

本資料に記載された情報に係る権利及び内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) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度: (1994 年 6 月及び 12 月分析)  
(1995 年 8 月分析)

供試動物: Fischer 344 CDF/BR 系ラット、投与開始時 8 週齢、対照群及び 5,000 ppm 群; 1 群雌雄各 30 匹 (各群雌雄各 15 匹は回復群)、その他の群; 1 群雌雄各 15 匹  
投与後 5 週時に各群雌雄各 5 匹を中間屠殺した。

投与期間: 13 週間 (1994 年 10 月 31 日投与開始)

回復期間: 4 週間

投与方法: 検体をエタノールに溶解して、0、100、250、500、1,000、2,500 又は 5,000 ppm の濃度 (純度補正した濃度) で飼料に混入し、約 13 週間にわたって随時摂食させた。投与期間終了後も約 4 週間 (回復期間)、0 及び 5,000 ppm 群の雌雄各 15 匹 (回復群) には対照飼料を与えた。検体を混入した飼料は週 1 回調製し、次週の投与まで冷凍保存した。なお、検体のエタノール溶液を添加する前にはコーン油を用いて飼料を被覆した。又、対照飼料は、検体を除いた以外は、投与飼料と同様に調製した。

投与量設定根拠<sup>申請者註 1</sup>:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 1 日 2 回 (週末及び休日には 1 回)、瀕死及び死亡の有無に関する観察を実施した。又、週 1 回、全ての動物について、外表、開口部、姿勢、全般的行動、呼吸及び排泄物の検査を含む中毒症状に関する詳細な身体検査を実施した。  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

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

性別	雄							雌						
	0	100	250	500	1,000	2,500	5,000	0	100	250	500	1,000	2,500	5,000
投与量 (ppm)	0	100	250	500	1,000	2,500	5,000	0	100	250	500	1,000	2,500	5,000
所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
餌こぼし	0	0	0	0	0	0	↑7	0	0	1	1	1	1	↑4

カイ二乗検定又は Fisher の正確検定、あるいはカイ二乗と Fisher の正確検定を用いて統計解析した(↑↓; P ≤ 0.05)。

5,000 ppm 群の雌雄に認められた餌こぼしの頻度の増加が認められ検体投与の影響と考えられた。これ以外に検体投与によると考えられる臨床観察及びケージサイド観察所見は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	250	500	1,000	2,500	5,000	0 (回復群)	5,000 (回復群)
死亡率* (%)	雄	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)	0/15 (0)
	雌	1/15 (7)	1/15 (7)	2/15 (13)	3/15 (20)	1/15 (7)	1/15 (7)	2/15 (13)	2/15 (13)	0/15 (0)

\*: 数値は死亡動物数/試験動物数。( )内の%は申請者による計算。

雌雄ともに、それぞれ投与群と対照群の死亡率はほぼ同等であったことから、検体投与による生存率に対する影響は認められなかった。

体重変化；全ての動物について毎週1回、体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査週を表1に示す。

最終屠殺直前に測定した検体投与群と対照群の平均終了時体重を比較したところ、500 ppm 以下の全ての用量では、雌雄とも体重に大きな差は認められなかった。1,000、2,500 及び 5,000 ppm の雄では、対照に比べてそれぞれ 6、16 及び 19%の低下が、同用量の雌では、それぞれ 9、14 及び 19%の低下が認められ、検体投与による影響と考えられた。回復期間の終了時にも、5,000 ppm の雌雄で、対照に比べてそれぞれ 17 及び 12%の低下が認められた。

摂餌量及び摂餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査週を表2に示す。

各群について動物当りの1日平均摂餌量 (g/匹/日) 及び体重 kg 当りの1日平均摂餌量 (g/kg/日) を算出し、各検体投与群の総平均と対照群の総平均を比較した。試験した全ての用量群で、雌雄の摂餌量並びに食餌効率に検体投与の影響は認められなかった<sup>申請者註2</sup>

申請者註2

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体（有効成分）摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	250	500	1,000	2,500	5,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.9	17.8	32.9	67.2	181.8	353.8
	雌	7.9	20.5	38.0	77.7	200.6	396.8

血液学的検査；試験中のほぼ中間時（試験 35 日）、暴露期間の終了直前及び回復 2 週目に、全ての生存動物を対象として、一晩絶食後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球分布幅 (RDW)、ヘモグロビン分布幅 (HDW)、白血球分類、赤血球形態、網状赤血球 (Ret) 及びハインツ小体 (HZ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

投与約 13 週（試験 84 日）では、1,000～5,000 ppm の雄で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値、2,500 及び 5,000 ppm の雄で MCV 及び MCH の低値、血小板数及び網状赤血球数の高値がみられた。雌では、1,000～5,000 ppm でヘモグロビン、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH<sup>申請者註3</sup> の低値、2,500 及び 5,000 ppm で MCHC の低値、血小板数の高値及び網状赤血球数の高値並びに 5,000 ppm 群で赤血球数の低値が認められた。これらの変化は、一般的に血液の単位容積当りのヘモグロビン量の低下と解釈される貧血状態を示していると考えられ、検体投与の影響と考えられた。なお、色素沈着（ヘモジデリンと思われる）の発現頻度増加を特徴とする脾臓の所見を考慮すると（病理組織学的検査の項目参照）、これは赤血球産生に及ぼす直接的影響ではなく、検体によって変化/損傷を受けた赤血球の破壊が促進された結果として現れる溶血性貧血と考えられた。<sup>申請者註4</sup>

投与期間及び回復期間で認められたその他の統計学的に有意な変化は、いずれも変化量が小さいこと、投与期間を通じて一貫してみられていないことあるいは用量相関性がないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査及び特殊生化学検査；試験中のほぼ中間時（試験 35 日）、暴露期間の終了直前及び回復 2 週目に、全ての生存動物を対象として、一晩絶食後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロライド (Cl)、尿素窒素 (UN)、空腹時血糖 (Glu)、クレアチニン (Cre)、尿酸 (Uric-A)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、クレアチンキナーゼ (CK)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アスパ

ラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン (T.Bil)、直接ビリルビン (D.Bil)、総蛋白質 (TP)、アルブミン (ALB)、リン (P)、カルシウム (Ca)、グロブリン (Glob)、サイロキシン (T<sub>4</sub>)<sup>a</sup>、トリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>)<sup>a</sup>、甲状腺刺激ホルモン (TSH)<sup>a</sup>、チトクローム P450 (P450)<sup>b</sup>、O-デメチラーゼ (O-Demeth)<sup>b</sup> 及び N-デメチラーゼ (N-Demeth)<sup>b</sup>

a : 試験中間時の測定は実施せず。

b : 肝代謝酵素については剖検時に肝臓サンプルを採取して測定。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

投与約 13 週 (試験 84 日) には、1,000 ppm 以上の雌雄で、血清コレステロール濃度、雌雄 2,500 ppm 以上で軽微な血清トリグリセリド濃度の増加が認められたが、血清中コレステロールレベルの増加に関連する臨床的又は病理組織学的な胆管閉塞の徴候はいずれも認められなかった。

5,000 ppm の雌雄で総蛋白濃度の増加が認められ、対応して 2,500 ppm 以上の雌雄で血清グロブリン濃度及び 5,000 ppm 雌でアルブミンの増加が認められた。有意な肝臓の障害 (血清 ALT 及び AST の増加、胆管閉塞、黄疸等) が認められないことから、この変化は、新規蛋白及び関連する生体物質の生成を誘導する肝臓の適応能の化学的促進を反映していると考えられた。

1,000~5,000 ppm の雄で肝臓アミノピリン N-デメチラーゼ活性の低下、1,000 ppm の雌並びに 2,500 及び 5,000 ppm の雌雄で、肝臓 p-ニトロアニソール O-デメチラーゼ活性の増加が認められた。肝細胞肥大及び巨大核を特徴とする肝臓の病理組織所見を考慮すると (病理組織学的検査の項目参照)、これらの酵素活性の変化は、単に検体の代謝 (ミクロソーム酵素誘導) 及び排泄を促進する必要性に対する肝臓の適応反応を反映していると考えられた。また、1,000 ppm 以上の雄で血清 T<sub>4</sub> 濃度の増加、1,000 ppm の雌並びに 2,500 及び 5,000 ppm の雌雄で、血清 T<sub>3</sub> 濃度の増加が認められたが、血清 TSH 濃度の変化は認められなかった<sup>申請者註 5</sup>。

その他、1,000 ppm 以上の雄<sup>申請者註 6</sup>で血清 CK 及び LDH 濃度の低下、1,000 ppm 以上の雌及び 2,500 ppm<sup>申請者註 7</sup>以上の雌で血清 ALP 濃度の低下、2,500 及び 5,000 ppm の雌雄で血清 AST 及び ALT 濃度の低下が認められた<sup>申請者註 8 申請者註 9 申請者註 10</sup>。

申請者註 5

申請者註 6

申請者註 7

申請者註 8

申請者註 9

申請者註 10

尿検査；試験中のほぼ中間時（試験 42 日）、暴露期間の終了直前及び回復 2 週目に、全ての生存動物を対象として、尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

pH (pH)、尿蛋白 (Pro)、尿糖 (Gluc)、ケトン体 (Ket)、尿ビリルビン (Bil)、  
潜血 (Bid)、ウロビリノーゲン (Urob)、亜硝酸塩 (Nit)、尿白血球、外観、  
透明度 (Clarity)、色調 (Color)、比重 (SP.Gr.) 及び尿沈渣の顕微鏡的観察 (Micro)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び／又は検体投与による影響が認められた項目を表 5 に示す。

投与に関連した影響として、1,000～5,000 ppm の雌で pH の上昇<sup>申請者註 11</sup>、5,000 ppm の雄で蛋白濃度の増加、2,500 及び 5,000 ppm の雌雄で白血球数の増加、2,500 及び 5,000 ppm の雄でケトン体濃度の低下が認められた。

尿白血球数の増加は尿路内の炎症に関連しており（沈渣中の白血球）、尿蛋白濃度の増加は、肝臓の薬物代謝酵素の亢進がもたらした新規蛋白合成と整合すると考えられた。ケトン体は、通常増加した場合に過剰な脂肪分解及び／又は炭水化物代謝阻害の結果として評価されるため、この低下の直接的な毒性学的意義は不明であった<sup>申請者註 12</sup>。

眼科学的検査；投与開始前、投与期間及び回復期間の終了直前に、全ての生存動物について検査した。

いずれの用量の雌雄においても、検体投与による眼科学的毒性の徴候は認められなかった。

臓器重量；中間屠殺群と試験終了時（投与期間終了時及び回復期間終了時）の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、卵巣、精巣及び甲状腺\*

\*：甲状腺については 5 週時の重量は測定しなかった。

なお、試験中間時に得られたデータは機序を検討する際に必要であり、ここでは統計学的有意差が認められた項目を表に記載するに留めた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

2,500 ppm の雌及び 5,000 ppm の雌雄で肝臓重量及び対体重比の増加が認められ、肝臓に対する検体の明らかな影響が認められた<sup>申請者註 13</sup>。

その他、5,000 ppm の雌で副腎に、1,000、2,500 及び／あるいは 5,000 ppm の雌及び／あるいは雄で脳、心臓、腎臓、肺、脾臓、精巣、甲状腺に絶対重量の減少及び対体重比の増加が認められたが、これらの変化は体重増加量の低下による二次的な影響と考えられた。又、2,500 及び／あるいは 5,000 ppm の雌で、卵巣重量（絶対重量及び対体重比）

申請者註 11

申請者註 12

申請者註 13

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

の低下が認められたが、体重増加量の低下に伴う二次的な成熟遅延を反映していると考えられた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、用量相関性がないあるいは雌雄の反応が異なる等の理由で偶発的な反応と判断された。

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。

いずれの用量の雌雄においても検体が誘発した変化の徴候は認められなかった。

病理組織学的検査；13週間投与群（途中死亡及び切迫屠殺を含む）の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、H-E染色を施した後検鏡した。回復群については13週時に特定した標的臓器に限定して検査した。5週時の中間屠殺群については検査しなかった。

外皮系－皮膚、乳腺；筋骨格系－骨（大腿骨、肋骨／肋骨頭接合部、胸骨）、関節（大腿骨／脛骨）、筋肉、頭蓋骨；呼吸系－肺、喉頭、気管；循環系－心臓、大動脈；造血系－脾臓、骨髄、リンパ節（頸部）、リンパ節（腸間膜）、胸腺；消化系－肝臓、盲腸、結腸、食道、膵臓、直腸、唾液腺、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、胃；泌尿生殖器系－腎臓、卵巣、精巣、子宮頸部、精巣上体、前立腺、精囊、膀胱、子宮；内分泌系－副腎、上皮小体、下垂体、甲状腺；神経系－脳（小脳、大脳－中脳、延髄／橋）、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、腰部、胸郭）；特殊感覚系－眼、ハーダー腺；肉眼的病変、及び付属組織

認められた主要な病理組織学的所見を表7に示す。

検体投与に関連したと考えられる病理組織学的病変は、肝臓、甲状腺、副腎、膵臓、脾臓、及び骨髄で認められた。以下に、各組織に認められた病理学的変化の特徴を示す。

肝臓：1,000 ppmの雄並びに2,500及び5,000 ppmの雌雄で肝細胞の変化の発現頻度の増加が認められた。巨大細胞すなわち好酸性顆粒状の時折空胞化した細胞質を有する大型化細胞と巨大核すなわち著しい核大型化の両方を特徴とし、用量に相関して重篤度が増加した。

甲状腺：2,500及び5,000 ppmの雌雄で濾胞細胞過形成の発現頻度の増加が認められた。

副腎：5,000 ppmの雄で、副腎皮質上皮細胞のび慢性細胞質空胞化の発現頻度の増加が認められた。

膵臓：5,000 ppmの雌雄で、細胞質空胞化の発現頻度の増加が認められた。

脾臓：1,000 ppmの雄並びに2,500及び5,000 ppmの雌雄で色素沈着の発現頻度の増加が認められ、特殊染色により、崩壊赤血球のヘモグロビンに由来する鉄含有色素ヘモジデリンの沈着が示唆された。

骨髄（大腿骨）：2,500及び5,000 ppmの雌で骨髄細胞（大腿骨）の密度の低下（萎縮）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。

認められ、2,500 及び 5,000 ppm の雌で成長板の萎縮又は鈍化／不活性化の発現頻度の増加が認められた。これらの病変は検体による栄養不良状態に関連したもので、高用量の検体の二次的影響を反映していると考えられた。

以上の結果から、検体のラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響は、1,000 ppm以上の雌雄における体重増加抑制、主に肝臓、甲状腺及び血液関連臓器（脾臓及び骨髄）の構造的及び／又は機能的変化を特徴とすると考えられた。500 ppm以下の用量では雌雄ともに上記の標的臓器に関係した各種パラメータに検体投与に関連した影響が認められなかったことから、本試験の無毒性量は、雌雄ともに500 ppm（雄：32.9 mg/kg/日、雌：38.0 mg/kg/日）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 体重結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)													
		雄							雌						
		100	250	500	1,000	2,500	5,000	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000	5,000 <sup>a</sup>
体重	2	100	101	100	101	96	↓94	↓91	101	98	100	99	97	↓92	↓92
	3	100	103	102	102	96	95	↓89	101	99	100	98	↓96	↓93	↓93
	4	101	102	102	101	↓93	↓92	↓85	100	98	99	97	↓94	↓91	↓93
	5	100	101	101	100	↓91	↓88	↓83	100	99	100	96	↓93	↓91	↓92
	6	100	100	99	98	↓90	↓86	↓81	99	98	99	↓94	↓91	↓88	↓89
	7	99	99	97	95	↓87	↓83	↓80	98	99	98	↓94	↓89	↓86	↓87
	8	98	98	98	96	↓86	↓81	↓78	99	100	99	↓93	↓88	↓85	↓88
	9	97	98	98	96	↓84	↓80	↓76	99	99	97	↓92	↓86	↓82	↓86
	10	97	98	99	96	↓84	↓80	↓75	98	100	97	↓91	↓86	↓81	↓86
	11	97	98	98	95	↓83	↓81	↓76	99	100	98	↓91	↓87	↓82	↓86
	12	97	98	97	95	↓83	↓81	↓76	98	98	96	↓90	↓85	↓79	↓85
	13	97	99	96	94	↓84	↓81	↓77	98	100	96	↓91	↓86	↓81	↓88
	14	—	—	—	—	—	—	↓75	—	—	—	—	—	—	↓84
	15	—	—	—	—	—	—	↓78	—	—	—	—	—	—	↓87
	16	—	—	—	—	—	—	↓80	—	—	—	—	—	—	↓89
	17	—	—	—	—	—	—	↓83	—	—	—	—	—	—	↓88

太枠は検体投与の影響であることを示す。

a: 回復群

—: 測定せず

一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表 2 摂餌量結果

項目	検査時期(週)	投与量 (ppm)													
		雄							雌						
		100	250	500	1,000	2,500	5,000	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000	5,000 <sup>a</sup>
摂餌量 (g/匹/日)	2	105	↑106	104	105	99	↓91	↓89	↑106	104	104	100	↓94	↓89	↓88
	3	103	105	104	104	101	97	↓92	103	105	↑108	103	99	99	97
	4	105	103	101	102	94	95	↓92	105	103	106	106	95	97	96
	5	106	106	105	105	96	95	↓88	107	105	106	106	96	↓92	98
	6	102	103	101	101	96	↓92	↓82	105	100	100	100	94	95	99
	7	99	98	99	97	↓88	↓84	↓80	102	102	104	104	96	↓87	↓89
	8	102	104	103	103	96	↓89	↓87	↑115	↑111	110	105	98	93	96
	9	101	103	102	99	95	↓91	↓83	105	110	105	98	↓88	↓83	93
	10	104	103	105	101	↓90	↓84	↓80	105	104	102	92	↓85	↓76	↓84
	11	101	100	103	97	↓90	↓86	↓78	104	↑110	100	95	↓88	↓79	↓82
	12	97	104	99	97	↓87	↓84	↓81	107	↑114	103	95	91	↓83	↓92
	13	98	104	99	96	91	↓86	↓83	105	107	101	92	↓89	↓80	↓90
	14	—	—	—	—	—	—	↓79	—	—	—	—	—	—	↓80
	15	—	—	—	—	—	—	↓82	—	—	—	—	—	—	↓88
	16	—	—	—	—	—	—	↓87	—	—	—	—	—	—	↓91
	17	—	—	—	—	—	—	↓93	—	—	—	—	—	—	↓90
	摂餌量 (g/kg/日)	2	↑105	↑106	104	↑104	101	↓94	↓94	↑105	↑105	103	101	↓95	↓92
3		103	103	103	103	↑105	103	102	102	106	↑108	105	102	↑107	↑104
4		104	100	99	101	100	102	↑105	104	104	105	↑109	100	105	103
5		105	103	104	104	104	105	↑104	↑107	↑107	↑107	↑110	103	102	106
6		102	102	102	103	↑106	↑105	100	106	101	101	106	103	107	↑109
7		99	98	101	100	99	99	99	104	102	105	↑111	107	100	101
8		104	105	105	↑108	↑111	↑108	↑110	↑117	↑111	↑112	↑112	↑110	108	↑110
12		100	↑106	101	102	105	103	↑106	108	↑115	106	105	106	103	↑108
13		101	106	103	102	↑109	105	↑108	107	↑108	106	102	104	100	104
14		—	—	—	—	—	—	104	—	—	—	—	—	—	↓93
15		—	—	—	—	—	—	↑106	—	—	—	—	—	—	103
16		—	—	—	—	—	—	↑111	—	—	—	—	—	—	↑104
17	—	—	—	—	—	—	↑114	—	—	—	—	—	—	102	

a: 回復群

—: 測定せず

一元配置分散分析(ANOVA)に続いてDunnettの検定を用いて対照群との有意差検定を行った(両側検定、↑↓:P<0.05)。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を100とした場合の値を表したものの。

表3 血液学的検査結果

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)											
		雄						雌					
		100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>
血小板 (PLT)	35	99	99	99	↑107*	↑114*	↑115*	97	102	97	98	102	110
	84	99	104	104	102	↑115 <sup>s</sup>	↑132 <sup>s</sup>	98	100	93	105	↑116*	101
	105	—	—	—	—	—	↑111*	—	—	—	—	—	↑111*
赤血球数 (RBC)	35	99	99	99	99	98	↓96*	101	100	101	100	97	↓89*
	84	98	97	98	↓96*	↓95*	↓93*	99	101	103	100	99	↓95*
	105	—	—	—	—	—	↓98*	—	—	—	—	—	101
ヘモグロビン (Hb)	35	99	99	98	98	↓95*	↓93*	101	99	100	97	↓93*	↓85*
	84	99	98	98	↓97*	↓93*	↓89*	98	100	101	↓96*	↓92*	↓85*
	105	—	—	—	—	—	↓96*	—	—	—	—	—	99
ヘマトクリット値 (Ht)	35	99	98	98	98	↓96*	↓94*	101	99	101	99	95	↓88*
	84	99	97	97	↓95*	↓92*	↓89*	98	100	100	↓96*	↓93*	↓87*
	105	—	—	—	—	—	↓98*	—	—	—	—	—	100
平均赤血球容積 (MCV)	35	100	99	99	99	↓98*	↓97*	100	99	100	99	↓98*	98
	84	100	100	99	99	↓97*	↓96*	99	↓99*	↓98*	↓96*	↓94*	↓93*
	105	—	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—	99
平均赤血球血色素 量 (MCH)	35	100	99	99	↓98*	↓97*	↓96*	99	99	↓98*	↓97*	↓96*	↓95*
	84	101	101	100	100	↓98*	↓97*	99	99	↓98*	↓96*	↓93*	↓90*
	105	—	—	—	—	—	↓99*	—	—	—	—	—	↓98*
平均赤血球血色素 濃度 (MCHC)	35	100	101	100	99	↓99*	↓99*	100	100	99	↓98*	↓98*	↓97*
	84	100	101	101	↑101*	100	100	100	100	100	100	↓99*	↓98*
	105	—	—	—	—	—	↓99*	—	—	—	—	—	↓99*
赤血球分布幅 (RDW)	105	—	—	—	—	—	99	—	—	—	—	—	↑104*
ヘモグロビン分布 幅 (HDW)	35	100	101	↑103*	↑106*	↑110*	↑110*	100	101	101	↑104*	↑106*	↑108*
	84	98	99	101	↑103*	↑108*	↑109*	100	99	102	102	103	↑105*
	105	—	—	—	—	—	↓89*	—	—	—	—	—	↓95*
網状赤血球 (Ret)	35	83	108	125	↑133 <sup>s</sup>	↑150 <sup>s</sup>	↑183 <sup>s</sup>	88	88	94	88	147	↑241*
	84	122	133	111	111	133	↑244*	100	100	86	143	186	↑300*
	105	—	—	—	—	—	↑125*	—	—	—	—	—	↓76*

太枠は検体投与の影響であることを示す。

a: 105日の値は回復群の値を示す。

—: 測定せず

\*: 一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

S: Kruskal-Wallis の ANOVA に続いて Mann-Whitney の U 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表 3 血液学的検査結果 (続き)

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)												
		雄						雌						
		100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>	
白血球 分類	分葉核 好中球	35	98	89	96	↓82*	85	↓84*	101	108	101	99	89	107
		84	93	92	96	88	↓75*	↓80*	114	113	104	108	77	88
		105	—	—	—	—	—	↓91*	—	—	—	—	—	↓87*
	リンパ球	35	100	103	102	↑105*	103	103	100	99	100	102	104	101
		84	102	102	101	104	↑110*	107	95	95	100	99	↑111*	108
		105	—	—	—	—	—	↑105*	—	—	—	—	—	104
	単球	35	100	97	90	90	97	103	93	93	93	↓70*	↓70*	↓63*
		84	93	107	100	93	78	93	97	97	↓62*	↓76*	↓55*	↓59*
		105	—	—	—	—	—	↓81*	—	—	—	—	—	93
	大型 非染色球	84	105	114	110	100	95	110	106	100	72	94	78	↓67*

a : 105 日の値は回復群の値を示す。

— : 測定せず

\* : 一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ :  $P \leq 0.05$ )。

\$ : Kruskal-Wallis の ANOVA に続いて Mann-Whitney の U 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ :  $P \leq 0.05$ )。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表 4 血液生化学検査及び特殊性化学検査結果

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)											
		雄						雌					
		100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>
ナトリウム (Na)	105	—	—	—	—	—	↓98*	—	—	—	—	—	↑103*
カリウム (K)	105	—	—	—	—	—	96	—	—	—	—	—	↑108*
クロライド (Cl)	35	100	100	100	100	99	99	101	101	100	100	100	↓98*
	84	100	100	100	100	100	↓98*	101	101	101	101	100	99
血糖	105	—	—	—	—	—	104	—	—	—	—	—	↑108*
尿酸 (Uric-A)	35	100	100	100	100	100	100	117	100	133	83	↓67 <sup>s</sup>	↓67 <sup>s</sup>
	84	100	100	100	100	100	100	100	100	100	↓67*	↓67*	↓50*
	105	—	—	—	—	—	100*	—	—	—	—	—	75
トリグリセリド (TG)	84	108	126	108	115	134	120	98	102	113	104	↑140*	↑144*
	105	—	—	—	—	—	↑121*	—	—	—	—	—	102
コレステロール (Chol)	35	107	↑120 <sup>s</sup>	↑147 <sup>s</sup>	↑173 <sup>s</sup>	↑271 <sup>s</sup>	↑358 <sup>s</sup>	97	↑109 <sup>s</sup>	↑123 <sup>s</sup>	↑127 <sup>s</sup>	↑166 <sup>s</sup>	↑218 <sup>s</sup>
	84	117	↑131*	↑144*	↑189*	↑283*	↑398*	103	114	↑126*	↑131*	↑199*	↑276*
	105	—	—	—	—	—	↑125*	—	—	—	—	—	↑112*
クレアチンキナー ゼ (CK)	35	82	83	91	84	90	76	104	↓60 <sup>s</sup>	113	↓70 <sup>s</sup>	↓56 <sup>s</sup>	↓43 <sup>s</sup>
	84	79	↓72 <sup>s</sup>	↓45 <sup>s</sup>	↓54 <sup>s</sup>	↓28 <sup>s</sup>	↓36 <sup>s</sup>	80	97	96	65	54	59
乳酸脱水素酵素 (LDH)	35	86	84	104	87	105	84	92	↓57 <sup>s</sup>	117	↓65 <sup>s</sup>	↓46 <sup>s</sup>	↓34 <sup>s</sup>
	84	62	↓53 <sup>s</sup>	↓39 <sup>s</sup>	↓44 <sup>s</sup>	↓18 <sup>s</sup>	↓30 <sup>s</sup>	70	93	85	47	48	71
	105	—	—	—	—	—	↓62*	—	—	—	—	—	↓57*
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ (AST)	35	95	100	103	95	92	↓88*	98	↓87*	101	93	↓85*	↓73*
	84	87	89	88	89	↓69*	↓66*	100	101	100	90	↓77*	↓76*
	105	—	—	—	—	—	↓85*	—	—	—	—	—	↓82*
アラニンアミノト ランスフェラーゼ (ALT)	35	92	97	113	100	105	92	94	86	94	91	↓77*	↓71*
	84	87	94	88	88	↓69*	↓71*	112	105	102	88	↓73*	↓71*
	105	—	—	—	—	—	↓88*	—	—	—	—	—	↓85*
アルカリホスファ ターゼ (ALP)	35	95	92	93	84	73	68	92	92	92	↓81 <sup>s</sup>	↓70 <sup>s</sup>	↓65 <sup>s</sup>
	84	91	94	↓87*	↓85*	↓79*	↓85*	94	88	94	89	↓85*	↓86*
	105	—	—	—	—	—	↓83*	—	—	—	—	—	96
総蛋白質 (TP)	35	99	99	101	104	↑107*	↑109*	100	102	105	98	103	↑108*
	84	97	97	↓95*	97	101	↑105*	100	102	103	95	105	↑109*

太枠は検体投与の影響であることを示す。

— : 測定せず

a : 105 日の値は回復群の値を示す。

\* : 一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ : P ≤ 0.05)。

§ : Kruskal-Wallis の ANOVA に続いて Mann-Whitney の U 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ : P ≤ 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表 4 血液生化学検査及び特殊性化学検査結果 (続き)

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)											
		雄						雌					
		100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>	100	250	500	1,000	2,500	5,000 <sup>a</sup>
アルブミン (ALB)	35	97	↓95*	100	100	103	103	97	97	97	↓94*	100	100
	84	97	97	↓95*	↓97*	100	100	100	100	100	↓94*	103	↑109*
	105	—	—	—	—	—	↑103*	—	—	—	—	—	97
リン (P)	84	100	95	↓92*	94	↓88*	94	98	101	90	95	↓85*	↓89*
グロブリン (Glob)	35	100	103	103	↑109*	↑113*	↑116*	103	107	↑110*	103	107	↑113*
	84	97	97	94	100	103	↑108*	100	103	↑106*	97	↑106*	↑113*
サイロキシン (T <sub>4</sub> )	84	105	105	102	↑124*	↑133*	↑129*	114	138	↑169*	↑152*	↑162*	141
	105	—	—	—	—	—	↑124*	—	—	—	—	—	↑126*
トリヨードサイロ ニン (T <sub>3</sub> )	84	100	113	113	↑125*	↑163*	↑163*	88	100	↑125*	100	↑125*	↑138*
	105	—	—	—	—	—	↑150*	—	—	—	—	—	114
甲状腺刺激ホルモ ン (TSH)	105	—	—	—	—	—	80	—	—	—	—	—	↑132*
N-デメチラーゼ (N-Demeth)	91	80	96	87	↓69*	↓63*	↓69*	74	66	64	82	95	111
O-デメチラーゼ (O-Demeth)	91	85	105	105	95	130	↑160*	111	↓67*	78	↑133*	↑189*	↑178*

太枠は検体投与の影響であることを示す。

— : 測定せず

a : 105 日の値は回復群の値を示す。

\* : 一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ : P ≤ 0.05)。

\$ : Kruskal-Wallis の ANOVA に続いて Mann-Whitney の U 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓ : P ≤ 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表 5 尿検査結果

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)													
		雄							雌						
		0	100	250	500	1,000	2,500	5,000	0	100	250	500	1,000	2,500	5,000
pH	42	8.1	8.3	8.3	8.1	8.2	8.5	8.5	7.6	7.5	7.9	7.9	↑8.3*	↑8.6*	↑8.5*
	91	8.0	8.1	8.1	7.9	7.8	8.2	7.9	7.2	7.4	7.4	↑7.8*	↑7.8*	↑8.1*	↑8.3*
	106	8.3	—	—	—	—	—	↑8.6*	7.5	—	—	—	—	—	7.6
ケトン体 (Ket)	42	100	92	85	85	↓54*	↓38*	↓46*	100	100	50	100	100	75	100
	91	100	83	100	67	75	↓42*	↓42*	100	50	25	100	75	50	75
	106	100	—	—	—	—	—	108	100	—	—	—	—	—	↓50*
亜硝酸塩 (Nit)	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑1*
尿白血球	42	1	1	1	1	1	↑2*	↑3*	0	0	0	0	0*	↑1*	↑1*
	91	1	1	1	1	1	↑2*	↑2*	0	0	0	0	0	↑1*	↑1*
	106	1	—	—	—	—	—	↑2*	0	—	—	—	—	—	0
尿蛋白 (Pro)	91	100	100	152	100	131	151	223	100	112	70	103	109	82	148
	106	100	—	—	—	—	—	↑254*	100	—	—	—	—	—	104
尿ビリルビン (Bil)	106	0	—	—	—	—	—	↑1*	1	—	—	—	—	—	0
ウロビリノーゲン (Urob)	106	100	—	—	—	—	—	↑200*	100	—	—	—	—	—	100
比重 (SP.Gr.)	106	1.071	—	—	—	—	—	↑1.089*	1.072	—	—	—	—	—	1.057

太枠は検体投与の影響であることを示す。

一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow/\downarrow: P \leq 0.05$ )。

— : 測定せず

ケトン体、尿蛋白及びウロビリノーゲンの表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

表 6 臓器重量結果

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)												
		雄						雌						
		100	250	500	1,000	2,500	5,000	100	250	500	1,000	2,500	5,000	
最終体重	35	102	103	104	104	91	↓84*	98	98	100	95	↓89*	↓89*	
	91	98	100	98	94	↓84*	↓83*	100	100	97	↓92*	↓89*	↓81*	
	119	—	—	—	—	—	↓83*	—	—	—	—	—	↓89*	
副腎	重量	35	116	109	109	114	109	118	102	88	88	93	86	81
			対体重比	117	106	106	111	122	↑144*	105	90	88	98	98
	重量	91	102	98	100	102	94	96	102	104	98	89	89	↓77*
			対体重比	106	100	106	113	113	119	100	103	100	94	100
	重量	119	—	—	—	—	—	↓91*	—	—	—	—	—	↓91*
			対体重比	—	—	—	—	—	↑107*	—	—	—	—	—
脳	重量	35	102	102	102	101	100	100	100	99	100	99	99	100
			対体重比	99	98	98	97	↑110*	↑119*	101	102	100	104	↑111*
	重量	91	101	101	100	100	100	99	101	101	99	100	98	98
			対体重比	104	102	103	105	↑118*	↑120*	101	100	102	↑108*	↑110*
	重量	119	—	—	—	—	—	↓97*	—	—	—	—	—	100
			対体重比	—	—	—	—	—	↑116*	—	—	—	—	—
心臓	重量	91	101	99	100	100	88	↓88*	100	97	97	95	96	↓81*
			対体重比	103	99	102	105	105	106	101	97	100	103	108
	重量	119	—	—	—	—	—	↓86*	—	—	—	—	—	↓91*
			対体重比	—	—	—	—	—	103	—	—	—	—	—
腎臓	重量	35	101	103	107	108	94	92	99	93	95	99	90	92
			対体重比	98	99	102	104	103	↑110*	100	95	95	104	101
	重量	91	101	101	99	94	↓87*	↓89*	100	101	97	↓92*	93	↓85*
			対体重比	103	101	101	99	104	↑108*	101	101	100	100	105
	重量	119	—	—	—	—	—	↓89*	—	—	—	—	—	↓93*
			対体重比	—	—	—	—	—	↑107*	—	—	—	—	—
肝臓	重量	35	105	103	114	118	109	105	89	96	95	96	99	116
			対体重比	102	100	109	↑113*	↑120*	↑126*	90	98	94	101	110
	重量	91	97	104	99	94	102	↑118*	103	107	103	102	113	115
			対体重比	99	105	102	99	↑121*	↑143*	103	107	106	↑111*	↑126*
	重量	119	—	—	—	—	—	93	—	—	—	—	—	98
			対体重比	—	—	—	—	—	↑112*	—	—	—	—	—

太枠は検体投与の影響であることを示す。

\*：一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

—：測定せず

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

表6 臓器重量結果 (続き)

項目		検査 時期 (日)	投与量 (ppm)											
			雄						雌					
			100	250	500	1,000	2,500	5,000	100	250	500	1,000	2,500	5,000
肺	重量	91	100	99	103	103	94	93	91	99	94	↓87*	↓89*	↓81*
	対体重比		102	99	106	109	↑111*	↑112*	91	99	97	94	101	100
	重量	119	—	—	—	—	—	↓87*	—	—	—	—	—	↓87*
	対体重比		—	—	—	—	—	104	—	—	—	—	—	98
脾臓	重量	35	101	109	↑113*	110	99	98	111	103	114	106	98	107
	対体重比		99	105	108	105	108	↑117*	114	105	113	112	110	120
	重量	91	94	94	92	93	↓86*	↓84*	95	↓86*	90	↓86*	↓82*	↓69*
	対体重比		96	94	94	98	102	101	96	↓86*	93	94	93	↓85*
	重量	119	—	—	—	—	—	↓87*	—	—	—	—	—	↓89 <sup>s</sup>
	対体重比		—	—	—	—	—	104	—	—	—	—	—	100
精巣	重量	35	104	104	103	107	96	↓86*	—	—	—	—	—	—
	対体重比		101	101	98	103	105	102	—	—	—	—	—	—
	重量	91	100	102	99	99	94	↓93*	—	—	—	—	—	—
	対体重比		102	102	101	104	↑111*	↑112*	—	—	—	—	—	—
	重量	119	—	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—
	対体重比		—	—	—	—	—	↑120*	—	—	—	—	—	—
卵巣	重量	35	—	—	—	—	—	—	91	78	80	80	↓65*	↓62*
	対体重比		—	—	—	—	—	—	93	81	79	86	↓74*	↓69*
	重量	91	—	—	—	—	—	—	93	91	87	77	71	↓55 <sup>s</sup>
	対体重比		—	—	—	—	—	—	93	92	90	83	78	↓68 <sup>s</sup>
甲状腺	重量	91	126	100	100	95	105	105	94	82	76	76	82	82
	対体重比		128	97	103	100	↑121 <sup>s</sup>	122	94	86	84	86	95	105
	重量	119	—	—	—	—	—	↓85*	—	—	—	—	—	↓88*
	対体重比		—	—	—	—	—	103	—	—	—	—	—	98

\*: 一元配置分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

<sup>s</sup>: Kruskal-Wallis の ANOVA に続いて Mann-Whitney の U 検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

—: 測定せず

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



表 7 主要な病理組織学的所見

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	500	1,000	2,500	5,000	0	500	1,000	2,500	5,000
13 週 投 与 期 間 終 了 時	副腎	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		皮質過形成	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		空胞化	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		細胞質空胞化	0	0	0	0	↑10	0	0	0	0	0
	骨髓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	3	↑8
		網内系過形成	0	0	0	0	0	4	2	4	1	2
	大腿骨	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		萎縮	0	0	0	1	1	0	0	0	3	10
	脳	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経線維変性	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2
	眼球	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		網膜変性	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		角膜鉍質化	8	5	8	7	6	8	9	8	6	9
	ハート腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		慢性活動性炎症	0	1	4	2	0	3	3	1	2	2
		リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2
		肉芽腫性炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		変性/線維化	1	1	1	0	0	1	2	0	1	0
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性活動性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
自己融解		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
尿細管好塩基球増加症		8	6	7	8	9	1	1	1	2	3	
拡張		0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	
線維化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
リンパ球性炎症		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
鉍質沈着		10	10	10	10	10	9	10	9	8	8	
壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
色素沈着		0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
腎盂上皮過形成		1	3	3	3	3	0	3	2	3	↑5	

太枠は検体投与の影響であることを示す。表中の数字は所見を有する動物数を示す。

申請者で Fisher 検定 (両側検定、↑↓:  $P \leq 0.05$ ) を実施した。

表7 主要な病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	500	1,000	2,500	5,000	0	500	1,000	2,500	5,000
13 週 投 与 期 間 終 了 時	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		変性/壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂鉍質沈着	0	3	3	2	0	2	4	5	4	5
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		異常中葉	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管肥大/線維化	0	1	1	1	1	0	0	4	2	2
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1
		巨大肝細胞	0	0	↑9	↑10	↑9	0	0	0	↑8	↑10
		小肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		単細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		炎症	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		肺胞マクロファージ	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
		血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	頸部 リンパ 節	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		網内系過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		色素沈着	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	9
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性活動性炎症	3	5	2	1	1	8	10	8	9	8
		リンパ球性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮化生	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫性炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	視神経	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		変性	1	0	0	2	1	3	0	2	0	2
	胃	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
自己融解		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
上皮細胞過形成		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数字は所見を有する動物数を示す。

申請者で Fisher 検定 (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ ) を実施した。

表 7 主要な病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	500	1,000	2,500	5,000	0	500	1,000	2,500	5,000	
13 週 投 与 期 間 終 了 時	膵臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細胞質空胞化	0	0	0	1	↑10	0	0	0	0	0	↑5
		腺房細胞萎縮/線維化	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		嚢胞	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		色素沈着	1	2	4	5	5	0	0	0	3	↑10	0
	胸腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞	0	0	2	2	1	0	2	0	2	2	1
		濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	2	↑7	2	1	2	4	7	0
	前立腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-
		分泌減少/胞状腺萎縮	0	0	0	0	3	-	-	-	-	-	-
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-
		リンパ球性炎症	0	0	0	0	2	-	-	-	-	-	-
	脊髄	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-	-
		変性	0	1	1	2	0	-	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	9	10	10
		嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
卵巢嚢腫		-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
傍卵巢嚢腫		-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	10	10	
	自己融解	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	
	拡張	-	-	-	-	-	2	1	2	1	0	0	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数字は所見を有する動物数を示す。

- : 検査せず

申請者で Fisher 検定 (両側検定、↑↓ :  $P \leq 0.05$ ) 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。

表 7 主要な病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	500	1,000	2,500	5,000	0	500	1,000	2,500	5,000
回 腹 期 間 終 了 時	副腎	所見\検査動物数	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		リンパ球浸潤	1	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	骨髄	所見\検査動物数	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		網内系過形成	0	—	—	—	2	5	—	—	—	2
	眼球	所見\検査動物数	4	—	—	—	5	4	—	—	—	1
		嚢胞	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
		白内障	0	—	—	—	0	1	—	—	—	0
		鉍質沈着	3	—	—	—	4	4	—	—	—	0
	腎臓	所見\検査動物数	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		尿細管好塩基球増加症	9	—	—	—	6	4	—	—	—	2
		鉍質沈着	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		腎盂上皮過形成	4	—	—	—	1	3	—	—	—	1
		腎盂鉍質沈着	3	—	—	—	1	5	—	—	—	3
		肉芽腫性炎	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	肝臓	所見\検査動物数	14	—	—	—	15	13	—	—	—	15
		胆管肥大/線維化	1	—	—	—	3	0	—	—	—	2
		髓外造血	1	—	—	—	1	0	—	—	—	1
		小肉芽腫	2	—	—	—	1	1	—	—	—	0
	膵臓	所見\検査動物数	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		壊死	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
		腺房細胞萎縮/線維化	0	—	—	—	1	1	—	—	—	0
	甲状腺	所見\検査動物数	15	—	—	—	15	15	—	—	—	15
		嚢胞	1	—	—	—	1	0	—	—	—	0
卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	
	卵巣嚢腫	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	

表中の数字は所見を有する動物数を示す。

— : 検査せず

申請者で Fisher 検定 (両側検定、 $\uparrow\downarrow$  :  $P \leq 0.05$ ) 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。

2) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度: (1996 年 4 月分析)  
(1996 年 10 月分析)  
(1997 年 4 月分析)

供試動物: 純系ビーグル犬、投与開始時 6 ヶ月齢未満、体重: 雄 5,515~10,408g、雌 5,430~8,767g  
1 群雌雄各 4 匹

投与期間: 約 90 日間 (1996 年 9 月 11 日~1996 年 12 月 16 日の週)

投与方法: 検体をエタノールに溶解し、コーン油 (飼料の 1% w/w) とともに、0、200、800 及び 2,000 ppm の濃度で飼料に混入し、少なくとも 90 日間にわたって随時摂食させた。対照飼料 (コーン油及びエタノールを含む) は、検体を含まないことを除き、処理飼料と同様に調製した。混合飼料は週 1 回調製した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 少なくとも 1 日 1 回、瀕死状態及び死亡について観察した。さらに、飼料及び水の摂取並びに、場合により飼料の掻き出しについて注意を払い、異常な所見のみを記録した。週 1 回、全動物を対象に毒性の臨床徴候に関する詳細な一般状態検査を行った。

検体投与に起因する臨床徴候又は観察所見は認められなかった。試験終了時の死亡率を次表に示す。

全動物が計画屠殺時まで生存していた。

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。

投与量 (ppm)		0	200	800	2,000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

体重変化；全ての動物について週1回、体重を測定した。

2,000 ppm 群の雌で対照群と比較して有意ではないが、臨床的に関連する傾向として約15%の体重減少が認められた。その他の群の体重には、検体投与の影響は認められなかった。

#### 体重測定結果

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	2,000	200	800	2,000
平均体重 (g)	0	106	117	111	105	105	100
	7			102			94
	14			101			91
	21			99			88
	35			98			88
	49			94			86
	63			96			85
	77			97			85
	91	113	111	97	98	95	85

分散分析 (ANOVA) で有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ )。

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。  
空欄は対照群と大差なし。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定日を次表に示す。

試験期間を通じて、2,000 ppm 群の雌雄で有意ではないが臨床的に関連する摂餌量の減少傾向がみられた。

摂餌量結果

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	2,000	200	800	2,000
摂餌量 (g/匹/日)	1	↑144	↑142	84	107	81	66
	2	125	100	78	98	89	↓58
	6	110	105	94	75	↓68	↓64
	12	116	109	87	↓80	↓78	↓71
	15	116	117	↓57	106	100	86
	28	142	123	99	81	↓63	↓62
	50	↑161	↑149	111	111	81	87
	64	↑187	↑206	128	109	96	59
	67	↑175	145	107	93	81	85

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) で有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: P ≤ 0.05)。

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

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)		200	800	2,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.74	27.03	57.40
	雌	6.28	24.99	62.11

血液学的検査；暴露前、試験 1、2 ヶ月目及び 3 ヶ月の試験終了時に、全動物を対象として頸部又は頭部静脈穿刺によって血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、ハイツ小体 (HZ)、ヘマトクリット値 (Hi)、ヘモグロビン (Hb)、白血球数 (WBC)、白血球分類、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、網状赤血球数 (Ret)、血球形態、赤血球分布幅 (RDW)、ヘモグロビン分布幅 (HDW)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び/又は検体投与による影響と判断された項目の変化を下表に示す。

800 及び 2,000 ppm 群雄における血小板数の増加、2,000 ppm 群雄における赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、ヘモグロビン分布幅及び活性化部分トロンボプラスチン時間の減少が認められた。雌では、800 及び 2,000 ppm 群における好酸球の減少、2,000 ppm 群における赤血球数及び活性化部分トロンボプラスチン時間の減少並びに網状赤血球数及び血小板数の増加が認められ、2,000 ppm 群雌雄の各パラメータの動きは、再生性の貧血傾向を示しているものと考えられた。これらは検体投与による影響と判断した。

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。

その他の項目にも有意な変化あるいは傾向が認められたが、変化が軽微、背景対照値の範囲内にある、投与前から同じ傾向がある、用量相関性がないあるいは一過性の所見であるなどの理由から、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

### 血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		200	800	2,000	200	800	2,000	
血小板数	-7	106	118	108	114	131	106	
	64	84	131	↑162	109	124	136	
	93	93	↑140	↑167	113	132	129	
赤血球数 (RBC)	-7	94	97	96	96	102	95	
	64	↓92	98	↓85	98	103	↓93	
	93	95	96	90	↓95	101	↓93	
ヘモグロビン (Hb)	-7	96	98	96	94	101	96	
	64	↓94	98	↓86	97	102	94	
	93	97	97	↓90	93	99	93	
ヘマトクリット値 (Ht)	-7	95	99	97	94	101	96	
	64	94	99	↓87	97	102	97	
平均赤血球容積 (MCV)	-7	102	102	101	98	99	100	
	64	102	101	102	100	99	↑105	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	-7	100	99	99	101	100	100	
	64	99	99	98	100	99	↓97	
赤血球分布幅 (RDW)	-7	102	99	96	108	101	102	
	93	99	98	↓93	98	99	93	
ヘモグロビン分布幅 (HDW)	-7	103	101	102	107	104	105	
	93	102	101	↓95	100	105	99	
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	-7	99	104	99	101	104	100	
	33	95	97	↓91	101	101	96	
	64	↓93	97	↓90	97	96	92	
	93	93	97	↓92	100	99	97	
網状赤血球数 (Ret)	-7	89	78	100	↓62	69	115	
	64	250	200	350	25	125	↑350	
白血球分類	好酸球	-7	119	122	126	128	93	83
		93	93	97	110	64	↓45	↓67
	好塩基球	-7	80	100	80	80	80	60
		64	60	100	↓60	125	100	100

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) で有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ )。

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。



血液生化学検査及び特殊生化学検査（肝代謝酵素分析）；暴露前、試験 1、2 ヶ月目及び 3 ヶ月の試験終了時に、全動物を対象として頸部又は頭部静脈穿刺によって血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン (Alb)、  
アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、  
総ビリルビン (T.Bil)、胆汁酸、血液尿素窒素 (UN)、カルシウム (Ca)、  
クロライド (Cl)、総コレステロール (T.Chol)、クレアチニン (Cre)、  
クレアチンキナーゼ (CK)、チトクローム P-450 (P450) \*、  
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、グロブリン (Glob)、グルコース (Glu)、  
乳酸脱水素酵素 (LDH)、リン (P)、カリウム (K)、総蛋白質 (TP)、  
ナトリウム (Na)、サイロキシシン (T<sub>4</sub>)、トリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>)、  
トリグリセリド (TG)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、尿酸 (Uric-A)、  
N-デメチラーゼ (N-Demeth) \*、O-デメチラーゼ (O-Demeth) \*

\*：肝代謝酵素については剖検時に肝臓サンプルを採取して測定。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び/又は検体投与によると判断された項目の変化を次表に示す。

800 及び 2,000 ppm 群雄におけるトリグリセリド、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ及びサイロキシシン (T<sub>4</sub>) の増加並びにアルブミンの減少、2,000 ppm 群雄におけるリン、胆汁酸及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、グルコース、総蛋白質及びトリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) の減少が認められた。雌では、200~2,000 ppm 群における N-デメチラーゼ及び O-デメチラーゼの増加、800 及び 2,000 ppm 群におけるサイロキシシン (T<sub>4</sub>) の増加並びにグルコースの減少、2,000 ppm 群におけるトリグリセリド、アルカリホスファターゼ、胆汁酸及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加並びに総蛋白質、アルブミン、カルシウム及びトリヨードサイロニン (T<sub>3</sub>) の減少が認められ、これらは検体投与による影響と考えられた。

その他の項目にも有意な変化あるいは傾向が認められたが、変化が軽微、背景対照値の範囲内にある、投与前から同じ傾向がある、用量相関性がないあるいは一過性の所見であるなどの理由から、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

以上のことから、主として N-デメチラーゼ及び O-デメチラーゼの増加に基づき、血液生化学的無影響量 (NOEL) は、雄で 200 ppm と判断された。200 ppm の雌では検体投与に関連すると考えられた項目が N-デメチラーゼ及び O-デメチラーゼの値のみであったことから、雌における 200 ppm は無毒性量 (NOAEL) 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。

血液生化学検査及び特殊生化学検査結果

検査項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	2,000	200	800	2,000
カリウム (K)	-7	93	98	96	106	110	108
	33	94	98	98	↑106	100	100
クロライド (Cl)	-7	101	↑104	↑106	100	100	100
血中尿素窒素 (BUN)	-7	110	110	110	122	100	122
	33	100	↑127	↑136	↑127	↑127	↑136
グルコース (Glu)	-7	106	100	96	96	101	101
	33	102	97	↓84	96	↓89	↓81
	64	99	95	↓80	94	103	↓85
	93	104	98	↓82	97	↓90	↓82
トリグリセリド (TG)	-7	119	112	↑150	114	100	86
	33	143	↑177	↑267	138	↑159	↑203
	64	127	↑176	↑218	118	116	↑160
	93	143	↑182	↑232	118	126	↑174
総コレステロール (T.Chol)	-7	123	117	127	105	98	95
	33	↑144	↑161	118	118	↑160	119
	64	↑140	↑176	133	115	↑166	128
	93	↑154	↑180	133	120	↑169	139
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ (AST)	-7	86	103	97	109	100	106
	33	94	106	82	87	↓74	↓77
	64	100	97	94	87	↓66	↓68
	93	100	94	↓74	114	83	83
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ (GGT)	-7	80	80	100	71	57	71
	93	↓57	100	100	140	100	160
アルカリホスファターゼ (ALP)	-7	133	101	95	102	94	94
	93	109	86	112	79	81	↑154
総ビリルビン (T.Bil)	-7	100	100	100	100	50	100
	33	100	100	200	↓67	↓33	↓67
総蛋白質 (TP)	-7	100	96	96	96	98	93
	33	100	96	↓89	96	95	↓86
	64	98	98	↓88	97	97	↓88
	93	102	97	↓88	98	100	92

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) で分析し、有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓:  $P \leq 0.05$ )。

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。

血液生化学検査及び特殊生化学検査結果 (続き)

検査項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	2,000	200	800	2,000
アルブミン (Alb)	-7	94	91	94	97	100	94
	33	97	↓89	↓78	97	92	↓76
	64	97	↓92	↓78	97	97	↓78
	93	97	↓89	↓76	95	95	↓77
リン (P)	-7	102	102	↑110	98	94	101
	93	↑108	↑110	↑125	100	100	109
カルシウム (Ca)	-7	101	100	99	99	99	95
	33	100	99	↓95	103	102	↓94
	64	100	↓97	↓95	101	101	↓94
	93	100	98	98	102	103	↓97
グロブリン (Glob)	-7	111	106	100	95	95	95
	33	111	↑111	↑116	95	100	105
トリヨードサイロニン (T <sub>3</sub> )	-7	100	114	129	100	100	88
	33	89	122	67	88	113	88
	64	114	114	86	100	↑125	75
	93	113	113	75	100	↑138	88
サイロキシシン (T <sub>4</sub> )	-7	73	100	114	116	116	84
	33	82	↑159	124	106	150	122
	64	100	138	131	100	120	115
	93	90	114	110	95	124	110
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	-7	104	117	104	152	67	71
	33	91	100	164	129	105	195
	64	84	84	158	106	100	300
	93	76	69	97	100	85	167
胆汁酸	-7	122	111	122	111	100	100
	33	↑120	↑150	↑180	92	125	192
	64	114	↑171	↑314	73	91	155
	93	109	155	↑236	↓85	115	↑200
N-デメチラーゼ (N-Demeth)	96	138	↑312	↑339	↑162	↑295	↑360
O-デメチラーゼ (O-Demeth)	96	97	↑179	↑183	↑142	↑242	↑229

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) で分析し、有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓: P ≤ 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内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；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目の測定を行った。

外観、比重、蛋白質 (Prot)、ケトン体 (Keto)、ウロビリノーゲン (Urob)、  
亜硝酸塩 (Nit)、沈渣の鏡検、pH、グルコース (Glu)、潜血 (Blud)、  
ビリルビン (Bil)、白血球 (Leu)

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前及び終了前に、全動物を対象に検査を行った。検査は、前眼部の圧力及び流体力学的状態を測定するための眼圧並びに角膜の異常を評価するための角膜厚測定が含まれた。

眼科学的検査、眼圧及び角膜厚の各パラメータに、検体投与の影響はみられなかった。

神経学的検査；試験開始前及び試験終了前に、精神状態／行動、歩行の特徴、姿勢及び姿勢反応に関する神経学的検査並びに脊髄反射及び脳反射検査を行った。さらに、心臓及び肺に関する胸部聴診も実施し、デジタル温度計を用いて直腸温を測定した。

神経学的検査及び体温パラメータに、検体投与の影響はみられなかった。

心電図及び血圧評価；検体投与前及び終了直前に各1回、全動物を対象として、心電図検査 (P波、QRS群及びT波の第2誘導心電図測定) を行った。又、検体投与前及び試験終了直前に各1回、収縮期、拡張期、平均動脈圧及び心拍数の測定を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

2,000 ppm 群の雄で終了前測定時に PR 間隔 (P-R INT) の変化が認められた。4例全ての値が対応する対照群より高く、又、全例で投与前値からの増加がみられたことから、この変化は検体投与に関連した影響と考えられた。

その他の項目にも有意な変化あるいは傾向が認められたが、変化が軽微、用量相関性がないなどの理由から、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

#### 心電図評価

検査項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	2,000	200	800	2,000
PR 間隔 (P-R INT)	投与前	95	104	103	105	↑120	101
	終了前	114	108	↑129	97	101	96
R 波振幅	投与前	109	176	125	109	110	115
	終了前	89	↑148	96	85	85	101
QRS 複合体幅	投与前	90	90	↓81	98	97	89
	終了前	99	104	104	107	108	107

太枠は検体投与の影響であることを示す。表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値。分散分析 (ANOVA) で分析し、有意差が認められた場合、Fisher の最小有意差検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ )。

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。

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、卵巣、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び／又は検体投与による影響が認められた項目を下表に示す。

肝臓重量の増加（対体重比において統計学的有意差あり）が 800 及び 2,000 ppm 群の雄並びに 2,000 ppm 群の雌において認められ、これらの肝臓の変化は、検体投与の影響と考えられた。

統計学的に有意でない臓器重量の変化が、雌の脾臓（減少）、雄の精巣（増加）、雌雄の甲状腺（増加）及び雌の胸腺（減少）で認められた。2,000 ppm 群の雌雄の甲状腺重量における増加傾向並びに 800 及び 2,000 ppm 群の雌の胸腺重量の減少傾向は、投与に関連したものと考えられた。雌の脾臓重量の減少については、脾臓に病理組織学的病変がなかったことから、剖検時の放血程度の違いに起因すると考えられた。又、雄の精巣重量の増加については、対照群の 1 例で片側の精巣萎縮が認められたため、精巣重量が減少しており、この動物を除くと、対照群の平均精巣重量は増加し、検体投与群の精巣重量に近くなった。従って、雌の脾臓重量の減少及び雄の精巣重量の増加については偶発的なものであり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

臓器重量結果

性別	雄			雌			
	200	800	2,000	200	800	2,000	
投与量 (ppm)	200	800	2,000	200	800	2,000	
最終体重	114	113	98	99	94	87	
肝臓	重量	122	140	154	100	100	134
	対体重比	108	↑124	↑158	101	106	↑153
脾臓	重量	121	100	120	81	68	59
	対体重比	106	90	124	81	73	69
精巣	重量	115	126	131	—	—	—
	対体重比	104	116	138	—	—	—
甲状腺	重量	111	131	133	87	90	111
	対体重比	96	115	139	88	97	128
胸腺	重量	154	135	107	93	76	73
	対体重比	134	117	105	98	84	84

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) で分析し、有意差が認められた場合、Student の t-検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ )。

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。

—: 検査せず

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。剖検では、各動物の全般的身体状態、身体開口部、外表及び体内の臓器及び組織の体系的な

肉眼による観察を行った。

認められた所見を次表に示す。

2,000 ppm 群の雌雄で胆嚢の質感の異常及び／又は堅さの異常がみられ、検体投与に関連した変化と考えられた。

その他の肉眼的病変は発生頻度が低い、対照群と同程度の発生頻度である、あるいは用量相関性がないなどの理由から、全て偶発的な所見と判断された。

肉眼的所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	800	2,000	0	200	800	2,000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	変色域	0	1	0	0	1	0	0	1
	窪み	0	0	0	0	0	1	0	0
胆嚢	質感の異常	0	0	0	1	0	0	0	4
	堅さの異常	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	0	0	0	0	1	2	0	0
皮膚	脱毛	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	萎縮	1	0	0	0	—	—	—	—

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

—：検査せず

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。

副腎、大動脈、大腿骨、肋骨、胸骨、骨髄、脳（小脳、大脳 - 中脳、髄質 - 橋）、盲腸、頸部、結腸、耳（内部構造）、精巣上体、食道、眼、卵管、胆嚢、肉眼的病変部、心臓、関節（大腿骨 - 頸骨）、腎臓、喉頭、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、咽頭後リンパ節、乳腺、筋肉、鼻部構造、鼻咽頭、視神経、坐骨神経、卵巣、膵臓、上皮小体、個体識別子、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、皮膚、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、精巣、第3眼瞼／涙腺、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

検体投与に関連した病理組織学的病変が、以下のように2,000 ppm 群の雌雄の胆嚢、肝臓、腎臓及び甲状腺において認められた。

胆嚢では、2,000 ppm 群の雌雄で軽微～軽度の粘膜の過形成（一部で管腔に胆汁の色素沈着を有する）、2,000 ppm 群の雌2例で粘膜下組織に慢性炎症が認められた。

肝臓では、2,000 ppm 群の雌雄で軽微～軽度の単細胞壊死（雌で統計学的に有意）、2,000 ppm 群の雌で細胞質内硝子滴を伴う軽度の肝細胞肥大、2,000 ppm 群の雄1例で胆管上皮

に胆汁の色素沈着が認められた。

腎臓では、2,000 ppm 群の雄 2 例で尿細管上皮内に色素沈着が認められた。

甲状腺では2,000 ppm 群の雌数例でコロイド及び/又は濾胞上皮細胞に空胞化がみられた。なお、全群の雌雄で、軽微～軽度の肝細胞の細胞質内の色素沈着が認められ、クッパー細胞に色素沈着が認められる個体もあったが、対照群にも認められたことから検体投与の影響とは考えられなかった。その他の病理組織学的病変については、発生頻度が低い、対照群と同程度の発生頻度である、あるいは用量相関性がないなどの理由から、全て偶発的な所見と判断された。

以上の結果から、アミカルバゾン原体のビーグル犬に対する飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、800 ppm以上の群の雌雄における肝酵素（N-デメチラーゼ及びO-デメチラーゼ）及びT<sub>4</sub>の増加、同群雄の血小板数、トリグリセリド及び肝臓重量の増加、アルブミンの減少、同群雌の好酸球数、グルコース及び胸腺重量の減少が認められた。又、2,000 ppm群雌雄では摂餌量の低下傾向、赤血球数、活性化トロンボプラスチン時間、総蛋白及びT<sub>3</sub>の減少並びに胆汁酸、TSH及び甲状腺重量増加あるいは増加傾向、胆嚢（粘膜過形成等）及び肝臓（単細胞壊死、肝肥大、胆管上皮内色素沈着等）における病理所見の発生頻度増加、同群雄で、赤血球関連項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、ヘモグロビン分布幅）、グルコースの減少、リン及びP-R INTの増加並びに腎臓の病理所見（尿細管上皮細胞内色素沈着）の発生率増加、同群雌で体重減少傾向、網状赤血球数、血小板数、トリグリセリド、ALP及び肝重量の増加、甲状腺の病理所見（コロイド及び/あるいは濾胞上皮細胞空胞化）発生率の増加、アルブミン及びカルシウムの減少が認められた。さらに、雌の200 ppmでも肝酵素（N-デメチラーゼ及びO-デメチラーゼ）の増加が認められたが、他の所見がなかったことから200 ppmの肝酵素の増加は単なる生体の適応性反応と判断した。したがって、本試験の最大耐量（MTD）は2,000 ppm、中等度毒性量又はFrank Effect Level（FEL）は800 ppmと判断された。無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄：6.74 mg/kg/日、雌：6.28 mg/kg/日）、無影響量は雄で200 ppm（雄：6.74 mg/kg/日）であると判断された。

表 1 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	800	2,000	0	200	800	2,000
副腎	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
骨	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	胸骨 軟骨変性	2	1	0	1	1	1	0	0
眼球	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	空胞化	2	0	0	0	0	0	0	0
	白内障	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	過形成	0	0	0	2	0	0	0	3
	リンパ過形成	1	2	2	3	0	1	2	1
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	2
	胆汁色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	2
腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	0
	糸球体脂質症	0	0	1	0	0	0	0	0
喉頭	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ組織過形成	0	0	0	1	0	0	2	0
	急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
	肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	色素沈着	1	2	3	1	1	2	1	2
	胆汁色素沈着、胆管上皮内	0	0	0	1	0	0	0	0
	小肉芽腫	0	1	3	0	1	0	0	1
	単細胞壊死	0	0	0	3	0	0	0	↑4
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲性細胞浸潤	1	1	1	0	1	1	1	0
	線維化	0	1	0	0	1	0	0	1
	肺泡マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
	血栓症	1	0	0	0	0	0	0	0
	小肉芽腫	0	0	0	0	1	2	0	0
	間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	0	1	3	0	3	4	1	0

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

カイ二乗検定で分析し、有意差が認められた場合、Fisherの正確検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑:  $P \leq 0.05$ )。



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 主要な病理組織学的所見（続き）

性 別		雄				雌			
		0	200	800	2,000	0	200	800	2,000
投与量 (ppm)		0	200	800	2,000	0	200	800	2,000
鼻咽頭	所見\検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	3
	リンパ組織過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	急性炎症	2	0	2	1	0	2	2	0
小腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	膿瘍	0	0	1	0	1	0	1	2
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	—	—	—	—
	萎縮	1	0	0	0	—	—	—	—
	変性	0	2	0	0	—	—	—	—
	精液減少	1	0	0	0	—	—	—	—
甲状腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞状濾胞	0	0	0	1	0	0	2	0
	空胞化	0	0	0	1	0	0	1	3
	C細胞過形成	0	0	0	1	1	2	1	2

太枠は検体投与の影響であることを示す。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

—：検査せず

カイ二乗検定で分析し、有意差が認められた場合、Fisherの正確検定を用いて対照群との有意差検定を行った

(\*：P ≤ 0.05)。

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

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. T-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体純度： (1997 年 4 月分析)  
(1997 年 10 月分析)

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与開始時約 9 週齢  
体重；雄 296.3～347.1 g、雌 201.3～246.0 g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間： 雄 22 日間 (1997 年 8 月 25 日～1997 年 9 月 15 日)  
雌 21 日間 (1997 年 8 月 25 日～1997 年 9 月 14 日)

投与方法： 投与約 24 時間前に動物の背部を剪毛した。投与開始後は週 1 回以上又は必要に応じて剪毛した。検体を脱イオン水で湿らせ、動物の総体表面積の約 10%のサイズにするため、体重 250 g 以下には約 36 cm<sup>2</sup>、251～300 g、301～350 g、351～400 g 又は 451～500 g には、それぞれ 40、44、48、52 又は 56 cm<sup>2</sup> のガーゼに塗布して、剪毛した皮膚に 0 (対照群)、200、500 又は 1,000 mg/kg/日を 1 日 6 時間、雄には 22 日間に合計 18 回、雌には 21 日間に合計 17 回反復して閉塞適用した。すなわち、最初の 2 週間は全ての雌雄に連続 5 日間 (それぞれ試験 0～4 日及び 7～11 日)、第 3 週は雄には連続 8 日間 (試験 14～21 日)、雌には連続 7 日間 (試験 14～20 日) 投与した。動物は約 6 時間暴露後、包帯とガーゼを除去し、水道水で湿らせたペーパータオルを用いて被験物質を取り除いた。  
なお、対照群は、検体を含有しない媒体を適用したこと以外、検体投与群と同一の方法で処理した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 1日1回以上、死亡又は瀕死の徴候についてケージサイドの観察を行った。又、1日1回以上、全ての動物について下記の臨床徴候の有無を観察し、投与部位の刺激性の徴候（紅斑等）も調べ、認められた場合には程度を等級付けした。

ホームケージ外からの観察；姿勢、振戦、筋攣縮、活動レベル、常同行動、異様な行動、糞便

ホームケージ内観察；間代性、強直性、刺激に対する反応、立毛、歩行異常、呼吸異常、活動レベル

保定中観察；全般的な外観、傷害の有無、着色又は脱毛、汚れ及び分泌物の有無と色、眼瞼閉鎖、歯の損傷又は不正咬合

行動観察；歩行異常、刺激に対する反応、不随意運動（間代性、強直性）

いずれの投与量の雌雄にも、死亡は認められなかった。又、検体投与に関連した臨床徴候は認められなかった。

胸部及び腹部の背側ならびに腹側に痂皮、両前肢に脱毛及び尿汚れが認められたが、検体投与によるものとは考えられなかった。対照群及び検体投与群において投与部位（胸部及び腹部の背側）付近に痂皮の発現が認められたが、これらは頻繁に行った除毛によるものと考えられた。その他の脱毛（2例）、尿汚れ（1例）及び腹側部の痂皮（1例）は、頻度及び持続期間ともに小さく、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

体重変化；試験開始直前及びその後は週1回、体重を測定した。

測定結果を次表に示す。

いずれの投与量の雌雄にも有意差は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

### 体重測定結果

性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)	200	500	1,000	200	500
0 (週)	101	101	103	99	100	101
1	98	101	98	98	98	99
2	100	101	103	98	99	99
3	99	101	103	97	97	98

統計解析は、分散分析を用いて行った ( $P \leq 0.05$ )。  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

測定結果を下表に示す。

いずれの投与量の雌雄にも、有意差は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

### 摂餌量測定結果

性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)	200	500	1,000	200	500
1 (週)	98	98	102	96	97	99
2	98	102	105	104	98	102
3	97	101	104	97	93	99

統計解析は、分散分析を用いて行った ( $P \leq 0.05$ )。  
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。

血液学的検査；屠殺直前（最終投与の約 24 時間後）に全ての生存動物を対象として、絶食条件下で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。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン (Hb)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、赤血球分布幅 (RDW)、ヘモグロビン分布幅 (HDW)、白血球分類、血球形態、網状赤血球数 (Ret)

対照群と比較して変化の認められた項目を次表に示す。

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

### 血液学的検査結果

性別	雄			雌			
	200	500	1,000	200	500	1,000	
投与量 (mg/kg/日)	200	500	1,000	200	500	1,000	
白血球数 (WBC)	93	82	↓79	83	80	↓66	
ヘモグロビン (Hb)	98	98	↓95	96	96	97	
白血球分類	単球	86	121	96	90	↓73	↓67
	好塩基球	83	83	67	100	100	↓75
	大型非染色球	85	100	90	113	100	↓80

分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓:  $P \leq 0.05$ )。

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

検体投与に関連した変化は認められなかった。

1,000 mg/kg/日群の雄においてヘモグロビンの減少が認められたが、赤血球数、ヘマトクリットあるいはその他のパラメーターに貧血を示す変化は認められず、又、雌において変化が認められないことから検体投与によるものではないと考えられた。

1000 mg/kg 日群の雌雄において白血球数の減少が認められたが、背景データ [雄  $11.3 \pm 3.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、雌  $7.7 \pm 2.5 \times 10^3/\text{mm}^3$  (平均値  $\pm$  SD)] の範囲内であり、対照群の値 [雄  $14.2 \pm 1.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、雌  $10.4 \pm 2.1 \times 10^3/\text{mm}^3$  (平均値  $\pm$  SD)] が異常に高い値であることに起因するものと考えられた。

白血球分類で、1,000 mg/kg/日群の雌において単球、好塩基球及び大型非染色球ならびに、500 mg/kg/日群の雌において単球比率の有意な減少が認められた<sup>申請者註</sup>。

血液生化学検査及び特殊生化学検査 (肝細胞酵素活性測定) ; 屠殺直前 (最終投与の約 24 時間後) に全ての生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルブミン (Alb)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (T.Bili)、血液尿素窒素 (UN)、カルシウム (Ca)、クロライド (Cl)、総コレステロール (T.Chol)、クレアチニン (Cre)、クレアチンキナーゼ (CK)、チトクローム P-450 (P450) \*、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、グロブリン (Glob)、グルコース (Glu)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、リン (P)、カリウム (K)、総蛋白質 (TP)、ナトリウム (Na)、トリヨードサイロニン ( $T_3$ ) 及びサイロキシニン ( $T_4$ )、トリグリセリド (TG)、尿酸 (Uric-A)、N-デメチラーゼ (N-Demeth) \*、O-デメチラーゼ (O-Demeth) \*

\* : 剖検中に肝臓サンプルを採取し、測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

血液生化学検査結果

性別	雄			雌		
	200	500	1,000	200	500	1,000
投与量 (mg/kg/日)	200	500	1,000	200	500	1,000
ナトリウム (Na)	100	100	100	100	↑101	↑101
クロライド (Cl)	100	↑102	101	↑101	↑101	101
総コレステロール (T.chol)	117	↑123	↑128	111	121	↑132
クレアチンキナーゼ (CK)	70	↓63	↓68	↓64	↓52	86
乳酸脱水素酵素 (LDH)	68	47	70	↓57	↓47	100
リン (P)	99	96	98	98	↓86	98

分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、↑↓:  $P \leq 0.05$ )。

表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 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。

コレステロールの有意な増加が 500 及び 1,000 mg/kg/日群の雄、1,000 mg/kg/日群の雌で認められたが、以下の理由により検体投与に関連したものではないと考えられた; 1) 同時に他のパラメーターや組織における変化が認められない単独での変化であり、特にコレステロールの増加に関連すると考えられる肝酵素やトリグリセライドの増加あるいは甲状腺ホルモンの減少が認められないこと、2) 用量増加とコレステロール変化の大きさに相関性が認められないこと (200 mg/kg/日群と 1,000 mg/kg/日群の間で用量における増加は 400%であるのに対してコレステロールの増加は雄で 9%、雌で 19%であった)、3) 雌雄ともに平均値の差は 21 mg/dL の範囲内にあり、値は全て正常範囲内であると考えられること、4) 雄の値は対照群の値も含め、背景データ [53.5±9.7 (平均値±SD) mg/dL] よりわずかに高値であること、又、雌の対照群の値は背景データ [62.1±14.3 (平均値±SD) mg/dL] と一致しており、雌の検体投与群の平均値は全て対照群の平均値の 2SD の範囲内にあることであった。

500 及び 1,000 mg/kg/日群の雌でナトリウムの増加、雌の全群でクロライドの増加及び増加傾向が認められたが、雄では、500 mg/kg/日群でクロライドの増加が認められた以外に変化は認められず、臨床的に重要な変化とは考えられなかった。

その他に認められた統計学的に有意な変化は、用量相関性がない (乳酸脱水素酵素、リン) か、正常範囲内の変化 (クレアチンキナーゼ) かあるいは片性のみの発生 (乳酸脱水素酵素、リン) であったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前及び終了前 (試験 18 日) に、全動物を対象に検査を行った。

投与開始前及び終了前のいずれの検査においても眼の異常は認められなかった。

肉眼的病理検査; 最終投与の翌日に、全動物を対象として剖検を行った。剖検では、各動物の全身的身体状態、開口部、外表及び体内の臓器及び組織の系統的な肉眼的検査を行った。

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。

認められた主要な肉眼的所見を下表に示す。

いくつかの臓器及び組織において所見が認められたが、いずれも出現頻度が低く、用量相関性が明確ではなかったことから、自然発生性の所見と判断した。したがって、いずれの投与量の雌雄にも、検体投与に関連した所見は認められなかった。

主要な肉眼的所見

性 別		雄				雌			
		0	200	500	1,000	0	200	500	1,000
投与量 (mg/kg/日)		0	200	500	1,000	0	200	500	1,000
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
ハーダ ー腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	変色	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	前肢 脱毛	0	0	0	0	0	0	0	1
	その他 痂皮	0	0	0	0	0	1	0	0
	投与部位 痂皮	1	3	1	0	1	2	3	3
精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	—	—	—	—
	萎縮	0	0	1	0	—	—	—	—
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0

数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した影響を示す傾向の有無を視覚的に調べ、選定したデータをカイ二乗検定に供した後、Fischerの正確検定を用いて対照群との有意差検定 ( $P \leq 0.05$  で検定) を行った。

臓器重量；最終投与の翌日に、全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、卵巣

いずれの投与量の雌雄にも、有意な変動 (ANOVA+Dunnett's test あるいは Kruskal-Wallis+Mann-Whitney U-test, Two sided  $P \leq 0.05$  で検定) は認められず、検体投与に関連した影響はないものと判断した。

病理組織学的検査；対照群及び 1,000 mg/kg/日群の全ての動物を対象として、以下の組織を 10% 中性緩衝ホルマリンで固定後、病理標本を作成し、HE 染色を施し検鏡した。投与に対する反応の徴候が認められた場合には、他の投与群についても検査した。

皮膚 (投与部位)、肝臓、腎臓、副腎、脳、心臓、肺、上皮小体、下垂体、脾臓、甲状腺、卵巣/精巣及び肉眼的病変

又、200 及び 500 mg/kg/日群の肺、肝臓及び腎臓について、感染の徴候を調べた。

認められた主要な病理組織学的所見を表 1 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。

最高用量である 1,000 mg/kg/日群において、病変の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められなかったことから、200 及び 500 mg/kg/日群については肺、肝臓及び腎臓のみを検査した。各投与量の雌雄で認められたいずれの所見も発現頻度が低く、対照群との間に大差がないかあるいは用量相関性が明確ではないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する21日間反復経皮投与毒性試験において、毒性徴候の発現は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも1,000 mg/kg/日であると判断された。



表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	200	500	1,000	0	200	500	1,000
副腎	所見\検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	空胞変性	1	—	—	0	0	—	—	0
脳	所見\検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	拡張	0	—	—	0	1	—	—	2
ハーダ 一腺	所見\検査動物数	—	—	—	1	—	—	—	—
	出血	—	—	—	1	—	—	—	—
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
	嚢胞	1	0	1	2	0	0	0	0
	変性	0	0	1	0	0	0	0	1
	梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	2	2	0	0	1	0
	慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	1	0	3	4	4	3
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性再生	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	異常中葉	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管過形成/線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	1	1	0	1	2	0	0	0
	髓外造血	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	1	3	1	0	0	0	0	1
	慢性活動性炎症	0	2	2	1	0	0	0	0
	クッパー細胞凝集	1	0	1	3	0	0	0	0
	壊死	0	1	2	0	0	1	1	0
	(肝葉)捻転	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆管線維症	1	0	0	0	0	0	0	0
	び慢性好塩基性変異細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	0
肉芽腫性炎症	2	0	1	0	0	2	1	0	
肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	水腫	0	0	0	0	2	2	2	2
	リンパ過形成	1	1	0	1	0	1	0	0
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	0	0	0	0	0	2	0	0
	慢性活動性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞マクロファージ	0	0	1	0	0	0	0	0

数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した影響を示す傾向の有無を視覚的に調べ、選定したデータをカイ二乗検定に供した後、Fischerの正確検定を用いて対照群との有意差検定を行った。必要に応じて、他の検定も行った ( $P \leq 0.05$  で検定)。

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

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	200	500	1,000	0	200	500	1,000
卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	-	-	10
	卵巢嚢胞	-	-	-	-	1	-	-	0
上皮小体	所見\検査動物数	10	-	-	10	10	-	-	10
	線維化	0	-	-	2	0	-	-	0
	リンパ球浸潤	0	-	-	1	0	-	-	0
下垂体	所見\検査動物数	10	-	-	10	10	-	-	10
	嚢胞	2	-	-	0	0	-	-	2
皮膚	所見\検査動物数	10	-	-	10	10	-	-	10
	前肢 角化亢進	0	-	-	0	0	-	-	1
	投与部位 棘細胞増生	0	-	-	0	0	-	-	1
	びらん	0	-	-	0	1	-	-	0
	角化亢進	0	-	-	0	1	-	-	2
	慢性活動性炎症	0	-	-	0	0	-	-	1
	壊死組織片	1	-	-	0	0	-	-	0
甲状腺	所見\検査動物数	10	-	-	10	10	-	-	10
	コロイド減少	2	-	-	1	0	-	-	0
	後鰓嚢胞	0	-	-	0	2	-	-	3

数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した影響を示す傾向の有無を視覚的に調べ、選定したデータをカイ二乗検定に供した後、Fischerの正確検定を用いて対照群との有意差検定を行った。必要に応じて、他の検定も行った ( $P \leq 0.05$  で検定)。

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

(8) 90 日間反復吸入毒性試験

90 日間反復吸入毒性試験報告書提出の除外に関する考察

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

(9) 90 日間反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. T-12)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1999 年

検体純度 : (1997 年 2 月分析)  
(1997 年 10 月分析)

供試動物 : Fischer 344 系ラット、投与開始時 8 週齢  
体重 雄 151.9~190.3 g、雌 112.1~142.1 g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間 : 13 週間 (1997 年 3 月 3 日~1997 年 6 月 5 日)

投与方法 : 検体を 0、100、500 及び 1,000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体の媒体として飼料重量の 1% のコーン油を使用し、又、飼料調製過程の溶媒として少量のエタノールを用い、蒸発させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製し、投与まで冷凍保存した。対照群の飼料は検体を除いて同じ方法で調製した。  
なお、分析結果から、飼料中の検体有効成分の実平均濃度は、雌雄ともに 0、86.6、432 及び 863 ppm であった。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 1 日 2 回以上 (休日及び週末は 1 日 1 回) 死亡又は瀕死状態の有無を調べた。  
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	500	1,000
死亡率* (%)	雄	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)
	雌	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8)	0/12 (0)

\* : 数値は死亡動物数/試験動物数。( ) 内の%は申請者による計算。

検体投与による死亡は認められなかった。

試験 8 週に 500 ppm 群雌の 1 例で死亡が発見されたが、剖検では、死因が特定される肉眼的病理学所見は認められなかったことから、検体投与との関連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。

一般状態；週1回、毒性臨床徴候の有無について詳細な一般状態検査を行った。  
認められた所見を次表に示す。

#### 臨床観察結果

性別	雄				雌			
	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
投与量 (ppm)	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
症状\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
尿による汚れ	0	0	0	0	3	3	1	4
透明な流涙	0	0	0	0	1	1	0	1
紅涙	0	0	0	0	0	1	0	0
紅涙の汚れ	0	0	0	0	0	0	1	0
尾の損傷	0	0	0	0	0	0	1	0

いずれの投与量でも雌雄ともに、検体投与に関連した臨床徴候は認められなかった。  
雌でのみ尿の汚れ、流涙及び紅涙による汚れが認められたが、検体投与とは無関係と考えられた。これらの所見は、対照群と検体投与群に同等頻度で、試験を通してさまざまな時期に発現し、紅涙による汚れは500 ppm 群の雌1例にただ1回認められたのみであった。その他には、100 ppm 群の雌1例で移動ケージに尾をはさまれたことによる尾の損傷が認められたのみであった。

体重変化；週1回、全ての動物の体重を測定した。灌流動物は屠殺日にも最終体重を測定した。  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定日を下表に示す。

#### 体重結果

項目	検査時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	1,000	100	500	1,000
体重	70	104	101	101	100	96	↓94
	77	104	100	101	100	96	↓94
	84	104	100	100	101	96	↓94
	91	105	100	100	101	↓94	↓93

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow: P \leq 0.05$ )。

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

500 及び 1,000 ppm 群の雌で体重の減少が認められたが、100 ppm 群の雌及び全群の雄では影響は認められなかった。

1,000 ppm 群の雌で、投与2週前後から対照群と比較して体重増加量の軽度の低下傾向が認められ、10週から試験終了まで統計学的有意差が認められた。500 ppm 群の雌では、5週前後に体重増加量の軽度の低下傾向が認められ、投与最終週のみで有意差が認めら

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。

れた。両群とも、対照群との差は6~7%の範囲であった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定日を下表に示す。

#### 摂餌量結果

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	1,000	100	500	1,000
摂餌量	7	104	104	102	100	↓93	↓89
	21	103	101	102	101	97	↓94
	28	104	100	99	101	99	↓94
	42	103	101	102	97	↓88	↓90
	49	98	97	99	100	↓92	94
	56	99	97	98	96	↓93	↓91
	63	104	100	99	102	94	↓93
	70	101	100	96	99	94	↓92
	77	103	97	99	99	↓91	↓91
	84	101	101	99	104	97	↓93
91	101	99	99	98	↓92	↓92	

太枠は検体投与の影響であることを示す。

分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (両側検定、 $\uparrow\downarrow$ :  $P \leq 0.05$ )。

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

500 及び 1,000 ppm 群の雌で摂餌量 (1 匹当たりで算出した場合 ; mg/匹/日) の減少が認められたが、100 ppm 群の雌及び全群の雄では影響は認められなかった。

雌では、投与第1週に、500 ppm (-7%) 及び 1,000 ppm (-11%) 群で摂餌量が対照群と比較して有意に減少し、1,000 ppm 群の雌では、試験のほとんどの週で摂餌量が約6~10%低下を示した。500 ppm 投与群の雌では、残り12週のうち5週で摂餌量が有意に減少し、これらの週での差は約7~12%であった。しかし、体重 (kg) 当たりで表示した場合、試験期間中の1日平均摂餌量 (g/kg/日) には、いずれの投与量にも投与による影響は認められなかった

検体摂取量；投与期間中の検体の1日平均摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	500	1,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.7	33.4	66.5
	雌	7.8	38.2	75.8

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

機能観察総合検査 (FOB) ; 投与開始前の週に 1 回、投与後 4 週、8 週及び 13 週に各 1 回で計 4 回、全ての動物を対象として、機能観察総合検査 (FOB) を Moser の方法に準じて行い、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ検査：姿勢、立毛、不随意運動－間代性、不随意運動－強直性、異常歩行、異常発声、その他

ハンドリング検査：ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、筋緊張度、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、汚れ、その他

オープンフィールド検査：立毛、異常呼吸、姿勢、不随意運動－間代性、不随意運動－強直性、常同行動、異常行動、異常歩行、異常発声、覚醒度、立ち上がり、脱糞、排尿、その他

反射／生理学的観察：接近反応、接触反応、聴覚反応、疼痛反応（テールピンチ反応）、瞳孔サイズ、瞳孔反応、正向反射、体温）、体重、握力、着地開脚幅

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

#### 機能観察総合検査結果

性別	雄				雌			
	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
投与量 (ppm)	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
検査時期 (週)	13				13			
所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
覚醒度		*	*					
正常	0	8	3	1	12	11	8	12
不活発－わずかな運動	0	0	4	3	0	0	0	0
不活発－探索運動	12	4	5	8	0	1	3	0

General Linear Modeling 及び Categorical Modeling (CATMOD) プロシージャを用い、それぞれ Dunnett の検定及び Analysis of Contrasts で分析した (\*:  $P \leq 0.05$ )。

#### 体重及び着地開脚幅結果

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	1,000	100	500	1,000
体重	13	104	101	101	102	96	↓94
着地開脚幅	投与前	98	110	98	91	96	98
	4	105	↑115	93	91	100	98
	8	98	↑114	97	104	102	96
	13	107	104	104	106	104	102

分散分析 (ANOVA) に続いて Dunnett の検定を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓:  $P \leq 0.05$ )。表中の数値は変動の目安として対応する対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

機能観察総合検査 (FOB) では、いずれの投与量でも雌雄ともに、検体投与に関連した所見は認められなかった。

投与 13 週に、覚醒の尺度として、100 ppm 及び 500 ppm 群の雄の活動性レベルに对照群と比較して有意差が認められたが、用量相関性及び一貫したパターン (高レベルの活動性と低レベルの活動性を示す動物を併せた数が对照群に比べて多い) が認められないことから、投与によるものではないと考えられた。

投与 4 週及び 8 週に、500 ppm 群の雄で对照群と比較して着地開脚幅の有意な増加が認められたが、对照群との差の程度が投与開始前に認められた差と同等であることから、投与に関連しないものと考えられた。

以上の結果から、FOB に関する無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm であると考えられた。なお、13 週に 1,000 ppm 投与の雌の体重に認められた投与の影響については、毎週の測定値を通して別途さらに詳しく考察し (体重変化の項目参照)、FOB に関する無毒性量の設定には用いなかった。

自発運動量；投与開始前の週に 1 回ならびに 4 週、8 週及び 13 週に各 1 回で計 4 回、全ての動物を対象として、自発運動量テストを行った。自動運動測定装置 (8 字型迷路) を用いて、90 分間テストを行い、90 分間のセッション全体及び 10 分間の各インターバル中の自発運動量及び移動運動量を調べた。

各セッションの測定値について特に有意差が認められなかったため、各測定時期の平均値について对照を 100 とした場合の値を下表に示す。

自発運動量及び移動運動量結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	1,000	100	500	1,000
体重	13	104	101	101	102	96	↓94
自発運動量	投与前	112	103	107	85	85	84
	4	94	80	85	99	94	93
	8	102	86	98	104	96	94
	13	119	112	110	113	105	104
移動運動量	投与前	114	92	101	91	85	89
	4	83	81	75	98	87	92
	8	96	91	98	100	87	89
	13	110	110	103	108	99	100

分散分析 (ANOVA) を用いて有意差検定を行った (↑↓:  $P \leq 0.05$ )。

自発運動量では、投与群の雄の投与前値が、对照群と比較し 3~12% 高く、雌では 15~16% 低かった。一方、移動運動量では、投与群の雄の投与前値が、对照群と比較し 8% 低値~14% 高値まで変動しており、雌では 9~15% 低かった。一般的に 20% 変動は試験



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

施設における正常範囲であり、この範囲を越えて初めて意味のある結果となる。セッション全体の自発運動量及び移動運動量の自動測定値には、いずれの投与量にも検体投与による影響は認められなかった。

セッション全体の自発運動量及び移動運動量において、いずれの投与量でも雌雄ともに有意差は認められず、投与量又は投与期間に関連した明瞭な傾向も認められなかった。移動運動量において、4週に1,000 ppm 群の雄で対照群と比較して、25%の減少が認められたが、この時期の雌又はその後の1,000 ppm 群の雌雄に対応する差が全く認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

インターバル自発運動量及び移動運動量において、いくつかの投与量群で、雌雄の運動量にさまざまな小さな差（増加及び減少）が認められたが、これらは偶発的で、投与に関連しないものと考えられた。

以上の結果から、自発運動量及び移動運動量の測定値に関する無毒性量は、雌雄ともに1,000 ppm であると考えられた。

眼科学的検査；投与前及び屠殺前（12週）に、全動物を対象に検査を行った。

屠殺前の検査で認められた所見を下表に示す。

検体投与に関連した所見は認められなかった。認められた変化は全て偶発的で検体投与に関連していないと考えられた。

#### 眼科学的検査結果

性別	雄				雌			
	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
投与量 (ppm)	0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	11	12
角膜混濁	1	0	1	1	1	0	0	0
網膜変性	1	0	1	1	1	1	0	0
白内障	0	0	0	0	0	1	0	0

検定は実施せず。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

臓器重量；試験終了時に灌流固定した各群雌雄各6匹を対象に、脳重量を測定し、対体重比を算出した。

脳重量にはいずれの投与量でも雌雄ともに、対照群と比較して差は認められず、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全ての動物を対象として剖検を行った。剖検では、全ての臓器（脳を含む）、体腔、切断面、外部開口部及び体表の検査を行った。

雌雄いずれにも、最終屠殺時に、検体投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。認められた変化は偶発的で検体投与に関連していないと考えられた。

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。

### 肉眼的病理学検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	1,000	0	100	500	1,000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	7	6	6	6	6
眼球	角膜混濁	0	0	0	1	0	0	0	0

検定は実施せず。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 6 匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、リン酸緩衝液に溶かした Universal 固定液（4% w/v グルタルアルデヒド及び 4% w/v EM 級ホルムアルデヒド）を用いて *in situ* 灌流固定した。全脳及び脊髄、両眼（視神経を伴う）及び末梢神経（坐骨、脛骨及び腓腹）、ガッセル神経節、腓腹筋、両前肢、並びに身体識別標（尾）を摘出し、10% 緩衝ホルマリンで後固定した。0 及び 1,000 ppm 群の以下の組織について病理標本を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン（H-E）染色を施し検鏡した。

脳（8 横断面；嗅球（横断面 1）、大脳皮質（横断面 2~6）、尾状核—被殻／淡蒼球（横断面 2~5）、海馬（横断面 5~6）、視床（横断面 4~5）、視床下部（横断面 4~5）、蓋、被蓋及び大脳脚を含む中脳（横断面 6）、小脳（横断面 7~8）、延髄（横断面 7~8）、脊髄（頸部、胸部及び腰部の横断面及び縦断面）並びに馬尾（縦断面）、ガッセル神経節、脊髄神経根及び後根神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、視神経、眼及び腓腹筋

脳の 8 面の横断切片、脊髄（頸部、胸部及び腰部）の 3 面の横断及び縦断切片並びに馬尾（縦断切片）は、パラフィン包埋し、H-E で染色した。後根神経節（後根及び前根線維を含む）、ガッセル神経節、眼、視神経及び腓腹筋は、メタクリル酸グリコール（GMA）包埋終了、改変 Lee 染色液で染色した。末梢神経組織はエポキシ樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。脳及び脊髄の各領域から採取したその他の切片は、ルクソール・ファスト・ブルー／クレシル・バイオレット及び Sevier-Munger 染色液で染色した。

認められた全ての病理組織学的所見を次表に示す。

1,000 ppm 群の雌雄の神経組織又は骨格筋に、検体投与に関連した病理組織学的病変は認められなかった。従って、さらに低用量群の組織は検査しなかった。

検体投与と関連性のない偶発的な変化が対照群及び／あるいは 1,000 ppm 群で認められた。認められた変化は台形体（脳、横断面 7）及び脊髄における散在性の個々の神経線維の変性、脳及び脊髄の単発性の軸索膨化並びに網膜、視神経及び中枢視覚路（脳、横断面 4~6）における片側性の変性などであり、全般的に軽微で、本系統のラットにおいて自然発生的な変化として報告されているものであった。

従って、病理組織学的病変に関する無毒性量は、雌雄とも最高用量の 1,000 ppm 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。

病理組織学的検査結果

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	1,000	0	1,000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6
脳、横断面 4	神経線維変性	1	0	1	0
脳、横断面 5	神経線維変性	1	0	1	0
脳、横断面 6	神経線維変性	0	0	1	0
脳、横断面 7	軸索膨化	2	1	0	0
	神経線維変性	6	6	4	6
脳、横断面 8	軸索膨化	0	1	0	0
眼	網膜変性	1	0	1	0
	炎症	0	0	0	1
	癒着	0	0	1	0
	白内障	0	0	1	0
	小肉芽腫	0	1	0	0
視神経	神経線維変性	1	0	1	0
脊髄、馬尾	軸索膨化	5	4	3	3
脊髄、頸部	軸索膨化	2	1	1	0
	神経線維変性	2	3	3	2
脊髄、腰部	軸索膨化	3	4	2	4
	神経線維変性	1	2	1	2
脊髄、胸部	軸索膨化	4	3	2	1
	神経線維変性	5	4	3	3

カイ二乗検定で分析し、有意差が認められた場合、Fisherの正確検定（片側検定、 $P \leq 0.05$ ）を用いて対照群との有意差検定を行った。

以上の結果から、検体のラットに対する13週間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、500 ppm以上の雌に体重及び摂餌量の減少が認められたのみで、他には検体投与の影響は認められなかった。したがって、全体的無毒性量は雄で1,000 ppm (66.5 mg/kg/日) 及び雌で100 ppm (7.8 mg/kg/日) であると判断された。いずれの用量でも神経毒性の徴候は認められなかった<sup>申請者註</sup>。

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

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

28 日間反復投与遅発性神経毒性試験報告書提出の除外に関する考察