋緊張

姿勢反応；踏み直り反射－視覚性及び触覚性、姿勢性伸筋突伸、正向反射、跳び直り反射

試験終了時の検査では、この齢期のビーグル犬に広くみられる偶発的変化が観察され、検体投与に関連する影響は検出されなかった。

血液学的検査；投与開始前、並びに試験 13、25 及び 51 週の投与後 20～24 時間に、一晚絶食の後、各動物の頸静脈から採血し、次の項目を測定した。

赤血球沈降速度（ESR）、マイクロヘマトクリット値（PCV）、ヘモグロビン濃度（Hb）、赤血球数、血小板数、型別白血球数（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）、プロトロンピン時間（PT）、平均血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、正赤芽球又はその他の血液塗沫の異常も記録した。MCV 及び MCHC については赤血球の各値から算出した。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)	325	650	1300	325	650	1300
試験 13 週	PCV					↓92	↓93
	Hb				↓92	↓93	↓93
	赤血球数				↓90	↓93	↓93
	MCV				↑104		
	PT				↓89		
試験 25 週	PT				↓87	↓92	↓92
	単球数		↓49	↓42			
	ESR	↓9		↓9			
試験 51 週	MCV	↑104			↑103		
	PT				↓91		
	好酸球数				↓26		

Student の t 検定 ↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

試験 13 週において、全ての投与群雌で、血液学的検査項目に影響が認められた。これらの影響は、PCV、Hb 及び赤血球数の減少として認められた。しかしその後、この影響は試験期間終了時まで検出されなかった。

雌における PT の短縮は試験期間を通して一貫した所見ではなかった。試

験 13 及び 51 週における PT の短縮は 325 mg/kg/日投与群にのみ認められ、試験 25 週には PT の短縮が全投与群雌で認められた。これらの変化の生物学的意義は不明であった。

検出されたその他の変化は投与に関連せず、生物学的な意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血した血液を使用し、抗凝固剤にヘパリンリチウムを用いて、次の項目を測定した。

血液尿素窒素、血中クレアチニン、グルコース（絶食時）、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）*、乳酸脱水素酵素（LDH）*、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）*、アルカリホスファターゼ（ALP）、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、各グロブリン画分（ α -、 β 及び γ -グロブリン）、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

*：血清について実施

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)	325	650	1300	325	650	1300
試験 13 週	ALP				↑147		
	ALT			↓52			
	総コレステロール			↓73		↓74	↓63
	血液尿素窒素				↓70	↓81	↓68
	グルコース	↓90		↓91			
	総ビリルビン		↓18				
	総蛋白質	↓92	↓89	↓88	↓94	↓88	↓83
	アルブミン	↓83	↓79	↓82	↓86	↓81	↓79
	α2-グロブリン			↓74			
	β-グロブリン		↑128				
	ナトリウム		↑102				
	塩素	↑105	↑105	↑105			
	カルシウム			↓94			↓90
	無機リン			↑128	↑124		
試験 25 週	ALP				↑142		
	AST						↓77
	LDH				↑239		
	グルコース						↓89
	総ビリルビン					↓53	↓60
	総蛋白質		↓87	↓86			↓88
	γ-グロブリン	↓60	↓52				
	カリウム				↓89		
	カルシウム			↓93		↓94	↓93
試験 51 週	AST			↓71			
	総コレステロール			↓73		↓64	
	血液尿素窒素	↓73	↓62	↓54			
	グルコース	↓91	↓90	↓84			
	総ビリルビン		↓71	↓64			
	クレアチニン			↓78			
	総蛋白質	↓86	↓78	↓69			↓86
	α1-グロブリン	↓65	↓50	↓49			
	α2-グロブリン			↓56			↓70
	β-グロブリン	↓70	↓73	↓59			↓75
	γ-グロブリン		↓31	↓43			
	カリウム		↓91				
	ナトリウム	↓98			↑102	↑102	↑102
	塩素			↑103	↑104	↑107	
カルシウム		↓90	↓85				
無機リン		↓84		↑125		↑129	

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.01、↑↑↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連する変化の大半は、650 及び 1300 mg/kg/日投与群における身体状態の悪化に起因する影響に限られた。試験 13 週には雌雄で同等の影響がみられたが、試験終了時の採血時には雌よりも雄でより重度の影響を示した。

試験期間を通しての総蛋白質の減少、試験 13 及び 51 週に総コレステロールの減少、グルコース値の減少（雄のみ）、及び血液尿素窒素の減少がみられた。これらのうち、血液尿素窒素の減少は代謝の低下を示唆すると考えられた。これらの症状はイヌの状態不良に関連した変化であると考えられた。

試験期間中の塩素、カルシウム値の変化が認められた。

その他の対照群と比較して有意差の認められた検査項目は、一般に、投与量又は性別に関係なく変動したことが明らかで、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

尿検査； 投与開始前、並びに試験 12、24 及び 51 週の投与後 6～22 時間に、各動物から絶食絶水条件下にて尿試料を採集した。次の項目について検査した。

外観、尿量、pH、比重、グルコース、尿蛋白質、ケトン体、潜血、胆汁色素、ウロビリノーゲン、総還元物質（投与開始前及び試験 12 週）、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期 (週)	性別 投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
		325	650	1300	325	650	1300
12	尿量				↓52	↓62	↓43
	pH			↓5.7			↓5.3
24	pH		↓5.7	↓5.7			
51	pH			↓5.4			
	比重		↑101				

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑▽ : P < 0.01, ▲▼ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの (pH には実測値を示した)。

試験 12 週に、全ての投与群雌で尿量の減少が認められた。更に、1300 mg/kg/日投与群雌雄の pH が対照群よりも強い酸性を示した。酸性度への影響はその後の試験期間中にも認められたが、650 及び 1300 mg/kg/日投与群雄に限定的であった。

申請者註)

眼科学的検査； 投与開始前及び試験 52 週時に全生存動物の両眼を検査した。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に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。次の臓器について重量を記録した。

副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		325	650	1300	325	650	1300
重量	体重			↓78		↓71	
	副腎	↑126					
	精巣/卵巣			↓74			
対体重比	脳			↑125		↑134	
	肝		↑135	↑152		↑149	↑137
	腎			↑135		↑140	
	甲状腺		↑144				↑139
	副腎	↑125	↑125	↑158		↑143	

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01, ↑↓↓ : P < 0.001

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

臓器重量データにおける生物学的に意義があると考えられる唯一の変化は、1300 mg/kg/日投与群雄における精巣重量の減少 (P < 0.05) であった。その他の変化には肉眼的、組織学的病理検査結果に関連する影響はなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

1300 mg/kg/日投与群雄の 1 匹で消瘦を認めた。認められたその他の病変はいずれも、同試験機関においてビーグル犬に広くみられる所見であり、投与との関連性はないと考えられた。

病理組織学的検査；全ての動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し鏡検した。

異常部位、副腎、大動脈、骨（骨髄を含む胸骨）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節、乳腺（雌のみ）、食道、視神経、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脾、脊髄、胃（基底部分、幽門部分）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸部）

1300 mg/kg/日投与群雄 2 匹における精巣、精巣上部及び前立腺に限定的に認められた所見は検体投与に関連していると考えられ、これらの 2 匹では精巣上部における精子の消失を伴う精細管変性を記録し、この内の 1 匹では前立腺に中等度の萎縮が認められたが、これらの影響は検体の直接の影

響か、イヌの状態不良によるものか不明であった。

認められたその他の病変は何れも、この齢期のビーグル犬で通常認められる病変で投与には関連しないと考えられた。これらの病変には次の項目が含まれた。:

肝細胞蒼白、腸管の腸腺拡張、前立腺のリンパ球浸潤、脾のヘモジデリン沈着及び鉄沈着斑、胸腺皮質の軽度萎縮、無気肺及び肺の炎症、並びに腎石灰沈着

以上の結果から、650 mg/kg/日以上投与群で一般状態の悪化、体重増加抑制及び血液生化学的検査項目への影響が認められ、1300 mg/kg/日投与群では、精巣重量の減少及び精尿管変性が認められた。

325 mg/kg/日では嘔吐及び下痢が低頻度で認められたが、大半の生理学的評価項目に関しては対照群と同等であった。従って、雌雄共に 325 mg/kg/日が検体のイヌにおける無毒性量 (NOAEL) と考えられた。

申請者註:

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。

8) イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. C-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、一群雌雄各 6 匹、開始時約 6 ヶ月齢

試験開始時体重 雄: 5.9~9.5 kg、雌: 5.5~9.0 kg

投与期間: 1 年間 (1983 年 1 月 12 日~1984 年 1 月 19 日)

投与方法: 0、10 (試験 1 日は 20)、60 及び 120 (試験 49 日まで 140) mg/kg/日の検体をゼラチンカプセルに詰めて毎日 (週 7 日) 投与した。検体は最新の体重を基に必要量を算出した (純度補正なし)。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。また詳細な身体検査を投与開始前及び投与期間中週 1 回実施した。

対照群雄 1 匹を試験 29 日に炎症性囊胞のため別の動物に置き換えた。この置き換えた動物を除いて、全試験動物が試験期間を通して生存した。

対照群及び投与群で嘔吐及び下痢を含む一般状態の変化を観察したが、通常ビーグル犬でみられるもので、何れも投与によるものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始前、試験期間中、週1回及び試験終了時に全生存動物の体重を測定した。

52週間の平均体重増加量は次の通りであった。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	60	120
平均体重増加量 (kg)	雄	4.2	3.5	2.1	1.6
	雌	2.6	2.4	1.8	1.5

試験期間を通じて、60及び120 mg/kg/日投与群雌雄で対照群よりも平均体重が低下した。この低下に関して統計学的有意差はなかったが、投与に関連した変化であると考えられた。

60及び120 mg/kg/日投与群雄における平均体重増加量の減少は顕著で、用量相関的であった。また、60及び120 mg/kg/日投与群雌でも平均体重増加量の減少が認められ投与に関連した影響であると考えられた。

10 mg/kg/日投与群雌雄の平均体重は対照群と同等であった。

(申請者註：

)

摂餌量；全ての動物の摂餌量を週1回測定した。

60及び120 mg/kg/日投与群雄では対照群と比べ投与開始から3ヵ月まで平均摂餌量が有意に減少した。その後は対照群と同等であった。

60及び120 mg/kg/日投与群雌では対照群と比べ投与開始から1ヵ月まで平均摂餌量が有意に減少し、その後は対照群よりも減少傾向を示したが、用量相関性が認められず、投与との関連性は不明であった。

血液学的検査；一晚絶食した動物の頸静脈から、投与開始前、試験1、2、3、6、9及び12ヵ月に採血し、次の項目について測定した。

ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、総白血球数、型別白血球数、赤血球形態

投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液を用い、次の項目について測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、血液尿素窒素、グルコース、コレステロール、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	検査時期	10	60	120	10	60	120
コレステロール	投与 1 ヶ月				↑123		
	投与 2 ヶ月						↓79
総蛋白質	投与 2 ヶ月						↓88
	投与 3 ヶ月		↓88	↓89			↓87
	投与 6 ヶ月		↓86				
	投与 9 ヶ月		↓84	↓86			
	投与 12 ヶ月		↓85	↓85			↓84
アルブミン	投与 2 ヶ月						↓91
	投与 3 ヶ月		↓90	↓93			
	投与 6 ヶ月		↓94	↓91			
	投与 9 ヶ月	↓91	↓89	↓91			
	投与 12 ヶ月		↓89	↓89			
グロブリン	投与 3 ヶ月		↓85	↓85			
	投与 9 ヶ月		↓79	↓79			
	投与 12 ヶ月			↓78			

一元配置分散分析、Bartlett 検定、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 とした場合の値を表したもの。

60 mg/kg/日投与群雄及び 120 mg/kg/日投与群雌雄でコレステロールが投与 2、3、6、9 及び 12 ヶ月に減少傾向を示し、120 mg/kg/日投与群雌の投与 2 ヶ月時に有意であった。60 及び 120 mg/kg/日投与群雄での平均総蛋白質、アルブミン及びグロブリン値も投与 3、6、9 及び 12 ヶ月に減少した。これらの差の多くは有意であった。120 mg/kg/日投与群雌の全ての検査時において平均総蛋白質の同様の減少が認められ、投与 2、3 及び 12 ヶ月に有意差が認められた。120 mg/kg/日投与群雌の投与 3、6、9 及び 12 ヶ月に平均アルブミン値が軽度減少したが、有意差は認められなかった。コレステロール、総蛋白質、アルブミン、グロブリンの減少は投与に関連した影響であると考えられた。その他に投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査； 全ての動物を対象として投与開始前、試験 3、6、9 及び 12 ヶ月に尿試料を採取した。試料採取前には給餌及び給水しなかった。次の項目について検査した。

外観、比重、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査； 全ての動物を対象として試験開始前、投与 6 及び 12 ヶ月に検査した。検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；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、腎、肺、下垂体、精巣（精巣上体除去）、甲状腺/上皮小体（固定後に測定）、肝、卵巣、脾

120 mg/kg/日投与群雄で左側副腎の平均重量及び対体重比が対照群よりも有意に低下したが、対照群 2 匹で副腎重量が大きかったことに起因しており、検体投与によるものではなかった。

その他に投与群雌雄で対照群に対して軽度の平均臓器重量の変化が認められたが、これらの変化に統計学的な有意差はなく、高用量群に認められた低体重に起因する所見であった。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全ての動物を対象に詳細な剖検を実施した。

対照群及び投与群で少数の病変が様々な臓器で観察されたが、その発生頻度及び病変の分布について投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；全ての動物の次の組織について鏡検した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（大腿骨）、脳（3 ヲ所）、精巣上体、食道、眼球及び視神経、胆嚢、心、腸管（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸）、腎、肝、肺（及び幹気管支）、腸間膜リンパ節、乳腺、坐骨神経、卵巣、膝、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、骨格筋（右大腿二頭筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺/上皮小体、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸部）、病変部、腫瘍部

投与に関連した影響は認められなかった。

恐らく寄生虫の移動に関連した慢性間質性肺炎及び肉芽腫性気管支肺炎が複数のイヌで観察された。また、ビーグル犬で通常観察される下垂体及び上皮小体嚢胞が記録された。

以上の結果から、60 及び 120 mg/kg/日投与群雌雄で体重増加量の減少が認められ、平均摂餌量についても 60 及び 120 mg/kg/日投与群雄では投与開始から試験 3 ヲ月、雌では投与開始から試験 1 ヲ月まで減少し、更に 60 mg/kg/日投与群雄及び 120 mg/kg/日投与群雌雄でコレステロール、総蛋白質、アルブミンが投与に関連して減少したことから、本試験条件下での検体の無影響量（NOEL）は雌雄共に 10 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。

(11) 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. R-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度：

供試動物： CD (SD) ラット、一群雌雄各 25 匹、投与開始時 8 週齢

投与期間： F₀ 世代；F₀ 投与開始から F₁ 児離乳時までの約 21 週間

F₁ 世代；F₁ 離乳時から F₂ 児離乳時までの約 21 週間 (1985 年 1 月 20 日～1985 年 11 月 24 日)

投与方法： 検体を 0、250、1500 及び 5000 ppm の濃度に混入した飼料を自由摂取させた。飼料を週 1 回調製した。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次表にまとめた。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目の概要

世 代	期 間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	生育 (14 週)		体重及び摂餌量 (週 1 回) 発情周期 (交配前 11 日間)
	交配 (最長 3 週間)	雌雄 1 対 1 で交配。 交配は膣栓及び膣スミア中の精子の存在で確認 (妊娠 0 日)。	交配状況 交尾率
	妊娠 (3 週)		体重 (妊娠 0、3、6、10、14、17 及び 20 日) 摂餌量 (週 2 回)、受胎率及び妊娠期間
F1	出産		出産状況 同腹児数、新生児数、死産児数、外表異常及び性別
	哺育 (3 週間)	哺育 4 日に F1 児動物を 10 匹 (可能ならば雌雄各 5 匹) に調整。	体重 母動物; 分娩終了約半日後、哺育 4、7、14、21 及び 25 日 児動物; 分娩終了約半日後、生後 4、7、14、21 及び 25 日 母動物の摂餌量 (週 2 回) 生後 0 日児生存率、児動物所見、新生児生存率 (生後 4 日生存率)、分娩率及び剖検 (生後 4 日) F0 雄動物の剖検 (F1 出生後 2 週間以内) 病理組織学的検査 (肉眼的病理検査で変化の認められた組織)
F1	離乳 (生後 25 日)	哺育 25 日に雌雄各 25 匹を選抜。	剖検 (F0 母動物及び F1 児動物) 及び哺育率 (離乳率) 病理組織学的検査 (肉眼的病理検査で変化の認められた組織)
	生育 (14 週)		体重及び摂餌量 (週 1 回) 発情周期 (交配前 10 日間)
	交配 (最長 3 週間)	F0 世代と同様に交配し、妊娠を確認。	交配状況及び交尾率
	妊娠 (3 週)		体重 (妊娠 0、3、6、10、14、17 及び 20 日) 摂餌量 (週 2 回) 受胎率及び妊娠期間
F2	出産		出産状況 同腹児数、新生児数、死産児数、外表異常及び性別
	哺育 (3 週間)	哺育 4 日に F2 児動物を 10 匹 (可能ならば雌雄各 5 匹) に調整。	体重 母動物; 分娩終了約半日後、哺育 4、7、14 及び 21 日 児動物; 分娩終了約半日後、生後 4、7、14 及び 21 日 母動物の摂餌量 (週 2 回) 生後 0 日児生存率、児動物所見、新生児生存率 (生後 4 日生存率)、分娩率及び剖検 (生後 4 日) 剖検 (F1 雄動物、F2 出生後 2 週間以内) 病理組織学的検査 (肉眼的病理検査で変化の認められた組織)
F2	離乳 (生後 21 日)		剖検 (F1 母動物及び F2 児動物) 哺育率 (離乳率) 病理組織学的検査 (肉眼的病理検査で変化の認められた組織)

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：

一般状態及び死亡率；F₀ から F₂ 世代の全動物について一般状態、行動異常及び生死を 1 日 1 回以上観察した。

体重測定；親動物について試験開始（F₀）又は離乳時（F₁）から交配まで体重を週 1 回測定した。妊娠期間は妊娠動物について妊娠 0、3、6、10、14、17 及び 20 日に、哺育期間中は母動物について分娩完了の約半日後、哺育 4、7、14 及び 21 日に測定した。

児動物について生後 4、7、14 及び 21 日に測定した。なお、F₁ 児動物のみは 25 日にも測定した。

摂餌量及び検体摂取量；F₀ 世代は試験開始から交配まで、F₁ 世代は離乳時から交配まで週 1 回摂餌量を測定した。更に雄の摂餌量については交配期間後から屠殺時まで週 1 回測定し、妊娠及び哺育期間中の雌の摂餌量を週 2 回測定した。

交配前までの生育期間中における検体摂取量を摂餌量及び体重から計算した。

F₀ 親動物

投与量 (ppm)		250	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

F₁ 親動物

投与量 (ppm)		250	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

発情周期；F₀ 及び F₁ 世代の全ての雌について交配前（F₀ 世代は 11 日間、F₁ 世代は 10 日間）に、膣垢標本を作成し、発情周期を検査した。

交配及び妊娠の確認；交配期間に雌雄 1 対 1 で同居させ、1 日 1 回膣栓又は膣スメア中の精子により交配の有無を確認し、膣栓又は精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

生殖に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

- a. 交尾率 = $\left(\frac{\text{交尾した動物数}}{\text{同居動物数}} \right) \times 100$
- b. 受胎率 = $\left(\frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \right) \times 100$
- c. 受精率 = $\left(\frac{\text{妊娠の徴候を示した動物数}}{\text{同居動物数}} \right) \times 100$
- d. 出産率 = $\left(\frac{\text{生存児出産母動物数}}{\text{妊娠動物数}} \right) \times 100$

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。

e. 分娩率 = $\left(\frac{\text{出産児数}}{\text{着床痕数}} \right) \times 100$

f. 生後 0 日児生存率 = $\left(\frac{\text{分娩半日後の生存児動物数}}{\text{総出産児数}} \right) \times 100$

g. 生後 4 日児生存率 = $\left(\frac{\text{生後4日の生存児動物数}}{\text{分娩半日後の生存児動物数}} \right) \times 100$

h. 離乳率 = $\left(\frac{\text{生後2日の生存児動物数}}{\text{生後4日に調整した児動物数}} \right) \times 100$

i. 性比：生存出生児及び生後 4 日の生存児について雌の出生児に対する雄の割合。

j. 平均同腹生存児体重（群平均）：各同腹児の平均値の平均として算出。

肉眼的病理検査；死亡動物及び屠殺時に全ての動物について剖検した。雌親動物については剖検時に子宮内の着床痕数を数えた。

臓器重量；F₀ 及び F₁ 親動物の精巣及び卵巣の重量を測定した。

病理組織学的検査；0 及び 5000 ppm 投与群の F₀ 及び F₁ 親動物について肉眼的に変化が認められた以下の組織を鏡検した。5000 ppm 投与群で検体投与に関連した影響が認められた組織は 250 及び 1500 ppm 投与群についても鏡検した。

精巣（左右）、精巣上体、精囊腺、前立腺、卵巣（左右）、子宮、膣、胃、食道、腎

結 果： 概要を〔結果の概要〕に示した。

一般状態及び死亡率；

親動物；F₀ 世代の 5000 ppm 投与群の雌 1 匹及び F₁ 世代対照群の雄 1 匹に死亡がみられた。F₀ 雌の死因は膀胱結石による急性腎盂炎であり、検体投与に関連性はなかった。全ての投与群において検体投与に関連した一般状態及び行動の異常は認められなかった。

児動物；F₁ 児の 1500 ppm 投与群の分娩率に有意な低値が認められたが、この所見は 5000 ppm 投与群では認められず、また、F₂ 児でも認められなかったため、偶発的変動と考えられた。

体重測定；

親動物；F₀ 及び F₁ 世代の交尾前（交配時）の体重は、5000 ppm 投与群の雌雄で試験 1 週より有意に低下（F₀ 世代雄で約 8.5%、同世代雌で約 5%、F₁ 世代雄で約 14%、同世代雌で約 8%）した（申請者註；

）。F₀ 及び F₁ 世

代の妊娠期間中の体重は、5000 ppm 投与群雌で有意な低下を示した。

F₀ 及び F₁ 世代の哺育期間中の体重は、5000 ppm 投与群で有意に低下したが、その差は哺育期間終了時には縮小する傾向を示し、F₀ 世代では哺育 21 日には有意差は認められなかった。

児動物；F₁児では、5000 ppm 投与群で生後7日以降、1500 ppm 投与群で生後21日に有意に低下した。F₂児では、5000 ppm 投与群で生後21日に有意に低下した。摂餌量及び検体摂取量；交配までの生育期間の摂餌量はF₀及びF₁世代共に、5000 ppm 投与群で対照群に比較して有意に減少した。F₀及びF₁世代の1500 ppm 投与群雌にも影響が認められたが、統計学的な有意差が認められた期間は僅かであった。F₀及びF₁世代雌の妊娠18～20日及び哺育19～21日の摂餌量は、5000 ppm 投与群で有意に低値を示した。

発情周期；F₁世代の全投与群で発情の延長傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

妊娠期間；F₀及びF₁世代共に投与に関連した影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；

親動物；F₀世代5000 ppm 投与群雌2匹で腹腔内脂肪組織の減少、F₁世代5000 ppm 投与群雄1匹での前胃粘膜の潰瘍が認められ、これらは検体投与に関連すると考えられた。その他の観察された変化はこの系統のラットで多く認められる変化で、検体投与との関連性はないと考えられた。

児動物；検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；F₀世代5000 ppm 投与群雄で、体重の低下に伴って精巣の対体重比が増加した。また、F₁世代5000 ppm 投与群雄の精巣重量が対照群に比較して減少したが、対体重比の低下は認められなかった。

申請者註；卵巣重量には検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；

親動物；F₀及びF₁世代の1500及び5000 ppm 投与群雌雄で胃における過角化症の発生頻度が増加した。また、F₁世代1500及び5000 ppm 投与群雌の食道で過角化症の頻度が増加したが、この所見はF₀世代では認められなかった。これは投与開始時の週齢に差があったためと考えられた。

F₀世代5000 ppm 投与群雄では尿細管好塩基細胞巢の発現頻度が増加した。F₁世代におけるこの所見の発現は対照群と同等であった。これは屠殺時の齢期がF₀世代雄と異なるためと考えられた。

F₀世代5000 ppm 投与群雄1匹及びF₁世代250並びに5000 ppm 投与群雄各1匹に精巣胚上皮の変性が認められたが、この所見は投与に関連しない先天性の偶発的な変化と考えられた。

その他の病理組織学的変化はこの系統のラットに広く認められる病変であり、検体投与に関連しないと考えられた。

本試験条件下において検体を250、1500及び5000 ppm 濃度で混餌した飼料をラットに投与したところ、親動物では5000 ppm 投与群で摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められ、1500及び5000 ppm 投与群で胃、食道及び腎に検体投与に関連した病理組織学的変化が認められ

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。

また、1500 及び 5000 ppm 投与群で哺育期間中の児動物における体重増加に影響が認められた。しかし、繁殖性には影響は認められなかった。

以上の結果から、検体は本試験条件下において繁殖毒性を示さないと判断された。

申請者註：

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。

〔結果の概要〕

世 代		親 F ₀ 児 F ₁				親 F ₁ 児 F ₂						
投与量 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000			
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25			
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25			
親 動 物	一般状態		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし					
	死亡例		雄	0	0	0	0	1	0	0	0	
			雌	0	0	0	1	0	0	0	0	
	体重 (g)	交配時	雄	498	507	494	↓456	491	497	491	↓421	
			雌	277	↑288	272	↓263	265	278	263	↓244	
		妊娠 20 日	雌	392	400	384	↓365	378	377	364	↓342	
		哺育 1 日	雌	305	311	299	↓285	299	301	288	↓267	
		哺育 7 日	雌	322	324	318	↓300	317	316	302	↓285	
		哺育 21 日	雌	326	326	323	313	323	325	314	↓306	
	摂餌量 (g/日)	交配時	雄	183	↑193	191	179	215	212	222	↓190	
			雌	150	148	↓140	↓138	152	155	144	↓139	
		妊娠 18~20 日	雌	30	29	28	↓25	28	27	26	↓23	
		哺育 19~21 日	雌	74	77	75	↓62	78	75	69	↓63	
	臓器重量	精巢	重量 (g)	雄	3.61	3.69	3.70	3.60	3.32	3.39	3.42	↓3.05
			対体重比	雄	0.68	0.68	0.69	↑0.75	0.61	0.61	0.63	0.64
	肉眼的 病理検査*	膀胱結石		雌	0/25	0/25	0/25	1/25	0/25	0/25	0/25	0/25
		腹腔内脂肪組織減少		雌	0/25	0/25	0/25	2/25	0/25	0/25	0/25	0/25
		前胃粘膜潰瘍		雄	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	0/25	1/25
	病理組織学 的検査*	前胃過角化症	雄	2/24	1/25	20/25	25/25	0/24	0/24	23/24	25/25	
			雌	0/25	0/24	25/25	22/25	0/24	0/25	24/24	25/25	
食道過角化症		雌	0/25	—	—	0/25	0/24	0/23	15/24	24/25		
腎尿管好塩基細胞巢		雄	3/25	3/25	2/25	9/25	1/25	0/2	0/1	1/25		
精巢胚上皮変性		雄	0/25	—	—	1/25	0/25	1/1	—	1/25		
生殖能力	交尾率 (%)		雌	100	100	100	100	100	96	100	100	
	受胎率 (%)		雌	92	96	96	92	76	75	84	92	
	受精率 (%)		雌	92	96	96	92	76	72	84	92	
	出産率 (%)		雌	100	100	100	100	100	94	100	100	
	平均着床痕数		雌	13.7	14.7	13.3	13.9	14.0	13.3	13.0	13.7	

— : 検査せず。

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.001

* 統計検定未実施

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。

世代		親 F ₀ 児 F ₁				親 F ₁ 児 F ₂				
投与量 (ppm)		0	250	1500	5000	0	250	1500	5000	
児 動 物	腹当たりの新生児数	13.2	13.5	11.7	13.1	12.9	12.6	11.9	12.5	
	分娩率 (%)	96	92	^b 0.88	95	92	90	92	91	
	生後 0 日児生存率 (%)	96	98	98	98	98	98	98	99	
	生後 4 日児生存率 (%)	99	94	99	98	90	92	90	97	
	性 比 (雄/雌)	出生時	1.30	1.02	0.88	0.87	1.04	0.94	0.79	0.95
		生後 21 日	1.13	1.03	0.93	0.84	1.28	1.01	0.76	0.91
	同腹生存児体重 (g)	生後 7 日	13.1	13.8	13.8	↓12.1	11.2	11.3	11.8	10.7
		生後 14 日	27.3	28.5	27.0	23.5 ^a ↓	23.4	24.5	24.1	22.2
		生後 21 日	45.1	45.2	↓41.6	^a ↓34.7	37.3	39.2	37.1	↓33.8
	同腹児生存数	生後 4 日	12.6	13.0	12.2	12.6	11.4	11.4	10.5	11.9
		生後 7 日	9.5	9.9	9.8	9.8	9.2	8.6	8.7	9.0
		生後 14 日	8.5	9.1	9.4	8.4	8.6	8.0	8.3	8.0
		生後 21 日	8.3	9.1	9.4	8.2	8.5	7.9	8.1	8.0
	離乳率 (%)		87	92	94	79	93	87	92	83

a : Student の t 検定 ↓ : P < 0.05、↓ : P < 0.001

b : Mann-Whitney U 検定 ↓ : 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。

2) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. R-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体純度：

供試動物： CrL:COBS/CD® (SD) ラット、一群雌雄各 30 匹
投与開始時 7 週齢 (雄；53 日齢、雌；52 日齢)

投与期間： F₀ 世代；F₀ 投与開始から F_{1b} 児離乳時まで、F₁ 世代；F_{1b} 児離乳時から F_{2b} 児離乳時まで (1984 年 2 月 1 日～1985 年 4 月 2 日)

投与方法： 検体を 0、200、800 及び 3600 ppm の濃度で混入した飼料を自由摂食させた。週 1 回飼料を調製し、調製後、冷凍保存した。飼料は週 3 回交換した。

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。

一般状態及び死亡率；F₀ から F_{2b} 世代の全動物について一般状態、行動異常及び生死を毎日観察した。

体重測定；通常、体重を週 1 回測定した。妊娠期間は妊娠 0、7、14 及び 21 日に、哺育期間は母動物について哺育 0、7、14 及び 21 日に、児動物について生後 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。

摂餌量及び検体摂取量；試験 4 週までは各飼料交換時 (週 3 回)、その後は毎週 0～2 回に測定した。また、F₀ 世代雌の交配及び妊娠期間中の摂餌量は測定しなかった。妊娠及び哺育期間の摂餌量を 2 日ごとに測定し、平均 1 日摂餌量を算出した。

交配及び妊娠の確認；交配期間に雌雄 1 対 1 で同居させ、1 日 1 回膣栓又は膣スメア中の精子検出により交配の有無を確認し、膣栓又は精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目の概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目	
F ₀	生育 (7~8 週)		体重 (週 1 回) 摂餌量 (試験開始直後の 1 ヶ月は週 3 回、 その後は週 1 回)	
	交配 (最長 3 週)	雌雄 1 対 1 で交配 交配は陰栓及び陰スミア中の精子の存在 で確認した (妊娠 0 日)。	交配状況 (雌の摂餌量は測定しなかった。)	
	妊娠 (3 週)		体重測定 (妊娠 0、7、14 及び 21 日) (雌の摂餌量は測定しなかった。)	
F _{1a}	出産		出産状況、同腹児数、新生児数、死産児 数、外表異常、性別	
	哺育 (3 週)		体重測定： 母動物；哺育 0、7、14 及び 21 日、 児動物；生後 0、4、7、14 及び 21 日 (母動物の摂餌量は測定しなかった。)	
	離乳 (生後 21 日)		児動物生存率、児動物異常所見検査 剖検 (F _{1a} 児動物)	
	飼育 (2 週)		F ₀ 生育期と同様に観察	
	交配 (最長 3 週)	雌雄 1 対 1 で交配 交配は陰栓及び陰スミア中の精子の存在 で確認した (妊娠 0 日)。	交配状況 (雌の摂餌量は測定しなかった。) 剖検 (交配終了時、F ₀ 雄)	
	妊娠 (3 週)		体重測定 (妊娠 0、7、14 及び 21 日) (雌の摂餌量は測定しなかった。)	
F _{1b}	出産		F ₀ -F _{1a} 世代と同様に観察	
	哺育 (3 週)		F ₀ -F _{1a} 世代と同様に観察 剖検 (哺育期間終了後、F ₀ 雌)	
	離乳 (生後 21 日)	哺育 28~30 日に雌雄各 30 匹を選抜	剖検 (F _{1b} 動物)	
F _{1b}	生育 (12 週)		F ₀ 世代と同様に観察	
	交配 (最長 3 週)	F ₀ 世代と同様に交配し、妊娠を確認した。	F ₀ 世代と同様に観察	
	妊娠 (3 週)		交配状況摂餌量 (妊娠の認められた F _{1b} 雌)	
	F _{2a}	出産		F ₀ -F _{1a} 世代と同様に観察。
		哺育 (3 週)		F ₀ -F _{1a} 世代と同様に観察 剖検 (離乳時、F _{2a} 児動物)
		飼育 (最短 1 週)		F ₀ 世代と同様に観察
F _{2a}	交配 (最長 3 週)	F ₀ 世代と同様に交配し、妊娠を確認した。	剖検 (交配期間終了後、F _{1b} 雄)	
	妊娠 (3 週)		F ₀ 世代と同様に観察	
	F _{2b}	出産		F ₀ -F _{1a} 世代と同様に観察
哺育 (3 週)			剖検 (F _{1b} 母動物、F _{2b} 児動物)	

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。

生殖に関する項目；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の項目を算出した。

繁殖能評価項目；

- a. 交尾率 = $\left(\frac{\text{交尾した動物数}}{\text{同居動物数}} \right) \times 100$
- b. 受胎率 = $\left(\frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \right) \times 100$
- c. 受精率 = $\left(\frac{\text{妊娠した雌と交配した雄動物数}}{\text{同居雄動物数}} \right) \times 100$
- d. 平均妊娠期間
- e. 出産率 = $\left(\frac{\text{生存児出産雌動物数}}{\text{妊娠雌動物数}} \right) \times 100$
- f. 生存児出産母動物数
- g. 総産児数
- h. 一腹当たり産児数
- i. 生存新生児数
- j. 死産児数
- k. 生後 21 日生存率（離乳率） = $\left(\frac{\text{生後 21 日生存児動物数}}{\text{分娩時生存児動物数}} \right) \times 100$
- l. 性比（雄%）
- m. 一腹当たり平均生存児体重
- n. 生存児数

肉眼的病理検査；死亡動物及び屠殺時に F₀ 及び F_{1b} 親動物並びに F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物を剖検した。

病理組織学的検査；F₀ 及び F_{1b} 世代の全親動物について次の組織を保存した。対照群及び 3600 ppm 投与群雌雄に関して子宮頸部、卵巣及び子宮或いは精巣上体、前立腺、精囊腺及び精巣の組織標本を作成し、鏡検した。また、全ての投与群に関して肉眼的病理検査における異常部位を鏡検した。

他の世代に関しては肉眼的病理検査における異常部位を鏡検した。

骨及び骨髄（胸骨）、子宮頸部、精巣上体、眼球及び隣接するハーダー腺、心及び冠動脈、腎、肝、肺（幹気管支）、リンパ節（腸間膜）、卵巣、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精囊腺、脾、胃、精巣、甲状腺及び上皮小体、子宮及び異常部位

結 果：

一般状態及び死亡率；

親動物；検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。

F₀ 世代において、3600 ppm 投与群雄 1 匹を F_{1b} 交配期間前に状態不良のため切

迫屠殺した。800 ppm 投与群雄 1 匹が F_{1a} 交配期間前に死亡し、同投与群の別の雄 1 匹を F_{1b} 交配期間中に右後肢の腫脹のため切迫屠殺した。また、200 ppm 投与群雄 1 匹が F_{1b} 交配期間前に死亡した。

F_{1b} 世代において、3600 ppm 投与群雌 1 匹が F_{2a} 妊娠 18 日に死亡した。

F₀ 及び F_{1b} 世代のこれらの死亡に検体投与との関連性はみられなかった。

児動物；検体投与に関連した臨床所見及び死亡は認められなかった。

F_{1b} 児の選択；F₂ 世代出産のために選抜した 3600 ppm 投与群雌 1 匹が生後 29 日に死亡したため、生後 31 日に同投与群の別の雌を選択し死亡した動物と置き換えた。

体重測定；

親動物；F₀ 親動物雄並びに F_{1b} 親動物雌雄で交配期間に対照群に比し 3600 ppm 投与群の平均体重に検体投与に関連した低下が認められた。生育（妊娠前）、妊娠及び哺育期間中の体重増加量に検体投与の影響は認められなかった。

児動物；3600 ppm 投与群の F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物の哺育期間において、検体投与による体重の低下が認められた。

摂餌量及び検体摂取量；3600 ppm 投与群の F₀ 及び F_{1b} 世代の何れにおいても試験期間を通して統計学的に有意な摂餌量の減少が認められた。

F₀ 及び F_{1b} 親世代の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		200	800	3600
検体摂取量 (mg/kg/日)	F ₀	雄		
		雌		
	F _{1b}	雄		
		雌		

生殖に関する指標；

親動物；

F₀ 親世代 - F_{1a} 児；

検体投与に関連した影響は認められなかった。

F₀ 親世代 - F_{1b} 児；

対照群の受胎率及び受精率が投与群に比して軽度に低かったが、統計学的有意差は認められなかった。

F_{1b} 親世代 - F_{2a} 児；

200 ppm 投与群で交尾率が軽度に低下し、800 及び 3600 ppm 投与群で受胎率及び受精率が対照群よりも軽度に低下したが、有意差は認められなかった。

F_{1b} 親世代 - F_{2b} 児；

3600 ppm 投与群の受胎率並びに受精率が対照群よりも軽度に低下し、800 ppm 投与群の受精率が低下したが、有意差は認められなかった。

児動物；

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。

F₀ 親世代 - F_{1a} 児；

検体投与に関連した影響は認められなかった。

F₀ 親世代 - F_{1b} 児；

800 及び 3600 ppm 投与群で生後 21 日生存率が対照群に比較して有意に上昇した。

F_{1b} 親世代 - F_{2a} 児；

検体投与に関連した影響は認められなかった。

F_{1b} 親世代 - F_{2b} 児；

800 ppm 投与群の生後 1～4 日に死亡児数が有意に低下し、200 ppm 投与群の生後 7～14 日の死亡児数が有意に増加したが、その他の評価項目は全試験群間で同等であり、偶発的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査；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；検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において繁殖能に関する評価項目、臨床所見、死亡率、総産児数、同腹生存児数、肉眼的又は病理組織学的所見に、検体投与に関連した変化はみられなかった。3600 ppm 投与群の F₀ 親動物雄、F_{1b} 親動物雌雄、並びに同投与群の F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児において、投与に関連した体重低下が認められた。親動物及び児動物の体重に関する無影響量 (NOEL) は 800 ppm (F₀ 世代 雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日、F₁ 世代 雄 mg/kg/日、雌 mg/kg/日) であった。

申請者註)

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。

〔結果の概要〕

世 代		親 F ₀ 児 F _{1a}				親 F ₀ 児 F _{1b}					
投与量 (ppm)		0	200	800	3600	0	200	800	3600		
動物数	雄	30	30	30	30	30	29	29	29		
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30		
親 動 物	一般状態		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	死亡数	雄	0	1	1	1	0	0	1	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
	体重 (g)	交配 14 日	雄	479	484	469	465	553	535	539	525↓
			雌	279	—	273	248	310	340	—	—
		交配 21 日	雄	489	492	476	470	561	539	548	531↓
			雌	259	—	262	251	—	321	—	—
	体重増加量 (g)	生育期間 (57 日間)	雄	179	183	171	182	/	/	/	/
			雌	72	74	74	77	/	/	/	/
		妊娠 0~21 日	雌	119	122	121	112	115	124	111	113
		哺育 0~21 日	雌	25	24	37↑	37↑	17	18	29	29
	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	病理組織学的検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	交尾率 (%)	雄	93.3	100	93.3	96.7	96.7	89.7	93.1	100	
		雌	93.3	100	93.3	96.7	100	96.7	100	100	
	受胎率 (%)		85.7	86.7	78.6	89.7	73.3	86.2	83.3	93.3	
受精率 (%)		85.7	86.7	78.6	89.7	75.9	92.3	85.2	96.6		
妊娠期間 (日)		21.6	21.6	21.6	21.7	21.7	21.6	22.0	21.9		
出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100		
児 動 物	生存児動物出産母動物数		24	26	22	26	22	25	25	28	
	出産児数		291	330	286	308	262	338	319	350	
	生存児数		290	325	284	306	260	337	316	343	
	死産児数		0	0	0	0	0	0	0	0	
	性比 (雄%)		46.9	47.1	52.8	49.3	55.0	52.2	52.8	48.7	
	生存同腹児 体重 (g)	生後 0 日	5.9	5.8	5.8	5.7	5.9	5.8	5.9	5.8	
		生後 4 日	8.3	8.6	8.4	8.1	9.0	8.6	8.9	8.7	
		生後 14 日	23.5	24.5	23.6	22.2	25.3	24.5	24.4	23.3	
		生後 21 日	36.5	37.4	35.5	♁31.8	40.0	37.8	37.2	♁33.1	
	生存同腹児 数	生後 0 日	12.1	12.5	12.9	11.8	11.8	13.5	12.6	12.3	
		生後 4 日	11.8	12.1	12.6	11.3	11.5	13.4	12.6	12.1	
		生後 14 日	11.3	12.0	12.2	11.2	11.2	13.0	12.5	12.0	
		生後 21 日	11.3	12.0	12.2	11.1	11.2	13.0	12.4	12.0	
	生後 21 日生存率 (離乳率) (%)		93.1	95.7	94.7	94.4	94.6	96.1	↑98.4	↑98.3	
肉眼的病理検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし					
病理組織学的検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし					

Dunnett 検定 ↑↓ : P<0.05, ♁♁ : P<0.01

— : 測定せず。

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。

世 代		親 F _{1b} 児 F _{2a}				親 F _{1b} 児 F _{2b}					
投与量 (ppm)		0	200	800	3600	0	200	800	3600		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	29	30	30	30	30	30	30	29		
親 動 物	一般状態		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	死亡数		雄	0	0	0	0	0	0	0	
			雌	0	0	0	1	0	0	0	
	体重 (g)	交配 1 日	雄	509	499	490	↓464	568	544	540	↓516
			雌	291	287	270	↓265	320	316	297	299
		交配 14 日	雄	525	515	510	↓491	571	563	549	↓522
			雌	292	294	272	281	313	361	331	314
		交配 21 日	雄	535	527	518	↓486	—	—	—	—
			雌	310	320	—	286	319	376	333	360
	体重増加 量 (g)	生育期間 (106 日間)	雄	440	432	424	407	/	/	/	/
			雌	219	220	215	217	/	/	/	/
		妊娠 0~21 日	雌	93	111	110	104	115	119	112	115
		哺育 0~21 日	雌	11	13	14	19	12	25	15	18
	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	病理組織学的検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	交尾率 (%)	雄	83.3	83.3	96.7	93.3	76.7	83.3	76.7	76.7	
		雌	96.7	90.0	100	96.7	93.3	100	96.7	93.1	
	受胎率 (%)		79.3	81.5	66.7	65.5	71.4	66.7	69.0	63.0	
受精率 (%)		88.0	80.0	69.0	64.3	73.9	72.0	65.2	65.2		
妊娠期間 (日)		22.0	22.0	21.9	22.2	22.0	21.9	21.9	22.1		
出産率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100		
児 動 物	生存児動物出産母動物数		23	22	20	18	20	20	20	17	
	総出産児数		219	245	245	188	236	271	238	206	
	生存児数		206	241	240	184	229	267	235	199	
	死産児数		0	0	0	0	0	0	0	0	
	性比 (雄%)		47.3	46.9	51.3	45.7	46.7	47.9	47.2	49.2	
	死亡児数	生後 1~4 日	8	19	13	9	10	5	↓1	5	
		生後 7~14 日	1	↑8	3	2	1	↑9	2	0	
	生存同腹児 体重 (g)	生後 0 日	5.9	6.3	5.7	6.0	5.9	5.9	5.8	5.7	
		生後 4 日	9.0	8.4	8.0	8.2	9.0	8.8	8.8	8.6	
		生後 14 日	25.4	24.7	23.0	↓21.8	25.9	24.4	24.4	↓22.8	
		生後 21 日	37.2	38.3	34.3	↓31.2	39.5	37.6	37.2	↓32.0	
	生存同腹児 数	生後 0 日	8.9	11.0	↑12.0	10.2	11.4	13.4	11.8	11.7	
		生後 4 日	9.7	10.1	11.2	11.0	11.6	13.1	11.7	11.4	
		生後 14 日	9.6	10.0	10.9	10.8	11.3	12.5	11.4	11.2	
		生後 21 日	9.6	10.0	10.9	10.6	11.3	12.4	11.3	11.2	
	生後 21 日生存率 (離乳率) (%)		94.1	↓87.1	90.0	92.4	93.9	92.9	96.2	96.0	
	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	病理組織学的検査		検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				

Dunnnett 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑: P<0.01

—: 測定せず。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. R-3)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物： CD (Sprague-Dawley) 系妊娠ラット (10～11 週齢)、一群 22 匹
体重範囲：202～254 g

投与期間： 14 日間 [妊娠 6～19 日 (交配日を妊娠 0 日とする)] (2002 年 4 月 22 日～5 月 5 日)

投与方法： 検体を 0.5% Tween80 及び 0.7%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、0、20、100 及び 800 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～19 日までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、交配が確認できた日 (陰栓又は膣スメア像に精子の存在を確認した日) を妊娠 0 日とした。
また、対照群には溶媒を同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、詳細な身体検査を妊娠 0、5、12、18 及び 20 日に実施した。

妊娠 0、3 日及び 6～20 日までの毎日、体重を測定し、妊娠 0～2、3～5、6～8、9～11、12～14、15～17 及び 18～19 日の各期間の摂餌量を測定した。妊娠 20 日に屠殺して剖検した後、卵巣と子宮を摘出して黄体数を数えると共に妊娠子宮重量を測定した。また、生存、死亡胎児及び吸収胚の数と子宮内の位置を記録した。

生存胎児；各胎児について体重測定、性別及び外表異常を検査した。また、個体別胎盤重量及び胎盤異常について検査した。

各腹について同腹児の約半数を対象に頸部、胸腔及び腹腔内を検査して骨格標本を作製後、骨格の発育及び異常の有無を検査した。残りの胎児についてはブアン固定し、内臓異常の有無を検査した。

結 果： 概要を [結果の概要] に示した。

親動物：

一般状態及び生死；検体投与に起因する一般状態の変化や死亡は、何れの投与群にも認められなかった。800 mg/kg/日投与群の一部の動物では投与第 2 週に流涎が観察されたが偶発所見と考えられた。

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。

体重；800 mg/kg/日投与群では妊娠 6 日（投与開始日）から体重増加量が減少し、7 日の平均体重増加量は対照群に比べて有意に低かった。また、妊娠 15～20 日でも僅かながら体重増加量の減少が認められた。妊娠 6～20 日までの摘出子宮重量で補正した体重増加量も対照群に比べて有意に減少したが、子宮重量への影響は認められなかった。

摂餌量；800 mg/kg/日投与群において妊娠 6～8 日及び 15～17 日の平均摂餌量が対照群よりも有意に減少した。

剖検所見；検体投与による影響は認められなかった。また、全ての腹から生存胎児が得られた。

平均着床数、平均生存胎児数、胚損失率及び吸収胚数に検体投与による影響は認められなかった。

胎児動物：腹当たりの総胎児重量、体重、性比及び胎盤重量に検体投与による影響は認められなかった。

外表異常・変異、内臓異常・変異及び骨格異常・変異の発現頻度について投与群と対照群の間に差は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、検体を妊娠ラットに投与した場合における親動物に対する無影響量（NOEL）は 100 mg/kg/日であり、胎児への NOEL は少なくとも 800 mg/kg/日であると判断され、検体は最高投与群の 800 mg/kg/日においても胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者註：

申請者註 1：

表 [結果の概要]

投与量 (mg/kg/日)		0	20	100	800	
一群当たり親動物数		22	22	22	22	
親動物	一般状態	検体投与の影響なし			流産**	
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数 (率)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	
	体重増加量 (g)	妊娠 6~7 日	4 (100)	4 (100)	4 (100)	↓1 (25)
		妊娠 6~8 日	9 (100)	9 (100)	9 (100)	↓7 (78)
		妊娠 6~11 日	29 (100)	29 (100)	29 (100)	↓25 (86)
		妊娠 6~12 日	34 (100)	34 (100)	33 (97)	↓30 (88)
		妊娠 6~16 日	65 (100)	67 (103)	64 (98)	↓58 (89)
		妊娠 6~17 日	79 (100)	81 (103)	78 (99)	↓72 (91)
		妊娠 6~18 日	95 (100)	98 (103)	95 (100)	↓87 (92)
		妊娠 6~19 日	109 (100)	113 (104)	107 (98)	↓100 (92)
		妊娠 6~20 日	128 (100)	130 (102)	124 (97)	↓117 (91)
	妊娠 6~20 日*	42 (100)	43 (102)	34 (88)	↓33 (79)	
	摂餌量 (g/日)	妊娠 0~2 日	29 (100)	29 (100)	28 (97)	↓28 (97)
		妊娠 6~8 日	30 (100)	29 (97)	29 (97)	↓25 (83)
		妊娠 15~17 日	35 (100)	35 (100)	33 (94)	↓32 (91)
	妊娠子宮重量 (g)		86.7 (n=20)	87.2 (n=22)	87.1 (n=22)	84.2 (n=21)
	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし			
	着床所見・腹平均	検査親動物数	22	22	22	22
黄体数		16.0	16.7	17.6	16.5	
着床数		15.2	15.5	15.7	15.6	
生存胎児数		14.6	14.7	14.9	15.0	
着床前胚損失率 (%)		5.1	6.9	9.8	5.6	
着床後胚損失率 (%)		4.2	4.9	5.2	3.7	
総吸収胚数		0.6	0.8	0.8	0.6	
着床後早期吸収胚数		0.6	0.8	0.8	0.6	
着床後後期吸収胚数	0	0	0	0		

体重増加量及び摂餌量の括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

*: 補正体重増加量 (妊娠 6~20 日) = 妊娠 20 日の体重 - 妊娠子宮重量 - 妊娠 6 日の体重

** : 投与直後に認められた変化

体重変化、摂餌量 : Bartlett 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

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

投与量 (mg/kg/日)		0	20	100	800		
胎 児 動 物	腹当たりの総胎児重量 (g)		55.33	56.90	57.33	55.49	
	体重 (g)	雄	3.90	4.00	3.94	3.79	
		雌	3.72	3.77	3.73	3.60	
		合計	3.80	3.89	3.85	3.69	
	性 比	雄 (%)	49.3	52.6	53.2	49.2	
	胎盤重量 (g)		0.54	0.56	0.54	0.51	
	外表 異常	検査胎児数 (腹数)		321 (22)	323 (22)	328 (22)	331 (22)
		奇形	外脳症：無眼症：鼻、前上顎骨下顎骨、上顎及び下顎切歯歯槽の融合：蝶形骨底、喉頭骨底の奇形：腹側頸部裂：鎖骨過剰弯曲：横隔膜ヘルニア (腹数)	1 (1)	—	—	—
	骨格 異常	検査胎児数 (腹数)		156 (22)	158 (22)	162 (22)	167 (22)
		化骨 遅延	頭頂骨 (腹数)	32 (8)	12 (6)	19 (10)	9 (5)
胸骨分節 (第5及び又は6) (腹数)			80 (21)	73 (20)	75 (20)	85 (21)	
変異		13/14 又は 14/14 肋骨 (腹数)	25 (13)	12 (7)	23 (13)	25 (10)	
奇形		鎖肛：異常回転後肢：索状尾 (腹数)	—	—	—	1 (1)	
		重度肋骨中央部の重度の肥厚/屈曲：肋骨の不整骨化 (腹数)	—	3 (1)	—	—	
内臓 異常	検査胎児数 (腹数)		162 (22)	161 (22)	166 (22)	163 (22)	
	奇形	臍ヘルニア (腹数)	1 (1)	—	—	—	
		食道背方大動脈弓 (腹数)	1 (1)	—	—	—	
		重複後大静脈 (腹数)	—	1 (1)	—	—	

—：検体投与による変化なし。