

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

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性試験

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-27)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

供試動物： ビーグル犬、開始時6ヵ月齢、開始時体重；5.3～10.4 kg、一群雌雄各4匹

投与期間： 12ヵ月間（1988年10月～1989年11月）

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、コーン油とともに0、0.1、0.4、300及び750 ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって随時摂食させた。陰性対照群にはコーン油及びアセトンのみを添加した飼料を同様に摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に検体投与に関連する明らかな変化は認められなかった。瞬膜の軽度な炎症及び腫大(cherry eye)が750 ppm投与群の雌1匹(動物番号：1547)に、左前肢指趾の膿瘍が対照群雌1匹(動物番号：1538)及び右眼周囲の結膜の炎症が0.1 ppm投与群の雄1匹(動物番号：1517)に認められ、膿瘍については治療した。また、しばしば、全群で嘔吐、軟便及び下痢が認められた。いずれの所見も対照群を含む全投与群で認められたため、検体投与の影響とは考えられなかった。

すべての動物が投与期間終了時まで生存した。

体重変化；投与開始前及び投与開始後6ヵ月目までは週1回、その後は2週間に1回すべての動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を次頁の表に示す。

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。

体重

性別	雄				
	投与量 (ppm)	0	0.1	0.4	300
投与前より投与 50 週目までは有意差は認められなかった。					
52 週	(8.9±1.5)		↑146 (13.1±2.4)		
増加量 (0~52 週)	(1.3±0.8)	↑315 (4.1±0.6)	↑377 (4.9±1.1)	↑377 (4.9±1.0)	↑338 (4.4±1.8)

Dunnett の検定 ↑↓ : 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。

() 内の値は参考値として平均±標準偏差を表示。

体重及び体重増加量に検体投与に関連のある変化は認められなかった。全検体投与群雄の体重増加量が有意に高かったが、これは対照群の 4 例中 2 例の体重(いずれも 0.6 kg)が異常に低かったことに起因すると考えられた。又、0.4 ppm 投与群雄の投与 52 週目の値が有意に高かったが、用量に相関した変化ではなかった。

摂餌量；投与開始前及び投与開始後 6 ヶ月目までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての動物の摂餌量を測定した。

300ppm 投与群雄の投与 24 週目及び同群雌の投与 18 週目の値が有意に減少 (Dunnett の検定 ; p<0.05、対照群を 100 とした場合 ; 雄 : 84、雌 : 73) したが、用量に相関した変化ではなかった。その他の有意差は認められず、検体投与に関連する変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	0.003	0.012	8.27	22.67
	雌	0	0.003	0.012	8.13	22.29

申請者注：各群の平均摂餌量 (g/kg 体重/週) から申請者が計算した。

血液学的検査；投与前 (3 回) 及び投与 14、26 及び 52 週目にすべての動物を対象として、絶食下で頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球数、赤血球像、白血球数、白血球分画、網赤血球数、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、プロトロンビン時間 (PT)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を次頁の表に示す。

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。

血液学的検査

性別		雄				雌			
検査項目	投与量 (ppm)	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
赤血球数	投与前	(94)	(105)	(99)	(95)	(99)	(98)	(94)	(98)
	14週								↓81
	26週								
	52週	↑108			↓96				
ヘモグロビン量	投与前	(99)	(107)	(97)	(99)				
	14週								
	26週								
	52週								
ヘマトクリット値	投与前	(99)	(106)	(97)	(98)				
	14週								
	26週								
	52週	↑114							
MCV	投与前	(104)	(102)	(97)	(103)				
	14週				↑109				
	26週				↑106				
	52週				↑107				
MCH	投与前	(105)	(103)	(98)	(104)	(103)	(101)	(103)	(99)
	14週			↑105	↑108			↑106	
	26週				↑107				
	52週							↑107	
白血球数	投与前	(121)	(78)	(107)	(83)				
	14週								
	26週								
	52週				↑130				
リンパ球数	投与前	(91)	(100)	(80)	(101)				
	14週								
	26週								
	52週	↑128							
PT	投与前	(100)	(107)	(105)	(97)				
	14週								
	26週	↑111	↑124	↑117					
	52週		↑129	↑121					

申請者で Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 ↑↓; $p < 0.05$ を実施した。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は参考値として表示した。

いくつかの項目に対照群と比較して、有意な増減が認められたが、軽度な変化であるか、一過性の変化か、用量相関性がないかあるいは正常範囲内であったため、いずれも検体投与に関連のある変化ではなかった。

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

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン、グロブリン、A/G 比、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチンフォスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、グルコース、無機リン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロライド、総ビリルビン、総タンパク、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を次表に示す。

ALP 活性以外には検体投与に関連する変化は認められなかった。

750 ppm 投与群雌の 4 例中 3 例の ALP 活性が有意に上昇したが、肝臓の病理組織学的検査では、対応する変化は認められなかった。その他いくつかの項目に対照群と比較して、有意な増減が認められたが、軽度な変化であるか、一過性の変化か、用量相関性がないかあるいは正常範囲内であったため、いずれも検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

血液生化学検査

性別		雄				雌			
検査項目	投与量 (ppm)	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
アルブミン	投与前	(95)	(101)	(95)	(100)	(96)	(99)	(97)	(95)
	14 週				↓89				↓93
	26 週								
	52 週								
グロブリン	投与前	(102)	(102)	(96)	(102)				
	14 週	↓90		↓80					
	26 週								
	52 週								
A/G 比	投与前	(93)	(101)	(101)	(99)				
	14 週								
	26 週			↑131					
	52 週			↑128					
ALP	投与前	(77)	(113)	(107)	(91)	(101)	(102)	(101)	(110)
	14 週								
	26 週		↓39						
	52 週								↑246

申請者で Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 \uparrow ; $p < 0.05$ を実施した。

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

() 内の値は参考値として表示した。

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

血液生化学検査（続き）

性別		雄				雌			
検査項目	投与量 (ppm)	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
AST	投与前	(83)	(93)	(79)	(88)	(101)	(97)	(89)	(99)
	14週	↓76	↓86						
	26週	↓80	↓75		↓82	↑119	↑118		
	52週								
ALT	投与前	(81)	(111)	(92)	(106)	(99)	(102)	(78)	(106)
	14週							↓68	
	26週				↓68				
	52週								
γ-GTP	投与前					(110)	(88)	(114)	(119)
	14週								
	26週								
	52週					↓13			
ナトリウム	投与前					(99)	(100)	(99)	(99)
	14週								
	26週								↓99
	52週								
カリウム	投与前					(97)	(101)	(98)	(100)
	14週								
	26週							↑109	
	52週								
クロライド	投与前					(104)	(99)	(100)	(99)
	14週								
	26週								↓97
	52週								
カルシウム	投与前					(102)	(104)	(102)	(102)
	14週								
	26週					↑118			
	52週							↑108	
無機リン	投与前	(110)	(105)	(104)	(98)				
	14週			↑131					
	26週								
	52週								

申請者で Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 ↑↓; p<0.05 を実施した。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は参考値として表示した。

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

血液生化学検査（続き）

性別		雄				雌			
検査項目	投与量 (ppm)	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
尿素窒素	投与前	(111)	(113)	(91)	(101)				
	14週								
	26週								
	52週	↓73		↓80					

申請者で Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 ↑↓; $p < 0.05$ を実施した。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は参考値として表示した。

尿検査；血液学的検査と同時期にすべての動物より採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ナトリウム、カリウム、クロライド、pH、比重、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を次表に示す。

いくつかの項目に対照群と比較して、有意な増減が認められたが、軽度な変化であるか、一過性の変化か、用量相関性がないかあるいは正常範囲内であったため、いずれも検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

尿検査

性別		雄				雌			
検査項目	投与量 (ppm)	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
グルコース	投与前	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(98)
	14週								↓99
	26週								
	52週		↑101						
尿量	投与前					(96)	(97)	(107)	(165)
	14週						↑151		
	26週								
	52週								

申請者で Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 ↑↓; $p < 0.05$ を実施した。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は参考値として表示した。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性活性；投与前及び投与 1、2、4、7、12、20、30、40 及び 52 週目にすべての動物を対象として赤血球及び血漿 ChE 活性を測定した。また、投与 52 週目の剖検時に脳 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して 20%以上の障害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

血漿 ChE 活性

性別	雄				雌			
	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
投与前			(80)					121
1 週		(71)	↓15	↓12			↓21	↓17
2 週		↓69	↓12	↓11			↓17	↓14
4 週		↓72	↓45	↓11		↓93	↓19	↓15
7 週		↓73	↓13	↓12		↓96	↓18	↓15
12 週		↓75	↓14	↓16		↓88	↓20	↓20
20 週	(76)	(73)	↓12	↓14			↓18	↓20
30 週		(72)	↓47	↓14			↓18	↓23
40 週			↓18	↓15			↓20	↓20
52 週	(79)	(67)	↓17	↓16			↓22	↓23

Dunnett の検定 ↑↓ : 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。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

赤血球 ChE 活性

性別	雄				雌			
	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
投与前		(75)	(80)		(70)	(64)		(71)
1 週		(77)	(58)	↓41	(70)	(55)	↓59	↓34
2 週		(73)	(53)	↓18	(66)	(67)	↓50	↓13
4 週			(40)	↓28		(57)	↓44	↓9
7 週			(30)	↓3	(58)	(59)	↓20	↓9
12 週		(59)	(75)	(66)	(56)		(44)	(34)
20 週			(51)	(15)	(67)	(49)	(48)	(39)
30 週	(70)	(27)	(33)	(18)	(57)	(73)	(36)	(48)
40 週			(45)	(39)		(74)	(43)	(36)
52 週	(72)	(58)	(38)	(28)	(54)	(66)	↓39	↓13

Dunnett の検定 ↑↓ : 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。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

脳 ChE 活性

性別	雄				雌			
	0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
52 週				↑127		↑157		

Dunnett の検定 ↑↓ : 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。

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。

300 及び 750 ppm 投与群雌雄の血漿及び両投与群雌の赤血球 ChE 活性に統計学的にも生物学的にも有意な低下が認められた。また、750 ppm 投与群雄の赤血球 ChE 活性に統計学的にも生物学的にも有意な低下が認められた。0.4 ppm 投与群雌雄の血漿 ChE にも統計学的に有意な低下が認められたが、雌の程度は小さく (<20%) 生物学的に意味のある変化とは考えられなかった。

脳 ChE 活性に検体投与による阻害は認められなかった。

[申請者注 :

]

眼科学的検査 ; 投与前、投与 3 及び 6 ヶ月目、さらに投与終了時にすべての動物を対象に検査した。

750 ppm 投与群の雌 (動物番号 : 1541) 及び対照群の雌 (動物番号 : 1504) に白子眼底並びに 750 ppm 投与群の雌 (動物番号 : 1547) に瞬膜腺腫大 (cherry eye) が認められたが、単発的で検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

臓器重量 ; 投与終了時にすべての生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

心臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎、脳、下垂体、脾、胸腺

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0.1	0.4	300	750	0.1	0.4	300	750
肝臓	重量	↑125			↑133				
脳	重量			↑111					
副腎	対体重比	↓64							
心臓	対体重比		↓75	↓72	↓75				
腎臓	対体重比		↓69	↓72	↓75				
下垂体	対体重比			↓67					
精巣	対体重比		↓69						

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群の値を 100 とした場合の割合を申請者が算出した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。雄の臓器重量の対体重比に統計学的に有意な減少が散見されたが、対照群に比較して投与群の体重が高かったことに起因していると考えられた。又、雄の肝臓及び脳重量に有意な増加が認められたが、明確な

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。

用量相関性がなく、検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時にすべての生存動物について剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見を次表に示す。

肉眼的病理検査所見

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	著変なし		2	1	3	3	4	3	1	0	3	3
	卵巣	肥大	-	-	-	-	-	1	1	1	0	1
	子宮	嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		肥大	-	-	-	-	-	1	1	1	0	1
	脾臓	灰色斑	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	小型化	0	0	1	1	0	0	2	1	0	0
	腸間膜リンパ節	肥大	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	脳室拡張(水頭症)	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	臓器サイズの減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
	脂肪組織(骨盤)	腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

- : 該当せず。 統計学的検定未実施。

認められた剖検所見に関する病理組織学的検査の結果より、いずれの剖検所見も自然発生性と診断された。従って、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；すべての動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し検鏡した。

副腎、大動脈、肋骨(肋軟骨を含む)、骨髄、脳、子宮頸部、盲腸、結腸、横隔膜筋、十二指腸、精巣上部、食道、眼球及び視神経、胆嚢、心臓、空腸、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺及び皮膚、坐骨神経、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、骨格筋(大腿部)、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮、膣

認められた病理組織学的所見を「表：病理組織学的検査所見」に示す。

検体投与の影響として 300 ppm 投与群の雌 3 例、750 ppm 投与群の雄 3 例、雌 1 例において下垂体の嫌色素性細胞数の軽度の増加が認められた。この変化は下垂体前葉における脱顆粒細胞の増加によるものと考えられたが、検体の毒性を示唆するほど重篤ではな

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。

かった。その他の変化は自然発生性の変化と考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、300 ppm 以上の投与群雌における赤血球 ChE 活性阻害、750 ppm 投与群雄における赤血球 ChE 活性阻害及び同群雌のアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められたことから、無毒性量は雄 300 ppm (8.27 mg/kg/日) 及び雌 0.4 ppm (0.012 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：病理組織学的検査所見

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		リンパ球浸潤	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎石灰沈着	3	3	4	2	3	4	4	3	3	3
		尿細管上皮リポフスチン沈着	1	1	2	1	2	2	1	1	1	3
		腎盂上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0
		赤血球伴う尿細管	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管直部脂肪化	1	3	1	2	3	3	1	3	3	4
		尿細管蛋白円柱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		肝細胞水腫滴 (hydropic droplets)	0	2	3	3	2	4	0	2	3	4
		肝炎 亜急性/慢性	4	4	4	2	3	4	4	4	1	1
		肝細胞リポフスチン沈着	1	3	4	3	4	2	3	3	4	2
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		糖原性空胞変化	0	0	0	2	0	0	2	1	1	1
		門脈域炎症	1	0	1	0	2	3	1	1	0	0
		被膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		胆管過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		クッパー細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	小葉中心性混合細胞浸潤	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	
	肺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		動脈周囲炎	0	0	0	1	1	2	0	1	0	0
	副腎	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		副副腎皮質組織	0	0	3	1	0	0	1	0	1	1

統計学的検定未実施。

表：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	副腎	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		皮質リンパ球浸潤	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		球状帯脂肪化	2	1	2	0	1	1	0	0	0	0
		束状帯脂肪化	3	1	2	0	2	2	2	2	2	3
		動脈血栓	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		退縮	2	0	1	2	2	0	2	1	0	1
		嚢胞	2	1	2	0	2	0	2	1	1	1
		脂肪沈着症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		冠状動脈肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		脳室拡張(水頭症)	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		C細胞過形成	0	1	2	0	1	1	0	2	1	0
		リンパ球性甲状腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞拡張	1	3	3	3	4	3	3	1	3	2
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	第一上皮小体	(検査組織数)	(4)	(3)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		嚢胞	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪沈着症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	第二上皮小体	(検査組織数)	(2)	(1)	(4)	(3)	(1)	(2)	(0)	(2)	(2)	(1)
		著変無し	2	1	4	3	1	2	0	2	2	1
	下垂体	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		中間葉嚢胞	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0
		前葉嚢胞	1	1	1	0	1	1	0	1	2	1
		嫌色素性細胞過形成	0	0	0	0	3	0	0	0	3	1
		リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0

統計学的検定未実施。

表：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	胃	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		胃底部慢性胃炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		幽門部慢性胃炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		腺房脱顆粒	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	十二指腸	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		陰窩膿瘍	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	結腸	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		陰窩膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	リンパ節	赤血球貪食	1	2	4	0	2	1	1	1	1	1
		細網内皮細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	脾臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		鉄血症	0	1	3	3	3	1	2	0	4	3
		被膜鉄沈着性斑	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		細網内皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		髓外造血	0	0	1	0	2	0	0	0	0	2
	唾液腺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	胆嚢	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		上皮細胞リポフスチン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	食道	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		腺腔内腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		食道腺炎	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
		導管周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

統計学的検定未実施。

表：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	気管	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		急性気管炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性気管炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頸部リンパ節	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		刺青色素沈着	0	0	1	0	0	2	2	0	2	0
		好酸球浸潤	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
		赤血球食食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		精母細胞巨細胞精細管	0	0	2	0	1	-	-	-	-	-
		少数精細管萎縮	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		精細管精子凝集	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-
	前立腺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		腺房内腔拡張	1	3	1	1	2	-	-	-	-	-
		慢性前立腺炎	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		腺房萎縮	1	0	3	0	2	-	-	-	-	-
	精巣 上部	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		動脈周囲炎	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
		導管精子凝集	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		慢性精巣上部炎	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		導管上皮細胞嚢胞	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	膀胱	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		急性/亜急性膀胱炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	(検査組織数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		黄体	-	-	-	-	-	4	4	4	2	3
		黄体嚢胞	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	膣	(検査組織数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
膣炎		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
亜急性/慢性膣炎		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	

- : 該当せず。 統計学的検定未実施。

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：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.1	0.4	300	750	0	0.1	0.4	300	750
最終屠殺	臓器	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	子宮	(検査組織数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		子宮内膜過形成	-	-	-	-	-	2	2	2	0	0
		子宮内膜・筋層肥大	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
	乳腺	(検査組織数)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		嚢胞性導管	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房過形成	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	皮膚	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		慢性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織 (骨盤)	(検査組織数)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(1)	(-)	(-)
		結節性脂肪結節	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

-：該当せず。統計学的検定未実施。

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) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-60)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2014年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、投与開始時5~7ヵ月齢、投与開始時体重; 約7~9 kg、1群雌雄各4匹

投与期間: 12ヵ月間 (2012年7月24日~2013年7月24日)

投与方法: 検体を媒体 2 v/v%クレモフォール EL 添加 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、0.15、0.3 及び 10 mg/kg/日の投与量で、12ヵ月間にわたって強制経口投与した。対照群には媒体のみを同様に投与した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 投与前7日から投与終了日まで、少なくとも1日1回 (投与期間は1日2回)、すべての動物について一般状態観察を行った。

一般状態に検体投与に関連する明らかな変化は認められなかった。すべての投与群で、しばしば、嘔吐、軟便及び粘液便が認められたが、いずれの所見も対照群を含むすべての投与群で散発的に認められたため、検体投与の影響とは考えられなかった。すべての動物が投与期間終了時まで生存した。

体重変化; 投与前7及び1日、投与1日、その後は7日毎にすべての動物の体重を測定した。いずれの投与群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

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；投与前7日から解剖前日までの毎日、1匹当たり約250gの飼料を与え、給餌後約24時間（絶食時除く）の残餌量を測定し、すべての動物の摂餌量を算出した。

いずれの投与群においても検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与13、26及び52週に、すべての動物を対象として、絶食下で桡側皮静脈より血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン量（Hb）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、赤血球数、網状赤血球比率、白血球数、白血球百分率、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間（PT）、フィブリノーゲン量（FIB）
対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を表1に示す。

表1. 血液学的検査

性別		雄			雌		
検査項目	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
赤血球数	投与前				(93)	(95)	(99)
	13週				↓85	(93)	(93)
	26週				↓84	↓86	↓84
	52週				↓85	↓81	↓86
ヘモグロビン量	投与前				(92)	(91)	(89)
	13週				(86)	(89)	(87)
	26週				↓81	↓81	↓79
	52週				↓85	↓78	↓82
ヘマトクリット値	投与前				(91)	(90)	(90)
	13週				↓83	(88)	(86)
	26週				↓81	↓81	↓79
	52週				↓85	↓78	↓83
MCV	投与前						↓91
	13週						↓93
MCH	投与前						↓90
MCHC	投与前				(101)		
	13週				↑103		
網状赤血球比率	投与前			(70)			
	13週			↑186			
白血球数	投与前			(121)			
	13週			↑146			

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。
Dunnett検定 ↑↓：p≤0.05、↑↓↓：p≤0.01、（）内の値は参考値として表示した。
空欄は対照群と有意差がないことを示す。

表 1. 血液学的検査 (続き)

性別		雄			雌		
検査項目	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
好中球数	投与前			(112)			
	13 週			↑160			
好中球比率	投与前				(98)		
	26 週				↓ 85		
リンパ球比率	投与前				(100)		(113)
	26 週				↑ 136		↑ 130
単球数	投与前			(126)			
	13 週			↑ 143			
好酸球比率	投与前					(195)	
	52 週					↑ 223	

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。
Dunnett 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$, () 内の値は参考値として表示した。
空欄は対照群と有意差がないことを示す。

雌のすべての投与群で、投与 26 及び 52 週に赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が、対照群と比較し統計学的に有意な低値を示した。しかし、各データの個体別値 (付表 1-1~1-3 参照) から、偶発的に高い値の個体が対照群に集中したこと、及び一部の対照群の個体が従来背景データより高く推移した影響と考えられたため、毒性影響とは考えられなかった。

雌の 10 mg/kg/日投与群において、MCV に投与前及び投与 13 週で対照群と比較し統計学的に有意な低値が認められたが、投与前値を反映した変化であることから偶発的な所見と考えられた。

雄の 10 mg/kg/日投与群で投与 13 週に認められた網状赤血球比率の統計学的に有意な高値は、変化が軽微であることと、この変化に関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

さらに、雄の 10 mg/kg/日投与群で投与 13 週に白血球数、好中球数及び単球数が対照群と比較し統計学的に有意な高値を示したが、後述する病理組織学的所見に関連すると考えられる所見が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。その他にも対照群と比較し統計学的に有意な変動を示す項目が認められたが、用量相関性が認められないことから、検体投与の影響とは判断されなかった。

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。

付表 1-1. 雌動物 赤血球数 ($\times 10^6 \text{mm}^3$)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	RBC	RBC	RBC	RBC
0	2001	7.62	8.39	8.39	8.63
	2002	7.70	7.58	7.99	7.59
	2003	7.12	6.48	8.20	8.03
	2004	7.02	7.54	7.29	7.51
	平均	7.37	7.50	7.97	7.94
0.15	2101	6.69	6.37	6.39	6.48
	2102	7.17	6.40	7.14	6.97
	2103	6.80	6.74	6.30	6.80
	2104	6.75	5.91	6.79	6.74
	平均	6.85	↓ 6.36	↓ 6.66	↓ 6.75
0.3	2201	7.62	7.59	7.41	5.93
	2202	6.53	7.11	7.48	7.03
	2203	7.42	6.57	5.98	5.82
	2204	6.49	6.53	6.49	6.84
	平均	7.02	6.95	↓ 6.84	↓ 6.41
10	2301	6.92	6.31	5.90	6.20
	2302	7.35	6.89	6.81	7.26
	2303	7.68	7.08	6.99	6.26
	2304	7.09	7.67	7.08	7.19
	平均	7.26	6.99	↓ 6.70	↓ 6.82
背景データ	最小値	5.86	6.31	6.83	6.43
	最大値	8.26	8.38	8.42	8.62
	平均	7.08	7.49	7.52	7.75
	SD	0.59	0.50	0.47	0.53
	n	42	42	27	22

Dunnett 検定 (↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑↓ : $P \leq 0.01$)

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。

付表 1-2. 雌動物 ヘモグロビン量 (g/dL)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	Hb	Hb	Hb	Hb
0	2001	16.4	18.2	19.9	19.5
	2002	17.2	17.7	18.9	17.6
	2003	15.3	13.9	18.6	18.0
	2004	15.0	16.2	16.5	16.4
	平均	16.0	16.5	18.5	17.9
0.15	2101	14.3	14.3	14.6	15.0
	2102	15.3	14.2	15.7	15.0
	2103	14.6	14.5	14.0	14.9
	2104	14.6	13.6	15.8	15.7
	平均	14.7	14.2	↓15.0	↓15.2
0.3	2201	16.5	16.7	17.0	13.5
	2202	13.3	14.5	15.7	15.0
	2203	15.0	13.5	12.6	12.2
	2204	13.1	13.9	14.6	14.7
	平均	14.5	14.7	↓15.0	↓13.9
10	2301	14.4	13.5	13.0	13.5
	2302	14.7	14.2	14.8	16.3
	2303	14.5	15.2	16.2	14.2
	2304	13.2	14.5	14.4	14.5
	平均	14.2	14.4	↓14.6	↓14.6
背景データ	最小値	13.5	13.9	15.3	14.0
	最大値	17.7	19.1	19.6	19.1
	平均	15.7	16.9	17.1	17.4
	SD	1.2	1.1	1.2	1.3
	n	42	42	27	22

Dunnett 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。

付表 1-3. 雌動物 ヘマトクリット値 (%)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	Ht	Ht	Ht	Ht
0	2001	50.2	56.0	57.9	58.4
	2002	52.5	53.5	55.2	52.3
	2003	46.0	42.1	55.3	53.6
	2004	46.2	51.0	49.3	49.5
	平均	48.7	50.7	54.4	53.5
0.15	2101	43.1	41.8	42.3	44.4
	2102	46.8	42.8	46.6	46.1
	2103	43.3	43.7	40.9	44.7
	2104	44.9	39.9	46.6	47.1
	平均	44.5	↓42.1	↓44.1	45.6
0.3	2201	49.7	50.8	49.8	40.1
	2202	40.7	44.9	46.5	45.0
	2203	45.2	41.0	37.7	36.8
	2204	40.2	41.7	42.1	43.9
	平均	44.0	44.6	↓44.0	↓41.5
10	2301	44.0	41.1	38.7	40.4
	2302	44.7	42.8	43.5	49.2
	2303	45.5	46.1	48.3	42.6
	2304	40.7	45.1	42.3	44.5
	平均	43.7	43.8	↓43.2	↓44.2
背景データ	最小値	40.8	40.7	43.8	40.5
	最大値	52.6	55.2	56.8	56.1
	平均	46.3	48.9	49.4	51.1
	SD	3.7	3.4	3.6	3.8
	n	42	42	27	22

Dunnett 検定 (↑↓ : P<0.05, ↑↑↓ : P<0.01)

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用いて以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、クレアチニン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）、無機リン、ナトリウム、カリウム、血糖、カルシウム、クロライド、総ビリルビン、総蛋白質、総コレステロール（T. Chol）、トリグリセリド、尿素窒素

血清タンパク電気泳動検査：タンパク分画比率及び濃度（アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン）、A/G比

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を表2に示す。

表2. 血液生化学的検査

性別		雄			雌		
検査項目	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
ALP	投与前					(117)	(122)
	13週					(144)	↑216
	26週					↑168	↑198
	52週					(135)	(163)
AST	投与前			↑126		↓82	↓82
ALT	投与前						(79)
	52週						↓73
総 コレステロール	投与前	(99)					(113)
	13週						(121)
	26週						↑164
	52週	↓71					(165)
総蛋白質	投与前				(94)	↓91	(96)
	13週				↓93	(94)	↓93
無機リン	投与前	(101)		(95)			
	13週			↓82			
	26週	↓85		↓77			
	52週			↓77			
カリウム	投与前		(100)	(100)			
	13週			↓90			
	52週		↓92	↓92			
アルブミン 濃度	投与前				(93)	(92)	(93)
	26週					↓83	
	52週				↓87	↓78	↓87

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

Dunnett検定 ↑↓： $p \leq 0.05$ 、↑↑： $p \leq 0.01$ 、（ ）内の値は参考値として表示した。

空欄は対照群と有意差がないことを示す。

表 2. 血液生化学的検査 (続き)

性別		雄			雌		
検査項目	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
アルブミン 比率	投与前					(100)	
	52 週					↓ 81	
α ₁ グロブリン 濃度	投与前	(94)					(110)
	26 週	↓ 76					↑ 136
	52 週	↓ 80					↑ 139
α ₁ グロブリン 比率	投与前						(115)
	26 週						↑ 134
	52 週						↑ 142
A/G 比	投与前					(100)	
	52 週					↓ 65	

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。
Dunnett 検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05, ↑↓ : p ≤ 0.01、() 内の値は参考値として表示した。
空欄は対照群と有意差がないことを示す。

10 mg/kg/日投与群雌において、ALP 活性が各検査実施週を通じ、有意な高値あるいは高値傾向を示し、検体投与の影響と考えられた。0.3 mg/kg/日投与群雌の投与 26 週においても有意な高値を示したが、軽微な変化であること、0.3 mg/kg/日投与群雌の投与 26 週の値は背景データ (付表 2-1 参照) の範囲内であることから、毒性影響とは考えられなかった。

10 mg/kg/日投与群雌において、総コレステロールが検査実施週を通じ対照群と比較し統計学的に有意な高値あるいは高値傾向 (付表 2-2 参照) が認められたが、軽微な変化であることと、多くの数値が背景データ内であるため、毒性影響とは考えられなかった。

投与 13 週に雌のすべての検体投与群で総蛋白質が、対照群と比較し有意な低値あるいは低値傾向 (付表 2-3 参照) を示した。しかし、変化が軽微であり、投与前に同様の傾向が認められていることから、毒性影響とは考えられなかった。

10 mg/kg/日投与群雄の投与 13、26 及び 52 週で無機リンに、投与 13 及び 52 週で血中カリウムに対照群と比較し有意な低値が認められたが、関連する他の検査項目に異常が見られなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。また、0.15mg/kg/日投与群雄の投与 26 週で無機リン (付表 2-4 参照) に、0.3mg/kg/日投与群雄の投与 52 週に血中カリウム (付表 2-5 参照) に対照群と比較し有意な低値が認められたが、いずれの数値も背景データの範囲内であることから、毒性影響とは考えられなかった。10 mg/kg/日投与群雌において、投与 52 週で ALT が、対照群と比較し有意な低値を示したが、毒性学的意義のない変化であった。

他にも各項目で有意な変化が認められたが、用量依存性変化でないため、検体投与の影響とは判断しなかった。

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

付表 2-1. 雌動物 ALP (U/L)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	ALP	ALP	ALP	ALP
0	2001	196	100	85	68
	2002	267	176	173	157
	2003	273	189	177	208
	2004	285	178	133	183
	平均	255	161	142	154
0.15	2101	288	212	143	143
	2102	362	210	191	156
	2103	304	224	208	191
	2104	432	227	196	233
	平均	347	218	185	181
0.3	2201	268	309	268	298
	2202	356	211	253	217
	2203	230	215	219	166
	2204	342	192	212	150
	平均	299	232	↑238	208
10	2301	288	423	332	343
	2302	425	393	312	267
	2303	272	290	203	187
	2304	254	283	277	206
	平均	310	↑347	↑281	251
背景データ	最小値	143	142	120	88
	最大値	690	381	464	538
	平均	361	235	193	201
	SD	107	54	69	100
	n	42	38	27	22

Dunnett 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。

付表 2-2. 雌動物 総コレステロール (mg/dL)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	T. Chol	T. Chol	T. Chol	T. Chol
0	2001	152	135	146	142
	2002	179	181	160	162
	2003	195	315	200	227
	2004	104	100	103	118
	平均	158	183	152	162
0.15	2101	175	214	254	181
	2102	190	285	219	230
	2103	159	175	244	230
	2104	170	205	150	154
	平均	174	220	217	199
0.3	2201	197	229	198	268
	2202	107	128	118	150
	2203	156	147	208	254
	2204	166	169	190	166
	平均	157	168	179	210
10	2301	170	224	319	247
	2302	186	214	204	211
	2303	162	228	214	380
	2304	196	220	260	234
	平均	179	222	↑ 240	268
背景データ	最小値	98	112	120	113
	最大値	216	249	269	300
	平均	153	157	173	182
	SD	23	28	39	49
	n	42	38	27	22

Dunnett 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。

付表 2-3. 雌動物 総蛋白質 (g/dL)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	総蛋白質	総蛋白質	総蛋白質	総蛋白質
0	2001	5.84	5.79	5.84	6.36
	2002	5.71	5.94	6.08	6.35
	2003	5.53	6.16	6.27	6.93
	2004	5.24	5.95	5.89	6.73
	平均	5.58	5.96	6.02	6.59
0.15	2101	5.37	5.51	5.34	5.62
	2102	5.12	5.37	6.17	6.19
	2103	5.47	5.60	5.91	6.68
	2104	5.13	5.70	6.35	6.99
	平均	5.27	↑ 5.55	5.94	6.37
0.3	2201	5.38	6.02	5.98	6.40
	2202	4.80	5.32	5.96	6.08
	2203	5.23	5.62	5.89	6.83
	2204	4.97	5.40	6.26	6.20
	平均	↑ 5.10	5.59	6.02	6.38
10	2301	5.12	5.47	5.98	6.51
	2302	5.45	5.60	5.79	6.15
	2303	5.13	5.34	5.77	6.21
	2304	5.72	5.79	6.90	6.81
	平均	5.36	↑ 5.55	6.11	6.42
背景データ	最小値	4.82	5.33	5.50	5.82
	最大値	6.89	6.69	6.78	7.50
	平均	5.56	5.94	6.17	6.42
	SD	0.38	0.32	0.31	0.40
	n	42	38	27	22

Dunnett 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。

付表 2-4. 雄動物 無機リン (mg/dL)

検査時期		投与前	13 週	26 週	52 週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	無機リン	無機リン	無機リン	無機リン
0	1001	6.80	5.25	4.66	3.97
	1002	6.42	5.03	4.39	4.46
	1003	5.15	4.18	4.27	3.28
	1004	7.56	5.45	4.47	3.57
	平均	6.48	4.98	4.45	3.82
0.15	1101	6.54	4.71	4.10	3.92
	1102	5.42	3.60	3.45	3.38
	1103	7.06	4.42	3.67	3.16
	1104	7.11	4.87	3.87	3.59
	平均	6.53	4.40	↓3.77	3.51
0.3	1201	6.19	4.77	4.30	3.57
	1202	6.76	4.21	3.93	3.17
	1203	7.02	4.92	3.82	3.39
	1204	6.96	4.93	4.37	3.42
	平均	6.73	4.71	4.11	3.39
10	1301	5.77	4.25	3.43	3.38
	1302	5.86	3.96	3.63	3.09
	1303	6.28	4.31	3.50	2.88
	1304	6.78	3.77	3.14	2.35
	平均	6.17	↓4.07	↓3.43	↓2.93
背景データ	最小値	4.58	3.76	3.43	2.81
	最大値	7.47	6.12	5.15	4.58
	平均	6.26	4.96	4.35	3.77
	SD	0.73	0.52	0.51	0.49
	n	42	38	27	22

Dunnnett 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。

付表 2-5. 雄動物 カリウム (mmol/L)

検査時期		投与前	13週	26週	52週
投与量 (mg/kg/日)	動物 番号	カリウム	カリウム	カリウム	カリウム
0	1001	4.88	4.57	4.85	4.96
	1002	4.77	4.75	4.81	4.72
	1003	4.63	4.69	4.85	4.95
	1004	4.86	4.59	4.31	4.79
	平均	4.79	4.65	4.71	4.86
0.15	1101	4.86	4.57	4.65	4.69
	1102	4.73	4.63	4.54	4.95
	1103	5.08	4.50	4.69	4.54
	1104	4.76	4.29	4.42	4.61
	平均	4.86	4.50	4.58	4.70
0.3	1201	4.43	4.17	4.25	4.38
	1202	4.64	4.52	4.58	4.59
	1203	4.95	4.50	4.57	4.68
	1204	5.14	4.31	4.39	4.28
	平均	4.79	4.38	4.45	↓4.48
10	1301	5.06	4.12	4.06	4.58
	1302	4.62	3.92	4.28	4.36
	1303	4.51	4.47	4.24	4.50
	1304	4.86	4.17	4.68	4.45
	平均	4.76	↓4.17	4.32	↓4.47
背景データ	最小値	4.28	4.20	4.22	4.08
	最大値	5.48	5.76	5.48	5.15
	平均	4.80	4.73	4.71	4.61
	SD	0.28	0.36	0.35	0.27
	n	42	38	27	22

Dunnnett 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。

尿検査；投与前、投与 13、26 及び 52 週にすべての動物より新鮮尿（放尿後 3 時間以内）及び 24 時間尿を採取し、採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、色調、尿浸透圧、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン

ナトリウム、カリウム、塩素（いずれも濃度、総排泄量）

沈渣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた値を表 3 に示す。

表 3. 尿検査

性別		雄			雌		
検査項目	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
尿量	投与前	(172)	(151)	(148)	(78)	(70)	(71)
	13 週	(211)	(159)	(168)	(149)	(272)	↑395
	26 週	(158)	(158)	(173)	(141)	(221)	(241)
	52 週	(63)	(66)	(84)	(95)	(169)	(155)
ナトリウム濃度	投与前	(75)					
	13 週	↓48					
カリウム濃度	投与前	(57)					
	13 週	↓48					
塩素濃度	投与前	(62)					
	13 週	↓51					
ナトリウム 総排泄量	投与前						(90)
	13 週						↑193
カリウム 総排泄量	投与前					(94)	(104)
	13 週					↑211	↑231
塩素 総排泄量	投与前					(100)	(97)
	13 週					↑240	↑252

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。

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05, ↑↓ : p ≤ 0.01、() 内の値は参考値として表示した。

空欄は対照群と有意差がないことを示す。

投与 13 週に、雌の 0.3 及び 10 mg/kg/日投与群でカリウム及び塩素総排泄量（それぞれの濃度に尿量を掛けて求めた計算値）に、10 mg/kg/日投与群で尿量及びナトリウム総排泄量に、対照群と比較し統計学的に有意な高値が認められたが、それぞれの尿中の濃度には異常は認められなかった。

雄の 0.15mg/kg/日投与群で投与 13 週に尿中電解質（ナトリウム、カリウム及び塩素）濃度が対照群と比較し有意な低値を示したが、いずれも総排出量には変化が認められなかった。

その他の検査項目、定性検査項目及び尿沈渣でも検体投与による影響は認められなかった。

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

アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性検査；投与前1週、投与 13、26 及び 52 週にすべての動物を対象として赤血球及び血漿 AChE 活性を測定した。また、投与 52 週の剖検時に脳試料 (小脳の左半分) を採取し、脳 AChE 活性を測定した。なお、測定毎に標準液を調製 (1 バイアル全量を蒸留水で調製 (以下、従来法) して検量線を作成したが、その度に係数が大きく変動したため原因を検討した結果、標準液の調製に用いた標準物質の活性がバイアル間で大きく異なることなることが判明した。そこで、投与 52 週には、従来法で検量線を作成するとともに、標準液の調整法を改良 (標準物質 1mg を秤量し、0.05 M トリス - 塩化ナトリウム緩衝液で調製 (以下、改良法)) して検量線を作成し、投与前1週、投与 13 及び 26 週についても改良法による検量線を用いて AChE 活性を求め直した (以下、改良法による測定値)。

対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

表 4. AChE 検査

性別		雄			雌		
試料	投与量 (mg/kg/日)	0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
血漿	投与前	(103)	(93)	(118)	(104)	(99)	(96)
	13 週	↓64	↓46	↓30		↓ 52	↓26
	26 週	↓64	↓44	↓26	(79)	↓ 59	↓26
	52 週	↓63	↓40	↓22	↓ 68	↓ 63	↓27
赤血球	投与前	(102)	(100)	(100)	(83)	(75)	(93)
	13 週			↓27		(70)	↓32
	26 週			↓ 39	(75)	↓ 64	↓36
	52 週			↓ 54		(75)	↓48
脳	52 週						

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

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05、↑↓ : p ≤ 0.01、() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示

血漿 AChE 活性は、すべての投与群の雄、及び 0.3 及び 10 mg/kg/日投与群の雌では各検査実施週を通じて、雌の 0.15 mg/kg/日投与群では投与 52 週に、対照群と比較して有意な低値が認められた。[申請者注：

]

また、10 mg/kg/日投与群雌雄では検査実施週を通じ、赤血球 AChE 活性の有意な低値が認められ、検体投与の影響と考えられた。一方、0.3 mg/kg/日投与群雌では投与 26 週に赤血球 AChE 活性の有意な低値が認められたが、一過性的変化であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

投与 52 週の脳 AChE 活性では、対照群と比較して 20%を超え、かつ統計学的に有意な阻害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。

眼科学的検査；投与前2週、投与26及び52週に、すべての動物を対象に両眼を検査した。

投与前、投与26及び52週の検査において、角膜の混濁、水晶体の顆粒状混濁、硝子体混濁が観察されたが、イヌでしばしばみられる自然発生性の所見であり、投与開始前と各投与週を比較しても、明らかな増減を示さなかったことから雌雄ともに検体投与による影響はないと判断された。

臓器重量；投与終了時にすべての動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓（胆嚢を含む）、膵臓、腎臓、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、下顎腺（舌下腺を含む）、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、前立腺、下垂体、胸腺

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

表5. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		0.15	0.3	10	0.15	0.3	10
肝臓	重量						↑131

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群の値を100とした場合の数値を示した。

空欄は対照群と有意差がないことを示す。

雌の10mg/kg/日群で肝臓重量が統計学的に有意な高値を示したが、対体重比では有意差が認められなかったこと、及び雄では同様の傾向が認められなかったことから偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時にすべての生存動物について剖検を行った。

認められた主要な肉眼的病理所見を表6に示す。

表6. 主要な肉眼的病理検査所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.15	0.3	10	0	0.15	0.3	10
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脾臓	結節	0	0	0	0	0	0	0	1
		白色斑	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	結節	0	0	0	1	0	0	0	0
		白色斑	0	0	0	0	0	2	0	0
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	0	0	1	0	1	3	0	0	

— : 該当せず。 Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ : p≤0.05 (申請者実施)

雌雄各臓器で、白色斑、結節あるいは嚢胞等が散見されたが、用量依存性がなく偶発的な

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。

所見と考えられた。

病理組織学的検査；すべての動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し検査した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（小脳の左半分を除く）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球及び視神経、胆嚢、心臓、空腸、回腸、腎臓、肝臓、肺（気管支を含む）、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺（雌のみ）、皮膚（右下腹部）、坐骨神経、卵巣、卵管、睪臓、下垂体、前立腺、直腸、下顎腺（舌下腺を含む）、耳下腺、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄（腰部）、骨髄（大腿骨、胸骨）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣

認められた主要な病理組織学的所見を表7に示す。

表7. 主要な病理組織学的検査所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	0.15	0.3	10	0	0.15	0.3	10
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	心臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		動脈炎	1	0	1	1	0	0	0	1
	脾臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	2	0	1	0	↑4
		結節性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	睪臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		炎症	1	1	0	1	0	2	0	0
	腎臓	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		硝子円柱	0	0	0	2	0	0	1	0
		再生尿細管	2	1	1	1	0	0	0	0
	卵巣	(検査組織数)	—	—	—	—	(4)	(4)	(4)	(4)
		嚢胞	—	—	—	—	1	0	0	2
	下垂体	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		嚢胞	1	0	1	3	4	3	↓0	2
	甲状腺	(検査組織数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		混合型C-細胞	0	1	0	1	2	0	0	1
		甲状腺炎	1	1	0	1	1	0	0	1

—：該当せず。 Fisher 直接確率検定 ↑ ↓：p<0.05

雌雄とも 10 mg/kg/日投与群の脾臓でヘモジデリン沈着の増加（雄：2例、雌：4例）が認められたが、ごく軽微であり、この変化に関連する血液学的、血液生化学的、及び病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと考えられ

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。その他にも各臓器に所見が散見されたが、単発的あるいは用量依存性がないため検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた強制経口投与による1年間反復毒性試験における影響として、10 mg/kg/日投与群で雌雄における赤血球 AChE 活性阻害が認められ、同投与群の雌で ALP 活性の高値が認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は雌雄いずれも 0.3 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。

3) イヌを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-28)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

供試動物： ビーグル犬、開始時20～31週齢、開始時体重；5.9～8.4kg、一群雌雄各4匹

投与期間： 2年間（1975年末～1977年末）

投与方法： 検体を0、0.3、1.0、75及び225ppm（投与1～54週）あるいは300ppm（投与55～104週）の濃度で飼料に混入し、2年間（104週間）にわたって随時摂食させた。当初、最高用量は225ppmであったが、検体投与による影響が認められなかったため、投与55週から300ppmに用量を増加した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に検体投与に関連する明らかな変化は認められなかった。試験期間中に、全投与群の多くの動物で、下痢、餌及び/あるいは粘液の嘔吐、流涎、血便、癲癇様発作等が認められたが、同様の所見が対照群でも認められており、検体投与の影響とは考えられなかった。また、最高用量群において、投与55週に用量を225ppmから300ppmに増加した際にも、後述のようにChEの阻害作用は認められたものの、特徴的な毒性症状は認められなかった。

すべての動物が投与期間終了時まで生存した。

なお、投与2年目に入って、75ppm投与群の1匹（動物番号：E217）の健康状態が悪化し、苛立ち、毛繕いの欠如、餌の嘔吐、血便及び多量の粘液排出が認められたが、単発であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

身体的検査；投与開始前に1回、投与開始後は3ヵ月ごとにすべての動物を対象として、反射（角膜反射、瞳孔反射、膝蓋腱反射、屈筋反射及び伸筋反射）、体温（直腸温）及び脈拍を測定した。

反射、体温及び脈拍に検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化；投与開始時及び投与期間中は投与52週までは週1回、その後は投与104週まで2週間に1回、全動物の体重を測定した。

体重及び体重増加量に検体投与に関連のある変化は認められなかった。試験期間中の体重増加量は、平均で約4kgであったが、雌〔対照群1匹、0.3ppm投与群2匹、75ppm

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。

投与群 2 匹、225/300 ppm 投与群 2 匹に約 6 kg] に平均を超える体重増加量を示す動物が認められ、雄 [対照群 1 匹、75 ppm 投与群 1 匹、225/300 ppm 投与群 1 匹に約 1~2 kg] に下回る動物が認められた。これらの動物が対照群を含む各群で認められ、用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。特に体重増加量が低かった 75 ppm 投与群の E217 (0.9 kg) は 1 年目は他の動物と大差なかったが、2 年目に入って体重が減少し、上記のような一般状態の異常を示した。

摂餌量；全動物の摂餌量を投与開始時から投与 52 週までは週 1 回、その後は投与 104 週まで 2 週間に 1 回測定した。

投与期間を通して摂餌量に検体投与に関連する変化は認められなかった。与えられた餌を食べ残す動物が、特に雌においてしばしば認められた [対照群 2 匹、1.0 ppm 投与群 3 匹、75 ppm 投与群 1 匹、225/300 ppm 投与群 2 匹] が、対照群を含む各群で認められ、用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与濃度 (ppm)		0.3	1	75	225/300*
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.010	0.037	2.60	9.03
	雌	0.010	0.034	2.39	8.53

*：投与 1~54 週は 225 ppm、55~104 週は 300 ppm

申請者注：報告書中の検体摂取量 (mg/動物/週) 及び週あたりの平均体重をもとに申請者が計算した。

血液学的検査；投与前開始前に 1 回、投与 14、27、40、53、66、79、92 及び 104 週にすべての動物を対象として、頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球数、白血球数、白血球分画、網赤血球数、血小板数、赤血球沈降速度、トロンボプラスチン時間
225/300 ppm 投与群において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数が投与期間を通じて軽度低下したが、対照群と比較して有意差は認められなかったため、検体投与の影響と判断しなかった。その他の項目にも検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿 (電解質のみは血清を使用) を用いて以下の項目の測定を行った。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酢酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチニン、糖、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、総タンパク質、ビリルビン、コレステロール、尿素、プロムスルファレイン (BSP) 検査、フェノールスルホンフタレイン (PSP) 検査
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

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。

血液生化学検査

性別	雄				雌				雄+雌			
	0.3	1	75	225 /300	0.3	1	75	225 /300	0.3	1	75	225 /300
ALP	53 週			(147)				(163)				↑154
	66 週			(184)				(183)				↑184
	79 週			(224)				(233)				↑228
	92 週			(173)				(206)				↑189
	104 週			(167)				(184)				↑176

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の数値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

Wilcoxon 検定 ↑↑ : P<0.01

投与後半に 225/300 ppm 投与群の ALP 活性が対照群と比較し有意に上昇した。これは、他の肝臓毒性を反映する測定項目 (GOT、GPT、AST、BSP、肉眼的病理検査、肝重量及び病理組織学的検査) で肝臓に毒性影響を示唆する変化が認められなかったため、検体による肝臓への強いストレスに対する適応反応によるものと考えられた。その他の測定項目には検体投与に関連のある変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性 ;

投与開始前に 1 回、投与 2、4、7、10、16、27、40、42、59 (対照群と 225/300ppm 投与群のみ)、66、79、92 及び 104 週にすべての動物を対象として赤血球及び血漿 ChE 活性を測定した。又、投与 104 週の剖検時に脳 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目あるいは統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

血漿 ChE 活性

性別	雄				雌			
	0.3	1.0	75	225 /300	0.3	1.0	75	225 /300
0 週								
2 週			(42)	↓29			↓44	↓35
4 週		↓74	↓34	↓27		↓77	↓39	↓31
7 週		↓64	↓29	↓20		↓73	↓33	↓22
10 週		↓63	↓34	↓25		↓71	↓39	↓29
16 週		↓67	↓33	↓27		↓73	↓37	↓32
27 週		↓62	↓30	↓22	(74)	(58)	↓26	↓21
40 週		(65)	↓35	↓28		↓69	↓34	↓32
52 週		↓61	↓33	↓25		↓69	↓35	↓29
59 週				↓25				↓28
66 週		↓63	↓32	↓24			↓35	↓29
79 週		↓71	↓32	↓27		(76)	↓43	↓27
92 週		(65)	↓30	↓22	(80)	(69)	↓31	↓28
104 週		↓68	↓34	↓27		(66)	↓31	↓25

Dunnett の多重比較法 [申請者が実施] ↑↓: P≤0.05、↑↑↓: P≤0.01 - : 検査せず
 表中の数値は変動の目安として対照群の ChE 活性値を 100 とした場合の割合を申請者が算出した。
 () 内の数値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

赤血球 ChE 活性

性別	雄				雌			
	0.3	1.0	75	225 /300	0.3	1.0	75	225 /300
0 週								
2 週								
4 週								
7 週				↓76				↓77
10 週				↓77				↓79
16 週				↓69			↓76	↓71
27 週				↓75			↓80	↓79
40 週				↓73			↓73	↓68
52 週				↓76				↓78
59 週				↓72				↓78
66 週				↓73				↓76
79 週			↓83	↓63				(80)
92 週				↓72				↓76
104 週				↓79			↓84	↓79

Dunnett の多重比較法 [申請者が実施] ↑↓: P≤0.05、↑↑↓: P≤0.01 - : 検査せず
 表中の数値は変動の目安として対照群の ChE 活性値を 100 とした場合の割合を申請者が算出した。
 () 内の数値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

血漿 ChE 活性は、1.0 ppm 以上の投与群雌雄で対照群に比較して 20%以上の有意な低下が認められた。1.0 ppm 投与群雌雄では投与 4 週目より 20%以上の低下が認められ、30~40%の低下で推移した。75 ppm 投与群雌雄では投与 2 週目より低下して、対照群に比較してほぼ 70%の低下で推移した。225/300 ppm 投与群雌雄においても投与 2 週目より顕著な低下が認められ、対照群に比較して 70~80%の低下で推移した。〔申請者注：

〕

赤血球 ChE 活性は、75 ppm 投与群雌雄で軽度の低下が、225/300 ppm 投与群雌雄で顕著な低下が認められた。75 ppm 投与群で対照群に比較して 20%以上の阻害が認められたのは、雌において 16 週の 24%と 40 週の 27%のみで、投与後半ではいずれも 20%以下の阻害であった〔申請者注：

〕。225/300 ppm 投与群では雌雄とも投与 7 週目より 20%以上の阻害が認められ、ほぼ 20~30%の阻害で推移した。なお、225/300 ppm 投与群では投与 55 週以降に 225 ppm から 300 ppm に投与量を上げたが、血漿及び赤血球 ChE ともに阻害の程度が増強することはなかった。又、いずれの投与群においても投与の継続によって阻害の程度が増強することはなかった。脳 ChE 活性に阻害は認められなかった。

尿検査；投与前に 1 回、投与 14、28、41、52、66、79、91 及び 104 週目に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、タンパク、グルコース、血液、ビリルビン、ケトン体、沈渣 検体投与に関連した変化は認められなかった。雄 1 匹を含む全 5 匹 [0.3 ppm 投与群 1 匹、1.0 ppm 投与群 1 匹 (雄)、75 ppm 投与群 2 匹、225/300 ppm 投与群 1 匹] でヘモグロビン検査が陽性であった。最終検査終了後、動物を直ちに解剖し、膀胱から尿を採取して再検査を行ったところ、血尿は認められなかった。剖検の結果、雌動物に関しては発情期との関連で尿中に血液が検出されたことが明らかになった。雄の 1 匹に関しては不慮の損傷によると考えられた。

眼科学的検査；投与開始前に 1 回、投与開始後は 3 ヶ月ごとにすべての動物を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。一時的に散在性の結膜炎や角膜表面の点状混濁が少数の動物に認められた [対照群 3 匹、0.3 ppm 投与群 3 匹、1.0 ppm 投与群 5 匹、75 ppm 投与群 4 匹、225/300 ppm 投与群 1 匹]。これらは自然発生性であり、治療により 1 週間足らずで回復した。また、69 週の第 5 回検査で、75 ppm 投与群の雄 1 匹 (E367) に右眼のレンズ全体の混濁が確認された。右目のみに限られ、発生に用量相関性がないことから不慮の障害と考えられた。

臓器重量；投与終了時にすべての生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、前立腺、卵巣、甲状腺、副腎、膵臓、脳

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。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0.3	1.0	75	225/300	0.3	1.0	75	225/300
脾臓	重量							↑208	

Wilcoxon 検定 ↑↓: P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群の値を 100 とした場合の割合を申請者が算出した。

75 ppm 投与群雌の脾臓の絶対重量が統計学的に有意に増加したが、これはこの群の脾臓に充血が認められたため、用量に相関した変化ではないことから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；投与終了時にすべての生存動物について剖検を行った。

認められた主な肉眼的病理所見を次表に示す。

肉眼的病理検査所見

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.3	1.0	75	225/300	0	0.3	1.0	75	225/300
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		著変なし	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全身	低栄養	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	小指指節骨大	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	腸間膜	腫大・小指指節骨大	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼球	水晶体混濁	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝	横隔膜面	黄色斑 (針頭大)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	気腫 (区域)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃・腸管	限局性粘膜赤色化	各群数例ずつ									
	肺・腎臓	寄生虫寄生	各群数例ずつ									

[申請者注] —：原報告書に正確な例数の記載がないため不明。

認められた変化はいずれも散発的であり、検体投与によるものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；すべての動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し検鏡した。

心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、下垂体、甲状腺、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣、子宮、耳下腺、膵臓、胸腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、胆嚢、膀胱、脳、眼球、視神経、坐骨神経、大動脈、骨格筋 (大腿四頭筋)、骨 (大腿骨)、及び骨髓 (胸骨)

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。

認められた主な病理組織学的検査所見を「表：病理組織学的検査所見」に示す。

225/300 ppm 投与群の雄で肝臓に鉄色素の沈着が全例に認められ、対照群よりも発生頻度が増加したが、雌動物では対照群と同等の発生頻度であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。その他に認められた変化もいずれも散発的であり、検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性試験における影響として、1.0 ppm 以上の投与群雌雄における血漿 ChE 活性阻害、75 ppm 以上の投与群雌雄に赤血球 ChE 活性阻害及び 225/300 ppm 投与群雌雄で ALP 上昇が認められたことから、無毒性量は 0.3 ppm (雌雄：0.010 mg/kg/日) であると考えられた。

[申請者注]

これらの試験結果の NOEL 及び LOAEL の関係を次頁の図に示す。

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：病理組織学的検査所見

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.3	1.0	75	225/ 300	0	0.3	1.0	75	225/ 300
最終屠殺	臓器	剖検動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	心臓	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	0	1	—	—	—	0
	肺	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	1	1#	—	—	—	1
		死後自己融解	0	—	—	0	1	0	—	—	—	0
	肝臓	所見/検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		鉄色素沈着 (ターンブルブルー陽性物質)	1	0	0	2	4	3	0	1	2	3
		脂肪化 (Oil-Red-O陽性物質)	3	0	0	0	4	3	0	0	0	4
		細胞/炎症性細胞浸潤	2	0	1	2	4	2	0	1	2	3
		血液充満増加	0	0	0	1	0	1	0	0	3	0
		壊死巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		鉄色素沈着 (ターンブルブルー陽性物質)	1	0	1	1	2	2	0	0	0	4
		髓外造血	1	0	0	2	2	1	0	2	2	3
		血液充満増加	1	0	1	0	1	0	0	2	4	1
		脂肪化 (Oil-Red-O陽性物質)	1#	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		尿細管拡張, 好塩基化	2	—	—	0	0	0	—	—	—	0
		尿細管内 PAS 陽性円柱	1	—	—	0	1	3	—	—	—	1

() : 組織検査動物数、# : 追加切片調査結果、統計学的検定は実施せず。

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。

表：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.3	1.0	75	225/300	0	0.3	1.0	75	225/300
最終屠殺	臓器	剖検動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎臓	細胞/炎症性細胞浸潤	3	—	—	1	3	3	—	—	—	1
		糸球体変性	1	—	—	0	0	0	—	—	—	0
		尿細管上皮内顆粒状色素沈着	0	—	—	0	1	1	—	—	—	0
		寄生虫性病変	0	—	—	0	0	0	—	—	—	1
		死後自己融解	0	—	—	1	0	0	—	—	—	0
	副腎	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	1	0	—	—	—	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		嚢胞変性	1	—	—	0	0	2	—	—	—	0
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	2	3	—	—	—	2
	下垂体	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		嚢胞変性	0	—	—	0	0	1	—	—	—	1
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	0	1	—	—	—	0
	精巣上体	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
		嚢胞変性	1	—	—	0	2	—	—	—	—	—
		細胞/炎症性細胞浸潤	2	—	—	0	4	—	—	—	—	—
	前立腺	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
		細胞/炎症性細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
嚢胞変性		—	—	—	—	—	1	—	—	—	2	
子宮	所見/検査動物数	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	0	—	—	—	1	

() : 組織検査動物数、# : 追加切片調査結果、統計学的検定は実施せず。

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。

表：病理組織学的検査所見（続き）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	0.3	1.0	75	225/300	0	0.3	1.0	75	225/300
最終屠殺	臓器	剖検動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	子宮	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症細胞浸潤	-	-	-	-	-	0	-	-	-	1
	脾臓	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症細胞浸潤	0	-	-	0	1	0	-	-	-	0
		萎縮	0	-	-	0	0	0	-	-	-	0
	胸腺	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		萎縮	2	-	-	1	1	2	-	-	-	1
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		寄生虫性病変	1	-	-	0	3	0	-	-	-	0
		赤血球食食	1	-	-	0	0	2	-	-	-	2
		形質細胞過形成	0	-	-	1	0	0	-	-	-	0
	食道	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		細胞/炎症細胞浸潤	0	-	-	0	0	2	-	-	-	0
	胃	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
		寄生虫性病変	1	-	-	0	0	0	-	-	-	0
		嚢胞変性	0	-	-	0	2	0	-	-	-	0
	腸	所見/検査動物数	(4)	(0)	(1)	(2)	(4)	(4)	(1)	(1)	(2)	(4)
		寄生虫性病変	1	-	0	0	1	0	0	0	0	0
		血液充満増加	0	-	0	0	0	1	0	1	1	0
		嚢胞変性	0	-	0	1	0	0	0	0	0	2
	耳下腺	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(3)	(0)	(0)	(0)	(4)
		萎縮	1	-	-	0	0	1	-	-	-	1
		細胞/炎症細胞浸潤	2	-	-	0	3	2	-	-	-	3
		検査せず	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	胆嚢	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)
胆嚢壁の単一性濾胞		1	-	-	-	2	2	-	-	-	1	
嚢胞変性		1	-	-	-	0	1	-	-	-	0	
死後自己融解		0	-	-	-	0	0	-	-	-	1	
脳	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(1)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	
	細胞/炎症細胞浸潤	0	-	-	0	0	1	-	-	-	0	

() : 組織検査動物数、# : 追加切片調査結果、統計学的検定は実施せず。

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。

4) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 No.T-29)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：

供試動物： Bor：WISW系（Wistar系）ラット、発がん性群：一群雌雄各50匹、衛星群：一群雌雄各10匹、開始時体重；雄118～121g、雌103～105g、開始時約6週齢
投与後12ヵ月時に衛星群の雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間： 発がん性群：24ヵ月（1987年5月6日～1989年5月11日）、
衛星群：12ヵ月（1987年5月6日～1988年5月6日）

投与方法： 検体を0、5、50及び500ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月又は24ヵ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回（週末、祝日は1回）観察した。詳細な身体検査を週1回行い、体表の腫瘤を触診した。

立毛、脱毛、削瘦、血涙等の症状が対照群を含む全群に認められたが、いずれも軽度な変化あるいは用量との相関が認められない変化であったため、検体投与による影響とは考えなかった。

触知可能な組織塊の発現が500ppm投与群の雌雄で上昇した（対照群；雄2例／雌16例、500ppm投与群；雄11例／雌19例）。この所見は雄では主に鼠蹊部及び背部で認められ、雌では腋窩領域で認められた。又、この所見は雌雄ともに数週のみで認められ、雄で11例中3例が、雌で19例中8例が腫瘍に関連した変化であったことから、

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

対照群と大差なく、検体投与に関連する影響とは考えられなかった。

投与後 6、12、18 及び 24 ヶ月における死亡率 (%) を次表に示す。

検体投与による死亡率の有意な増加は認められなかった。

死亡率 (%)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
6 ヶ月	供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	死亡率	0	0	0	0	0	0	0	0
12 ヶ月	供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	死亡率	0	0	2	0	2	0	2	0
18 ヶ月	供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	死亡率	6	6	12	2	14	4	14	12
24 ヶ月	供試動物数	50	50	50	50	50	50	49*	50
	死亡率	16	14	18	18	38	12	37	34

*1 匹 (動物番号 330) が脱走したため 49 匹。Breslow の検定で有意差なし

体重変化 ; 投与開始前に 1 回、その後は 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差を認めた体重変化を次表に示す。

体重変化

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
測定週	2			↓97			
	3	↓97		↓96			↓97
	5			↓98			↓97
	6						↓97
	7	↓98		↓96			
	8	↓98		↓96			
	9	↓98		↓96			
	10			↓96			
	11			↓95			
	12			↓96			
	13			↓96			
	14			↓97			
	15			↓97			
	16			↓97			
	17			↓97			
	24			↓98			
	25			↓98			
	28			↓97			
29			↓98				
35			↓96				
36			↓97				
37			↓97				

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

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。

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。

体重変化 (続き)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
測定週	37			↓97			
	38			↓97			
	45						↑103
	48						↑103
	51						↑103

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$ 、↑↓: $p \leq 0.01$
 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。

検体投与による影響は認められなかった。

[申請者注]

摂餌量；全動物の摂餌量を 4 週間に 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差を認めた摂餌量変化を次表に示す。

摂餌量 (g/動物/日)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
測定週	1	↑109	↑109	↑116			↑105
	13				↑110		↑109
	17				↑111		
	29	↓98	↓98				↑110
	33	↑105	↑105	↑106			
	37			↑104			
	45	↑103	↑104				
	49						↑104
	53					↑109	↑105
	57				↑109	↑116	↑117
	61						↑108
	65	↑116	↑111	↑113			↑106
	69				↑105		↑107
	73						↑106
	77						↑105
	81						↑109
	85		↓95	↓94			
	89	↑103					↑110
	93			↑108		↑109	↑122
101						↑107	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$ 、↑↓: $p \leq 0.01$
 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。

検体投与による影響は認められなかった。

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

[申請者注]

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

検体摂取量

投与量 (ppm)		5	50	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.27	2.67	27.20
	雌	0.36	3.68	37.62

飲水量；週1回、飲水量を測定した。

検体投与の影響による有意な増減は認められなかった。

血液学的検査；投与開始後3、6、12、18及び24ヵ月目に、各群雌雄各10匹の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。

白血球分画、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数、トロンボプラスチン時間 (TPT)

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
白血球数	3ヵ月	↓86					
	6ヵ月						
	12ヵ月		↓80	↓72	↓81	↓83	
赤血球数	3ヵ月			↓95			↓93
	6ヵ月			(98)	↓95		↓92
	12ヵ月			(98)			↓91
	18ヵ月			(95)			↓91
	24ヵ月			↓94			↓92
ヘモグロビン量	3ヵ月						↓94
	6ヵ月						↓94
	12ヵ月			↓94			↓95
	18ヵ月			↓92			↓93
	24ヵ月			↓89			↓91

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓↓ : $p \leq 0.01$
 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。
 () 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

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

血液学的検査結果（続き）

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
ヘマトクリット 値	3 ヲ月	↓ 96		↓ 94			
	6 ヲ月						↓ 92
	12 ヲ月			↓ 90			↓ 97
	18 ヲ月			↓ 91			↓ 93
	24 ヲ月			↓ 89			
MCV	3 ヲ月				↑ 104		↑ 105
	6 ヲ月				↑ 107		
	12 ヲ月			↓ 91			↑ 107
	18 ヲ月			↓ 96			
	24 ヲ月		↓ 93	↓ 95			
MCH	3 ヲ月						
	6 ヲ月				↑ 106		
	12 ヲ月		↓ 93	↓ 95			
MCHC	3 ヲ月	↑ 103		↑ 103	↓ 98	↓ 98	↓ 96
	18 ヲ月			↑ 102		↑ 102	
血小板数	18 ヲ月	↑ 121	↑ 120	↑ 122			
TPT	24 ヲ月						↓ 91
多形核顆粒球比	6 ヲ月				↑ 171		↑ 185
	12 ヲ月		↑ 165	↑ 146		↑ 183	↑ 235
	18 ヲ月						↑ 151
リンパ球比	6 ヲ月				↓ 93		↓ 89
	12 ヲ月		↓ 90			↓ 86	↓ 75
	18 ヲ月						↓ 88
単球比	3 ヲ月						↓ 78
	6 ヲ月					↑ 183	↑ 200

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$

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。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

500 ppm 投与群雌の赤血球数は全ての測定時期において有意に減少した。500 ppm 投与群雄の赤血球数は対照群に比較して、絶えずより低い値を示し、3 及び 24 ヲ月後は統計学的に有意であった。又、500 ppm 投与群の雌雄のヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度に低下が認められた。全検体投与群の雌もしくは雄で MCV、MCH 及び MCHC に対照群と比較して有意な差が散見されたが、対照群との差はごく小さく、又すべての値が生理学的変動の範囲内にあったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。 [申請者注：以下申請者注参照]

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

[申請者注]

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

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用いて、次の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、無機リン、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、ビリルビン、コレステロール、総タンパク、尿素、クレアチニン、グルコース（尾静脈から採取し、除タンパクした全血を使用）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
ALP	6 カ月			↓ 84			↓ 82
	12 カ月			↓ 83			↓ 79
AST	6 カ月				↓ 85	↓ 81	↓ 84
	18 カ月			↓ 55			
ビリルビン	12 カ月			↓ 81			
	18 カ月				↑ 124		↑ 119
	24 カ月				↑ 112		
総コレステロール	12 カ月						↑ 129
	18 カ月						↑ 128
	24 カ月						↑ 133
総タンパク	3 カ月					↓ 96	
	12 カ月						↑ 106
	18 カ月				↑ 112		↑ 115
尿素	6 カ月			↑ 121			
	18 カ月	↓ 87	↓ 86				
	24 カ月	↓ 84					
クレアチニン	3 カ月	↓ 90		↓ 88		↓ 81	↓ 76
	12 カ月					↓ 91	↓ 91
	18 カ月				↓ 80	↓ 80	↓ 80
グルコース	3 カ月	↓ 95		↓ 94			
	6 カ月						↑ 115
	12 カ月						↑ 113
ナトリウム	3 カ月		↑ 101			↑ 101	
	18 カ月		↓ 99				
	24 カ月	↓ 99					
カリウム	3 カ月			↑ 111			
	6 カ月	↓ 94					

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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

血液生化学検査結果（続き）

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
カルシウム	6 ヶ月		↓97			↓97	
	18 ヶ月	↓97	↓96			↓96	
	24 ヶ月		↓97				↑103
塩素	3 ヶ月	↑102	↑103	↑102		↑102	↑102
	12 ヶ月				↑102	↑103	↑102
無機リン	6 ヶ月		↓86	↓90		↓79	
	12 ヶ月	↓89					
	18 ヶ月	↓85	↓87	↓81	↓74	↓74	
	24 ヶ月					↓82	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

全投与期間を通じて全投与群の雌雄に ALP、AST、グルコース、クレアチニン、尿素あるいは総ビリルビン濃度の有意な変化が散見された。これらの変化は、用量相関性がなく、背景対照データ [平均値±2SD] 範囲内の変化であったことから、偶発的な変化と考えられた。[申請者注:

]

500 ppm 投与群雌で投与 12 ヶ月以降、血中コレステロール濃度が統計学的に有意に上昇した。又、同群雌で投与 6 ヶ月以降、血漿中タンパク濃度上昇傾向（12 及び 18 ヶ月後は有意）が認められた。これらの変化は、対照群と比較して差が小さいこと及び平均値及び個別別値のほとんどすべてが生理学的変動の範囲内に入っていたことから、毒性学的に意義はないものと考えられた。

全投与期間を通じて全投与群の雌雄に有意な血中電解質の変化が散見されたが、用量との相関性がないか、あるいは背景データの変動範囲内にあり、毒性学的に有意な変化ではないと考えられた。

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

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

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

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；血液生化学検査で使用した血液及びそこから得られた血漿を用いて、血漿及び赤血球 ChE 活性を測定した。又、最終剖検時（投与 24 ヶ月目）に各群雌雄 10 匹の脳組織を採取して脳 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

血漿 ChE 活性

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	5	50	500	5	50	500
3 ヶ月			↓ 67	↓ 27		↓ 37	↓ 8
6 ヶ月			↓ 60	↓ 27		↓ 35	↓ 7
12 ヶ月			↓ 53	↓ 20		↓ 32	↓ 6
18 ヶ月	(73)		↓ 39	↓ 13		↓ 36	↓ 6
24 ヶ月			↓ 51	↓ 15		↓ 33	↓ 6

Mann & Whitney の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$

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を。

() 内の値は統計学的な有意差はないが、参考値として表示。

赤血球 ChE 活性

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	5	50	500	5	50	500
3 ヶ月			↓ 88	↓ 77		↓ 81	↓ 72
6 ヶ月			↓ 82	↓ 76		↓ 76	↓ 61
12 ヶ月			↓ 83	↓ 73		↓ 72	↓ 64
18 ヶ月			↓ 81	↓ 76		↓ 82	↓ 73
24 ヶ月			↓ 79	↓ 67		↓ 76	↓ 64

Mann & Whitney の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$

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を。

脳 ChE 活性

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	5	50	500	5	50	500
24 ヶ月				↓ 59			↓ 35

Mann & Whitney の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$

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を。

血漿 ChE 活性は、5 ppm 投与群では投与 18 ヶ月目の雄のみで低下 (27%) が認められ、50 ppm 以上の投与群雌雄では投与 3 ヶ月目以降、投与期間を通じて顕著な ChE 活性阻害が認められた。

血球 ChE 活性では 50 ppm 以上の投与群雌雄で投与期間を通じ、有意な阻害が認められた。

脳 ChE 活性では、500 ppm 投与群雌雄のみに有意な阻害が認められた。

[申請者注:

]

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

尿検査；投与開始後 3、6、12、18 及び 24 ヶ月目に、各群雌雄各 10 匹から絶食条件下で一晩採取した尿について次の項目を検査した。

血液、グルコース、ビリルビン、ケトン体、pH、タンパク質（定性及び定量）、ウロビリノーゲン、沈渣、比重、尿量

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
タンパク 総排泄量	3 ヶ月	↓ 76					
	6 ヶ月						
	12 ヶ月						
	18 ヶ月						
	24 ヶ月						↑ 282
比重	3 ヶ月			↑ 101			↑ 101
	6 ヶ月						↑ 102
	12 ヶ月			↑ 103			↑ 104
	18 ヶ月	↑ 105		↑ 104			↑ 103
	24 ヶ月		↑ 102			↓ 99	
尿量	3 ヶ月			↓ 59			
	6 ヶ月						
	12 ヶ月						↓ 40
	18 ヶ月	↓ 40	↓ 40	↓ 40			
	24 ヶ月						

Mann & Whitney の U 検定 ↓↑: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$

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を。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

500 ppm 投与群の雌雄で、尿比重の上昇及び尿量の有意な低下が認められたが、対照群との差が小さいこと、明らかな用量相関性が認められないこと、投与終了時の雌雄の尿比重が対照群と同等であったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。500 ppm 投与群の雌で投与終了時のタンパク総排泄量が有意に上昇（対照群平均値 2.8 mg に対して 7.9 mg）したが、背景データの範囲（ ≤ 31.7 mg；87～120 週齢 雌ラット 59 匹）内にあり、検体投与による影響とは考えられなかった。

ビリルビン、ウロビリノーゲン、グルコース、血液及び pH などの定性検査成績にはいずれの検査日においても何ら異常は認められなかった。18 ヶ月後の尿沈渣の顕微鏡検査において、茶色がかった球状の結晶成分、おそらくは尿酸アンモニウム塩が 50 ppm 投与群（4 匹）及び 500 ppm 投与群（2 匹）群の雄で検出された。この所見は雄動物のみで認められており、その他の検査日には観察されておらず、用量との相関性も明らかではなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始時に 0 及び 500 ppm 投与群から、投与終了時に各投与群から雌雄各 10 匹を無作為に選抜し検査を行った。

投与終了時に、雌雄ともに対照群を含む各投与群で水晶体及び硝子体の白濁、角膜血管新生などの加齢による自然発生的な変化が認められたが、検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与開始後 12 ヶ月目の中間屠殺動物及び投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肝臓、肺、脾臓、心臓、精巣、卵巣、腎臓及び副腎
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		5	50	500	5	50	500
12 ヶ月	体重			↑ 107				
	心臓	重量		↑ 112				
	肺	対体重比						↓ 89
	肝臓	重量						↑ 111
	腎臓	重量		↑ 111				
	精巣	対体重比	↓ 92					
24 ヶ月	肝臓	重量						↑ 107
		対体重比						↑ 109
	脾臓	重量				↑ 110		
		対体重比	↓ 94					
	腎臓	対体重比			↓ 95			
	卵巣	重量						↓ 82
対体重比							↓ 83	

Mann & Whitney の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↑: $p \leq 0.01$

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。

500 ppm 投与群雌で卵巣の重量及び対体重比が 24 ヶ月後に 83% に減少した。

心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣の重量あるいは対体重比に対照群と比較して統計学的に有意な変化が散見されたが、変化の程度が小さいこと及び用量相関性が認められなかったことから、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。

検体投与の影響と考えられる変化としては、500 ppm 投与群雌で卵巣重量及び対体重比に減少が認められた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間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。

認められた全ての肉眼的病理所見を表 1 に示す。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注：

]

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

大動脈、眼（眼瞼及び視神経を含む）、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸及び腸管下部、眼窩外涙腺、大腿骨、脳、ハーダー腺、膀胱、尿管、尿道、皮膚、心臓、精巣、下垂体、喉頭、骨髄（大腿骨及び胸骨）、頭部、肝臓、肺、リンパ節（下顎及び腸間膜）、胃、乳腺、脾臓、筋肉組織（大腿上方）、精巣上体、副腎、坐骨神経、腎臓、食道、耳、卵巣（卵管を含む）、睪臓、前立腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、精嚢、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺、胸骨、胸腺、気管、子宮、膣部、舌、ジンバル腺、その他の肉眼的病変部及び腫瘍が疑われる組織

<非腫瘍性病変>

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

投与12ヵ月時の中間屠殺動物では、腎臓に好塩基性皮質尿細管、子宮に腺腔拡張、下垂体に前葉過形成等が認められたが、いずれの変化も散発的であり、検体投与によるものとは考えられなかった。

最終屠殺動物の500ppm投与群の雌で、他の検体投与群及び対照群より多数の個体に子宮内膜腺腔拡張が認められたが、この変化は統計学的（Fisherの正確確率検定）に有意ではなかったため、検体の影響とは考えなかった。

対照群には認められなかったが検体投与群の少数例に腎臓の進行性糸球体腎症（慢性腎症）が認められた。500ppm投与群雌では、この病変の発生率は統計学的に有意であった。しかしながら、この変化は、同投与群の雌5例に認められたに過ぎず、その病変の程度も顕著ではなかったため、毒性学的に重要であるとは考えられなかった。その他に認められた変化は、用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

<腫瘍性病変>

認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

投与12ヵ月時の中間屠殺動物では、500ppm投与群の雄1例に甲状腺の傍濾胞細胞

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。

癌が認められたが、検体投与との関連性は明らかではなかった。

500 ppm 投与群の雌で対照群及び他の検体投与群に比べ、より多数の動物に下垂体腺腫が認められた（対照群 50 例中 19 例及び 500 ppm 投与群 50 例中 27 例に発現）。この増加は統計学的（Fisher の正確確率検定）に有意ではなかったが、IARC が推奨する time - to - tumor モデルを使用すると、対照群から 500 ppm 投与群までの間に統計学的に有意（ $p = 0.019$ ）な上昇傾向が認められた。しかし、500 ppm 投与群を除いて解析すると有意差はなくなり、対照群から 500 ppm 投与群までの間のこの上昇傾向は良性及び悪性の下垂体腫瘍を合わせて解析しても有意（ $p = 0.024$ ）であった。しかし、500 ppm 投与群と対照との群間比較では統計学的有意差は認められなかった（良性腫瘍で $p = 0.087$ 、悪性腫瘍で $p = 0.063$ ）。この所見の毒性学的意義は不明確である。その他に認められた変化は、用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、500 ppm 投与群雌雄で赤血球数、血中ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が低下し、500 ppm 投与群雌で投与 6 ヶ月目以降に白血球分画の変化（リンパ球比が減少し多形核顆粒球比が増加）が認められた。又、50 ppm 以上の投与群雌雄で投与 3 ヶ月目以降に顕著な血球 ChE 活性の阻害が、500 ppm 投与群雌雄で脳 ChE 活性の阻害が認められた。さらに、500 ppm 投与群雌で卵巣重量及び対体重比に減少が認められた。従って、本試験における無毒性量は 5 ppm（雄：0.27 mg/kg/日、雌：0.36 mg/kg/日）であり、又催腫瘍性はないものと判断された。

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

表 1. 肉眼的病理検査

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
12 カ 月 中 間 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
	肺	軽度の虚脱	0	1	0	0	0	1	0	0
		区域 (白色/ペー ジュ/赤色/暗赤 色/青色/ガラス 状)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	褪色	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮	結節	—	—	—	—	1	0	0	0
	皮膚	頸部の脱毛	0	0	0	0	1	0	1	0
	全身	削瘦	0	0	0	0	0	1	0	0

— : 検査せず。

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	心臓	心房肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房褪色	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	褪色	3	0	1	4	5	0	4	1
		軽度の虚脱	1	1	1	1	0	1	1	2
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		区域 (白色/ベージュ/赤色/暗赤色/青色/ガラス状)	0	0	0	2	0	1	0	1
	胸腺	肥大	0	1	0	1	0	0	0	0
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
		軟化/弾性化	0	1	0	0	0	0	0	0
		硬化	0	0	0	2	0	0	0	0
		癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	肥大	0	0	1	1	1	0	1	0
	肝臓	腫脹/肥大	0	0	2	1	0	0	1	1
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	1	0	2	1	1	0	1
		表面粗ぞう	0	0	1	1	0	0	0	0
		区域 (赤褐色/ベージュ/暗赤色/明赤色)	0	0	1	0	0	0	0	1
		小葉明瞭	0	0	1	0	0	0	0	0
		結節	0	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	肥大/腫脹	0	1	1	0	0	0	0	0
		区域 (灰色/ベージュ)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褪色	0	0	0	1	0	0	0	0
		縮小	0	0	0	0	0	0	0	1

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	脾臓	結節	0	0	0	0	1	0	0	1
	腎臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	2
		表面粗ざら	0	0	0	0	0	0	0	2
		褪色	2	1	1	0	0	0	0	0
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	1	1	0	1	1	1	0
	膀胱	拡張	1	0	0	1	0	0	0	0
		結石	1	0	0	0	0	0	0	0
		暗赤色内容物	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿管	拡張	1	0	1	0	1	1	1	0
	精巣	縮小	1	0	0	0	—	—	—	—
		嚢胞性	1	0	0	0	—	—	—	—
		弛緩	1	0	0	0	—	—	—	—
		区域 (青色/ペー ジュ)	1	0	0	0	—	—	—	—
	精囊	癒着	0	0	1	0	—	—	—	—
		肥大	0	0	0	1	—	—	—	—
		褪色	0	0	0	1	—	—	—	—
	前立腺	癒着	0	0	1	0	—	—	—	—
		肥大	0	0	0	1	—	—	—	—
		褪色	0	0	0	1	—	—	—	—
	卵巣	結節	—	—	—	—	0	0	2	0
	子宮	結節	—	—	—	—	5	1	3	0
		嚢胞/嚢胞性	—	—	—	—	0	0	1	1
		拡張	—	—	—	—	3	0	4	2
		肥厚	—	—	—	—	1	0	1	4
		液性内容物	—	—	—	—	3	0	3	1
		腫瘤	—	—	—	—	0	0	1	1
褪色		—	—	—	—	0	0	1	2	
硬化	—	—	—	—	0	0	0	1		
膣	出血	—	—	—	—	0	0	0	1	

— : 検査せず。統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	副腎	肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
		縮小	0	0	0	0	0	1	0	0
		褪色	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	肥大	2	1	1	1	3	4	5	9
		褪色	3	1	1	0	3	3	5	9
		区域(暗赤色/白色)	0	1	0	1	0	0	0	0
	唾液腺	肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	結節	1	3	2	2	6	2	7	3
		腹部/背部の脱毛	0	0	0	0	1	0	1	0
		鼻部腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	0	0	0	1	0	0	0
		痂皮形成	0	2	1	1	0	0	0	0
		疎毛	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋	褪色(顎)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肥厚(顎)	0	0	0	1	0	0	0	0
	横隔膜	結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	腺胃の区域(暗赤色/黒赤色/黒色)	0	0	0	2	1	0	0	1
		陥凹	0	0	0	0	1	0	0	0
		黄色粘膜被覆	0	0	0	0	0	0	1	0
		ガス貯留	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	赤色クリーム状内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸	脂様内容物	0	0	0	0	1	0	0	0
		赤色クリーム状内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
回腸	赤色クリーム状内容物	0	0	0	0	0	0	1	0	

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	盲腸	内容物 (かび臭)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜	結節	0	0	1	0	0	0	1	0
		癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸管	黒褐色粘液性内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
		ガス貯留	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪組織	0	1	0	0	0	0	0	0
		結節	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼球	レンズの混濁	0	0	1	0	2	1	3	2
		縮小	0	0	0	0	1	0	1	0
		眼瞼の痂皮形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		角膜の赤褐色被覆	0	0	0	1	0	0	0	0
		褪色	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		区域 (灰色)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1
		硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダ ー腺	肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
		褪色	0	0	0	1	0	0	0	0
		硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨	軟化	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
四肢	足底の腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0	
	前肢の結節	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	体腔	腹腔内の結節	0	0	0	0	0	0	1	0
		腹腔拡張	0	1	1	0	1	0	4	4
		腹水	0	1	1	0	0	0	2	1
		腹腔内の癒着	0	1	1	0	0	0	1	0
		胸水	0	0	0	0	0	0	1	0
		腹水	0	0	1	0	0	0	1	0
		硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
	頭蓋腔	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		液状	0	0	0	0	0	0	1	0
	全身/ 各臓器	褪色	0	0	0	0	0	0	2	1

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500	
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	42	43	41	41	31	44	31	33	
	肺	褪色	0	0	0	1	1	0	0	0	
		軽度の虚脱	0	1	1	2	0	0	1	0	
		区域 (白色/ベージュ/赤色/暗赤色/青色/ガラス状)	0	2	2	4	4	2	1	1	
	胸腺	肥大	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ節	肥大	0	2	0	2	0	1	0	0	
		褪色	0	2	0	1	0	1	0	0	
	肝臓	腫脹/肥大	4	2	1	1	1	0	0	2	
		嚢胞	1	0	1	1	0	1	2	3	
		褪色	0	0	0	1	0	0	1	0	
		表面粗ぞう	0	0	0	1	1	0	0	0	
		区域 (赤褐色/ベージュ/暗赤色/明赤色)	0	1	1	0	0	0	1	0	
		小葉明瞭	0	0	2	4	0	2	0	0	
	結節	結節	0	0	1	0	0	0	0	1	
		脾臓	肥大/腫脹	0	0	0	2	1	0	0	0
			区域 (灰色/ベージュ)	0	0	1	0	0	0	0	0
			結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	破綻	破綻	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脾臓	表面粗ぞう	0	0	0	0	1	0	0	0
			結節	0	0	2	2	0	0	1	0
			硬化	0	0	1	0	0	0	0	0
	癒着		0	0	1	0	0	0	0	0	
	水腫		0	0	0	0	0	0	1	0	
	腎臓	嚢胞	1	0	0	0	1	0	0	1	
		表面粗ぞう	4	1	3	0	0	1	0	1	
		褪色	0	0	0	1	1	0	0	0	
		結節	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	腎臓	腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	1	0
		変形	0	1	1	0	0	0	0	0
		陥凹	0	1	0	0	0	0	0	0
		退縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		空	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿管	拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	褪色	1	0	0	0	-	-	-	-
		水腫様	1	2	0	2	-	-	-	-
		肥大	1	2	0	1	-	-	-	-
		硬化	0	1	0	0	-	-	-	-
		縮小	2	3	3	3	-	-	-	-
		嚢胞性	1	1	2	1	-	-	-	-
		停留精巣	0	0	1	0	-	-	-	-
		結節	0	0	1	0	-	-	-	-
		弛緩	0	0	1	2	-	-	-	-
	区域 (青色/ペー ジュ)	0	0	0	1	-	-	-	-	
	精囊	縮小	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	肥大	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	結節	-	-	-	-	1	9	4	5
		嚢胞/嚢胞性	-	-	-	-	1	2	1	0
		拡張	-	-	-	-	0	1	1	0
		肥厚	-	-	-	-	1	0	0	0
		液性内容物	-	-	-	-	0	1	1	0
表面粗ぞう		-	-	-	-	1	0	0	0	
肥大		-	-	-	-	0	1	0	0	

- : 検査せず。

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	甲状腺	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		褪色	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	肥大	2	2	0	0	2	1	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0
		区域 (赤褐色/ベージュ)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	肥大	2	0	2	0	6	9	7	14
		褪色	2	0	1	0	6	10	4	15
		区域 (暗赤色/白色)	0	1	0	1	2	2	3	1
		結節	0	1	0	0	0	1	1	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	1
	唾液腺	水腫	1	3	2	1	0	0	0	0
		硬化	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	結節	0	2	1	2	5	6	3	7
		腹部/背部の脱毛	0	0	0	0	1	0	0	1
		痂皮形成	0	0	0	1	0	1	0	0
		褥創	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	肥厚	0	0	0	0	0	1	0	1
		褪色	0	0	0	0	0	1	0	0
		硬化	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨格筋	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	腺胃の区域 (暗赤色/黒赤色/黒色)	1	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	褪色	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼球	レンズの混濁	2	4	2	6	0	2	0	1
		角膜の混濁	0	0	0	1	0	0	0	0
		縮小	0	0	0	0	0	0	1	0
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終層殺	臓器	所見/検査動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	脳	髄液の増加	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	肥大	0	1	0	1	0	0	0	0
	涙腺	縮小	0	2	0	0	0	0	0	0
	体腔	腹腔内の結節	0	0	0	0	1	0	0	1
		腹腔拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		腹水	0	0	0	0	1	0	0	0

統計学的検定未実施。

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	心臓	心房肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房褪色	0	0	0	0	0	0	0	1
		心房硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	褪色	3	0	1	5	6	0	4	1
		軽度の虚脱	1	3	2	3	0	2	2	2
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		区域 (白色/ページ ユ/赤色/暗赤色 /青色/ガラス状)	0	2	2	↑6	4	4	1	2
	胸腺	肥大	0	2	0	1	0	0	0	0
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
		軟化/弾性化	0	1	0	0	0	0	0	0
		硬化	0	0	0	2	0	0	0	0
		癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
		結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	肥大	0	2	1	3	1	1	1	0
		褪色	0	2	0	1	0	1	0	0
	肝臓	腫脹/肥大	4	2	3	2	1	0	1	3
		嚢胞	1	0	1	1	1	1	2	3
		褪色	0	1	0	3	1	2	1	1
		表面粗ぞう	0	0	1	2	1	0	0	0
		区域 (赤褐色/ペー ジュ/暗赤色/明 赤色)	0	1	2	0	0	0	1	1
		小葉明瞭	0	0	3	4	0	2	0	0
		結節	0	0	1	1	0	0	0	2
	脾臓	肥大/腫脹	0	1	1	2	1	0	0	0
		区域 (灰色/ペー ジュ)	0	0	2	0	0	0	0	0

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	脾臓	結節	0	0	1	0	0	0	0	0
		褪色	0	0	0	1	0	0	0	0
		縮小	0	0	0	0	0	0	0	1
		破裂	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	表面粗ぞう	0	0	0	0	1	0	0	0
		結節	0	0	2	2	1	0	1	1
		硬化	0	0	1	0	0	0	0	0
		癒着	0	0	1	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	嚢胞	1	0	0	0	1	0	0	4
		表面粗ぞう	4	1	3	0	0	1	0	3
		褪色	2	1	1	1	1	0	0	0
		結節	0	0	1	0	1	0	0	0
		腎盂拡張	0	1	1	0	1	2	2	0
		変形	0	1	1	0	0	0	0	0
		陥凹	0	1	0	0	0	0	0	0
		退縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	拡張	1	0	0	1	0	1	0	0
		結石	1	0	0	0	0	0	0	0
		暗赤色内容物	0	0	0	1	0	0	0	0
		内容物なし	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿管	拡張	1	0	1	0	1	1	2	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	褪色	1	0	0	0	—	—	—	—
		水腫様	1	2	0	2	—	—	—	—
		肥大	1	2	0	1	—	—	—	—
		硬化	0	1	0	0	—	—	—	—
		縮小	3	3	3	3	—	—	—	—
		嚢胞性	2	1	2	1	—	—	—	—
		停留精巣	0	0	1	0	—	—	—	—

— : 検査せず。 Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	精巣	結節	0	0	1	0	—	—	—	—
		弛緩	1	0	1	2	—	—	—	—
		区域 (青色/ベージュ)	1	0	0	1	—	—	—	—
	精囊	縮小	1	0	0	0	—	—	—	—
		癒着	0	0	1	0	—	—	—	—
		肥大	0	0	0	1	—	—	—	—
		褪色	0	0	0	1	—	—	—	—
	前立腺	癒着	0	0	1	0	—	—	—	—
		肥大	0	0	0	1	—	—	—	—
		褪色	0	0	0	1	—	—	—	—
	卵巢	肥大	—	—	—	—	1	0	0	0
		嚢胞	—	—	—	—	0	1	1	0
		結節	—	—	—	—	0	0	2	0
	子宮	結節	—	—	—	—	7	10	7	5
		嚢胞/嚢胞性	—	—	—	—	1	2	2	1
		拡張	—	—	—	—	3	1	5	2
		肥厚	—	—	—	—	2	0	1	4
		液性内容物	—	—	—	—	3	1	4	1
		表面粗ざら	—	—	—	—	1	0	0	0
		肥大	—	—	—	—	0	1	0	0
		腫瘤	—	—	—	—	0	0	1	1
		褪色	—	—	—	—	0	0	1	2
	硬化	—	—	—	—	0	0	0	1	
	膣	出血	—	—	—	—	0	0	0	1
	甲状腺	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		褪色	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	肥大	2	2	0	0	2	2	0	0
		縮小	0	0	0	0	0	1	0	0
結節		0	0	0	0	0	0	1	0	
褪色		0	0	0	0	0	0	1	0	

— : 検査せず。 Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	副腎	区域 (赤褐色/ペー ジュ)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	肥大	4	1	3	1	9	13	12	↑23
		褪色	5	1	2	0	9	13	9	↑24
		区域 (暗赤色/白色)	0	2	0	2	2	2	3	1
		結節	0	1	0	0	0	1	1	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	1
	唾液腺	水腫	1	3	2	1	0	0	0	0
		肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
		硬化	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	結節	1	5	3	4	11	8	10	10
		脱毛	0	0	0	0	3	0	2	1
		鼻部腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	0	0	0	1	0	0	0
		痂皮形成	0	2	1	2	0	1	0	0
		褥創	0	0	0	1	0	0	0	0
		疎毛	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	肥厚	0	0	0	0	1	1	0	1
		褪色	0	0	0	0	0	1	0	0
		硬化	0	0	0	0	0	1	0	0
		肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		褪色 (顎)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肥厚 (顎)	0	0	0	1	0	0	0	0
	横隔膜	結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	腺胃の区域 (暗赤色 /黒赤色/黒色)	1	0	0	3	1	0	0	1
		陥凹	0	0	0	0	1	0	0	0
		黄色粘膜被覆	0	0	0	0	0	0	1	0
		ガス貯留	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisherの正確確率検定 [申請者実施] ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	十二指腸	赤色クリーム状内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸	褪色	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂様内容物	0	0	0	0	1	0	0	0
		赤色クリーム状内容物大	0	0	0	0	0	0	1	0
	回腸	赤色クリーム状内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	内容物 (かび臭)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜	結節	0	0	1	0	0	0	1	0
		癒着	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸管	脂肪組織	0	1	0	0	0	0	0	0
		結節	0	1	0	0	0	0	0	0
		黒褐色粘液性内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
		ガス貯留	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼球	レンズの混濁	2	4	3	6	2	3	3	3
		角膜の混濁	0	0	0	1	0	0	0	0
		縮小	0	0	0	0	1	0	2	0
		眼瞼の痂皮形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		角膜の赤褐色被覆	0	0	0	1	0	0	0	0
		褪色	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	出血	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄液の増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		区域 (灰色)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1
		硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダ一腺	肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
肥大		0	1	0	1	0	0	0	0	
褪色		0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

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 1. 肉眼的病理検査 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	ハート腺	硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
	涙腺	縮小	0	2	0	0	0	0	0	0
	骨	軟化	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
	四肢	足底の腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0
		前肢の結節	0	0	0	0	0	0	0	1
	体腔	腹腔内の結節	0	0	0	0	1	0	1	1
		腹腔拡張	0	1	1	0	2	0	4	4
		腹水	0	1	1	0	1	0	2	1
		腹腔内の癒着	0	1	1	0	0	0	1	0
		胸水	0	0	0	0	0	0	1	0
		腹水	0	0	1	0	0	0	1	0
		硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
	頭蓋腔	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		液状	0	0	0	0	0	0	1	0
	全身/ 各臓器	褪色	0	0	0	0	0	0	2	1
全身	削瘦	0	0	0	0	0	1	0	0	

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] †† : $p \leq 0.05$ 、††† : $p \leq 0.01$

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 2. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
12 カ 月 中 間 屠 殺	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
	腎臓	所見/検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)
		好塩基性皮質尿細管	2	8	5	2	0	1	0	3
		尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(10)	(10)	(9)	(10)
		腺腔拡張 (軽度)	—	—	—	—	0	0	0	1
		腺腔拡張 (中等度)	—	—	—	—	1	0	3	2
	下垂体	所見/検査動物数	(10)	(10)	(9)	(9)	(10)	(10)	(9)	(10)
		欠臓器	0	0	1	1	0	0	0	0
		前葉過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	臓器	剖検動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	腎臓	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		慢性腎症 (軽度)	1	0	0	0	0	1	0	1
		慢性腎症 (中等度)	0	0	0	0	0	0	0	2
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(19)	(6)	(19)	(17)
		腺腔拡張 (軽度)	—	—	—	—	2	0	4	6
		腺腔拡張 (中等度)	—	—	—	—	1	2	1	2
		腺腔拡張 (高度)	—	—	—	—	1	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	(8)	(7)	(9)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
前葉過形成		0	1	2	1	4	2	5	4	
最 終 屠 殺	臓器	剖検動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	腎臓	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		慢性腎症 (軽度)	1	2	2	0	0	2	1	2
		慢性腎症 (中等度)	0	1	1	0	0	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(31)	(44)	(31)	(33)
		腺腔拡張 (軽度)	—	—	—	—	7	7	7	9
		腺腔拡張 (中等度)	—	—	—	—	6	7	2	9
		腺腔拡張 (高度)	—	—	—	—	2	1	3	0
	下垂体	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(30)	(44)	(31)	(33)
		欠臓器	0	0	0	0	1	0	0	0
前葉過形成		3	6	1	3	11	10	8	6	

— : 検査せず。 Fisher の正確確率検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$ ↑↑ : $p \leq 0.01$

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 2. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	腎臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		好塩基性皮質尿細管	2	8	5	2	0	1	0	3
		尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
		慢性腎症 (軽度)	2	2	2	0	0	3	1	3
		慢性腎症 (中等度)	0	1	1	0	0	0	0	2
		慢性腎症 (全数)	2	3	3	0	0	3	1	↑5
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(60)	(60)	(59)	(60)
		腺腔拡張 (軽度)	—	—	—	—	9	7	11	16
		腺腔拡張 (中等度)	—	—	—	—	8	9	6	13
		腺腔拡張 (高度)	—	—	—	—	3	1	4	0
		腺腔拡張 (全数)	—	—	—	—	20	17	21	29
	下垂体	所見/検査動物数	(60)	(60)	(59)	(59)	(59)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	1	1	1	0	0	0
		前葉過形成	3	7	3	4	15	13	13	10

— : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.05$ $\uparrow\uparrow$: $p \leq 0.01$

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 3. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	多中心性 腫瘍	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 [M]	0	1	0	1	0	0	0	0
		多形成リンパ腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(7)	(6)	(5)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	1	1	4	0	0	0	0	0
		胸腺腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リ ンパ節	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	(8)	(7)	(9)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		胆管癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	(8)	(7)	(6)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	3	0	0	0	0	0
		ラ氏島腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	前立腺	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	—	—	—	—
		欠臓器	0	0	2	0	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	1	1	0	—	—	—	—
	精巣	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	—	—	—	—
		欠臓器	0	0	2	0	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	1	0	0	0	—	—	—	—
	卵巢 (卵管)	所見/検査動物数	—	—	—	—	(19)	(6)	(18)	(17)
		欠臓器	—	—	—	—	0	0	1	0
		莢膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(19)	(6)	(19)	(17)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	2	0	2	0
平滑筋肉腫 [M]		—	—	—	—	0	1	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(19)	(6)	(19)	(17)
		悪性神経鞘腫 [M]	—	—	—	—	1	0	2	2
	甲状腺	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺癌 [M]	0	0	0	2	0	1	1	1
	上皮小体	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(16)	(5)	(17)	(15)
		欠臓器	0	0	2	0	3	1	2	2
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(8)	(7)	(9)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		腺腫 [B]	2	1	1	1	8	3	6	8
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	唾液腺	所見/検査動物数	(8)	(7)	(9)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	筋肉	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	(18)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	—	—	—	—	1	0	0	0
		線維腺腫 [B]	—	—	—	—	3	0	4	1
線維腺腫 (局所異型) [B]		—	—	—	—	1	1	1	1	
腺癌 [M]		—	—	—	—	1	1	2	2	
腺癌 (複数) [M]		—	—	—	—	1	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	皮下組織	所見/検査動物数	(1)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		線維腫 [B]	1	1	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		星細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見/検査動物数	(8)	(7)	(9)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		星細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼	所見/検査動物数	(8)	(7)	(7)	(9)	(19)	(6)	(19)	(17)
		シュワン細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
	前肢	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	頭部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性神経鞘腫 (鼻部) [M]		0	0	0	0	1	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	多中心性腫瘍	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
		多形成リンパ腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		血管腫 [B]	1	1	1	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		ラ氏島腺腫 [B]	0	0	1	1	0	0	0	0
		外分泌腺腫 [B]	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		脂肪腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	1	2	2	1	—	—	—	—
	卵巢(卵管)	所見/検査動物数	—	—	—	—	(31)	(44)	(31)	(33)
		性索間質混合腫瘍 [B]	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(31)	(44)	(31)	(33)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	0	0	1	1
		悪性神経鞘腫 [M]	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管腫 [B]	—	—	—	—	0	0	1	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		C細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	1
		C細胞腺癌 [M]	2	6	2	3	0	4	2	2
		濾胞細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	1	0	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	(40)	(42)	(39)	(39)	(29)	(42)	(31)	(29)
		欠臓器	2	1	2	2	2	2	0	4
		腺腫 [B]	0	1	0	1	2	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
褐色細胞腫 [B]		4	3	1	0	0	1	0	0	
褐色細胞腫 [M]		0	0	0	0	1	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 ↑ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	43	41	41	31	44	31	33
	下垂体	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(30)	(44)	(31)	(33)
		欠臓器	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫 [B]	3	6	3	1	11	16	14	19
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	3	1	0
	筋肉	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		血管腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		扁平上皮癌 (前胃) [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(42)	(43)	(41)	(41)	(31)	(44)	(31)	(33)
		扁平上皮乳頭腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	(30)	(43)	(30)	(32)
		欠臓器	—	—	—	—	1	1	1	1
		線維腺腫 [B]	—	—	—	—	1	3	2	3
		線維腺腫 (局所異型) [B]	—	—	—	—	1	1	0	3
		腺癌 [M]	—	—	—	—	1	3	1	4
	皮下組織	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		線維腫 [B]	0	0	1	1	0	0	0	0
	包皮腺	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	1	0	0	—	—	—	—
	腹壁	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		線維肉腫 (耳介) [M]	0	0	0	0	0	1	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	多中心性腫瘍	所見/検査動物数	(0)	(2)	(1)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	1	1	0	0	0
		悪性リンパ腫 [M]	0	2	0	1	0	0	0	0
		多形成リンパ腫 [M]	0	0	1	0	1	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(57)	(58)	(53)	(59)	(59)	(59)	(58)	(60)
		欠臓器	3	2	7	1	1	1	1	0
		胸腺腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	1	1	1	1	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(57)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	3	0	0	0	0	0
		外分泌腺腫 [B]	0	0	0	2	0	0	0	0
		ラ氏島腺腫 [B]	0	0	1	1	0	0	0	0
		ラ氏島腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		脂肪腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0
	前立腺	所見/検査動物数	(50)	(50)	(48)	(50)	—	—	—	—
		欠臓器	0	0	2	0	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	1	1	0	—	—	—	—
	精巣	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	—	—	—	—
		欠臓器	0	0	2	0	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	2	2	2	1	—	—	—	—
	卵巣 (卵管)	所見/検査動物数	—	—	—	—	(60)	(60)	(58)	(60)
		欠臓器	—	—	—	—	0	0	1	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず、Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	卵巣 (卵管)	所見/検査動物数	—	—	—	—	(60)	(60)	(58)	(60)
		莢膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	1	0	0	0
		性索間質混合腫瘍 [B]	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(60)	(60)	(59)	(60)
		血管腫 [B]	—	—	—	—	0	0	1	0
		腺癌 [M]	—	—	—	—	2	0	3	1
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 [M]	—	—	—	—	1	0	2	3
	甲状腺	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 [B]	1	0	1	0	0	0	0	1
		C細胞腺癌 [M]	2	6	2	6*	0	↑5	3	3
		濾胞細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	1	0	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	(58)	(59)	(56)	(56)	(55)	(56)	(56)	(54)
		欠臓器	2	1	4	4	5	4	3	6
		腺腫 [B]	1	1	0	1	2	1	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	4	4	1	0	0	1	0	0
		褐色細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(60)	(60)	(59)	(59)	(59)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	1	1	1	0	0	0
		腺腫 [B]	5	7	4	2	19	19	20	27
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	3	1	1
	唾液腺	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	筋肉	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず、* : 中間屠殺群の1例を加算した。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	胃	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		扁平上皮癌 (前胃) [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹壁	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 [B]	0	1	1	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	(58)	(59)	(58)	(59)
		欠臓器	—	—	—	—	2	1	1	1
		線維腺腫 [B]	—	—	—	—	4	3	6	4
		線維腺腫 (局所異型) [B]	—	—	—	—	2	2	1	4
		腺癌 [M]	—	—	—	—	2	4	3	6
		腺癌 (複数) [M]	—	—	—	—	1	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	(1)	(1)	(2)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)
		線維腫 [B]	1	1	1	1	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	包皮腺	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	1	0	0	—	—	—	—
	脊髄	所見/検査動物数	(60)	(60)	(58)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		欠臓器	0	0	2	0	0	0	0	0
		星細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
		星細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(59)	(60)
シュワン細胞腫 [B]		0	0	0	0	0	0	0	1	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 検査せず、
Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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 3. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	前肢	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	頭部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (耳介) [M]	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (鼻部) [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
合計	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60
	腫瘍数	良性	14	18	12	10	26	22	24	33
		悪性	5	↑13	5	9	12	11	14	14
	腫瘍総数		19	↑31	17	19	38	33	38	47
	担腫瘍動物総数		18	26	16	18	29	29	35	38

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 検査せず、
Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

(資料 No.T-30)

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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

6) ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験 (ラット II) (資料 T-31)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

目 的 :

検体の純度 :

供試動物 : CD (Long-Evans) 系ラット (SPF)、開始時日齢 ; 雄 50 日齢、雌 55 日齢

開始時体重 ; 雄 116~174 g、雌 126~170 g

主試験群 : 一群雌雄各 60 匹 (最終屠殺時に採血後腫瘍の検索用に用いた。)

衛星群 : 0 及び 25 ppm 投与群雌雄各 30 匹、5 ppm 投与群雌雄各 10 匹 (血液検査用に用い、腫瘍の検索には用いなかった。最終屠殺時に採血後廃棄処分した。)

群構成

群	飼料中濃度 (ppm)	供試験動物数			
		雄		雌	
		主試験群	衛生群	主試験群	衛生群
1	0	60	30	60	30
2	5	60	10	60	10
3	25	60	30	60	30

投与期間 : 主試験群 : 104~106 週間 (1977 年 4 月 15 日~1979 年 5 月 2 日)

衛星群 : 106 週間 (1977 年 4 月 15 日~1979 年 4 月末)

投与方法 : Wessalon S (合成シリカ) と 1 : 1 の割合でプレミックスされた検体を 0、5 及び 25 ppm の濃度で飼料に混入し、最長 106 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察するとともに、体表の腫瘍を触診した。

投与終了時の累積死亡率 (%) を次表に示す。

観察された外観及び行動の所見並びに死亡率に、検体投与によ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。

累積死亡率 (%)

投与量 (ppm)		0	5	25	
主試験群	供試動物数	雄	60	60	60
	死亡率 (%)		48	42	47
	供試動物数	雌	60	60	60
	死亡率 (%)		50	45	52
衛星群	供試動物数	雄	30	10	30
	死亡率 (%)		57	50	70
	供試動物数	雌	30	10	30
	死亡率 (%)		43	50	47

体重変化；投与開始時並びに投与開始から 10 週までは週 1 回、その後は 84 週時を除いて 2 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

体重変化

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5	25	5	25
測定時期 (週)	0				↑102
	1				↑109
	2	↑104			
	3			↓97	
	5	↑104	↑104		↑103
	6				↓97
	8		↓98		
	10		↓98		
	12	↑103			
	18		↑102		
	20	↑104	↑104		
	22		↑106		↑103
	24		↑105		
	26		↑104		
	30		↑105		
	32		↑103		

Student's t-test ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

25 ppm 投与群の雄において、対照群と比較して投与 18~32 週時に体重の有意な高値が認められた。投与 34 週以降投与終了までは対照群と同等であった。その他、検体投与群の体重値において有意な増減が認められたが、継続性がないか、あるいは用量に相関しない変化であるため、検体投与による影響とは考えられなかった。

25 ppm 投与群の雄において投与期間の初期に継続的な体重の高値が認められたが、

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。

これは同期間中（投与 17～30 週時）に継続して観察された摂餌量の増加に起因すると考えられ、検体投与による影響とは考えなかった。

摂餌量及び飲水量；摂餌量を 29、84 及び 85 週時を除いて週 1 回測定した。飲水量は視覚的に確認した。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

摂餌量					
測定時期 (週)	性別	雄		雌	
	投与量 (ppm)	5	25	5	25
測定時期 (週)	2			↑118	↑126
	3				↑115
	5				↑110
	8				↑117
	10			↓83	
	11	↑115			
	12	↓90	↓87	↓86	
	15	↑117		↓88	
	17	↓92	↑116	↓84	
	18		↑130		
	19				↑119
	20		↑132		
	21			↓88	
	23		↑123		
	24		↑124	↓80	↓88
	25	↓90	↑113		
	26		↑110		
	27			↓89	↓84
	28	↑112	↑122	↓93	
	30	↑109	↑140		
	31		↓85		↓74
	32		↓91	↓86	
	33		↓86		
	34		↓92		
35			↓89		
36		↓91			
37		↑112	↓86		
39			↓89		
40		↓88			
42				↓87	
43	↓89	↓86	↓91		
44			↓91		

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

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。

摂餌量 (続き)

性別	雄		雌		
	5	25	5	25	
投与量 (ppm)					
測定時期 (週)	45	↑120			
	46	↑109	↓88	↓92	
	47		↓90		
	48			↓90	
	49	↑113		↓90	
	54			↓88	
	55	↑110		↓91	
	56		↓93		
	57		↓92	↓90	
	59		↑108		
	61	↑110	↑112	↓88	↓81
	62			↓91	
	63		↑118		
	64		↓94		↓83
	65		↓93	↓87	↓88
	66	↑109		↑110	
	68	↓85	↓90		↓90
	70		↓89		
	71	↑110	↑113		
	72		↓92	↓90	
	73		↑107		
	77	↓93	↓92	↓84	
	80			↓91	
	82			↓83	
	86	↑108		↓93	
	89				↓85
	90				↓89
	91			↓87	↓89
	93	↑110			
	96			↓92	
97	↑111				
99	↑111				
100			↓89		

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

25 ppm 投与群の雄において、対照群と比較して投与 17、18、20、23~26、28 及び 30 週時に摂餌量の有意な高値が認められた。その他、検体投与群の摂餌量において有意な増減が認められたが、継続性がないかあるいは用量に相関しない変化であるため検

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。

体投与による影響とは考えられなかった。

25 ppm 投与群の雄において投与期間の初期に継続的な摂餌量の高値が認められたが、同群のその他の期間では対照群と比較して一貫した変化が認められなかったため、投与期間を通じて考えると検体投与による摂餌量への影響は認められなかった。

視覚的な飲水量の観察では、いずれの群においても検体投与による明らかな影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

検体摂取量 (mg/kg/日)			
投与量 (ppm)		5	25
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.22	1.07
	雌	0.32	1.63

申請者注：体重及び摂餌量より申請者が算出した。

血液学的検査：投与開始前、投与 2、4、5、9、12、26、52、78 及び 83 週時にハロタン麻酔下で衛星群の動物の眼窩静脈叢から血液を採取した。104 及び 106 週時の血液はペントバルビタールナトリウム麻酔下で腹大動脈から採取した。

衛星群の対照群及び 25 ppm 投与群の雌雄各 10 例について、投与開始前、投与 5、12、26、52、83 及び 106 週時に採取した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。投与 106 週時には 5 ppm 投与群の雌雄各 10 例についても検査を行った。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率 (白血球数が 4000 個以下あるいは 10000 個以上であった場合)、赤血球形態

プロトロンビン時間 (PTT) を投与 2、26、52、83 及び 106 週時に測定した。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

性別	雄						雌				
	5		25				25				
投与量 (ppm)	5										
検査時期 (週)	106	5	12	52	83	106	0	2	12	26	52
HGB			↑104	↓92					↑107	↑110	
PCV			↑104						↑107		↓96
RBC		↑104	↓95				↓96			↓89	
WBC	↑120		↑125			↑135			↑133		
PTT					↓82			↑121			

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

5 ppm 投与群の雄及び 25 ppm 投与群の雌雄において、いくつかの項目において有意

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。

な変化が認められたが、これらは軽度であり投与期間を通じて一貫性がないため、全て生理学的変動の範囲内の変化と考えられた。

106 週時の雌雄では、対照群及び検体投与群において軽度の白血球減少（雄動物； $4.0 \sim 5.4 \times 10^3$ 個/mm³、雌動物； $3.3 \sim 3.5 \times 10^3$ 個/mm³）が認められたが、白血球百分率に明らかな差は認められなかった。

[申請者注：

]

血液生化学的検査；衛星群の対照群及び 25 ppm 投与群の雌雄各 5 例について、投与開始前、投与 5、12、26、52、83 及び 106 週時の血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。投与 106 週時には 5 ppm 群の雌雄各 5 例についても検査を行った。

血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、ナトリウム、カリウム、尿素窒素、総タンパク、総コレステロール、グルコース対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

性別	雄	雌		
投与量 (ppm)	25	25		
検査時期 (週)	83	12	26	83
ナトリウム	↓99			
尿素窒素				↓82
SGOT	↓55			
SGPT			↑145	
ALP		↑130		

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

25 ppm 投与群の雄において、投与 83 週時にナトリウム及び SGOT の有意な低値が認められたが、これらの変化は 106 週時には認められなかった。ナトリウムの変化はきわめて軽度（対照群値の -1%）であり、SGOT の低値は、組織傷害の可能性を示唆するものではないため、検体の有害影響とは考えられなかった。

25 ppm 投与群の雌において、いくつかの項目で有意な変化が認められたが、これらは軽度であり、投与終了時には認められていないため、全て生理学的変動の範囲内の変化と考えられた。

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。

尿検査；衛星群の対照群及び 25 ppm 投与群の雌雄各 5 例について、投与開始前、投与 5、12、26、52、78 及び 104 週時に一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン（5 及び 26 週時を除く）、ウロビリノーゲン、総還元物質（78 及び 104 週時を除く）、沈査の顕微鏡観察

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	25				25			
検査時期 (週)	0	5	26	52	0	12	26	52
比重	↓98	↓96	↑103	↓94	↓99	↑102	↑102	

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

対照群及び 25 ppm 投与群の雄の 26、52、78 及び 104 週時、雌の 52、78 及び 104 週時にタンパク尿（試験紙法にて+~4+）が全ての動物で認められたが、それぞれの検査時における血清タンパク質濃度は生理的変動の範囲内（雄動物；5.3~6.4 g/dL、雌動物；5.8~7.1 g/dL）であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注：

]

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；全衛星群の各群雌雄各 5 匹について、投与開始前、投与 2、4、9、12、26、52、78 及び 106 週時の血液を用いて、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

各群雌雄各 10 匹について、投与 106 週時の脳コリンエステラーゼ活性を測定した。対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

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

血漿 ChE 活性

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5	25	5	25
検査時期 (週)	2		↓81		↓43
	9		↓73		↓41
	12		↓69		↓53
	26		↓60		↓40
	52		(62)		↓59
	106				↓56

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05。

() 内の数値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

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。

赤血球 ChE 活性

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		5	25	5	25
検査時期 (週)	2				(79)
	9		↓80		
	12		↓75		
	26				↓75
	52	↓84	↓66	↓79	↓72
	78			↑162	(79)

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05。

() 内の数値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

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。

血漿 ChE 活性は、25 ppm 投与群雄の投与 2、9、12 及び 26 週時、雌の投与 2、9、12、26、52 及び 106 週時に有意な阻害が認められた。

赤血球 ChE 活性は、5 ppm 投与群雌雄の 52 週時、25 ppm 投与群の雄の 9、12 及び 52 週時、雌の 26 及び 52 週時に有意な阻害が認められた。雌雄ともに 78 週時以降では阻害は認められなかった。 [申請者注：

]

脳 ChE 活性には、検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 6、13、26、52、83 及び 106 週時に発がん性群雌雄の対照群及び 25 ppm 投与群の全ての生存例について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

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。

臓器重量；最終剖検に供した 189 匹（雄動物；0、5、25 ppm 投与群でそれぞれ 31、35、32 匹、雌動物；0、5、25 ppm 投与群でそれぞれ 28、34、29 匹）の動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

心臓、肝臓、脾臓、副腎、精巣／卵巣、脳、下垂体、腎臓
対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量（絶対重量）

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)	5	25	5	25
腎臓 (絶対重量)		↑113	↓90	
腎臓 (相対重量)		(100)		

Student's t-test ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

25 ppm 投与群雄において腎臓の絶対重量の高値が認められた。

[申請者注：

]

肉眼的病理検査； [申請者注：]

病理組織学的検査；剖検した全ての動物について、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

心臓、肺、胸腺、肝臓、脾臓、膵臓、胃、小腸、大腸、リンパ節、精巣、前立腺、精嚢腺、凝固腺、卵巣、子宮、膀胱、副腎、下垂体、腎臓、唾液腺、甲状腺、上皮小体、気管、眼、中枢神経、その他病変の認められた器官・組織

<非腫瘍性病変>

検体投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

<腫瘍性病変>

各群における腫瘍数及び担腫瘍動物数を次頁の表に、認められた全ての腫瘍性病変を表 1 に示す。催腫瘍性の評価は全動物を対象とした。

統計学的に有意な腫瘍数の増加が、甲状腺、上皮小体、副腎で認められたが、用量相関性がないこと、必ずしも両性で認められた変化ではないこと、対照群にも背景対照値に比べて高い頻度で認められていたことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

全動物の合計では、良性腫瘍並びに悪性腫瘍の発生数並びに単腫瘍動物数には、対照群と比較していずれの検体投与群においても有意な増加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。

腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
検査動物数		60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	32	43	35	47	60	60
	悪性	22	17	15	8	22	12
腫瘍総数		54	60	50	55	82	72
担腫瘍動物数	良性	24	33	24	34	39	38
	悪性	16	14	12	8	16	8
担腫瘍動物総数		37	41	32	41	46	43

Fisher の正確検定 [申請者が実施 ; ↑↓ : p<0.05]

以上の結果から、本剤のラットを用いた 106 週間混餌投与発がん性試験における影響として、25 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性の阻害が認められ、雄で腎臓重量の有意な高値が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 5 ppm (雄 : 0.22 mg/kg/日、雌 : 0.32 mg/kg/日) であると判断された。又、催腫瘍性はないと考えられた。

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

表 1. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	29	25	28	30	27	31
	肝臓	所見／検査動物数	(24)	(23)	(23)	(25)	(24)	(28)
		胆管腺腫 [B]	2	0	0	3	0	1
		肝細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見／検査動物数	(16)	(18)	(20)	(22)	(19)	(25)
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫 [B]	0	0	0	1	2	0
	唾液腺	所見／検査動物数	(23)	(20)	(22)	(19)	(22)	(26)
		線維腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		腺肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	耳下腺	所見／検査動物数	(3)	(3)	(1)	(3)	(1)	(9)
		腺肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見／検査動物数	(25)	(21)	(27)	(25)	(25)	(29)
		退形成性癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見／検査動物数	(16)	(17)	(16)	(16)	(15)	(23)
		癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	肺	所見／検査動物数	(26)	(22)	(26)	(26)	(22)	(27)
		気管支癌 [M]	0	1	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	1
		退形成性癌 [M]	0	0	1	0	0	1
	脾臓	所見／検査動物数	(23)	(23)	(23)	(22)	(23)	(28)
		白血病 [M]	5	0	3	1	0	1
	胸腺	所見／検査動物数	(5)	(4)	(8)	(9)	(3)	(10)
		紡錘形細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0
	唾液腺 周囲 リンパ節	所見／検査動物数	(4)	(6)	(3)	(1)	(1)	(8)
		白血病 [M]	1	0	0	0	0	1
	縦隔 リンパ節	所見／検査動物数	(5)	(3)	(7)	(8)	(0)	(11)
白血病 [M]		1	0	0	0	0	1	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 () : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施; †: p<0.05]

表 1. 腫瘍性病変－続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	29	25	28	30	27	31
	腸間膜	所見/検査動物数	(16)	(18)	(17)	(12)	(14)	(21)
	リンパ節	白血病 [M]	4	0	0	1	0	1
	リンパ節	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)
		白血病 [M]	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	(17)	(14)	(16)	(17)	(13)	(17)
		腺腫 [B]	3	6	4	10	7	15
		腺癌 [M]	1	0	1	1	3	1
	甲状腺	所見/検査動物数	(17)	(14)	(17)	(14)	(18)	(22)
		濾胞腺腫 [B]	2	0	1	0	0	1
		濾胞腺癌 [M]	0	2	0	0	5	0
		退形成性癌 [M]	0	0	0	0	0	2
	上皮小体	所見/検査動物数	(9)	(10)	(6)	(9)	(0)	(10)
		腺腫 [B]	0	6	0	0	0	2
	副腎	所見/検査動物数	(19)	(20)	(13)	(23)	(14)	(23)
		皮質腺腫 [B]	2	1	0	0	2	0
		良性褐色細胞腫 [B]	0	1	1	3	2	6
		退形成性腺癌 [M]	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞芽腫 [M]	0	1	0	0	0	0
	中樞神経	所見/検査動物数	(21)	(18)	(26)	(21)	(21)	(24)
		海綿状血管腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		線維性腺腫 [B]	1	0	0	—	—	—
	精巣	所見/検査動物数	(25)	(19)	(25)	—	—	—
		線維性腺腫 [B]	1	0	0	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	(21)	(18)	(22)
		顆粒膜莢膜細胞腫 [B]	—	—	—	0	0	1
		退形成性癌 [M]	—	—	—	1	0	0
子宮	所見/検査動物数	—	—	—	(22)	(21)	(22)	
	ポリープ [B]	—	—	—	1	1	0	
	腺癌 [M]	—	—	—	0	1	0	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 — : 該当せず、 () : 組織検査動物数
Fisher の正確検定 [申請者が実施 ; †↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	29	25	28	30	27	31
	乳腺	所見／検査動物数	—	—	—	(5)	(3)	(5)
		腺腫 [B]	—	—	—	0	1	0
		線維腺腫 [B]	—	—	—	2	1	1
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	1	0	1
		線維腫 [B]	—	—	—	0	1	0
	皮膚	所見／検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	所見／検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		線維腫 [B]	0	0	0	1	0	0
	涙腺	所見／検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1
	腫瘤	所見／検査動物数	(6)	(0)	(3)	(0)	(1)	(1)
		角化棘細胞腫 [B]	1	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1
	異常組織	所見／検査動物数	(0)	(3)	(3)	(1)	(2)	(2)
		線維腫 [B]	0	1	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0
		癌 [M]	0	0	0	0	0	1
		細網肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
			線維肉腫 [M]	0	0	0	0	1

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数
Fisher の正確検定 [申請者が実施; ↑↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
最終屠殺	臓器	剖検動物数	31	35	32	30	33	29
	肝臓	所見/検査動物数	(28)	(28)	(30)	(26)	(30)	(28)
		胆管腺腫 [B]	2	0	5	5	0	4
		肝細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	1	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		腫瘍性結節 [B]	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	(26)	(26)	(25)	(24)	(29)	(24)
		腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		膵島細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	1	1
		腺癌 [M]	0	1	1	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	(29)	(30)	(31)	(29)	(27)	(28)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	1
	肺	所見/検査動物数	(29)	(30)	(29)	(29)	(33)	(28)
		気管支癌 [M]	1	0	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	1	0	0	0
		腺腫症 [M]	0	0	0	1	0	0
	気管	所見/検査動物数	(28)	(18)	(28)	(23)	(5)	(27)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見/検査動物数	(16)	(18)	(10)	(14)	(7)	(12)
		胸腺腫 [B]	0	0	0	1	1	0
		腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(24)	(17)	(18)	(17)	(20)	(19)
		腺腫 [B]	8	6	9	8	15	7
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(26)	(29)	(27)	(18)	(25)	(22)
		濾胞腺腫 [B]	1	2	3	0	0	2
		C細胞腺腫 [B]	1	1	0	1	0	0
		間質細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 () : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施; ↑↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
最終屠殺	臓器	剖検動物数	31	35	32	30	33	29
	甲状腺	所見/検査動物数	(26)	(29)	(27)	(18)	(25)	(22)
		濾胞腺癌 [M]	1	5	0	0	1	0
		C細胞癌 [M]	0	1	0	0	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	(13)	(9)	(15)	(12)	(1)	(12)
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(27)	(29)	(26)	(21)	(29)	(28)
		皮質腺腫 [B]	5	1	1	0	5	1
		乳頭状腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 [B]	0	15	5	2	7	8
		皮質腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
		退形成性腺癌 [M]	2	0	0	0	0	0
		褐色細胞芽腫 [M]	0	4	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 [M]	1	0	2	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	(28)	(29)	(30)	—	—	—
		精上皮腫 [B]	1	0	0	—	—	—
		間細胞癌 [M]	1	0	0	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	(22)	(25)	(24)
		顆粒膜莢膜細胞腫 [B]	—	—	—	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	(26)	(27)	(28)
		ポリープ [B]	—	—	—	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	(8)	(9)	(6)
		線維腺腫 [B]	—	—	—	2	8	4
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	1	0	1
		嚢胞腺線維腫 [B]	—	—	—	1	0	0
		腺癌 [M]	—	—	—	0	1	0
嚢胞腺癌 [M]		—	—	—	2	0	0	
腫瘍	所見/検査動物数	(1)	(0)	(3)	(5)	(3)	(3)	
	皮脂腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数
Fisher の正確検定 [申請者が実施; ↑↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変－続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
最終屠殺	臓器	剖検動物数	31	35	32	30	33	29
	腫瘍	所見/検査動物数	(1)	(0)	(3)	(5)	(3)	(3)
		髄質腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		嚢胞腺線維腫 [B]	0	0	0	1	0	0
		線維腫 [B]	0	0	2	0	0	0
		血栓肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	異常組織	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(3)	(1)	(0)
		リンパ腫 [M]	0	0	0	1	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、() : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施; ↑↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60
	肝臓	所見/検査動物数	(52)	(51)	(53)	(51)	(54)	(56)
		胆管腺腫 [B]	4	0	5	8	↓0	5
		肝細胞腺腫 [B]	0	1	1	0	1	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		腫瘍性結節 [B]	0	0	0	0	1	0
		肝細胞癌 [M]	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	(42)	(44)	(45)	(46)	(48)	(49)
		腺腫 [B]	0	1	1	0	0	0
		膵島細胞腺腫 [B]	1	0	0	2	3	1
		腺癌 [M]	0	1	1	0	1	0
	唾液腺	所見/検査動物数	(52)	(52)	(49)	(47)	(51)	(52)
		線維腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		腺肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	耳下腺	所見/検査動物数	(11)	(8)	(4)	(10)	(1)	(16)
		腺肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	(54)	(51)	(58)	(54)	(52)	(57)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	1
		退形成性癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	(39)	(47)	(43)	(37)	(44)	(48)
		癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(55)	(52)	(55)	(55)	(55)	(55)
		気管支癌 [M]	1	1	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	1	0	1	1
		腺腫症 [M]	0	0	0	1	0	0
		退形成性癌 [M]	0	0	1	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	(23)	(23)	(23)	(22)	(23)	(28)
		白血病 [M]	5	↓0	3	1	0	1
	気管	所見/検査動物数	(47)	(26)	(49)	(34)	(9)	(53)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	1

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 () : 組織検査動物数
Fisher の正確検定 [申請者が実施 ; ↑↓ : p<0.05]

表 1. 腫瘍性病変－続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60
	胸腺	所見/検査動物数	(21)	(22)	(18)	(23)	(10)	(22)
		胸腺腫 [B]	0	0	0	1	1	0
		腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
		紡錘形細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0
	唾液腺周囲リンパ節	所見/検査動物数	(13)	(11)	(7)	(6)	(2)	(13)
		白血病 [M]	1	0	0	0	0	1
	縦隔リンパ節	所見/検査動物数	(14)	(6)	(19)	(23)	(0)	(18)
		白血病 [M]	1	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(38)	(43)	(41)	(32)	(33)	(44)
		白血病 [M]	4	↓0	↓0	1	0	1
	リンパ節	所見/検査動物数	(0)	(0)	(2)	(3)	(0)	(3)
		白血病 [M]	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	(41)	(31)	(34)	(34)	(33)	(36)
		腺腫 [B]	11	12	13	18	22	22
		腺癌 [M]	1	0	1	1	4	1
	甲状腺	所見/検査動物数	(43)	(43)	(44)	(32)	(43)	(44)
		濾胞腺腫 [B]	3	2	4	0	0	3
		C細胞腺腫 [B]	1	1	0	1	0	0
		間質細胞腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0
		濾胞腺癌 [M]	1	↑7	0	0	↑6	0
		C細胞癌 [M]	0	1	0	0	0	0
		退形成性癌 [M]	0	0	0	0	0	2
	上皮小体	所見/検査動物数	(22)	(19)	(21)	(21)	(1)	(22)
		腺腫 [B]	0	↑7	0	0	0	2
	副腎	所見/検査動物数	(46)	(49)	(39)	(44)	(43)	(51)
		皮質腺腫 [B]	7	2	↓1	0	↑7	1
		乳頭状腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 [B]	0	↑16	↑6	5	9	↑14

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 () : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施; ↑↓: p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60
	副腎	所見/検査動物数	(46)	(49)	(39)	(44)	(43)	(51)
		皮質腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
		退形成性腺癌 [M]	3	0	0	0	0	0
		褐色細胞芽腫 [M]	0	↑5	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 [M]	2	0	4	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
	中枢神経	所見/検査動物数	(48)	(46)	(56)	(49)	(53)	(48)
		海綿状血管腫 [B]	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見/検査動物数	(53)	(48)	(55)	—	—	—
		精上皮腫 [B]	1	0	0	—	—	—
		線維性腺腫 [B]	1	0	0	—	—	—
		間細胞癌 [M]	1	0	0	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	(43)	(43)	(46)
		顆粒膜莢膜細胞腫 [B]	—	—	—	0	0	2
		退形成性癌 [M]	—	—	—	1	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	(48)	(48)	(50)
		ポリープ [B]	—	—	—	2	1	0
		腺癌 [M]	—	—	—	0	1	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	(13)	(12)	(11)
		腺腫 [B]	—	—	—	0	1	0
		線維腺腫 [B]	—	—	—	4	↑9	5
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	2	0	2
		線維腫 [B]	—	—	—	0	1	0
		嚢胞腺線維腫 [B]	—	—	—	1	0	0
		腺癌 [M]	—	—	—	0	1	0
		嚢胞腺癌 [M]	—	—	—	2	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施 ; ↑↓ : p<0.05]

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

表 1. 腫瘍性病変－続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	5	25	0	5	25
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60
	皮下組織	所見/検査動物数	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)
		線維腫 [B]	0	0	0	1	0	0
	涙腺	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1
	腫瘍	所見/検査動物数	(7)	(0)	(6)	(5)	(4)	(4)
		角化棘細胞腫 [B]	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0
		髓質腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0
		線維腫 [B]	0	0	3	0	0	0
		嚢胞腺線維腫 [B]	0	0	0	1	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1
		血栓肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
		リンパ肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0
	異常組織	所見/検査動物数	(0)	(3)	(3)	(4)	(3)	(2)
		線維腫 [B]	0	1	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0
		癌 [M]	0	0	0	0	0	1
		細網肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
線維肉腫 [M]		0	0	0	0	1	0	
リンパ腫 [M]		0	0	0	1	0	0	
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60
	腫瘍数	良性	32	43	35	47	60	60
		悪性	22	17	15	8	22	12
	腫瘍総数		54	60	50	55	82	72
	担腫瘍動物数	良性	24	33	24	34	39	38
		悪性	16	14	12	8	16	8
担腫瘍動物総数		37	41	32	41	46	43	

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 () : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者が実施] 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。

7) マウスを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 No.T-32)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1993 年

検体の純度 :

供試動物 : B6C3F1/CrlBR 系マウス、
発がん性群 ; 一群雌雄各 50 匹、衛星群 ; 一群雌雄各 10 匹、
開始時体重 ; 雄 17.4~24.9 g、雌 15.9~ 21.0 g、開始時約 6 週齢
投与後 12 ヶ月時に衛星群の雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 発がん性群 ; 24 ヶ月 (1987 年 5 月 13 日~1989 年 6 月 5 日) 、
衛星群 ; 12 ヶ月 (1987 年 5 月 13 日~1988 年 5 月 11 日)

投与方法 : 検体を 0、1、5 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、12 ヶ月又は 24 ヶ月にわたって随
時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 2 回調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日 2 回 (週末、祝日は 1 回) 観察した。詳細な身体検査を週 1~2 回行った。

500 ppm 投与群の雌雄動物で、削瘦及び一般状態悪化の割合が上昇し、検体投与の影響と判断した。又、立毛、脱毛、削瘦、腹部膨満等の症状が対照群を含む全群に認められたが、雌雄ともに 5 ppm まではいずれも軽度な変化あるいは用量との相関が認められない変化であったため、検体投与による影響とは考えられなかった。触知可能な組織塊の発現率、所在部位又は発現までの時間には、検体投与の影響は認められなかった。

投与 6、12、18 及び 24 ヶ月時における死亡率 (%) を次頁の表に示す。

投与 24 ヶ月時に 500 ppm 投与群の雄で死亡率の有意な増加が認められ、検体投与の影響と判断した。

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。

死亡率 (%)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
6 ヵ月	供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	死亡率	0	0	2	2	0	0	0	0
12 ヵ月	供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	死亡率	0	0	2	3	2	2	0	2
18 ヵ月	供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	死亡率	4	2	2	12	2	4	0	6
24 ヵ月	供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	死亡率	16	16	14	↑30	26	20	10	24

Breslow の検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

体重変化 ; 投与開始前に 1 回、その後は 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。
 対照群と比較して統計学的有意差を認めた体重変化を次表に示す。

体重変化

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
測定週	0						↓97
	1			↓97			↓96
	2			↓98			↓97
	3			↓98		↑102	
	4	↓98	↓98	↓98			
	5		↓97				
	6	↓98	↓97				
	7		↓98		↑102		↑102
	8						↑102
	9		↓98		↑102	↑103	↑102
	10				↑102	↑103	↑102
	11			↑102	↑102	↑102	↑104
	12			↑105	↑102	↑105	↑104
	13				↑102	↑103	↑103
	14			↑103		↑102	↑102
	15			↑105	↑102	↑102	↑104
	16			↑107	↑102	↑103	↑105
	17			↑107	↑102	↑104	↑107
	18			↑107	↑102	↑103	↑106
	19			↑106	↑102	↑104	↑107
	20			↑107		↑102	↑106
	21			↑107	↑102	↑103	↑107
	22			↑107	↑101	↑103	↑106
23			↑107	↑102	↑103	↑108	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

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。

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。

体重変化 (続き)

性別	雄			雌			
	1	5	500	1	5	500	
測定週	24		↑107	↑103	↑105	↑110	
	25		↑109	↑103	↑105	↑112	
	26		↑108	↑102	↑105	↑112	
	27		↑108	↑103	↑107	↑112	
	28		↑109	↑103	↑105	↑112	
	29		↑109		↑105	↑111	
	30		↑108	↑102	↑106	↑113	
	31		↑110	↑102	↑107	↑116	
	32		↑103	↑112	↑102	↑105	↑114
	33			↑111	↑102	↑105	↑116
	34			↑110	↑103	↑107	↑115
	35			↑111	↑102	↑106	↑115
	36			↑112	↑103	↑107	↑116
	37		↑103	↑112	↑102	↑106	↑114
	38			↑110	↑102	↑106	↑114
	39			↑109	↑103	↑108	↑116
	40			↑111	↑103	↑109	↑119
	41			↑111	↑102	↑107	↑119
	42			↑111	↑102	↑107	↑120
	43			↑111		↑107	↑120
	44			↑112	↑102	↑108	↑122
	45		↑103	↑113		↑107	↑120
	46			↑112		↑107	↑119
	47			↑112	↑102	↑108	↑122
	48			↑113		↑106	↑120
	49			↑112	↑102	↑108	↑121
	50			↑113		↑108	↑122
	51			↑112		↑109	↑121
	52			↑113		↑109	↑118
	53			↑112		↑109	↑117
	54			↑112		↑108	↑116
	55			↑112		↑108	↑117
	56			↑112		↑108	↑117
57			↑113	↑101	↑108	↑117	
58			↑112		↑108	↑117	
59			↑113	↑102	↑107	↑117	
60			↑113		↑107	↑116	
61			↑113		↑107	↑117	
62			↑113	↑102	↑107	↑118	
63			↑112			↑116	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓↓ : $p \leq 0.01$
 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。

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。

体重変化（続き）

性別	雄			雌		
	1	5	500	1	5	500
測定週	64		↑112	↑102	↑106	↑117
	65		↑111	↑101	↑107	↑118
	66		↑112		↑107	↑118
	67		↑112	↑102	↑108	↑117
	68		↑113	↑102	↑108	↑118
	69		↑112		↑107	↑116
	70		↑112		↑108	↑117
	71		↑112	↑102	↑108	↑118
	72		↑112			↑117
	73		↑111		↑107	↑118
	74		↑111		↑106	↑117
	75		↑113		↑107	↑117
	76		↑112		↑107	↑118
	77		↑112			↑118
	78		↑112			↑119
	79		↑112		↑106	↑118
	80		↑115		↑108	↑119
	81		↑115		↑108	↑120
	82		↑113		↑107	↑119
	83		↑115		↑107	↑119
	84		↑114		↑107	↑119
	85		↑115			↑119
	86		↑115			↑118
	87		↑104	↑118	↑107	↑118
	88		↑115			↑118
	89		↑114			↑120
	90		↑114			↑118
	91		↑113		↑106	↑118
	92		↑113		↑106	↑117
	93		↑113		↑106	↑116
	94		↑112			↑114
	95		↑113		↑106	↑115
96		↑114			↑115	
97		↑113		↑106	↑117	
98		↑113		↑105	↑117	
99		↑114		↑105	↑117	
100		↑114		↑105	↑116	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$
 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を。

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。

体重変化（続き）

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
測定週	101			↑113		↑106	↑116
	102			↑112		↑106	↑117
	103			↑114		↑106	↑116
	104			↑113		↑105	↑115
	105			↑111		↑105	↑114
	106			↑112			↑111

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
 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。

500 ppm 投与群雄で、投与開始後 14 週目から投与終了（106 週）時まで、雌では 7 週目から投与終了時まで、連続して統計学的に有意な体重の増加が認められた。その増加量は、対照群と比較して雄では最高 18%、雌では最高 22%であった。この増加は検体投与による影響と考えられるが、増加であるので毒性学的意義は小さいと考えられた。5 ppm 投与群雌でも 9 週目以後に体重が増加したが、対照群との差はわずか（10%未満）であり、検体投与影響はないと判断した。1 ppm 投与群では雌雄ともに有意な影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 2 回測定したが、給餌器を週 2 回充填したために、得られた摂餌量がマウスとしては非現実的なほど高値（17.7~48.6g/動物/日）になってしまったことから、本試験では、投与終了時まで生存した各群 10 匹のマウスの投与 53 週（372 日）から 106 週（740 日）まで週 2 回測定して摂餌量を評価した。
 対照群と比較して統計学的有意差を認めた摂餌量変化を次表に示す。

摂餌量 (g/動物/日)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
測定日	377			↓81			
	387			↓76			↓72
	390			↓80			
	393						↓67
	400		↓65		↓79		
	404				↓74		↓71
	414				↓73		↓70
	421						↓73
	425			↓77	↓79		↓67
	428				↓75	↓83	
	432			↓73	↓76		
	439			↓81			

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$
 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。

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 (g/動物/日) (続き)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
測定日	442	↑173	↑161	↑165	↓83		
	453		↓67				
	460						↓72
	467						↓78
	474			↓81			
	477		↓75				
	481			↓79			↓68
	484						↓69
	491						↓68
	498						↓77
	502	↑128					
	505						↓80
	512						↓66
	537		↓80	↓79			
	551			↓79			
	565			↓77			
	568				↓80		↓65
	586			↓75			
	597			↓70			
	652						↓68
	687			↓67			
	698			↓77			
	701						↓70
	708						↓75
712						↓72	
726			↓71			↓66	
729			↓70				
736			↓71	↓79		↓66	

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$
 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を。

500 ppm 投与群では、対照群と比較して、1日の個別摂餌量が、雄では最高 33%、雌では最高 35%まで飼料摂取量が減少し、検体投与の影響と判断した。[申請者注：

]

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

検体摂取量		投与量 (ppm)		
		1	5	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.41	1.76	159.00
	雌	0.50	2.66	198.78

飲水量；投与開始時から 105 週まで、群別の飲水量を週 1 回測定した。

検体投与の影響による有意な増減はなく、検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始後 27、53、79 及び 105 週目に、各群雌雄各 10 匹の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。なお、79 週目は、白血球分画のみを測定した。

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

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
白血球数	27 週	↓79	↓80				↑128
	53 週						
	105 週			↑142			
赤血球数	27 週		↓93	↓94			↓97
	53 週			↓94			(99)
	105 週		↑112	(99)			↓95
ヘモグロビン量	27 週	↓97	↓97				
	53 週	↓97	↓97	↓97			↓97
	105 週						↓98
ヘマトクリット値	27 週	↓97	↓92	↓94			(98)
	53 週			(96)			(99)
	105 週		↑110	(99)			↓92
MCH	27 週		↑104	↑104	↓99		↑103
	53 週						
	105 週						↑102
MCHC	27 週		↑105	↑104			↑102
	53 週					↓96	
	105 週					↑106	↑108
血小板数	27 週					↑109	
リンパ球比	79 週			↑108			
好中球比	79 週			↓56		↓65	↓60
好酸球比	27 週		↓36				
単球比	53 週		↑220	↑350			

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↓↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

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。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

500 ppm 投与群の雌雄で全ての検査日 (一部有意差あり) に赤血球数の減少及びヘマトクリット値低下の傾向 (一部有意差あり) が認められ、検体投与の影響と考え

られた。5 ppm 投与群の雄で投与 27 週時の赤血球数に有意な減少が認められたが、他の検査日や雌に異常が見られないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。ヘモグロビン量及び MCH、MCHC の測定結果に認められた有意な変化には、用量との相関は認められなかった。

500 ppm 投与群の雄で投与 105 週に白血球数の有意な増加が認められたが、10 例中 8 例の個体別測定値 ($3.5 \sim 8.1 \times 10^9$ 個/L) が背景データの範囲内 (61~120 週齢; $n=56$; $2.2 \sim 8.7 \times 10^9$ 個/L) にあり、また、投与 52 週時の検査ではこの変化は認められなかったことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

血小板数には血液凝固能に及ぼす影響の証拠は何ら認められなかった。赤血球形態は、すべての用量で正常であり、白血球分画においても、個々の細胞の種類に病理学的な変化の証拠は何ら認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用いて、次の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、無機リン、総ビリルビン、コレステロール、総タンパク、尿素、クレアチニン、グルコース (尾静脈から採取し、除タンパクした全血を使用)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
ALP	52 週						↑123
	104 週	↓79			—	—	—
AST	52 週		↓55				
ALT	27 週	—	—	—			↑218
	52 週			↑127			
総ビリルビン	27 週	—	—	—		↓85	
総コレステロール	26 週			↑143	—	—	—
	27 週	—	—	—			↑132
	52 週			↑151		↑123	↑164
	104 週			↑135	—	—	—
総タンパク	105 週	—	—	—	↑153		↑146
	52 週						↑104
尿素	104 週	↓92			—	—	—
	26 週			↓85	—	—	—

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$ — : 検査せず。

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。括弧内の数値に有意差はないが、本文との整合性確認のために記載した。

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

血液生化学検査結果 (続き)

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
クレアチニン	26 週		↓70	↓63	—	—	—
	27 週	—	—	—	↓75	↓82	↓86
	105 週	—	—	—			↓88
無機リン	26 週		↓89		—	—	—
	27 週	—	—	—	↓75	↓77	↓71
グルコース	27 週	—	—	—			↑120
	104 週			↑121	—	—	—

Mann & Whitney 及び Wilcoxon の U 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$ —: 検査せず。

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。括弧内の数値に有意差はないが、本文との整合性確認のために記載した。

全投与群の雄又は雌動物で、AST 又は ALP 活性、グルコース、クレアチニン、尿素、総タンパクあるいは総ビリルビン濃度に、統計学的に有意な変化が散見されたが、用量との相関性が認められないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

500 ppm 投与群雌雄で ALT 活性の統計学的に有意な上昇がみられたが、投与期間を通じた変化ではなく、用量との関係が明瞭ではないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

血漿中コレステロール濃度は 500 ppm 投与群雌雄において、全ての検査日に統計学的に有意な上昇が認められ、検体投与の影響と考えられた。

全投与群の雌で投与 27 週時に無機リンの有意な低値がみられたが、これは、対照群の平均値が著しく高かったことに原因すると思われ、毒性学的な意義はないものと考えられた。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性; 投与 6、12 及び 24 ヶ月目に血液生化学検査で使用した血液及びそこから得られた血漿を用いて、血漿及び赤血球 ChE 活性を測定した。又、最終剖検時(投与 24 ヶ月目)に各群雌雄 10 匹の脳組織を採取して脳 ChE 活性を測定した。対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

血漿 ChE 活性

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	1	5	500	1	5	500
6 ヶ月		↓32	↓2		↓39	↓2
12 ヶ月		↓36	↓1		↓43	↓1
24 ヶ月		↓38	↓2		↓41	↓1

Mann & Whitney の U 検定 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

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。

赤血球 ChE 活性

性別	雄			雌		
	1	5	500	1	5	500
6 ヶ月			↓87	↑111		↓89
12 ヶ月	↑108		↓86		↓86	↓77
24 ヶ月		↓83	↓68		↓82	↓71

Mann & Whitney の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

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。

脳 ChE 活性

性別	雄			雌		
	1	5	500	1	5	500
24 ヶ月	(79*)	↓67*	↓41			↓51

Mann & Whitney の U 検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$ 括弧内の数値に有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

() 内の値は統計学的有意差はないが、参考値として表示。

*: 同一試料を Ho & Ellman の方法で分析した場合には、1 ppm 投与群で対照群の 98%、5 ppm 投与群で対照群の 99%であった。

500 及び 5 ppm 投与群の雌雄で血漿 ChE 活性の阻害が認められた。又、500 ppm 投与群の雌雄で投与 24 ヶ月時に、同群雌で 12 ヶ月時に統計学的に有意で対照群値の 80%を下回る赤血球 ChE 活性の阻害が認められた。5 ppm 投与群の雌雄でも赤血球 ChE 活性の統計学的に有意な低下が認められたが、対照群値の 80%以上であることから、毒性学的な意義はないと考えられた。[申請者注 :

]

500 ppm 投与群の雌雄及び 5 ppm 投与群の雄で統計学的に有意な脳 ChE 活性の阻害が認められ、1 ppm 投与群の雄では統計学的に有意ではないが、対照群値の 79%の阻害が認められた。しかし、この 5 及び 1 ppm 投与群雄の脳試料を Ho and Ellman (1969) の方法で測定したところ、得られた値は対照群の 98 及び 99%で、統計学的にも有意ではなかった。従来法で測定した対照群雄の平均値が著しく高いこと、雌では 5 ppm 以下の投与群で ChE 阻害が認められなかったこと、又、別の方法で測定した場合に、毒性学的に意義のある ChE 活性の低下は 500 ppm 投与群の雌雄のみで認められたことから、脳 ChE に関する無作用量は 5 ppm と考えられた。

臓器重量 ; 投与開始後 12 ヶ月目の中間屠殺動物 (衛星群の雌雄各 10 匹) 及び投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肝臓、肺、脾臓、心臓、精巣、卵巣、腎臓及び副腎

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		1	5	500	1	5	500
12 ヶ月	体重				↑114			↑145
	脳	対体重比			↓90			↓72
		重量		↑112	↑132			↑136
	脾臓	対体重比			↑116			
		重量						↓67
	心臓	対体重比						
		重量			↑119			↑134
	腎臓	重量			↑109			↑115
		対体重比						↓82
精巣	重量		↑112		—	—	—	
	対体重比	—	—	—			↓77	
24 ヶ月	体重				↑112		↑107	↑113
	脳	対体重比			↓91		↓95	↓90
		重量			↑125			↑120
	肝臓	対体重比			↑110			
		重量			↓93			↓84
	肺	対体重比						
		重量			↑144			↑112
	脾臓	対体重比			↑130			
		重量			↑109			
	心臓	対体重比						↓92
		重量			↑110		↑104	↑114
	腎臓	重量			↓91	—	—	—
対体重比							↑120	
副腎	重量							

Mann & Whitney の U 検定 ↓: $p \leq 0.05$, ↑: $p \leq 0.01$ —: 該当せず。

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。

500 ppm 投与群雌雄の肝臓重量は投与 12 及び 24 ヶ月後に、500 ppm 投与群雄の肝臓重量対体重比は 24 ヶ月後にそれぞれ有意に増加した。500 ppm 投与群雌雄の脾臓重量は投与 12 及び 24 ヶ月後に、5 ppm 投与群雄の脾臓重量は投与 12 ヶ月後に、又、500 ppm 投与群雄の脾臓重量対体重比は 12 ヶ月及び 24 ヶ月後にそれぞれ有意に増加した。その他に対照群と比較して統計学的に有意な変化が散見されたが、その差は小さく体重の差に起因するものと考えられ、したがって毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。

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

認められた全ての肉眼的病理所見を表 1 に示す。

途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物の肉眼的所見から、投与に関連する臓器の変化は何ら認められなかった。[申請者注：

]

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

大動脈、乳腺、眼（眼瞼及び視神経を含む）、脾、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸及び腸管下部）、筋肉組織（大腿上方）、精巣上体、眼窩外涙腺、副腎、大腿骨、坐骨神経、胆嚢、腎、脳（大脳、延髄、小脳）、食道、ハーダー腺、耳（入墨のある側）、膀胱、卵巣（輸卵管を含む）、尿管、睪嚢、尿道、前立腺、皮膚、脊髄（頸部、胸腰髄部）、心、精嚢、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、唾液腺、喉頭、胸骨、骨髄（大腿骨及び胸骨）、胸腺（ある場合）、頭部（残りの部分）、気管、肝、子宮、肺、膈部、リンパ節（下顎及び腸間膜）、舌、胃、ジンバル腺、その他の肉眼的病変部及び腫瘍が疑われる組織

<非腫瘍性病変>

認められた主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

12ヵ月時に中間屠殺した500ppm投与群の雄10匹中7匹に、軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。又、500ppm投与群の雌10匹中3匹に胃腺過形成（軽度）が認められた。

死亡・切迫屠殺した動物又は24ヵ月時計画屠殺動物では、全ての検体投与群でびまん性肝細胞肥大（軽度）が認められた。又、500ppm投与群の雄、5及び500ppm投与群の雌で、より多く胃腺過形成（軽度）が認められた。

[申請者注：

]

5ppm以上の投与群の雌並びに500ppm投与群の雄動物で、胃腺過形成（軽度）の発現頻度が対照群と比較して有意に高かった。[申請者注：

]

1ppm以上の投与群の雌における嚢胞性子宮内膜過形成の増加が認められたが、対照群との偏差値に差が少なかったこと、用量相関性がみられないことから、毒性学的な有意差がないと考えられた。

<腫瘍性病変>

良性及び悪性腫瘍数並びに担腫瘍動物数を次表に示す。又、認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

500ppm投与群の雄においては、途中死亡及び最終屠殺した動物で、肝血管肉腫の発現がより多く（対照群50匹中0匹、500ppm投与群50匹中4匹）認められたが、Fisherの正確確率検定（申請者実施）では、対照群との差は統計学的に有意ではなかった。又、500ppm投与群の雄においては、対照群と比較して、より多くの良性及び悪性肝細胞腫が認められたが、対照群との差は統計学的に有意ではなかった。1及び5ppm投与群で認められた良性及び悪性肝細胞腫の発現率のわずかな上昇にも対照群

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。

との間に統計学的有意差は認められなかった。

その他の投与群でみられた肝臓、肺、下垂体、ハーダー腺及びリンパ細網系の腫瘍においても、（以下、申請者修正）対照群との間に統計学的に有意な増加は認められなかった。又、全ての投与群において、良性又は悪性腫瘍数並びに良性及び悪性腫瘍が認められた動物の発現率と検体投与との関連は何ら認められなかった。

性別	雄				雌				
	0	1	5	500	0	1	5	500	
投与量 (ppm)	0	1	5	500	0	1	5	500	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良性	18	20	27	19	12	15	14	17
	悪性	15	13	17	20	16	16	13	15
腫瘍総数	33	33	44	39	28	31	27	32	
担腫瘍動物数	良性	16	18	19	18	11	13	12	15
	悪性	13	13	16	21	15	14	12	13
担腫瘍動物総数	25	28	28	32	23	25	20	24	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↓↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$

[申請者注]。また、催腫瘍性はないものと判断された。

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

表 1 [肉眼的病理検査]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
12 カ 月 中 間 屠 殺	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
	肺	結節	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	脱毛 (頸部/腹部/前脚)	1	0	1	0	1	0	0	1
		薄毛 (腹部/全身)	0	2	0	0	1	1	2	1
眼球	サイズ縮小	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	10	9	10	24	15	13	5	16
	肺	結節	0	1	2	0	0	0	0	1
		軽度の虚脱	0	1	2	0	0	2	0	0
		褪色	1	0	0	2	0	1	1	0
		区域 (濃赤色/暗赤色)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ節	肥大	1	2	2	3	3	3	1	0
		充実性	1	1	0	0	1	0	0	0
		褪色	1	1	0	2	1	2	1	0
		弾力性	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	腫脹/肥大	0	0	1	0	1	0	1	2
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		褪色	1	1	0	0	1	3	1	4
		表面粗ぞう	0	0	0	0	0	1	0	0
		区域(暗黄赤色/赤ベージュ/褐色)	0	0	1	0	0	0	0	1
		結節	6	5	4	12	4	2	1	4
	胆嚢	褪色	1	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	肥大/腫脹	0	1	3	3	3	4	2	3
		結節	0	1	0	0	0	0	0	0
		褪色	0	0	1	0	0	1	0	0
		淡色	0	0	1	0	0	0	0	0
		サイズ縮小	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	嚢胞	1	0	0	0	0	1	0	0
		陥没	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		ベージュ/白色部位	0	0	0	0	0	1	0	0
		褪色	2	0	0	1	1	0	1	2
		硬化	1	0	0	0	0	0	0	0

統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	腎臓	結節	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
		暗赤色内容物	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	1	0	0	2
		肥大	—	—	—	—	1	1	1	0
		硬化	—	—	—	—	1	1	1	0
		結節	—	—	—	—	1	1	0	0
		充実性	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮	肥厚	—	—	—	—	1	0	0	0
		褪色	—	—	—	—	0	0	0	1
		硬化	—	—	—	—	1	0	0	0
		結節	—	—	—	—	1	0	1	2
		拡張	—	—	—	—	0	1	0	0
		液性内容物	—	—	—	—	0	1	0	0
	甲状腺	肥大	0	1	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	0	0	0	1	0	0	0
		充実性	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	肥大	0	0	0	0	3	0	0	0
		褪色	0	0	0	0	3	0	0	0
	皮膚	肛門肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
		膨張/軟化/水腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		結節	0	0	0	0	0	1	1	0
		痂皮形成 (尾部)	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節 (膣部)	—	—	—	—	0	0	0	1
	骨格筋	褪色 (顎)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	腺胃の区域 (黒色)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	黒色クリーム状内容物	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	拡張	1	0	1	0	0	0	0	0
		粘膜肥厚	1	0	1	0	0	0	0	0
結節		0	0	1	0	1	0	0	0	

— : 検査せず。 統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
死亡・切迫	臓器	所見/検査動物数	8	7	9	9	19	6	19	17
	空腸	腸壁肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
		黒色クリーム状内容物	0	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	黒色クリーム状内容物	0	0	1	1	0	0	1	0
	盲腸	粘膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	肥大 (パイエル板)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸管	結節	0	0	0	1	0	0	0	0
		内容物 (微量)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	体腔	腹腔拡張	2	3	1	5	3	1	2	2
		腹水	0	0	1	0	3	1	0	0
		腹部結節	0	0	0	0	0	0	0	1
		腹腔出血/赤色液	0	0	0	1	0	0	0	1
		脂肪貯留	0	0	0	0	0	0	0	1

統計学的検定未実施。

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 1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	40	41	40	26	35	37	45	34
	肺	結節	7	4	10	3	1	2	3	1
		軽度の虚脱	1	0	0	1	1	1	2	3
		褪色	1	0	0	0	0	0	1	2
		区域 (濃赤色/暗赤色)	0	1	0	1	0	0	0	0
	胸腺	肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	0	1	0	0	0	0	0	2
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	肥大	3	4	4	5	4	3	1	7
		充実性	1	0	0	0	1	1	0	0
		褪色	3	4	2	4	1	0	0	3
	肝臓	結節	10	13	18	15	5	6	7	7
		区域 (暗黄赤色/赤ベージュ/褐色)	1	0	0	2	0	3	1	1
		嚢胞	1	0	0	3	0	0	0	1
		褪色	1	0	0	0	0	2	1	0
		腫脹/肥大	0	0	0	0	1	0	0	2
		表面粗ぞう	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	結節	2	1	1	2	1	4	0	2
		区域 (暗赤色)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大/腫脹	2	0	2	1	6	7	2	7
		褪色	0	0	0	0	0	1	0	0
		変形	1	0	0	0	0	1	0	0
		淡色	0	0	1	0	0	0	0	0
		サイズ縮小	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		ベージュ/白色部位	2	1	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	0	1	0	0	3	0	0
		表面粗ぞう	0	1	1	0	0	0	0	0

統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	40	41	40	26	35	37	45	34
	腎臓	サイズ縮小	0	0	0	0	0	1	0	0
		軟化	0	0	0	0	0	1	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	区域 (黄色)	1	0	0	0	—	—	—	—
		結節	0	0	1	0	—	—	—	—
		サイズ縮小	0	0	1	0	—	—	—	—
	包皮腺	褪色	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣	嚢胞	—	—	—	—	3	4	2	5
		肥大	—	—	—	—	1	4	1	0
		硬化	—	—	—	—	1	1	0	0
		結節	—	—	—	—	1	2	2	0
		充実性	—	—	—	—	0	1	0	0
		褪色	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮	肥厚	—	—	—	—	1	0	1	0
		褪色	—	—	—	—	1	1	0	0
		嚢胞/嚢胞性	—	—	—	—	1	2	1	3
		硬化	—	—	—	—	0	0	1	0
		結節	—	—	—	—	0	3	5	1
		拡張	—	—	—	—	0	1	2	2
		混濁液性内容物	—	—	—	—	0	0	0	1
	副腎	肥大	0	0	0	0	0	0	2	0
		褪色	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	肥大	0	0	0	1	0	2	1	3
		区域 (褐色/黒赤色/赤色)	0	0	0	0	0	1	1	0
		褪色	0	0	0	0	0	1	2	3
	唾液腺	肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	脱毛 (頸部/腹部/前脚)	1	0	1	0	0	0	0	0
		薄毛 (腹部/全身)	0	0	1	0	2	0	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0

—: 検査せず。 統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	40	41	40	26	35	37	45	34
	骨格筋	褪色	0	0	0	0	0	1	0	0
		肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
		硬化	0	0	0	0	0	1	0	0
	十二指腸	結節	0	1	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	回腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	結腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	小腸	肥厚 (パイエル板)	0	1	0	0	1	0	0	0
		肥大 (パイエル板)	0	1	0	0	0	0	0	0
		褪色 (パイエル板)	0	2	0	0	0	0	0	0
		充実性 (パイエル板)	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼球	水晶体混濁	1	0	0	0	1	0	1	1
		角膜混濁	1	0	0	0	1	0	1	2
		サイズ縮小	0	1	0	2	0	1	2	1
		眼瞼肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダ一腺	肥大	1	0	1	0	0	1	1	1
		硬化	1	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	肥厚	1	0	0	1	0	0	0	0
		肥大	1	0	1	0	0	0	1	0
		褪色	0	0	1	0	0	0	0	0
		硬化	1	0	0	0	0	0	1	0
	骨	肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
	体腔	腹腔拡張	0	0	2	0	1	0	0	0
		腹水	0	0	0	0	0	0	1	0

統計学的検定未実施。

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肺	結節	7	5	12	3	3	2	3	2
		軽度の虚脱	1	1	2	1	1	3	2	3
		褪色	2	0	0	2	0	1	2	2
		区域(濃赤色/暗赤色)	0	1	0	1	0	1	0	0
	胸腺	肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥大	0	1	0	0	0	0	0	2
		褪色	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	肥大	4	6	6	8	7	6	2	7
		充実性	2	1	0	0	2	1	0	0
		褪色	4	5	2	6	2	2	1	3
		弾力性	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	結節	16	18	22	↑27	9	8	8	11
		区域(黄色/赤色/暗赤色/ベージュ/褐色)	1	0	0	3	2	4	1	1
		嚢胞	1	0	0	0	1	0	0	1
		褪色	2	1	0	3	1	3	2	4
		腫脹/肥大	0	0	1	0	2	2	1	4
		表面粗ぞう	0	0	0	0	0	1	1	0
	胆嚢	褪色	1	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	結節	2	2	1	2	1	4	0	2
		区域(暗赤色)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大/腫脹	2	1	5	4	11	11	4	10
		褪色	0	0	1	0	0	2	0	0
		変形	1	0	0	0	0	1	0	0
		淡色	0	0	2	0	0	0	0	0
		サイズ縮小	0	0	2	0	0	0	0	0
	膵臓	嚢胞	0	0	0	0	0	2	0	0
		結節	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisherの正確確率検定 [申請者実施] ↓↑: $p \leq 0.05$, ↑↓↓: $p \leq 0.01$

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	腎臓	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	1
		ページュ/白色部位	2	1	0	0	1	1	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		褪色	2	0	1	1	1	3	1	2
		硬化	1	0	0	0	0	0	0	0
		表面粗ぞう	0	1	1	0	0	0	0	0
		サイズ縮小	0	0	0	0	0	1	0	0
		軟化	0	0	0	0	0	1	0	0
		結節	0	0	1	0	0	0	0	1
		陥凹	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
		暗赤色内容物	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	区域 (黄色)	1	0	0	0	-	-	-	-
		結節	0	0	1	0	-	-	-	-
		サイズ縮小	0	0	1	0	-	-	-	-
	包皮腺	褪色	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	4	4	2	7
		肥大	-	-	-	-	2	5	2	0
		硬化	-	-	-	-	2	2	1	0
		結節	-	-	-	-	2	3	2	0
		充実性	-	-	-	-	0	2	0	0
		褪色	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	肥厚	-	-	-	-	2	0	1	1
		褪色	-	-	-	-	1	1	0	0
		嚢胞/嚢胞性	-	-	-	-	1	2	1	3
		硬化	-	-	-	-	1	0	1	0
		結節	-	-	-	-	1	3	6	3
		拡張	-	-	-	-	0	2	2	2
		液性内容物	-	-	-	-	0	1	0	0
		混濁液性内容物	-	-	-	-	0	0	0	1

- : 検査せず。 Fisher の正確確率検定 [申請者実施] $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow$: $p \leq 0.01$

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	甲状腺	肥大	0	1	0	0	1	0	0	0
		褪色	0	0	0	0	1	0	0	0
		硬化	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	肥大	0	0	0	0	0	0	2	0
		褪色	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	肥大	0	0	0	1	3	3	3	3
		区域 (褐色/黒赤色/赤色)	0	0	0	0	0	1	1	0
		褪色	0	0	0	0	3	2	4	3
	唾液腺	肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	脱毛 (頸部/腹部/前脚)	1	0	2	0	1	0	0	1
		薄毛 (腹部/全身)	0	2	1	0	3	1	2	1
		鼻部腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0
		肛門肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
		膨張/軟化/水腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		結節	0	0	0	0	0	1	2	0
		痂皮形成 (尾部)	0	0	0	0	0	0	0	1
		結節 (膣部)	—	—	—	—	0	0	0	1
	骨格筋	褪色	1	0	0	0	0	1	0	0
		肥厚	0	0	0	0	0	1	1	0
		硬化	0	0	0	0	0	1	1	0
	胃	腺胃の区域 (黒色)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	結節	0	1	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		黒色クリーム状内容物	0	0	0	1	0	0	0	0

—: 検査せず。 Fisherの正確確率検定 [申請者実施] ↑↓: $p \leq 0.05$ 、↑↓: $p \leq 0.01$

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1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	1	5	50	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	空腸	拡張	1	0	1	0	0	0	0	0
		粘膜肥厚	1	0	1	0	0	0	0	0
		結節	0	0	1	0	1	0	0	0
		肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		腸壁肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
		黒色クリーム状内容物	0	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
		黒色クリーム状内容物	0	0	1	1	0	0	1	0
	盲腸	粘膜肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
		肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	結腸	肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	小腸	肥厚 (パイエル板)	0	1	0	0	1	0	0	0
		肥大 (パイエル板)	0	2	0	0	0	0	0	0
		褪色 (パイエル板)	0	2	0	0	0	0	0	0
		充実性 (パイエル板)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸管	結節	0	0	0	1	0	0	0	0
		内容物 (微量)	0	0	0	1	0	0	0	0
	眼球	水晶体混濁	1	0	0	0	1	0	1	1
		角膜混濁	1	0	0	0	1	0	1	2
		サイズ縮小	0	1	0	2	1	1	2	1
		眼瞼肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	肥大	1	0	1	0	0	1	1	1
		硬化	1	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	肥厚	1	0	0	1	0	0	0	0
		肥大	1	0	1	0	0	0	1	0
		褪色	0	0	1	0	0	0	0	0
		硬化	1	0	0	0	0	0	1	0

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑↑ : $p \leq 0.01$

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 1 [肉眼的病理検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	骨	肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
	体腔	腹腔拡張	2	3	3	5	4	1	2	2
		腹水	0	0	1	0	3	1	1	0
		腹部結節	0	0	0	0	0	0	0	1
		腹腔出血/赤色液	0	0	0	1	0	0	0	1
		脂肪貯留	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↓↑ : $p \leq 0.05$, ↓↓ : $p \leq 0.01$

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 2 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
中間屠殺	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝臓	所見/検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	びまん性肝細胞肥大 (軽度)		0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤		0	0	0	0	1	0	0	1
	好塩基性肝細胞		0	1	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	7	0	0	0	0
	単核細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	0	2
	子宮		所見/検査動物数	—	—	—	—	(10)	(10)	(10)
		嚢胞性子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	9	10	10	4
		嚢胞性子宮内膜過形成 (中等度)	—	—	—	—	0	0	0	5
		子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	1	0	0	1
	胃	所見/検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		胃腺過形成 (軽度)	0	1	0	1	0	0	0	3

— : 該当せず。 () : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

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 2 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	8	8	7	15	13	10	5	12
	肝臓	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		びまん性肝細胞肥大 (軽度)	0	2	1	3	4	2	0	2
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	1
		類洞髓外造血	1	0	0	0	0	0	0	1
		うっ血	1	2	1	0	0	1	1	1
		肝細胞腫大	0	0	0	1	1	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	1	0	0	1
		肝細胞壊死	0	1	1	0	0	0	1	0
		肝細胞梗塞	0	0	0	1	2	0	0	0
		小葉中心性幹細胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	1
		壊死	0	1	0	0	0	1	0	0
		空胞化肝細胞腫大	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		門脈周囲肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
		色素沈着マクロファージ	1	0	0	0	0	0	0	0
		好酸性肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(13)	(10)	(5)	(12)
		嚢胞性子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	6	2	0	3
		嚢胞性子宮内膜過形成 (中等度)	—	—	—	—	4	7	4	9
		子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	2	0	0	0
		子宮内膜過形成 (中等度)	—	—	—	—	0	0	0	0
		子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	0	1	3
		過形成内膜炎 (軽度)	—	—	—	—	0	1	0	0
		過形成内膜炎 (中等度)	—	—	—	—	0	0	0	0
		うっ血	—	—	—	—	1	0	0	0
		子宮内膜炎 (中等度)	—	—	—	—	1	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		胃腺過形成 (軽度)	0	0	0	5	3	1	3	3
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0

— : 該当せず。 () : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

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 2 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	42	43	35	37	40	45	38
	胃	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		胃腺過形成 (軽度)	0	0	0	5	3	1	3	3
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		びまん性肝細胞肥大 (軽度)	0	1	1	10	1	0	2	1
		びまん性肝細胞肥大 (中等度)	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症性細胞浸潤	1	0	1	2	0	2	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	1	1	4	2	9	5	13
		血管拡張及び線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		類洞髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	1	0	0	0	0	3	0	1
		肝細胞空胞化	1	0	0	2	0	0	0	0
		肝細胞腫大	1	1	1	1	0	1	1	2
		血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	1
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1	1	0	1	0
		リンパ球凝集	0	0	0	1	2	3	3	7
		脈管拡張	0	0	1	0	0	0	0	1
		肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	2	2
		肝細胞梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		寄生性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	
	空胞化肝細胞腫大	0	2	0	2	0	0	0	1	
	びまん性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	5	
子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(37)	(40)	(45)	(38)	
	嚢胞性子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	4	8	7	6	

— : 該当せず。 () : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

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2 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500	
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	42	43	35	37	40	45	38	
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(37)	(40)	(45)	(38)	
		嚢胞性子宮内膜過形成 (中等度)	—	—	—	—	28	30	35	31	
		嚢胞性子宮内膜過形成 (高度)	—	—	—	—	1	1	1	1	
		子宮内膜過形成 (軽度)	—	—	—	—	0	0	0	0	
		子宮内膜過形成 (中等度)	—	—	—	—	1	0	0	0	
		子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	7	5	4	4	
		過形成内膜炎 (軽度)	—	—	—	—	1	0	0	0	
		過形成内膜炎 (中等度)	—	—	—	—	1	1	1	0	
		炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	0	1	0	0	
		線維化及びうっ血	—	—	—	—	0	0	1	0	
		筋過形成	—	—	—	—	1	1	0	0	
		嚢胞性過形成内膜炎 (中等度)	—	—	—	—	0	0	1	0	
		線維化	—	—	—	—	0	1	0	0	
		胃	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
			胃腺過形成 (軽度)	4	3	3	11	4	3	14	18
			角質嚢腫 - 腺域	1	0	0	0	1	0	1	1
			角質嚢腫 - 非腺域	0	0	0	0	0	1	0	0
			角化亢進 - 非腺域	0	1	0	0	0	0	0	0
			角化亢進及び上皮過形成 - 非腺域 (軽度)	0	0	0	0	0	0	1	0
			出血	0	0	0	0	0	0	0	0
			微小潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
			炎症性細胞浸潤- 非腺域	0	0	0	0	0	1	0	0
		多発性動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0	
		腹膜炎	0	1	0	0	0	1	0	0	

— : 該当せず。 () : 組織検査動物数
統計学的検定未実施。

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2 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝臓	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		びまん性肝細胞肥大 (軽度)	0	3	2	↑14	5	2	2	3
		びまん性肝細胞肥大 (中等度)	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症性細胞浸潤	1	0	1	2	1	2	0	1
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑10	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	1	1	1	4	4	9	5	↑16
		血管拡張及び線維化	1	0	0	0	0	0	0	1
		類洞髓外造血	1	0	0	0	0	0	1	1
		うっ血	2	2	1	0	0	4	1	2
		肝細胞空胞化	1	0	0	2	0	0	0	0
		肝細胞腫大	1	1	1	2	1	1	1	2
		血管拡張	1	0	0	0	1	0	0	2
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1	1	0	1	0
		リンパ球凝集	0	0	0	1	2	3	3	7
		脈管拡張	0	0	1	0	0	0	0	1
		肝細胞壊死	0	1	1	0	0	1	3	2
		肝細胞梗塞	0	0	0	2	2	0	0	0
		胆管嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		寄生性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	1
		壊死	0	1	0	0	0	2	0	0
		空胞化肝細胞腫大	0	2	0	2	0	0	0	1
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		門脈周囲肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
		色素沈着マクロファージ	1	0	0	0	0	0	0	0
		好酸性肝細胞腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
	好塩基性肝細胞	0	1	0	0	0	0	0	0	
	びまん性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	↑6	

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$

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2 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	子宮	所見/検査動物数	--	--	--	--	(60)	(60)	(60)	(60)
		嚢胞性子宮内膜過形成 (軽度)	--	--	--	--	19	20	17	13
		嚢胞性子宮内膜過形成 (中等度)	--	--	--	--	32	37	39	↑45
		嚢胞性子宮内膜過形成 (高度)	--	--	--	--	1	1	1	1
		子宮内膜過形成 (軽度)	--	--	--	--	3	0	0	1
		子宮内膜過形成 (中等度)	--	--	--	--	1	0	0	0
		子宮内膜ポリープ	--	--	--	--	7	5	5	7
		過形成内膜炎 (軽度)	--	--	--	--	1	1	0	0
		過形成内膜炎 (中等度)	--	--	--	--	1	1	1	0
		炎症性細胞浸潤	--	--	--	--	0	1	0	0
		線維化及びうっ血	--	--	--	--	0	0	1	0
		筋過形成	--	--	--	--	1	1	0	0
		うっ血	--	--	--	--	1	0	0	0
		子宮内膜炎 (中等度)	--	--	--	--	1	0	0	0
		嚢胞性過形成内膜炎 (中等度)	--	--	--	--	0	0	1	0
	線維化	--	--	--	--	0	1	0	0	
	胃	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		胃腺過形成 (軽度)	4	4	3	↑17	7	4	↑17	↑24
		角質嚢腫 - 腺域	1	0	0	0	1	0	1	1
		角質嚢腫 - 非腺域	0	0	0	0	0	1	0	0
		角化亢進 - 非腺域	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化亢進及び上皮過形成 - 非腺域 (軽度)	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		微小潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症性細胞浸潤- 非腺域	0	0	0	0	0	1	0	0
		多発性動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎		0	1	0	0	0	1	0	0	

-- : 該当せず。 Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

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3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
中間屠殺	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	所見/検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		肺腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	8	8	7	15	13	10	5	12
	多中心性 /リンパ 組織	所見/検査動物数	(2)	(2)	(2)	(1)	(4)	(2)	(2)	(2)
		悪性リンパ腫 [M]	1	0	0	0	2	0	0	0
		多形成リンパ腫 [M]	1	2	2	1	0	1	1	2
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	0	2	1	1	1
	肺	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		肺腺腫 [B]	0	0	1	0	0	1	0	1
		肺腺癌 [M]	0	1	2	0	0	0	0	1
	肝臓	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		肝細胞腫 [B]	0	2	2	2	1	2	0	1
		多発性肝細胞癌 [M]	1	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	4	2	0	5	1	0	0	0
		血管腫 [B]	1	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	1	3	0	0	0	1
		肝芽腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣 (卵管)	所見/検査動物数	—	—	—	—	(11)	(10)	(5)	(12)
		欠臓器	—	—	—	—	2	0	0	0
卵黄嚢癌 [M]		—	—	—	—	0	1	0	0	
甲状腺	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)	
	濾胞細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

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 3 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
死亡・ 切迫 屠殺	臓器	剖検動物数	8	8	7	15	13	10	5	12
	副腎	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		褐色細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮質腺腫タイプ A [B]	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(7)	(8)	(6)	(15)	(13)	(10)	(5)	(9)
		欠臓器	1	0	1	0	0	0	0	3
		前葉腺腫 [B]	0	0	0	0	2	1	1	0
		前葉腺癌 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	(13)	(10)	(5)	(12)
		乳腺癌 [M]	—	—	—	—	0	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	1	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(8)	(8)	(7)	(15)	(13)	(10)	(5)	(12)
		ハーダー腺腫 [B]	0	2	0	1	1	0	0	1

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数
統計学的検定未実施。

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3 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	42	43	35	37	40	45	38
	多中心性 ／リンパ 組織	所見／検査動物数	(3)	(4)	(2)	(2)	(7)	(6)	(2)	(8)
		悪性リンパ腫 [M]	0	0	1	1	4	1	1	4
		多形成リンパ腫 [M]	3	4	1	1	3	5	0	3
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	1
	肺	所見／検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		肺腺腫 [B]	5	4	4	2	0	1	0	2
		骨肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺腺癌 [M]	3	0	2	2	1	1	1	0
	腸間膜 リンパ節	所見／検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見／検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		肝細胞腫 [B]	6	8	10	6	5	3	3	2
		多発性肝細胞癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	1	2	7	2	0	2	3	1
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	2
		血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		多発性肝細胞腫 [B]	1	1	2	4	0	0	0	0
	脾臓	所見／検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(42)	(42)	(43)	(38)
		血管腫 [B]	3	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見／検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巢 (卵管)	所見／検査動物数	—	—	—	—	(37)	(40)	(45)	(38)
		乳頭状嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	—	0	1	1	0
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	0	1	1	0
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	0	1	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

表3 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
最終屠殺	臓器	剖検動物数	42	42	43	35	37	40	45	38
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	(37)	(40)	(45)	(38)
		内膜腺癌 [M]	—	—	—	—	1	1	0	0
		血管腫 [B]	—	—	—	—	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	—	—	—	—	0	0	1	0
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	0	1	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		多発性濾胞細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	1	0	1	1
	副腎	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(36)	(40)	(45)	(38)
		欠臓器	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫タイプ A [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫タイプ B [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
	筋肉	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		未分化肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(42)	(40)	(42)	(35)	(37)	(38)	(42)	(36)
		欠臓器	0	2	1	0	0	2	3	2
		前葉腺腫 [B]	0	0	0	1	0	2	2	4
		前葉腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(42)	(42)	(43)	(35)	(37)	(40)	(45)	(38)
		ハーダー腺嚢胞腺腫 [B]	1	1	0	0	0	0	0	2
		ハーダー腺腫 [B]	0	1	2	3	0	0	2	0
		ハーダー腺癌 [M]	0	0	0	0	0	1	1	1

[B] : 良性腫瘍、 [M] : 悪性腫瘍、 — : 該当せず、 () : 組織検査動物数

統計学的検定未実施。

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3 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	多中心性 ／リンパ 組織	所見／検査動物数	(5)	(6)	(4)	(3)	(11)	(8)	(4)	(10)
		悪性リンパ腫 [M]	1	0	1	1	6	1	1	4
		多形成リンパ腫 [M]	4	6	3	2	3	6	1	5
		組織球肉腫 [M]	0	0	0	0	2	1	2	2
	肺	所見／検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		肺腺腫 [B]	5	4	5	2	1	2	0	3
		骨肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺腺癌 [M]	3	1	4	2	1	1	1	1
	腸間膜 リンパ節	所見／検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見／検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		肝細胞腫 [B]	6	10	12	8	6	5	3	3
		多発性肝細胞癌 [M]	2	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	5	4	7	7	1	2	3	1
		血管腫 [B]	1	0	1	0	1	0	0	2
		血管肉腫 [M]	0	0	1	4	0	0	0	1
		多発性肝細胞腫 [B]	1	1	2	4	0	0	0	0
		肝芽腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見／検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		血管腫 [B]	3	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見／検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣 (卵管)	所見／検査動物数	—	—	—	—	(58)	(60)	(60)	(60)
		欠臓器	—	—	—	—	2	0	0	0
		乳頭状嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	—	0	1	1	0
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	0	1	1	0
顆粒膜細胞腫 [B]		—	—	—	—	0	1	0	0	
卵黄囊癌 [M]		—	—	—	—	0	1	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、— : 該当せず、() : 組織検査動物数
Fisherの正確確率検定 [申請者実施] †↓ : 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3 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	5	500	0	1	5	500
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	(60)	(60)	(60)	(60)
		内膜腺癌 [M]	-	-	-	-	1	1	0	0
		血管腫 [B]	-	-	-	-	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	-	-	-	-	0	0	1	0
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	0	1	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		多発性濾胞細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 [B]	0	1	1	0	1	0	1	1
	副腎	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		欠臓器	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	1
		皮質腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	1	1
		皮質腺腫タイプ A [B]	0	0	1	0	0	1	0	0
		皮質腺腫タイプ B [B]	0	0	1	0	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(59)	(58)	(58)	(60)	(60)	(58)	(57)	(55)
		欠臓器	1	2	2	0	0	2	3	5
		前葉腺腫 [B]	0	0	0	1	2	3	3	4
		前葉腺癌 [M]	0	1	0	0	1	0	0	0
	筋肉	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		未分化肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	-	-	-	-	(60)	(60)	(60)	(60)
		乳腺癌 [M]	-	-	-	-	0	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	2	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
		ハーダー腺嚢胞腺腫 [B]	1	1	0	0	0	0	0	2
		ハーダー腺腫 [B]	0	3	2	4	1	0	2	1
		ハーダー腺癌 [M]	0	0	0	0	0	1	1	1

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数
Fisher の正確確率検定 [申請者実施] †↓ : $p \leq 0.05$ 、†↑↓ : $p \leq 0.01$

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3 [腫瘍性病変] (続き)

	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)	0	1	5	500	0	1	5	500
合 計	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	18	20	27	19	12	15	14	17
		悪性	15	13	17	20	16	16	13	15
	腫瘍総数		33	33	44	39	28	31	27	32
	担腫瘍動物数	良性	16	18	19	18	11	13	12	15
		悪性	13	13	16	21	15	14	12	13
	担腫瘍動物総数		25	28	28	32	23	25	20	24

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、

Fisher の正確確率検定 [申請者実施] ↑↓ : $p \leq 0.05$ 、↑↓↓ : $p \leq 0.01$

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。

8) マウスを用いた発がん性試験

(資料 No.T-33)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

供試動物： CD-1 (Long-Evans) 系マウス (SPF)、開始時日齢；57日齢

主試験群：一群雌雄各 60 匹 (最終屠殺時に採血後腫瘍の検索用に用いた。)

衛星群：0 及び 400 ppm 投与群雌雄各 45 匹、1 及び 20 ppm 投与群並びに担体

(Wessalon S (合成シリカ) のみを 400 ppm 投与)、対照群雌雄各 10 匹 (血液検査用に用い、腫瘍の検索には用いなかった。最終屠殺時に採血後廃棄処分した。)

群構成

群	飼料中濃度 (ppm)	供試験動物数			
		雄		雌	
		主試験群	衛生群	主試験群	衛生群
1	0	60	45	60	45
2	1	60	10	60	10
3	20	60	10	60	10
4	400	60	45	60	45
5	担体対照 (400)	60	10	60	10

投与期間： 84 週間 (1976年1月6日～1977年8月19日)

投与方法： Wessalon S (合成シリカ) と 1:1 の割合でプレミックスされた検体を 0、1、20 及び 400 ppm の濃度で飼料に混入し、最長 84 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は必要に応じて調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察するとともに、体表の腫瘍を触診した。

投与終了時の累積死亡率 (%) を次表に示す。観察された外観及び行動の所見並びに死亡率に、検体投与による変化は認められなかった。

累積死亡率 (%)

投与量 (ppm)		0	担体	1	20	400
主 試 験 群	供試動物数	60	60	60	60	60
	死亡率 (%)	68	65	58	75	73
	供試動物数	60	60	60	60	60
	死亡率 (%)	52	52	48	57	53

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。

体重変化；投与開始時並びに投与開始から2ヵ月までは週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。対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

体重変化

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	1	20	40	担体	1	20	400	担体
測定時期 (週)	0		↓9	↓9		↑10			
	1	↑1	↑1	↓9		↑10	↑10	↓96	
	2	↑1	↑1		↑106	↑10	↑10		↑104
	3		↓9	↓9	↓97		↓93	↓93	↓97
	4	↑1	↑1			↑10	↑10		↑104
	5	↑1			↑103	↑11			↑107
	6	↑1				↑10	↑10	↑10	↑103
	8		↑1		↑103	↑10	↑10	↓97	↑103
	10		↓9		↓97	↑11	↑11	↑10	↑110
	12		↓9		↓97	↑11	↑11	↑10	↑107
	14					↑11	↑10	↑10	↑106
	16					↑11	↑11	↑10	
	18	↓9	↓9		↓98	↑11	↑10		↑106
	20	↑1	↑1		↑103	↑11	↑11	↑10	↑106
	22					↑11	↑10		↑106
	24					↑11	↑10		
	26					↑11	↑10		
	28	↑1		↑10	↑108	↑11	↑11	↑11	↑116
	30					↑11	↑10		↑106
	32					↑11	↑10	↑10	↑106
	34					↑11	↑10	↑10	↑106
	36	↑1		↑10		↑11	↑10		
	38			↑10		↑11			
	40			↑10		↑11	↑10	↑10	
	42			↑10		↑11			
	44			↑10	↑105	↑11	↑10	↑10	
	46			↑105		↑117	↑111	↑109	↑109
	48			↑105		↑114	↑106		↑106
50			↑107		↑111	↑105			
52			↑107		↑114	↑106		↑106	
54			↑107		↑114	↑105			
56				↓96	↑108				
58	↓95				↑114	↑105			
60			↑107		↑111	↑106			
62			↑107		↑114	↑106		↑106	

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

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。

体重変化 (続き)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		1	20	400	担体	1	20	400	担体
測定時期 (週)	64			↑105		↑114	↑108		↑106
	66					↑111			
	67					↑114			
	69					↑114	↑106		
	71					↑114			
	73					↑114			
	75	↑105	↑105	↑110	↑105	↑114			↑106
	77					↑114			
	79					↑108			
	81					↑111			

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注:

]

摂餌量及び飲水量；摂餌量を週 1 回測定した。飲水量は視覚的に確認した。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

摂餌量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		1	20	400	担体	1	20	400	担体
測定時期 (週)	1	↑132		↓88	↓94	↓93	↓91	↓75	↓84
	2	↑108	↑108		↑110	↑111		↑114	↑114
	3	↑107		↓95		↑110	↑106		↓84
	4	↑108	↑111		↑105	↑106	↓89		↓94
	5			↑116	↑105	↑138			
	6		↓91		↓82	↑113	↑115		
	7			↑125	↑111	↑115	↑123	↑118	↑118
	8	↑117	↑111		↑114		↑110		↑117
	9			↑123					
	10			↑160		↓76	↓78		
	11							↓89	↓93

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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

摂餌量 (続き)

性別	雄				雌				
	1	20	400	担体	1	20	400	担体	
測定時期 (週)	12		↓91		↑111		↑118		↓85
	13	↑138	↑111	↑146		↑127	↑116	↑122	
	14				↓84	↓84		↓64	↓61
	15	↓89							
	16	↓82						↓84	↓82
	17	↑128		↑123				↓85	↓78
	18	↑120	↑134	↑155	↑118	↑122	↑125		↑120
	19		↑119		↓79			↓73	
	20			↑129		↑112	↑116	↑112	
	21	↓85		↑122		↑116	↑112		↑116
	22	↓64		↑132	↓64	↓91	↓75	↓89	↓84
	23		↓75			↑112		↓86	
	24			↑118			↑116		↑111
	25	↓87	↓84	↓85				↓79	
	26						↑108	↓88	↑110
	27	↓78	↑129	↑117	↓87	↑116	↑144	↑125	↑134
	28	↓84			↓86	↑137		↓83	↓76
	29	↓67	↑111			↓62	↓91	↓70	
	30		↑133	↑121			↑111		
	31		↓85	↓82	↓89	↓89	↓79		↓68
	32					↑113			
	33	↓81				↓79		↓88	↓86
	34		↑129	↑113	↑111			↓74	
	35	↑112	↑122	↑105	↑127	↓86		↓73	
	36		↑118	↑128	↑113		↑121	↑112	↑126
	37	↓90	↓86					↓81	↓87
	38							↓82	
	39	↓89	↓87				↓91	↓87	
	40	↑110			↑127			↓88	
	41	↓89					↓86		
43						↑112			
44						↑109			
45	↑126	↑120	↑123	↑123		↑111	↑118	↑121	
46	↑106			↑113			↓93	↑111	
47	↑123			↑112	↑115			↑113	
48	↑113	↑106	↓94	↑115			↓73	↓76	
49	↑116	↑109		↑114			↓81	↓88	

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

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

摂餌量 (続き)

性別	雄				雌			
	1	20	400	担体	1	20	400	担体
投与量 (ppm)								
測定時期 (週)								
50					↓92		↓88	
51	↑111	↓91	↓84		↓87	↑108	↓77	
52	↑108	↑120					↓93	
53	↓84		↓84	↑113		↓85	↓78	↓93
54	↓77	↓89	↓83	↓91			↓88	
55		↑124	↑117	↑122			↓91	
56		↓86	↓86	↑120			↓80	↑118
57	↑110				↓87			↑110
58	↓80		↓86				↑115	↑124
59	↑116	↑114	↑109			↓90	↓75	↓78
60				↓86	↓76	↓76	↓76	↓76
61	↑131	↑122	↑133	↑122		↑112	↑110	
62		↑111		↑120		↑111		
63		↓87	↓87		↓84	↓79	↓75	↓89
64		↑113		↑113		↓87	↓73	
65	↑113						↓90	
66		↓69	↑127			↓79		↑117
67				↓85			↓89	
68	↓69							
69					↓85		↓85	↑123
70				↓83			↑119	
71					↓82	↓80	↓80	
73		↑128	↑125	↑144				↑129
74			↓65			↓74	↓79	
75			↑133	↑139		↑119	↑130	
76								↓81
77	↑130			↑125		↑126		
78	↓74	↓58				↑111		↑116
79						↑138		
80						↓80		
81		↓68					↓82	
82				↓74			↓67	

Student's t-test ↑ ↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

400 ppm 投与群雌で対照群と比較して摂餌量の低下が認められた。

[申請者注:]

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

]

視覚的な飲水量の観察では、いずれの群においても検体投与による明らかな影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1	20	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.1561	3.295	67.08
	雌	0.1846	4.305	74.01

申請者注：体重及び摂餌量から申請者が算出した。

血液学的検査：投与開始前、投与後 5、12、25、51 及び 80 週時にハロタン麻酔下で衛星群の動物の眼窩静脈叢から血液を採取した。82 週時の血液はペントバルビタールナトリウム麻酔下で腹大静脈から採取した。衛星群の対照群及び 400 ppm 投与群の雌雄各 6～10 例について、投与開始前、投与 5 (担体投与群を含む)、12、25、51 及び 80 週時に採取した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率及び赤血球形態

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	400					400				
検査時期 (週)	5	12	25	51	80	5	12	25	51	80
HGB										↓90
RBC						↑123				
リンパ球比			↑119							
好中球比	↑164		↓57							

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与による変化は認められなかった。

400 ppm 投与群の雌において、投与 80 週時にヘモグロビン量の有意な減少が認められたが、軽度であること、並びに雄動物には認められていない変化であるため、毒性的意義に乏しい変化と考えられた。400ppm 投与群でその他に認められた有意な変化は、継続性がない変化 (雄のリンパ球比及び雌の赤血球数) あるいは変化に一貫性がない (雄の好中球比) ことから、検体投与の影響とは考えなかった。

血液生化学的検査；衛星群の対照群及び 400 ppm 投与群の雌雄各 5 例について、投与開始前、投与 5、12、26、52 及び 79 週時に採取した血液から得られた血清を群毎にプールし、以下の項目の測定を行った。投与 82 週時には、同群の雌雄各 5～10 例について個体

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

別に同じ項目の測定を行った。

血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、ナトリウム、カリウム、尿素窒素、総タンパク、総コレステロール (TCHO)、グルコース

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

性別	雄	雌
投与量 (ppm)	400	400
検査時期 (週)	82	82
ナトリウム	↓86	
グルコース	↑166	↑130
総タンパク		↓81
TCHO		↑142

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

400 ppm 投与群の雌雄においてグルコース濃度、雌で総コレステロール濃度のいずれも高値、雄でナトリウム濃度及び雌で総タンパク量のそれぞれ低値が認められたが、いずれも生理学的変動の範囲内であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；衛星群の対照群及び 400 ppm 投与群の雌雄各 5 例について、投与開始前、投与 5、12、24、51 及び 78 週時に一夜尿を採取し、群毎にプールした試料を用いて以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン (78 週時を除く)、ウロビリノーゲン、総還元物質 (投与開始前及び 5 週時を除く)、沈渣の顕微鏡観察

いずれの検査項目においても、対照群と大差なく、検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；全衛星群の各群雌雄各 5 匹について、投与開始前、2、4、8、13、26、42-45、50 及び 79 週時の血液を用いて、血漿及び赤血球 ChE 活性を測定した。

各群雌雄各 10 匹について、投与 83 週時の脳 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して 20%以上の阻害が認められた項目及び統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

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

血漿 ChE 活性

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	20	400	1	20	400
検査時期 (週)	2	↑190	↓28	↓4		↓15	↓1
	4	↑240	69	↓5	↑432	↓26	↓10
	8	↓64	↓12	↓2	↑113	↓12	↓1
	13		↓15	↓2		↓11	↓2
	26		↓12	↓14		—	—
	42-45	—	↓14	↓2	—	↓20	↓2
	50		↓14	↓2		↓18	↓2
	79		↓18	↓2	↑142	↓27	↓2

Student's t-test ↑↓: p<0.05 — : 未測定

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

赤血球 ChE 活性

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	20	400	1	20	400
検査時期 (週)	2		↓56	↓20		↓66	↓25
	4	↑121	↓38	↓30		↓25	↓15
	8	↑125	↓35	↓24		↓37	↓14
	13		↓47	↓39		↓53	↓46
	26	↓55	75	↓64		↓38	—
	42-45	—	↓44	↓30	—	↓51	↓31
	50		↓63	↓25		↓68	↓21
	79		77	↓59			↓75

Student's t-test ↑↓: p<0.05 — : 未測定

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

脳 ChE 活性

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	20	400	1	20	400
投与 83 週				↓55			↓38

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

血漿 ChE 活性には、20 及び 400 ppm 投与群の雌雄で投与 2~79 週時において阻害が認められた。

赤血球 ChE 活性には、400 ppm 投与群雌雄で投与 2~79 週時に、20 ppm 投与群雌雄で投与 2~50 週時に対照群の 20%を超える阻害が認められた。しかし、投与 79 週時には 20 ppm 投与群雌雄の赤血球 ChE 活性に阻害は認められなかった。1 ppm 投与群雄でも 26 週に阻害が認められたが、一過性であるため検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注:]

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

]

脳 ChE 活性は 400 ppm 投与群の雌雄で阻害が認められたが、その他の投与群では検体投与に起因した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 6、13、26、52 及び 80 週時に発がん性群雌雄の対照群及び 400 ppm 投与群の全ての生存例について検査した。

投与 52 週までに 400 ppm 投与群の雄 4 例、雌 6 例において眼球の混濁が認められた。

[申請者注：

]

臓器重量；最終剖検に供した全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣／卵巣、脳、下垂体、甲状腺
対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1	20	400	1	20	400
体重					↑112		
脳	重量				↑104		
	対体重比				↓92		
心臓	重量	↓87	↓83				↑110
	対体重比						↑109
下垂体	対体重比		↑133				
副腎	重量				↑117		↑122
精巣	重量			↑113			
卵巣	対体重比				↓75		

Student's t-test ↑↓: p<0.05

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

検体投与による変化は認められなかった。

[申請者注：

]

肉眼的病理検査； [申請者注：

]

病理組織学的検査；剖検した全ての動物について、以下の臓器及び組織について病理標本を製作し、病理組織学的検査を実施した。

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

心臓、肝臓、肺、リンパ節、胸腺、脾臓、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、卵巣、精巣、子宮、胃、空腸、結腸、副腎、眼、下垂体、脳、その他病変の認められた器官・組織

<非腫瘍性病変>

検体投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

<腫瘍性病変>

各群における腫瘍数及び担腫瘍動物数を次表に、認められた全ての腫瘍性病変を表1に示す。催腫瘍性の評価は全動物を対象とした。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

[申請者注:]

]

腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄				雌			
		0	1	20	400	0	1	20	400
投与量 (ppm)		0	1	20	400	0	1	20	400
検査動物数		48	54	56	41	54	54	62	53
腫瘍数	良性	2	4	8	↑9	1	↑7	2	5
	悪性	6	4	3	3	2	2	3	3
腫瘍総数		8	8	11	13	3	9	5	8
担腫瘍動物数	良性	1	4	6	↑9	1	↑7	2	4
	悪性	6	2	2	3	1	1	3	2
担腫瘍動物総数		6	6	8	11	2	↑8	5	6

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、
Fisher の正確検定 [申請者実施] ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.05

[申請者注]

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

表 1. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	20	400	0	1	20	400
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	29	29	42	24	25	24	29	27
	肺	所見/検査動物数	(14)	(27)	(39)	(17)	(16)	(21)	(27)	(24)
		腺腫 [B]	1	3	1	1	0	4	1	1
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	(15)	(25)	(35)	(11)	(14)	(21)	(26)	(22)
		肝細胞腺癌 [M]	1	0	1	1	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	0	0	2	1	0	0	0	0
		胆管癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	(10)	(26)	(29)	(6)	(14)	(13)	(25)	(18)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	(6)	(2)	(7)	(1)	(5)	(3)	(5)	(7)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(-)	(14)	(16)	(20)	(22)
		ポリープ [B]	-	-	-	-	0	0	0	1
	乳腺	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(1)	(0)
		嚢胞腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0
		硬癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		腺癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(3)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		線維肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見/検査動物数	(4)	(0)	(0)	(5)	(3)	(0)	(0)	(2)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	不明	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
粘液腫 [B]		0	0	1	0	0	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数
統計学検定未実施。

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 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	20	400	0	1	20	400
最終屠殺	臓器	剖検動物数	19	25	14	17	29	30	33	26
	肺	所見/検査動物数	(19)	(22)	(14)	(16)	(29)	(28)	(33)	(26)
		腺腫 [B]	0	0	0	3	1	2	0	0
		腺癌 [M]	2	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(19)	(24)	(14)	(17)	(28)	(28)	(32)	(26)
		肝細胞腺癌 [M]	1	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	0	1	1	3	0	0	0	3
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(18)	(23)	(13)	(13)	(28)	(28)	(31)	(26)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	所見/検査動物数	(13)	(16)	(9)	(12)	(25)	(15)	(25)	(23)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	1	0	0	1	1	1
	卵巣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(-)	(21)	(25)	(28)	(23)
		胚嚢胞腺腫 [B]	-	-	-	-	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		嚢胞腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(18)	(22)	(12)	(9)	(28)	(25)	(30)	(20)
		皮質腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0
	唾液腺	所見/検査動物数	(19)	(23)	(14)	(14)	(28)	(25)	(33)	(25)
		唾液腺管細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		血管内皮腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨格筋	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	(0)	(15)	(0)	(1)	(0)
		紡錘細胞肉腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
	不明	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		衝突腫瘍 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数
統計学検定未実施。

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 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	20	400	0	1	20	400
全動物	臓器	剖検動物数	48	54	56	41	54	54	62	53
	肺	所見/検査動物数	(33)	(49)	(53)	(33)	(45)	(49)	(60)	(50)
		腺腫 [B]	1	3	1	4	1	6	1	1
		腺癌 [M]	2	0	0	0	0	0	1	0
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(34)	(49)	(49)	(28)	(42)	(49)	(58)	(48)
		肝細胞腺癌 [M]	2	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	0	1	3	↑4	0	0	0	3
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	(29)	(49)	(43)	(21)	(42)	(39)	(58)	(41)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(30)	(50)	(46)	(25)	(44)	(50)	(57)	(50)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	所見/検査動物数	(19)	(18)	(16)	(13)	(30)	(18)	(30)	(30)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	1	0	1	1	1	1
	子宮	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(-)	(37)	(40)	(51)	(47)
		ポリープ [B]	-	-	-	-	0	0	0	1
	卵巣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(-)	(34)	(42)	(45)	(44)
		胚嚢胞腺腫 [B]	-	-	-	-	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(1)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(2)	(0)
		嚢胞腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0	1	0
		硬癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(26)	(50)	(46)	(18)	(38)	(42)	(53)	(40)
		皮質腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0
	唾液腺	所見/検査動物数	(29)	(47)	(42)	(21)	(42)	(42)	(58)	(48)
		唾液腺管細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		腺癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管内皮腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

Fisher の正確検定 [申請者実施] ↑: $p < 0.05$ 、↑↓: $p < 0.05$

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

表 1. 腫瘍性病変—続き

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	1	20	400	0	1	20	400
全動物	臓器	剖検動物数	48	54	56	41	54	54	62	53
		皮膚	所見/検査動物数	(3)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)
	線維肉腫 [M]		1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮腫 [B]		0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	所見/検査動物数	(4)	(1)	(1)	(5)	(18)	(0)	(1)	(2)
		紡錘細胞肉腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1
	不明	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		細網細胞肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0
		衝突腫瘍 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘液腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0
合計	検査動物数		48	54	56	41	54	54	62	53
	腫瘍数	良性	2	4	8	↑9	1	↑7	2	5
		悪性	6	4	3	3	2	2	3	3
	腫瘍総数		8	8	11	13	3	9	5	8
	担腫瘍動物数	良性	1	4	6	↑9	1	↑7	2	4
		悪性	6	2	2	3	1	1	3	2
担腫瘍動物総数		6	6	8	11	2	↑8	5	6	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数
 Fisher の正確検定 [申請者実施] ↑↓: p<0.05、↑↓↓: p<0.05