

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

(1) オートサイド水和剤 80

- ① 誤飲、誤食などないように注意すること。
- ② 本剤は眼に対して強い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- ③ 薬液調製時及び使用の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- ④ 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- ⑤ かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物との接触を避けること。
- ⑥ 夏期高温時の使用を避けること。
- ⑦ 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

(2) オートサイド顆粒水和剤 80

2. 解毒法及び治療法

本剤に対する解毒法は特に報告されておらず、中毒に対する救急治療法は一般的療法に従う。

3. 製造時、使用時等における事故例

特記すべき事故例は報告されていない。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-1	急性毒性 14日間	ラット	♂2~10	経 口	♂ : 0, 100, 1,000, 3,160, 5,630, 10,000, 15,000	♂ : 約9,000	(1949年)	134
		ウサギ	♂1~3	経 口	♂ : 0, 100, 1,000, 3,160, 10,000	♂ : 約2,000		
	急性毒性 14日間	ウサギ	♂2~4	経 皮	♂ : 7.500 mg/30 mL	♂ : >5,000		
	急性毒性 14日間	ラット	♂2~13	腹腔内	♂ : 0, 32, 42, 56, 75, 100, 178, 316, 1,000, 10,000	♂ : 56~100		
A-3 GLP	急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	経 口	♂ : 0, 5,000, 6,500, 7,800, 8,300 10,800, 14,000 ♀ : 0, 5,000, 6,500, 7,200, 8,300 10,800, 14,000	♂ : 7,000 ♀ : 6,170	(1982年)	137
A-4	急性毒性 14日間	ラット	♂♀各10	経 口	♂ : 1,800, 2,700, 4,050, 6,075, 9,113 ♀ : 1,690, 2,197, 2,856, 3,713, 4,827 6,275, 8,157, 10,604, 13,786	♂ : 3,573 ♀ : 4,315	(1981年)	138
				経 皮	♂♀ : 1,000, 3,000, 5,000	♂ : >5,000 ♀ : >5,000		
A-13	急性毒性 14日間	ラット	♂♀各10	吸 入	♂♀ : 0.56, 0.71, 1.39 mg/L (実測濃度)	♂ : 0.72 mg/L ♀ : 0.87 mg/L	(1985年)	139
EI-1	①原体 ②精製品 眼刺激性 24時間	ウサギ	♂ 3	結膜嚢内 投与	原体 : 0.1 mL (20%水溶液) 精製品 : 0.1 mL (20%水溶液)	軽度刺激性有り	(1949年)	141
EI-2	眼刺激性 14日間	ウサギ	♂ 9	結膜嚢内 投与	♂ : 100 mg/眼	刺激性有り	(1979年)	142
EI-3	眼刺激性 21日間	ウサギ	♀ 9	結膜嚢内 投与	♀ : 100 mg/眼	刺激性有り	(1982年)	145
SI-2(A) SS-1(A)	皮膚刺激性 72時間	ヒト	♂ 13 ♀ 15~17	貼 付	1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1)	中等度~重度 刺激性有り	(1949年)	148
	皮膚感作性 72時間		♂ 10 ♀ 15		感作 : 1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1) 惹起 : 1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1)			
SI-2(B) SS-1(B)	①原体 ②精製品 皮膚刺激性 72時間	ヒト	(1) ① 12 ② 13 (2) ① 8 ② 8	貼 付	1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1)	①②とも 刺激性有り	(1949年)	150
	①原体 ②精製品 皮膚感作性 72時間		(1) ① 10 ② 9 (2) ① 5 ② 5		感作 : 1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1) 惹起 : 1/4インチろ紙 (検体 : 水=1 : 1)			
SI-3 SS-2	①原体 ②精製品 皮膚刺激性 48時間	モルモット	①♂ 10 ♂ 5 ②♂ 3	皮内注射	0.05 mL (0.1%溶液)	①②とも 刺激性有り	(1951年)	153
	原体 皮膚感作性 35日間		♂ 10		感作 : 0.1 mL (0.1%溶液) 惹起 : 0.05 mL (0.1%溶液) (感作22日後 : 原体のみ) (感作35日後 : 原体及び精製品)			

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
SS-8 GLP	皮膚感作性 48時間	モルモット	♀ 20	皮内注射 貼 付	感作: 0.05 mL (0.1%溶液) 皮内注射 0.2-0.3 mL (75%溶液) 貼付 惹起: 0.05-0.1 mL (30又は10%溶液)	陽性例数 10%:18/20例 30%:20/20例	(1990年)	155
SS-3	原体 皮膚感作性 16時間	ウサギ	♂ 8	貼 付	感作: 0.1 mL (0.1、1.0、2.0%原体) 惹起: 0.1 mL (0.1、1.0、2.0%原体)	皮膚感作性なし	(1969年)	157
SS-4	皮膚感作性 24時間	ウサギ	♂ 8	塗 布	感作: 0.1 mL (1.0%溶液) 惹起: 0.1 mL (1.0%溶液)	皮膚感作性なし	(1970年)	160
SS-5	皮膚感作性 24時間	ウサギ	♂ 8	塗 布	感作: 0.1 mL (1.0%溶液) 惹起: 0.1 mL (1.0%溶液)	皮膚感作性なし	(1970年)	162
SS-6	皮膚感作性 24時間	ウサギ	♂ 15	塗 布	感作: 0.05 mL (第1回のみ0.1 mL) (1.0%溶液) 惹起: 0.05 mL (1.0%溶液)	皮膚感作性なし	(1975年)	164
SA-1	亜急性毒性 32週間	ラット	♂ 6 ♀ 5~6	混 餌	0、250、2,500、10,000 ppm ♂: 0、15.5、164、673 mg/kg/日 ♀: 0、17.8、189、755 mg/kg/日	♂ >673 ♀ >755	(1951年)	165
	亜急性毒性 25週間		♂♀ 各6		0、5,000、10,000 ppm ♂: 0、346、656 mg/kg/日 ♀: 0、396、717 mg/kg/日	♂ >656 ♀ >717		
SA-2	75%製剤 亜急性毒性 96日間	ブタ	試験① 試験群♀7 対照群♀3 試験② 試験群 ♂♀各2 対照群 ♂♀各1	混 餌	0、480 ppm	♂♀ >480 ppm	(1956年)	170
	75%製剤 亜急性毒性 74日間	ニトリ	試験群 ♂♀各15 対照群 ♂♀各5		0、320 ppm	♂♀ >320 ppm		
SA-3	亜急性毒性 174日間	ウシ	♀ 1	混 餌	0、500、4,000 ppm	♀ >4,000 ppm	(1954年)	172
	亜急性毒性 151又は 174日間	ブタ	♀ 2~3		0、500、4,000 ppm	♀ >4,000 ppm		
SA-4	亜急性毒性 28日間	マウス	♂♀ 各12	混 餌	0、2,000、5,000、10,000、16,000 20,000 ppm B6C3F1 ♂ 0、260、640、1,370、 2,410、3,240 mg/kg/日 ♀ 0、290、670、1,590、 2,420、3,510 mg/kg/日 CD-1 ♂ 0、260、680、1,340、 2,180、2,640 mg/kg/日 ♀ 0、290、690、1,360、 2,420、2,940 mg/kg/日	B6C3F1 ♂ 640 ♀ 670 CD-1 ♂ 680 ♀ 690	(1978年)	174
SA-5 GLP	亜急性毒性 21日間	ウサギ	♂♀ 各5	経 皮	♂♀ 0、12.5、110、1,000mg/kg/日	皮膚刺激 ♂ <12.5 ♀ <12.5	(1987年)	177
C-1(A) C-1(B)	(A) 慢性毒性 24ヶ月間	ラット	♂♀ 各10	混 餌	0、1,000、5,000、10,000 ppm ♂ 0、34.3、202.8、338.8 mg/kg/日 ♀ 0、51.9、236.1、464.6 mg/kg/日	♂ 34.3 ♀ 51.9	(1957年)	184
	(B) 慢性毒性 66週間	イヌ	♂♀ 各2	ゼラチン カプセル 投与	最終投与量 0、10、100、300 mg/kg/日 ♂ 0、8.62、72.59、209.49 mg/kg/日 ♀ 0、8.55、73.34、200.65 mg/kg/日	♂ 72.59 ♀ 73.34		189

本資料に記載された情報に係る権利及び内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.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
C-2 GLP	慢性毒性/ 発癌性 24ヶ月間	ラット	♂♀各70	混 餌	0、25、100、250 mg/kg/日 ♂ 0、25、98、250 mg/kg/日 ♀ 0、25、99、244 mg/kg/日	♂ 25 ♀ 25	(1982年)	192
C-3 GLP	慢性毒性 12ヶ月間	イヌ	♂♀各5	ゼラチン カプセル 投与	0、12.5、60.0、300.0 mg/kg/日	♂ >300.0 ♀ >300.0	(1988年)	228
O-1	発がん性 26ヶ月間	マウス	♂♀各80	混 餌	0、6,000、10,000、16,000 ppm ♂ 0、599、1,030、1,890 mg/kg/日 ♀ 0、634、1,080、1,880 mg/kg/日	— 十二指腸で腫瘍 増加	(1981年)	234
O-2(A) GLP	発がん性 22ヶ月間	マウス	♂♀各100	混 餌	0、100、400、800、6,000 ppm	♂ 122.8 ♀ 141.9	(1983年)	255
O-2(B) GLP	♂ 0、15.1、60.9、122.8、924.8 ♀ 0、17.7、70.4、141.9、1,042.7 mg/kg/日					270		
O-3(A) GLP	発がん性 130週間	ラット	♂♀各50	混 餌	0、125、500、2,000 ppm	♂ 24 ♀ 24	(1983年)	272
O-3(B)	♂ 0、5、24、98 mg/kg/日 ♀ 0、5、24、98 mg/kg/日					280		
O-4								288
O-5								293
O-6								295
O-7	発がん性試験 における 生物検定 (ラット： 114週間) (マウス： 91週間)	ラット	対 照： ♂♀各10 投与群： ♂♀各50	混 餌	0、4,000+2,000 (2,525)、 8,000+4,000 (6,050) ppm	>6,050 ppm 発癌性なし	(1977年)	298
		マウス	対 照： ♂♀各10 投与群： ♂♀各50		0、8,000、16,000 ppm	— 腫瘍増加		
O-8								308
R-1 GLP	繁殖性・ 催奇形性 3世代	ラット	♂ 15 ♀ 30	混 餌	0、25、100、250、500 mg/kg/日	F ₀ 親 ♂ 25 ♀ 100 F ₁ 児 ♂ <25 ♀ <25 F ₁ 親 ♂ 25 ♀ 25 F ₂ 児 ♂ <25 ♀ <25 F ₂ 親 ♂ 100 ♀ 100 F ₃ 児 ♂ 25 ♀ 25 繁殖性影響なし 催奇形性なし	(1982年)	310
R-2 GLP	繁殖性 1世代	ラット	♂ 15 ♀ 30	混 餌	0、6、12.5、25 mg/kg/日	親 ♂ >24.5 ♀ >26.4 児 ♂ 12.1 ♀ 13.3 繁殖性影響なし	(1982年)	319

本資料に記載された情報に係る権利及び内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.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
T-1	催奇形性 21日間	鶏卵	20個以上	<i>in vitro</i>	3、6、10~12、18~20 ppm	— 催奇形性あり	(1962年)	323
T-2	催奇形性 13日間	ウサギ	♀ 12	経 口	0、20、40、80 mg/kg/日	親 >80 児 >80 催奇形性なし	(1967年)	325
T-3	催奇形性 11日間	サル	♀ 7	経 口	0、6.25、12.5、25 mg/kg/日	親 12.5 児 12.5 催奇形性なし	(1968年)	327
T-4	催奇形性 5日間又は 1日間	ハムスター	♀ 2~10	経 口	単回投与 0、200、300、400、500、 600、750、1,000 mg/kg/日 5日間投与 0、100、200、300、500 mg/kg/日	単 親 400 児 400 反 親 200 児 300 催奇形性なし	(1970年)	330
T-5	催奇形性 6日間	ハムスター	♀ 30	経 口	0、50、200、400 mg/kg/日	親 50 児 200 催奇形性なし	(1979年)	332
T-6 GLP	催奇形性 23日間	ウサギ	♀ 15	経 口	0、6、12、25、60 mg/kg/日	親 >60 児 >60 催奇形性なし	(1981年)	335
T-7	催奇形性 19日間	ウサギ	♀ 14~ 18	経 口	0、10、40、160 mg/kg/日	親 10 児 40 催奇形性 40	(1987年)	340
T-8	催奇形性 10日間	ラット	♀ 22	経 口	0、18、90、450 mg/kg/日	親 18 児 90 催奇形性なし	(1987年)	344
T-9 GLP	催奇形性 13日間	ウサギ	♀ 20	経 口	0、10、30、100 mg/kg/日	親 10 児 10 催奇形性なし	(1991年)	350
T-10 GLP								359
MU-1	変異原性	大腸菌	—	<i>in vitro</i>	0.1 mL (10 mg/mL クロロホルム)	陽 性	(1972年)	362
MU-14	変異原性	細菌	—	<i>in vitro</i>	2.0、4.0、8.0、16、32 mg/プレート	陽 性	(2000年)	363
MU-2	変異原性 1. 復帰変異	大腸菌	—	<i>in vitro</i>	SD4-73株 250、1,000 mcg/disk フィン要求性株 1,000 mcg/disk	陽 性	(1969年)	365
	2. ①a. 細胞生育	ヒト胎児 肺細胞			0、3、4、5 mcg/mL (ppm)	生育抑制あり		
					0、3、4、5 mcg/mL (ppm)	分裂阻害あり		
	②不定期 DNA合成				0、5、10 ppm	S-M期阻害あり		
	③染色体 異常				0、3、4、5 mcg/ml (ppm)	陽 性		
	3. ①有糸分裂	ラット-カンガルー 由来腎細胞			0、1.25、2.5、5 ppm	分裂阻害あり		
0、1.25、2.5、5 ppm			陽 性					

本資料に記載された情報に係る権利及び内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.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
MU-16 GLP	変異原性 (遺伝子突然変異)	マウスハ腫 細胞	—	<i>in vitro</i>	S9mix (+) : 0, 12.5, 15, 20, 25, 30, 35, 37.5, 50, 100 µg/mL S9mix (-) : 0, 0.05, 0.075, 0.1, 0.2, 0.3 µg/mL	陽 性	(1986年)	368	
MU-3	変異原性 (不定期DNA 合成)	ヒ線維芽 細胞	—	<i>in vitro</i>	S9mix (+) : 0, 3.7, 11.1, 12.3, 33.3, 37, 100, 111, 300, 333, 1,000 (M×10 ⁻⁶) S9mix (-) : 0, 3.1, 6.3, 12.5, 25, 50 (M×10 ⁻⁶)	陰 性	(1980年)	375	
MU-17 GLP	変異原性 (不定期DNA 合成)	ラット	♂ 5	経 口	0, 500, 1,000, 2,000	陰 性	(1990年)	377	
MU-4	変異原性 (優性致死) 5日間	ラット	♂ 15	腹腔内 経 口	0, 2.5, 5.0, 10.0 0, 50, 100, 200	陰 性	(1972年)	379	
		マウス	♂ 15	腹腔内 経 口	0, 2.5, 5.0, 10.0 0, 50, 100, 200	陰 性			
MU-5	変異原性 (優性致死) 8週間	マウス	♂ 15	経 口	0, 500, 3,000, 7,000 ppm	陰 性	(1977年)	385	
MU-6	変異原性 ホリゾン繁殖性 5日間	マウス	♂ 約110 ♀ 約215~ 224	混 餌	50, 100 mg/kg/日	擬陽性	(1972年)	388	
MU-7	変異原性 特定座位試験 5日間	マウス	♀ 106 陽性対照 : ♀ 53	経 口	0, 100, 1,000, 5,000 ppm	陰 性	(1980年)	392	
MU-8								394	
MU-9	1. 小核試験 (骨髓細胞)	マウス	♂ 5	経 口	10, 50, 100, 400, 800	50	陽 性	(1987年)	399
	2. 染色体異常 (骨髓細胞)		♂ 5	経 口	100, 400, 600, 800, 1,000	100			
	3. 染色体異常 (精巣細胞)		♂ 5	経 口	10, 50, 100, 400, 800, 1,000	400			
	4. 精子形態		♂ 5	経 口	50, 200, 800	50			
MU-15	小核試験 (骨髓細胞)	マウス	♂♀ 各5	腹腔内	15.75, 31.25, 62.5	陰 性	(2005年)	402	
MU-18	小核試験 (骨髓細胞)	マウス	♂♀各5 又は15	経 口	0, 40, 200, 1,000	陰 性	(1985年)	404	
MU-21 GLP	変異原性 (遺伝子突然 変異)	トランス ジェニック マウス	♂6	経 口	0, 600, 2,000, 6,000 0, 85.3, 273, 776	陰 性	(2016年)	405-1	
MU-10 GLP								406	

本資料に記載された情報に係る権利及び内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.	試験の種類 期間	供 試 物 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁		
MU-11								409		
MU-12								418		
MU-13								421		
MU-19 GLP								425-1		
MU-22 GLP								425-4		
PH-I	生体機能に及ぼす影響	① 中枢神経	マウス	自発行動	♂ 5	経 口	300、1,000、3,000	300	(1989年)	426
		自発運動量		♂ 10	経 口	300、1,000、3,000	300			
		② 呼吸・循環系	ウサギ	♂ 5	静脈内	1、3、10	1			
		③ 平滑筋	モルモット	♂ 3	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/L Acetylcholine、Histamine	10 ⁻⁴ g/Lで僅かに収縮を抑制			
		④ 消化器官	マウス	♂ 5	経 口	300、1,000、3,000	3,000			
		⑤ 末梢神経系	ラット	♂ 7	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/L			
		⑥ 血液系	血液凝固時間	ラット	♂ 5	経 口	300、1,000、3,000	3,000		
溶血試験	ウサギ	♂ 3	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL	陰 性					

本資料に記載された情報に係る権利及び内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。

2. 混在物中及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 動 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-2								431
T-11 GLP								432
T-12 GLP								438
MU-20 GLP								440-1

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 物 (試験系)	1群当りの 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-6 GLP	80%水和剤 急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	経 口	♂♀:5,000	♂:>5,000 ♀:>5,000	(1989年)	441
A-7 GLP	80%水和剤 急性毒性 14日間	マウス	♂♀各5	経 口	♂♀:5,000	♂:>5,000 ♀:>5,000	(1989年)	442
A-8 GLP	80%水和剤 急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀:2,000	♂:>2,000 ♀:>2,000	(1989年)	443
A-5	80%水和剤 急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	吸 入	♂♀:2.6、3.9、8.9、12.8 mg/L	♂:5.8 mg/L ♀:>8.9~ <12.8 mg/L	(1974年)	444
SI-1 GLP	80%水和剤 皮膚刺激性 72時間	ウサギ	♂ 6	貼 付	原 末:0.5 g 300倍希釈液:0.5 mL	刺激性なし 刺激性なし	(1985年)	445
EI-4 GLP	80%水和剤 眼刺激性 21日間	ウサギ	♂ 18	結膜囊内 投与	原 末:100 mg/眼 300倍希釈液:0.1 mL/眼 600倍希釈液:0.1 mL/眼	刺激性有り 極軽微刺激性有り 刺激性なし	(1985年)	447
SS-3	80%水和剤 皮膚感作性 16時間	ウサギ	♂ 8	貼 付	感作:0.1 mL (40%製剤) 惹起:0.1 mL (製剤、2.0%原体)	皮膚感作性なし	(1969年)	451
A-14 GLP	80%顆粒水和剤 急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	経 口	♂♀:5000	♂♀:>5,000	(1999年)	454
A-15 GLP	80%顆粒水和剤 急性毒性 14日間	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀:2,000	♂♀:>2,000	(1999年)	455
SI-5 GLP	80%顆粒水和剤 皮膚刺激性 72時間	ウサギ	3	経 皮	0.5 g	刺激性なし	(2003年)	456
EI-5 GLP	80%顆粒水和剤 眼刺激性 24時間	ウサギ	♀ 1	結膜囊内 投与	75 mg/眼	強い刺激性	(1999年)	457
EI-6 GLP	80%顆粒水和剤 眼刺激性 72時間	ウサギ	洗眼群:3 非洗眼群:3	結膜囊内 投与	300倍希釈液 0.1 mL/眼	刺激性なし	(2002年)	458
SS-9 GLP	80%顆粒水和剤 皮膚感作性 39日間 (Buchler法)	モルモット	対照群:10 投与群:20 陽性対照群: 10	貼 付	感作:800 mg/mL 惹起:800 mg/mL	感作性なし	(2003年)	459
SA-2	75%製剤 亜急性毒性 96日間	ブタ	試験① 試験群♀7 対照群♀3 試験② 試験群 ♂♀各2 対照群 ♂♀各1	混 餌	0、480 ppm	♂♀:480 ppm	(1956年)	461
	75%製剤 亜急性毒性 74日間	ニワトリ	試験群 ♂♀各15 対照群 ♂♀各5		0、320 ppm	♂♀:320 ppm		

(1) 急性毒性

(1) -1 急性経口、経皮、腹腔内毒性試験

ラット、ウサギにおける急性経口、経皮及び腹腔内毒性試験

(資料No. A-1)

試験機関：

報告書作成年：1949年

① ラット、ウサギにおける急性経口毒性試験

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： アルビノラット（週齢不明）、1群雄2～10匹（体重120～200 g）

アルビノウサギ（週齢不明）、1群雄1～3匹（体重2～3 kg）

試験期間： 14日間観察

方 法： 10%のアカシアガム溶液20 mLに検体を所定の用量となるように懸濁して経口投与した。但し、15 g/kg用量ではアカシアガム溶液30 mLに懸濁して投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、ラット6例、ウサギ4例の心、肺、肝、脾、膵、副腎、腎、小腸、大腸、膀胱、骨髄、脊髄、脳、坐骨神経、場合により皮膚、リンパ節について肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施した。

結 果：

動物種	ラット（雄）	ウサギ（雄）
投与方法	経口	経口
投与量 (mg/kg)	0、100、1,000、3,160、 5,630、10,000、15,000	0、100、1,000、3,160、 10,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	約 9,000	約 2,000
死亡開始及び 終了時期	0～7日	0～1日
症状発現時期	7日以内	1日以内
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	5,630	1,000

<ラット> 中毒症状として、下痢、体重減少、体重増加抑制、血尿が観察された。肉眼的病理検査及び病理組織学的検査の結果、1例の膀胱に点状出血、3例の動物の肺に充血、浮腫、肺炎が観察されたが、検体投与による 直接の影響とは考えられなかった。

<ウサギ> 中毒症状として、下痢が観察された。
肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

② ウサギにおける急性経皮毒性試験

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： アルビノウサギ（週齢不明）、1群雄2～4匹（体重2～3 kg）

試験期間： 14日間観察

方 法： 投与前日に刈毛し、皮膚面をゴムシートでおおい、シート下に取り付けたカテーテルを通して、検体懸濁液（200 mLの水に50 gの原体を懸濁）30 mLを暴露した。暴露時間は、30及び96時間とした。暴露終了後、皮膚を水で洗浄した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、長時間暴露群1例並びに死亡例の心、肺、肝、脾、膵、副腎、腎、胃、小腸、大腸、膀胱、骨髄、脊髄、脳、坐骨神経、場合により、皮膚、リンパ節について肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施した。

結 果： 30時間投与群での肝の半分以上に及ぶコクシジウム症による死亡が1例認められた。体表面の15%に約100時間検体を暴露した本試験では中毒症状は認められなかったが、処理部位において皮膚の紅斑及び鱗屑がみられた。肉眼的病理検査及び病理組織学的検査においても死亡動物の1例に認められたコクシジウム感染を除き、異常は認められなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. A-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： Sprague-Dawley系ラット (雄9週齢、雌12週齢、ただし、入荷時雄5週齢、体重226～299 g、雌9週齢、体重202～241 g)、1群雌雄各5匹
(ただし、0、7,800mg/kg又は7,200mg/kg投与の追加群は雌雄各10匹)

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を0.7%CMCと1.0%Tween80水溶液に懸濁して経口投与した。なお、投与前夜は水のみ与えた。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。また、投与開始前、投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物の皮膚、脾、膵、胃、小腸、大腸、肝、副腎、腎、生殖腺、子宮あるいは精囊、膀胱、心、胸腺、唾液腺、肺、気管、甲状腺、体脂肪について、肉眼的病理検査、病理組織学的検査を実施した。

結 果：

投与方法		経 口
投与量 (mg/kg)	雄	0、5,000、6,500、8,300、10,800、14,000 (追加群 0、7,800)
	雌	0、5,000、6,500、8,300、10,800、14,000 (追加群 0、7,200)
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	7,000 (5,100～9,600)
	雌	6,170 (3,800～10,010)
死亡開始及び終了時期		3.5時間～11日
症状発現時期		記載なし
症状消失時期		2時間～13日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)		雌雄ともに5,000

中毒症状として、下痢、摂餌量の減少、運動抑制、流涙、鼻漏、衰弱、運動失調、振戦、血尿、虚脱が観察された。

対照群と投与群の体重変化には、有意な差異が認められなかった。

肉眼的病理検査では、胃病変、肺及び腎の赤色化、肝の斑点、脾の肥大 (1例) がみられたが、病理組織学的検査においては多中心性 (multifocal) 急性胃粘膜壊死と多中心性急性潰瘍性胃炎のみが観察された。

ラットにおける急性経口及び経皮毒性試験

(資料No. A-4)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： Fischer系ラット（経口投与5週齢、雄95 g、雌87 g、経皮投与11週齢、雄246 g、雌160 g）、1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 経口投与では、検体を1%Tween80溶液に懸濁して胃ゾンデにより投与した。
経皮の場合は、検体をそのまま背部中央に2時間塗布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。また、投与後1週間目及び2週目に体重測定を実施した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法		経 口	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄	1,800、2,700、4,050 6,075、9,113	1,000、3,000 5,000
	雌	1,690、2,197、2,856 3,713、4,827、6,275 8,157、10,604、13,786	1,000、3,000 5,000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	3,573 (2,978~4,288)	>5,000
	雌	4,315 (3,596~5,178)	>5,000
死亡開始及び 終了時期		1日~5日	死亡例なし
症状発現及び消失時期		1時間~8日	1時間~2日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄	1,800	>5,000
	雌	1,690	>5,000

<経口投与試験>

中毒症状としては、投与1時間目頃より鎮静状態がみられ、6時間目頃より鼻漏、流涙、流涎および軟便がみられたが、これらの症状は、投与8日目までにほぼ回復した。体重は投与1週間後に雄1例及び雌5例に減少がみられたが、2週間後には回復していた。死亡例の肉眼的病理検査では、少数例に肺のうっ血、脾臓の暗褐色化がみられた。生存例には、肉眼的異常は認められなかった。

<経皮投与試験>

中毒症状としては、投与1時間目頃より鎮静状態がみられたが、2日目までに回復した。体重は投与1週間後に雄3例及び雌1例に減少がみられたが、2週間後には回復していた。肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

(1) -2 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. A-13)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： Sprague-Dawley系ラット（試験開始時8週齢）、1群雌雄各10匹
（体重範囲 雄 237～312 g、雌 164～236 g）

試験期間： 14日間観察

方 法： NBSダストジェネレーターを用いて検体と空気を混和攪拌し、浮遊微粒子を発生させ、送入空気量及び希釈空気量により気中濃度を調節した。

4時間の曝露時間中、投与群は8回、対照群は4回気中濃度を測定した。

設定濃度： 2.69、3.92、6.81 mg/L

実際濃度： 0.56、0.71、1.39 mg/L

60～65分間の値

設定濃度 (mg/L)	2.69	3.92		6.81	
実際濃度 (mg/L)	0.56	0.71		1.39	
粒子径分布 (%)	63分間	65分間	175分間	60分間	
	7.18 (μm)	47	34	48	16
	4.73	11	25	12	8
	3.30	13	6	8	21
	2.49	11	4	10	16
	1.69	6	9	8	13
	1.17	5	7	8	13
	< 1.17	8	15	6	13
空気力学的質量中位径 (μm)	5.70	5.00	5.80	2.95	
呼吸可能な粒子 (<3.5μm) の割合 (%) *1	30	35	32	55	
チャンバー容積 (L)	447				
チャンバー内通気量 (L/分)	0.20				
曝露条件	ダスト	4時間	全身曝露		

*1： 実測値より<3.30または3.29の値

試験項目： 曝露中及び曝露後14日間動物の死亡及び中毒症状を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、下記臓器の肉眼的病理検査を実施した。気管、咽頭、気管支、鼻道、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、心臓、その他異常のみられた臓器

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (mg/L)	0、0.56、0.71、1.39
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	雄：0.72 mg/L (0.54～0.95) 雌：0.87 mg/L (0.67～1.13)
死亡開始時間及び終了時間	曝露当日～曝露3日後まで
症状発現及び消失時間	曝露当日～試験終了時まで
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/L)	0

中毒症状として雌雄とも、生存動物に体重の低下、流涎、血涙、鼻からの着色分泌物、呼吸困難、行動抑制、顔面着色が観察された。体重は雌では試験終了時までには回復したが、雄では試験終了時でも対照群と比べて有意に低下しており、雄にやや毒性が高い傾向がみられた。

肉眼的病理所見は、キャブタン投与群に、肺、咽頭、気管支の呼吸器系への白色物質貯留、外皮の着色が用量依存的に認められた。これらの所見は動物の死亡が肺機能不全によるものであることを示唆していた。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. EI-1)

試験機関：

報告書作成年：1949年

検体の純度： ① キャプタン原体 () : 純度

② キャプタン精製品 () : 純度

試験動物： ウサギ、1群雄3匹

方 法： 原体または精製品を1、水を4の割合で希釈し、各0.1 mLを左眼の結膜嚢に、水0.1 mLを右眼の結膜嚢に投与した。

試験項目： 投与24時間後に結膜、角膜、虹彩の刺激性変化を観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

検体		最高 評点	原 体 (対 照)	精製品 (対 照)
検体：水			1 : 4	1 : 4
結 膜	発 赤	4	1.7 (1.0)	2.3 (0.7)
	浮 腫	4	0 (0)	1.3 (0)
	眼 瞼	4	1.7 (0)	2.0 (0)
	瞬 膜	4	1.0 (0)	2.0 (0)
角膜 (染色)		4	0 (0)	0 (0)
虹 彩		4	0 (0)	0 (0)
分泌物		4	0.3 (0)	0 (0)
眼瞼外転		4	0 (0)	1.3 (0)
眼瞼閉鎖		4	0 (0)	0.7 (0)

表の点数は3匹の平均値を示す。

0：影響なし、1：軽微あるいは軽度、2：中等度、3：重度

両検体投与群において、結膜の発赤、瞬膜及び眼瞼異常がみられた。

以上の結果から、キャプタン原体及び精製品は、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有すると判断される。

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。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. EI-2)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： New Zealand Whiteウサギ (15～17週齢)、雄9匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体100 mgを9匹のウサギの片眼の結膜嚢に投与した。その内の3匹のウサギについては、投与30秒後に約80 mLの蒸留水を用いて1分間洗眼を行った。未投与眼についても同様に洗眼を行った。

試験項目： 全眼について、投与後1時間及び1、2、3、4、7、10、14日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をDraize法に従って観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。なお、各項目の最高点は、角膜の混濁が4、損傷域が4、虹彩が2、結膜の発赤が3、浮腫が4、排出物が3である。

14日間の観察を通して、微度から完全な角膜混濁、軽度の虹彩炎、重度の結膜発赤、中等度から極度の結膜浮腫、微度から重度のパンヌスが、洗眼群、非洗眼両方において数例認められた。

14日後の観察において、検体投与後非洗眼群の2例と、洗眼群の1例に角膜混濁がみられた。

全般的に、洗眼処置は、角膜混濁の発現と広がりを抑制する効果を示した。

以上の結果から、キャプタン原体は洗眼により軽減するもののウサギの眼粘膜に対して刺激性を有すると判断される。

表1. 検体投与非洗眼群の各動物における採点結果

投与後 時間	動物 番号	角 膜		虹 彩	結 膜		
		混 濁	損傷域		発 赤	浮 腫	排出物
1hr	1	0	0	0	2	3	1
	2	0	0	0	2	2	1
	3	0 (a)	0	1	3	4	2
	4	0	0	1	3	3	1
	5	0	0	0	2	2	1
	6	0 (b)	0	0	0	2	4
1日	1	1	2	1	3	1	3
	2	0	0	0	3	1	3
	3	1	2	1	3	2	3
	4	0	0	0	3	2	3
	5	1	2	1	3	1	3
	6	1	3	1	3	3	3
2日	1	2	2	1	3 (c)	1	3
	2	0 (b)	0	0	3	1	2
	3	1	3	1	3 (c)	2	3
	4	0	0	0	3	1	2
	5	0	0	0	3	1	2
	6	2	3	1	3 (c)	2	3
3日	1	2	3	0	3 (c)	1	2
	2	0	0	0	3	1	1
	3	1	3	0	3 (c)	1	2
	4	0	0	0	3	1	1
	5	0	0	0	3	1	1
	6	2	3	1	3 (c)	2	2
4日	1	2	2	0	3	1	1
	2	0	0	0	1	0	1
	3	4	1	0	3	2	3
	4	0	0	0	3	1	1
	5	0	0	0	1	0	1
	6	4	1	0	3	2	2
7日	1	1 (d)	1	0	1	0	1
	2	0	0	0	1	0	0
	3 (f)	2 (e)	4	0	3	1	3
	4	0	0	0	1	0	1
	5	0	0	0	0	0	1
	6 (f)	3 (e)	4	0	3	1	3
10日	1	1 (d)	1	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	2 (e)	2	0	1	0	1
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
	6	3 (e)	4	0	2	0	2
14日	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	1 (d)	2	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0
	6	4 (e)	4	0	1	0	1

a: 角膜粗雑化、b: 角膜鈍化、c: 白色壊死、d: パンヌス（軽微）、
e: パンヌス（重度）、f: 1損傷域当たり4箇所のみ混濁が観察された

表2. 各試験群における採点平均

項目			投与後時間							
			1hr	1日	2日	3日	4日	7日	10日	14日
検体投与 非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.67	0.83	0.83	1.67	1.00	1.00	0.83
		損傷域	0.00	1.50	1.33	1.50	0.67	1.50	1.17	1.00
	虹彩		0.33	0.67	0.50	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	2.33	3.00	3.00	3.00	2.33	1.50	0.67	0.17
		浮腫	3.00	1.67	1.33	1.17	1.00	0.33	0.00	0.00
		排出物	1.50	3.00	2.50	1.50	1.50	1.50	0.50	0.17
検体投与 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.00	0.00	0.00	2.67	1.33	1.33	1.00
		損傷域	0.00	0.00	0.00	0.00	0.67	0.33	0.33	0.33
	虹彩		0.00	0.67	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	2.00	3.00	2.67	2.67	2.00	1.00	0.33	0.00
		浮腫	2.00	1.67	0.67	0.67	0.67	0.00	0.00	0.00
		排出物	1.67	2.33	2.00	1.00	1.00	0.33	0.33	0.00
検体未投与 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		損傷域	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	虹彩		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		排出物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. EI-3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： New Zealand Whiteウサギ (11~14週齢)、雌9匹

試験期間： 21日間観察

方 法： 検体100 mgを9匹のウサギの片眼の結膜嚢に投与した。その内の3匹のウサギについては、投与30秒後に250 mLの蒸留水を用いて1分間洗眼を行った。未投与眼についても同様に洗眼を行った。

試験項目： 全例について、投与後1時間及び1、2、3、4、5、10、14、17、21日後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をDraize法に従って観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りである。なお、各項目の最高点は、角膜の混濁が4、損傷域が4、虹彩が2、結膜の発赤が3、浮腫が4、排出物が3である。非洗眼の場合、検体投与後24時間内に数例に微度から完全な角膜混濁、重度の結膜嚢刺激が観察され、それは、21日間持続した。また、虹彩炎とパンヌスも観察された。検体投与後、洗眼を行った場合は、21日間の観察期間を通して角膜混濁はみられなかった。虹彩炎は24時間後に1例のみにみられた。また、軽度から重度の結膜嚢刺激が96時間観察された。全例とも7日目には正常となった。

以上の結果から、キャプタン原体は洗眼により軽減するもののウサギの眼粘膜に対して刺激性を有するものと判断される。

表1. 検体投与非洗眼群の各動物における採点結果

投与後 時間	動物 番号	角 膜		虹 彩	結 膜		
		混 濁	損傷域		発 赤	浮 腫	排出物
1hr	1	0	0	0	2	3	2
	2	0	0	1	2	3	2
	3	0	0	0	2	2	1
	4	0	0	0	1	2	1
	5	0 (a)	0	0	2	3	1
	6	0	0	0	2	3	1
1日	1	1	1	1	3 (b)	4	3
	2	1	2	1	3 (b)	4	3
	3	0	0	1	3 (b)	3	2
	4	1	2	1	3 (b)	3	3
	5	0	0	0	3 (b)	3	3
	6	1	3	1	3 (b)	4	3
2日	1	3	4	1	3 (b)	2	3
	2	3	4	1	3 (b)	3	3
	3	1	1	1	3 (b)	2	2
	4	2 (a)	4	1	3 (b)	2	3
	5	1	4	1	3 (b)	2	3
	6	3	4	1	3 (b)	3	3
3日	1	3	4	1	3 (b)	2	3
	2	3	4	1	3 (b)	3	3
	3	0	0	1	3 (b)	2	2
	4	4	2	1	3 (b)	2	3
	5	1	2	0	3	1	2
	6	4	2	1	3 (b)	2	3
4日	1	3	4	1	3 (b)	2	3
	2	3	4	1	3 (b)	3	3
	3	0	0	0	3 (b)	2	1
	4	4	3	1	3 (b)	2	3
	5	1	1	0	3	0	1
	6	4	2	1	3 (b)	2	3
7日	1	4 (a,c)	4	1	2	1	3
	2	4 (a,c)	4	1	3 (b)	2	3
	3	0	0	0	2	1	2
	4	2 (c)	2	1	2	0	1
	5	0 (d)	0	0	3 (e)	0	1
	6	4 (a,c)	3	1	2	1	2
10日	1	4 (a,c)	4	1	2	1	3
	2	4 (a,c)	4	1	3 (b)	2	3
	3	0	0	0	1	1	1
	4	2 (c)	2	0	2	0	1
	5	0 (d)	0	0	3 (e)	0	1
	6	4 (a,c)	3	1	2	1	2
14日	1	4 (a,c)	4	0 (f)	2	0	2
	2	4 (a,c)	4	0	3 (b)	2	3
	3	1 (a,c)	1	0	0	0	0
	4	4 (a,c)	2	0	1	0	0
	5	0 (d)	0	0	1	0	0
	6	1 (c)	2	0	1	0	1

表1. 検体投与非洗眼群の各動物における採点結果 (続き)

投与後時間	動物番号	角 膜		虹 彩	結 膜		
		混 濁	損傷域		発 赤	浮 腫	排 出 物
17日	1	4 (a,c,g)	4	0 (f)	2	0	2
	2	4 (a,c)	4	0	3 (b)	2	2
	3	1 (a,c)	1	0	0	0	0
	4	3 (a,c)	2	0	1	0	0
	5	0 (d)	0	0	0	0	0
	6	1 (c)	2	0	0	0	0
21日	1	2 (a,c)	4	0 (f)	1	0	2
	2	4 (a,c)	4	0	3 (b)	1	3
	3	0	0	0	0	0	0
	4	3 (a)	1	0	0	0	1
	5	0	0	0	0	0	0
	6	1 (c)	2	0	0	0	0

a: 角膜粗雑化、b: 結膜出血、c: パンヌス、d: 精彩を欠いた角膜、e: 結膜壊死、
f: 光刺激に対する虹彩の鈍化、g: 角膜水腫

表2. 各試験群における採点平均

項 目			投与後時間									
			1hr	24hr	48hr	72hr	96hr	7日	10日	14日	17日	21日
検体投与 非洗眼群 (6匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.67	2.17	2.50	2.50	2.33	2.33	2.33	2.17	1.67
		損傷域	0.00	1.33	3.50	2.33	2.33	2.17	2.17	2.50	2.17	1.83
	虹 彩		0.17	0.83	1.00	0.83	0.67	0.67	0.50	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	1.83	3.00	3.00	3.00	3.00	2.33	2.17	1.33	1.00	0.67
		浮腫	2.67	3.50	2.33	2.00	1.83	0.83	0.83	0.33	0.33	0.17
		排出物	1.33	2.83	2.83	2.67	2.33	2.00	1.83	1.00	0.67	1.00
検体投与 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		損傷域	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	虹 彩		0.00	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	1.00	1.67	1.00	0.67	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		浮腫	1.00	0.67	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		排出物	1.00	1.33	0.67	0.33	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
検体未投与 洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		損傷域	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	虹 彩		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	結膜	発赤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		排出物	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

(3) 皮膚感作性

ヒトを用いた皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験

[資料No. SI-2 (A)、SS-1 (A)]

試験機関：

報告書作成年：1949年

検体の純度： 原体（純度 ）

被試験者： ヒト（白人の成人 男9～13人、女15～17人）

試験期間： 72時間観察

方 法： 1/4インチの濾紙を検体：水=1：1のペーストに浸し、ヒトの皮膚に貼付、セロハンテープで覆った。処理24時間後、除去し、湿綿で洗浄した。対照には湿らせた濾紙を用いた。

感作性試験では全く同一の試験を2週間後に反復した。

試験項目： 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験ともに、パッチ貼付後24、48及び72時間後に適用部位の浮腫及び紅斑の有無を肉眼的に観察した。

結 果： 皮膚反応を下記の等級で採点し、その比率を下表に示す。なお、対照は全て陰性であった。

1/2： 適用部位に軽度又は点状紅斑

1： 適用部位全体にわたる中等度又は重度紅斑

2： 浮腫を伴う紅斑

3： 水胞、浮腫及び紅斑

	経過時間 (hr)	被験者数 (男/女)	男 性				女 性			
			判 定 (%)				判 定 (%)			
			1/2	1	2	3	1/2	1	2	3
刺 激 性	24	13/17	23	31	46	0	12	53	35	0
	48	13/16	31	46	15	0	13	62	25	0
	72	13/15	38	38	16	0	33	33	27	0
感 作 性	24	10/15	0	30	60	10	13	20	60	7
	48	10/15	40	0	40	20	7	33	27	33
	72	10/15	40	10	30	20	20	13	27	40

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

<皮膚一次刺激性>

適用24時間後の観察で全ての被験者に中等度から重度の紅斑及び浮腫を伴う紅斑を引き起こした。しかし、その反応の強さは、適用48～72時間後には減少した。その反応の強さと被験者の性別には、相関性を示さなかった。

<皮膚感作性>

2週間後に行った反復試験では最初の試験におけるよりも強い反応を示した。すなわち、浮腫を伴う紅斑反応の増加、並びに初試験ではみられなかった小水疱を伴う反応が観察された。さらに、これらの反応は、時間の経過とともに増加する傾向にあった。

以上の結果から、キャプタン原体は、ヒトの皮膚に対して中等度から重度の皮膚一次刺激性があり、皮膚感作性は陽性であると判断される。

ヒトを用いた皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験

[資料No. SI-2 (B)、SS-1 (B)]

試験機関：

報告書作成年：1949年

検体の純度： ① 原体 () - 純度
② 精製品 () - 純度

被試験者： ヒト (白人の成人)

Bellevueグループ 5~8名 60~70才の入院患者 (うち女性2名)

Essoグループ 4~5名

試験期間： 72時間観察

方 法： 試験 (1) 1/4インチの濾紙を、検体：水=1：1のペーストに浸し、ヒトの皮膚に貼付後セロハンテープで覆った。処理24時間後に除去し湿綿で洗浄した。

感作性試験は全く同一の試験を2週間後に反復した。

試験 (2) 上記と同様にペーストを調製し、ヒトの皮膚に貼付後、8重のガーゼスポンジで覆い、中央部は多孔性ガーゼで被うだけとしてその端をしっかりとテープで固定した。

感作性試験では、一方のBellevueグループの場合には初回適用後14日目、他方のEssoグループの場合には11日目に再度処理した。

試験項目： 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験ともに、パッチ貼付後24時間、48時間、72時間後に適用部位の浮腫及び紅斑の有無を肉眼的に観察し、下記の採点基準によって評価した。

1/2：適用部位に軽度又は点状紅斑

1：適用部位全体にわたる中等度又は重度の紅斑

2：浮腫を伴う紅斑

3：水疱、浮腫及び紅斑

結 果：

試験 (1)

検 体	試 験 種	経 過 時 間 (hr)	Bellevue グループ					Esso グループ				
			被 験 者 数	判 定 (%)				被 感 者 数	判 定 (%)			
				1/2	1	2	3		1/2	1	2	3
原 体	刺 激 性	24	7	14	14	72	0	5	0	20	80	0
		48	7	28	44	28	0	5	20	60	20	0
		72	7	14	72	0	0	5	20	60	20	0
	感 作 性	24	5	20	0	80	0	5	0	20	60	20
		48	5	40	20	0	40	5	0	40	40	20
		78	5	80	0	0	20	5	20	40	0	40
精 製 品	刺 激 性	24	8	13	37	37	0	5	80	0	0	0
		48	8	50	25	0	12	5	0	0	0	0
		72	8	63	0	0	12	5	0	0	0	0
	感 作 性	24	5	40	0	40	20	4	25	25	0	0
		48	5	40	0	0	40	4	25	0	0	0
		78	5	40	0	0	20	4	25	0	0	0

<皮膚一次刺激性>

本試験の結果は前試験No. SI-2 (A) の結果と良く一致した。また、原体と精製品に対する反応の差は、両グループとも後者の方が明らかに弱い傾向がみられた。このことから精製することにより完全に除去に至らないものの刺激性物質は明らかに減少したものと考えられる。Bellevue及びEssoグループを比較すると、後者の方に刺激性がやや強く現れているが、これは被験者の質的違いによるものと考えられる。

<感作性>

例数が少ないため、結論を導くには不十分であるが、いずれの検体も感作物質を含んでいるという可能性が示唆される。

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。

試験 (2)

検 体	試 験 種	経 過 時 間 (hr)	被 験 者 数	判 定 (%)	
				1/2	1
原 体	刺 激 性	24	8	0	12
		48	8	0	0
		72	8	0	0
	感 作 性	24	5	0	40
		48	5	20	0
		72	5	0	0
精 製 品	刺 激 性	24	8	0	0
		48	8	0	0
		72	8	0	0
	感 作 性	24	5	0	20
		48	5	0	0
		72	5	0	0

以上のようにキャプタンの原体の精製によりその刺激性が明らかに減少すること、多孔性ガーゼの使用による空気との自由な接触の結果、その刺激性がなくなることより、キャプタン原体の刺激作用の主な原因物質は、揮発性の不純物と考えられる。

以上の結果から、キャプタン原体及び精製品は、ヒトの皮膚に対して刺激性を有し、皮膚感作性物質であることが示唆されたが、この主な原因物質は、揮発性の不純物と考えられる。

モルモットを用いた皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験

(資料No. SI-3、SS-2)

試験機関：

報告書作成年：1951年

検体の純度： 原体、精製品（純度 ）

試験動物： 白色モルモット、雄18匹

試験期間： 48時間観察

方 法：

a) 皮膚一次刺激性試験

10匹のモルモットに0.85%生理食塩水を用いて調製した0.1%キャプタン原体溶液を0.05 mL皮内注射した。また、別の5匹のモルモットには、0.85%生理食塩水を用いて調製した0.1%キャプタン原体溶液を、更に別の3匹には同じく0.85%生理食塩水を用いて調製した0.1%精製品溶液をそれぞれ0.05 mL皮内注射した。

b) 皮膚感作性試験

感 作；10匹のモルモットに、0.85%生理食塩水を用いて調製した0.1%キャプタン原体溶液0.1 mLを10日間毎日皮内注射した（最初の注射のみ0.05 mL）。

惹 起；初回注射後、22及び35日目に0.85%生理食塩水を用いて調製した0.1%、キャプタン原体溶液、0.1%精製品溶液それぞれを0.05 mL皮内注射した。

試験項目： 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験ともに、皮内注射24及び48時間後に適用部位の浮腫及び紅斑の有無を肉眼的にDraizeらの方法に従って観察した。

結 果：

a) 皮膚一次刺激性試験

			原 体	
紅 斑	mm	等級	24時間後	48時間後
		1	0	0
	1-3	1/2+	10/10	10/10
	4-6	1+	0	0
	7-9	2+	0	0
	10-12	3+	0	0
浮 腫		0	0	0
		1/2+	10/10	10/10
		1+	0	0
		2+	0	0

a) 皮膚一次刺激性試験 (追加分)

			原 体		精製品	
紅 斑	mm	等級	24時間後	48時間後	24時間後	48時間後
	1	0	0	0	0	0
	1-3	1/2+	5/5	4/5	2/3	3/3
	4-6	1+	0	1/5	1/3	0
浮 腫		0	0	0	0	0
		1/2+	4/5	4/5	3/3	2/3
		1+	1/5	1/5	0	1/3

b) 皮膚感作性試験

			原 体		原 体		精製品	
			22日後		35日後		35日後	
紅 斑	mm	等級	24時間後	48時間後	24時間後	48時間後	24時間後	48時間後
	1	0	0	0	0	0	0	0
	1-3	1/2+	0	0	0	0	0	0
	4-6	1+	0	0	1/10	3/10	5/10	0
	7-9	2+	8/10	6/10	9/10	7/10	5/10	8/10
	10-12	3+	2/10	4/10	0	0	0	2/10
浮 腫		0	0	0	0	0	0	0
		1/2+	0	0	0	0	0	2/10
		1+	9/10	8/10	2/10	3/10	4/10	8/10
		2+	1/10	2/10	8/10	7/10	6/10	0

キャプタン原体及び精製品は、軽度の皮膚一次刺激性、並びに中等度の皮膚感作性を示した。ただし、両検体間において一次刺激性に対する差は、明確ではなかったものの感作性については、キャプタン原体の方が精製品よりもやや強い反応を誘発させた。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して、刺激性を有し皮膚感作性は陽性であると判断される。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-8)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： Hartley系白色モルモット、若齢成獣（週齢記載なし）、
体重 238～292 g（試験開始時）、試験群 雌20匹、対照群 雌10匹

方 法： Maximisation法

投与量設定根拠；

感 作； 検体をコーンオイルに溶解して0.1%（w/v）液を調製する。肩甲骨部を毛刈りし、左右一列に3点ずつ、上から完全アジュバント及びコーンオイル、検体0.1%、検体0.1%及び完全アジュバントを0.05～0.1 mL皮内注射した。

1週間後に再度毛刈りして75%（w/v）の検体溶液を0.2～0.3 mLを局所貼付し、48時間保持した。除去24時間後に適用部位を検査した。

惹 起； 局所貼付の2週間後に動物の両脇部を毛刈りして、左側部に検体30%溶液0.05～0.1 mLを、右側部に検体10%溶液0.05～0.1 mLを貼付し24時間、閉塞暴露した。貼付除去後24及び48時間後に紅斑を評価した。

陽性対照；ホルムアルデヒド0.3%（感作皮内注射）及び30%（感作及び惹起の局所貼付）w/v希釈液を陽性対照として使用した。

観察項目： 惹起の貼付除去24及び48時間後に体重を測定し、紅斑の程度を肉眼的に評価した。評価段階は以下の通りである。

- 0 - 反応なし
- 1 - 軽微な散在性紅斑
- 2 - 中等度の瀰漫性紅斑
- 3 - 強度の紅斑及び浮腫

結 果： 観察時間での群平均の評点及び感作陽性反応率を下記に示す。最終反応は試験群、陽性対照群の陽性率から対照群の陽性率を引いた割合である。

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。

惹起濃度		30%					10%				
検査時間	動物数	24時間		48時間		最終反応 (%)	24時間		48時間		最終反応 (%)
		評点	反応%	評点	反応%		評点	反応%	評点	反応%	
試験群 (キャプタン)	20	1.8	100	1.35	90	40	1.55	90	1.1	85	40
対照群	10	0.6	50	0.7	60	—	0.5	40	0.6	50	—
陽性対照群 (ホルムアルデヒド)	19	2.11	100	1.84	100	100					
対照群	9	0	0	0	0	—					

最終反応評価： 最終反応 (%)

0
 > 0~8
 > 8~28
 > 28~64
 > 64~80
 > 80~100

評 価

非感作性物質
 弱感作性物質
 軽度感作性物質
 中等度感作性物質
 強度感作性物質
 非常に強度感作性物質

最終反応の結果、キャプタンはホルムアルデヒドに対して中等度の感作性物質である。

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-3)

試験機関：

報告書作成年：1969年

検体の純度： キャプタン原体 ;
 キャプタン80水和剤 ; 79.3%
 原体 ;
 水和剤 ; 80.3%
 フロアブル ; 38.4%

試験動物： New Zealand Whiteウサギ、1群雄8匹

試験期間： 16日間感作暴露

方 法：

感 作； キャプタン原体及び 原体は、アセトンでそれぞれ0.1、1.0及び2.0%（重量/容積）の濃度に溶解して用いた。水和剤は、両剤とも水で40%（重量/容積）の濃度に懸濁して用いた。 フロアブルは、無希釈のまま用いた。所定濃度の各検体0.1 mLを、刈毛したウサギの右肩（3 cm²）に、毎日1回、16日間にわたって塗布した。皮膚刺激程度が極度に近づくと、塗布部位を移動した。刈毛は毎日実施した。3種の製剤を塗布した動物は、次の塗布の4時間前に水で適用部位を洗浄した。

惹 起； 16回目の最終感作の11日後に、原体塗布群には、感作時と同様、0.1、1.0及び2.0%の濃度で惹起した。製剤塗布群には、各製剤及び2.0%の原体で惹起した。キャプタン原体及び 原体に極めて強く反応した動物には、さらに7日後に各製剤と2.0%原体で再惹起した。

試験項目： 感作時は、毎日塗布前に適用部位をDraize法に従って観察した。惹起後、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。なお、皮膚反応の採点は0～6で判定した。

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。

結 果： 感作中及び惹起時における皮膚反応の結果は下表の通りである。

感作日数	キャブタン原体			原体			キャブタン 80 水和剤	水和剤	フロアブル	
	0.1%	1.0%	2.0%	0.1%	1.0%	2.0%	40%	40%	100%	
1	0.5	0.0	0.6	1.1	0.6	0.8	2.6	3.3	3.4	
2	0.4	0.5	1.1	1.4	0.8	1.0	1.8	1.8	4.7	
3	0.4	0.5	1.9	1.5	0.8	1.3	2.3	2.0	4.6	
4	1.1	0.9	2.9	1.8	1.9	1.8	2.4	1.8	2.1	
5	1.0	1.9	2.6	1.9	1.5	1.3	1.4	2.3	0.6	
6	1.0	1.8	2.5	2.3	1.5	1.8	2.1	2.6	2.4	
7	1.4	1.6	2.5	2.6	2.0	1.5	1.8	0.8	1.5	
8	1.5	1.5	2.4	2.5	2.1	1.9	2.5	2.1	2.9	
9	1.5	1.0	2.0	3.9	3.3	2.9	3.0	2.6	3.3	
10	1.6	2.3	2.4	3.9	3.5	4.3	3.5	2.3	2.9	
11	1.6	1.3	3.0	4.0	4.6	3.8	3.4	2.6	2.0	
12	-*	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	3.3	3.5	4.8	3.6	3.9	3.5	4.0	3.6	3.3	
14	2.4	2.8	3.4	3.3	4.0	3.8	4.3	2.5	1.9	
15	3.1	3.4	4.3	4.9	5.0	4.3	4.1	2.0	1.9	
16	2.0	2.1	3.6	4.6	4.1	4.4	3.6	2.5	3.1	
惹 起										
原 体	0.1%	0.1	0.7	0.5	2.5	2.0	2.0	-	-	-
	1.0%	0.4	0.9	0.5	2.6	2.1	2.5	-	-	-
	2.0%	0.3	0.3	0.4	2.3	2.1	2.8	0.0	1.9	2.6
当該製剤	-	-	-	-	-	-	1.3	0.1	3.4	

*：観察せず

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。

キャプタン原体；

各濃度群の生存動物23例中、2例のみに陽性反応がみられたが（1例は擬陽性）、発生頻度及び重篤度に用量相関性は認められなかった。

原体；

0.1、1.0あるいは2.0%の濃度群において、生存動物21例中、16例に陽性反応を示した。

キャプタン80%水和剤；

8例中、1例は製剤によって皮膚反応を示したが、原体では過敏反応を示さなかった。

%水和剤；

2.0%の 原体溶液で陽性反応を示した3例においても、製剤では過敏反応は示さなかった。

フロアブル；

7例の生存動物中、4例は製剤及び原体で過敏性反応を示した。

以上の結果から、キャプタン原体、キャプタン80%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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。

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-4)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度： キャプタン原体；
原体；

；

試験動物： New Zealand Whiteウサギ、1群雄8匹

試験期間： 24時間観察

方 法：

感 作； 先ず各検体の0.1及び1.0%アセトン溶液で刺激性を検討し、最小の刺激性を示す濃度を選択した。 は0.1%アセトン溶液、キャプタンと は1.0%アセトン溶液で1日1回、16日間にわたって0.1 mLずつ刈毛した背部に塗布した。刈毛は必要に応じて行った。

惹 起； 最終感作の10日後に、感作に用いた濃度で、感作部位と異なる部位に惹起した。

試験項目： 各感作塗布前及び惹起24時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等をDraize法に従って観察した。なお、皮膚反応の採点は0～6で判定した。

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。

結 果： 感作期間中及び誘発時の皮膚反応は以下の表の通りである。

感作日数	キャプタン原体	原体	
1	0.6	1.4	0.1
2	0.3	0.8	0.0
3	—*	—	—
4	—	—	—
5	1.0	1.4	0.0
6	1.5	2.0	0.0
7	1.0	2.6	0.0
8	1.6	2.6	0.0
9	2.3	3.1	0.0
10	—	—	—
11	—	—	—
12	2.3	2.6	0.1
13	1.9	2.9	0.0
14	2.4	3.7	0.0
15	2.4	3.5	0.0
惹 起 (最終感作10日後)	0.4	2.6	0.3

*：塗布したが観察せず

感作期間中、キャプタンと 〇〇〇 は刺激性反応の増加がみられた。

塗布群において8例のうち6例に、初回適用時より有意な皮膚反応がみられた。キャ
プタンと 〇〇〇 塗布群には反応の亢進がみられなかった。

以上の結果から、キャプタン原体の皮膚感作性は、陰性であると判断される。

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-5)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度： キャプタン原体；

原体；

製剤；75%

試験動物： New Zealand Whiteウサギ、1群雄8匹

試験期間： 24時間観察

方 法：

感 作； 先ず各検体の0.1及び1.0%アセトン溶液の塗布により皮膚刺激性を検討し、最小の刺激性を示す濃度を選択した。 原体は0.1%、キャプタン原体及び製剤は1.0%で1日1回、16日間にわたって、0.1 mLずつ刈毛した背部に塗布した。刈毛は必要に応じて行った。

惹 起； 最終感作の10日後に感作時に用いた濃度で、異なる部位に惹起した。

試験項目： 各感作塗布前及び惹起24時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等をDraize法に従って観察した。なお、皮膚反応の採点は0～6で判定した。

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。

結 果： 感作期間中及び誘発時の皮膚反応は下表の通りであった。

感作日数	キャプタン原体	原体	製剤
1	0.9	1.1	0.0
2	—*	—	—
3	—	—	—
4	1.5	1.5	0.6
5	1.4	1.6	0.6
6	2.0	2.0	0.5
7	2.8	2.7	0.6
8	3.0	3.5	0.6
9	—	—	—
10	—	—	—
11	3.3	4.0	0.6
12	3.1	4.9	0.9
13	3.6	4.9	0.9
14	3.8	5.3	0.6
15	4.4	4.8	0.8
惹起時 (最終感作10日後)	0.9	2.7	0.3

*：感作塗布したが観察せず

感作期間中、 原体及びキャプタン原体は刺激性の増加を示したが、
製剤は軽微な刺激性しか示さなかった。 原体の惹起時には、ウサ
ギ8例のうち6例に当初の塗布時より強い刺激反応が認められた。キャプタン原体及び
製剤の惹起時にはその様な反応はみられなかった。

以上の結果から、キャプタン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料No. SS-6)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度： キャプタン原体；

原体；

試験動物： New Zealand Whiteウサギ、1群雄15匹

試験期間： 24時間観察

方 法：

感 作； キャプタン原体及び 原体をそれぞれ0.01、0.1及び1.0%の濃度でアセトンに溶解し、0.1 mLの容量を刈毛したウサギの背部の右側に塗布し、その刺激反応の結果に基づき、感作濃度をそれぞれ1.0及び0.06%とし週5日の割合で3週間にわたって塗布した。なお、初回塗布24時間後の観察で、塗布液の流出形跡がみられたので、塗布容量は0.05 mLに減じた。

惹 起； 最終感作の10日後に、キャプタン原体の1.0%溶液及び 原体の0.06%溶液、各0.05 mLを背部の左側に塗布して惹起した。

試験項目： 0.1 mLの感作24時間及び0.05 mLの感作24時間後に刺激変化（紅斑・浮腫）を観察した。さらに、試験期間中、6、8、10及び13回目の各感作24時間後にも同様に、肉眼的観察をDraize法に従って行った。誘発24時間後、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察し、皮膚過敏性を判定した。なお、皮膚反応の評点は0～4で判定した。

結 果： 各検体の初回感作時及び誘発時の皮膚反応評点の平均は下表の通り。

キャプタン原体		原体	
初回感作	惹 起	初回感作	惹 起
0.6	0.6	0.7	0.9

原体の場合、0.06%溶液で誘発させた結果、1例のウサギは感作時より著しい刺激反応（評点4）を示し、過敏化した反応がみられた。一方、キャプタン原体の場合、1.0%溶液で誘発させたが、過敏な反応はみられなかった。

以上の結果から、キャプタン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

(4) 亜急性毒性

ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. SA-1)

試験機関：

報告書作成年：1951年

検体の純度： 原体（ 純度 ）

試験動物： アルビノ雌乳ラット

試験Ⅰ、Ⅱとも1群雌雄各6匹、ただし試験Ⅰの0.25%投与群は雌5匹
体重；約50g

試験期間： 試験Ⅰ－32週間、試験Ⅱ－25週間

方 法： 試験Ⅰでは検体を0、0.025、0.25及び1.0%濃度で飼料に混入し、32週間にわたって自由に摂食させた。また、試験Ⅱでは検体を0、0.5及び1.0%濃度で飼料に混入し、25週間にわたって自由に摂食させた。ただしラットにおいては検体忌避性がある為、0.5%投与群の場合、最初の1週間の検体濃度は0.25%で、その後は0.5%に濃度を上げた。1.0%投与群の場合は最初の1週間は0.25%、その次の1週間は0.5%、さらに翌週からは1.0%に検体濃度を上げた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

軽度の腹部膨満と立毛が検体投与群及び対照群の一部の動物に散見されたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

死亡率を下表に示す。

試験番号		Ⅰ				Ⅱ		
群		0%	0.025%	0.25%	1%	0%	0.5%	1%
死亡率	雄	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6	1/6
	雌	1/6	0/6	1/5	0/6	0/6	0/6	0/6

死亡率は、試験Ⅰでは、対照群、0.025、0.25及び1.0%の各投与群の雄で各々0、0、0及び16.7%、雌で各々16.7、0、16.7及び0%であった。試験Ⅱでは対照群、0.5及び1.0%の各投与群の雄で各々0、0及び16.7%、雌ではいずれの群でも死亡例は認められなかった。

死亡例はいずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

体重変化； 週2回、全ての生存動物の体重を測定した。

試験Ⅰにおいて、0.025及び0.25%投与群雄の体重は、32週間の投与期間中、対照群とほぼ同様であった。一方、1.0%投与群雄では、検体摂取後の最初の1週間に体重増加抑制が認められたが、その後他群と同様の増加を示した。雌の場合、全投与群とも、雄の低用量群及び中用量群の体重は対照群のそれと同様であった。高用量群では試験第1週に体重減少が認められたが、その後回復した。

試験Ⅱの0.5%投与群の体重は雌雄共に対照群のそれと同様であったが、1.0%投与群雌雄においては初期の体重増加抑制が認められた。

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

両試験の1.0%投与群の体重減少/体重増加抑制は、試験初期の一時的な摂食忌避に伴うものであった。

試験期間中における各群の平均体重は以下の通り。

単位：g

週	I								II					
	0%		0.025%		0.25%		1%		0%		0.5%		1%	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
-1	70	60	80	71	74	68	71	65	-	-	-	-	-	-
0	95	83	108	91	96	91	101	87	107	94	108	90	100	90
1	111	100	127	108	110	103	102	85	138	114	128	104	110	101
2	135	115	145	122	131	118	112	92	169	131	149	117	128	113
3	167	128	173	139	158	133	129	107	192	143	173	129	141	121
4	194	141	201	152	184	146	150	121	211	153	194	142	154	129
6	225	157	237	168	216	160	185	140	239	164	221	156	179	141
8	257	170	266	180	244	174	214	155	267	177	251	170	206	153
10	277	177	280	189	262	182	235	166	287	185	272	180	228	163
12	293	183	297	195	279	183	255	175	305	192	292	189	245	170
14	308	191	311	201	298	190	268	183	316	200	310	195	267	178
16	321	196	324	206	311	198	280	187	330	206	329	199	287	183
18	335	199	337	211	324	203	291	191	345	211	346	205	302	190
20	344	201	352	216	339	204	301	195	352	214	357	207	307	191
22	351	206	363	220	349	208	311	200	360	215	368	211	319	194
24	355	212	374	224	361	210	321	201	373	219	379	214	330	198
25	-	-	-	-	-	-	-	-	376	219	384	214	339	200
26	365	217	380	226	365	213	328	204	-	-	-	-	-	-
28	372	223	381	226	364	215	345	210	-	-	-	-	-	-
30	380	228	380	229	372	218	353	214	-	-	-	-	-	-
32	380	229	381	231	382	220	354	216	-	-	-	-	-	-

-：測定せず。

摂餌量； 週2回、全ての生存動物について摂餌量を測定した。試験 I では、最初の数週間に対照群に比べて0.25%投与群の摂餌量に中等度の低下が認められ、1.0%投与群でも有意な低下が認められたが、これらはその後回復した。

試験 II においても試験 I と同様な結果が認められた。

なお、両試験の1.0%投与群の試験初期の摂餌量の減少は、その後回復しており、一時的な摂食忌避によるものであった。

試験期間中における各群の摂餌量は以下の通り。

単位：g/kg/日

週	I								II					
	0%		0.025%		0.25%		1%		0%		0.5%		1%	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
-1	141	156	126	138	131	132	134	136	-	-	-	-	-	-
0	104	116	107	106	100	104	106	118	123	118	124	124	112	107.7
1	102	101	94.6	99.4	81.6	84.5	66.9	61.5	112	113	93.5	102	91.6	86.1
2	101	97.2	87.7	97.1	94.5	98.7	83.3	99.7	98.7	102	89.9	103	90.8	87.8
3	94.2	93.7	90.3	86.8	88.8	89.4	83.7	103	85.1	93.6	88.5	101	76.7	82.5
4	82.5	84.9	78.7	79.7	82.5	84.9	82.8	90.8	83.3	88.1	88.0	103	92.7	82.8
6	69.7	76.6	70.4	71.5	73.2	78.1	78.6	85.2	76.7	86.8	84.7	97.2	95.9	90.3
8	63.9	71.2	59.4	66.8	68.4	73.4	70.0	76.3	67.1	77.8	80.0	88.3	80.9	90.1
10	57.9	63.8	53.3	65.0	60.4	69.2	64.7	76.4	63.7	74.5	71.0	84.1	73.3	81.0
12	60.8	72.0	57.9	66.6	63.1	74.3	70.5	78.5	57.1	69.1	62.9	72.6	67.0	72.3
14	52.9	68.6	53.7	69.8	59.1	74.3	68.4	62.7	56.1	70.6	60.7	69.2	65.5	70.3
16	57.6	67.7	53.3	67.5	57.2	77.3	63.5	67.8	56.3	68.1	60.5	68.8	62.1	71.0
18	52.3	67.0	49.8	58.8	54.6	70.1	60.9	64.4	54.1	65.0	55.8	63.5	57.2	65.9
20	49.1	60.7	50.0	64.9	55.2	69.5	56.4	65.6	47.2	58.9	51.6	57.9	51.2	67.6
22	49.8	62.7	51.2	64.0	55.5	66.7	57.2	66.5	51.6	60.5	53.8	63.2	55.6	69.6
24	48.7	58.5	47.1	60.3	52.6	66.8	54.4	62.2	49.9	57.2	51.4	61.6	50.3	67.7
25	-	-	-	-	-	-	-	-	51.9	62.5	51.6	70.5	56.7	78.3
26	46.8	57.5	43.7	56.2	46.9	61.9	49.7	62.8	-	-	-	-	-	-
28	49.9	60.2	44.7	55.7	48.1	62.9	53.6	64.3	-	-	-	-	-	-
30	48.2	57.0	42.1	59.0	50.6	62.3	53.3	61.7	-	-	-	-	-	-
32	48.7	59.8	45.1	61.4	52.9	66.8	54.8	66.8	-	-	-	-	-	-

-: 測定せず。

検体摂取量； 摂餌量及び投与濃度から算出（申請者による）した1日当りの平均検体摂取量は、試験Ⅰでは0.025、0.25及び1.0%の各投与群の雄で、各々15.5、164、673 mg/kg、雌で17.8、189、755 mg/kgであった。試験Ⅱでは、0.5及び1.0%の各投与群雄で各々346、656 mg/kg、また雌で396、717 mg/kgであった。

血液学的検査；試験Ⅰにおいて、試験第17～19週に対照群と1.0%投与群の全ての動物を対象として、尾静脈血を採取し、ヘモグロビン濃度を測定した。対照群と1.0%投与群の全ての動物を対象として試験第22～23週に同様の方法で血液を採取し、白血球分画を測定した。白血球数は、上記血液のほか、0.025及び0.25%投与群の全ての動物の試験第26～27週に同様に採取した血液を用いて測定した。試験Ⅱにおいては、試験第18～19週に、対照群及び1.0%投与群の全ての動物を対象として同様に採取した血液を用いて白血球数のみを測定した。

試験Ⅰにおけるヘモグロビン濃度は、対照群と1.0%投与群との間に差は認められなかった。白血球数については、対照群の雄と比較して有意な減少が1.0%投与群の雄に2度の採取時期共にみられたが、0.25%投与群の雄では増加し、0.025%投与群の雄で減少していること、試験Ⅱの病理組織学的検査でリンパ組織あるいは骨髓に異常がみられなかったことから、白血球数の増減は偶発的と考えられた。一方、雌に

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

おける白血球数には、いずれの時期においても有意な差は認められなかった。
試験Ⅰにおける白血球分画では、対照群と1.0%投与群との間に相対的な差は認められなかった。

検査項目	週	Ⅰ								Ⅱ			
		0%		0.025%		0.25%		1%		0%		1%	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ヘモグロビン濃度 (g/100mL)	17-19	15.4	15.7	-	-	-	-	15.7	15.5	-	-	-	-
白血球数 (10 ³ /mm ³)	17-19	22.0	22.1	-	-	-	-	15.2	20.8	-	-	-	-
	18-19	-	-	-	-	-	-	-	-	27.3	18.3	15.6	18.7
	22-23	22.1	19.8	-	-	-	-	16.1	19.1	-	-	-	-
	26-27	-	-	16.0	17.7	27.4	14.4	-	-	-	-	-	-

-: 測定せず。

臓器重量； 試験Ⅱの試験終了時の全生存動物を対象として、心、肺、肝、脾、腎、両副腎の重量を測定した。また対体重比も算出した。

以下に測定結果及び統計学的処理の結果を示す。

性別		雄			雌		
動物数		6	6	5	6	6	6
群		0%	0.5%	1.0%	0%	0.5%	1.0%
心	重量 (g)	1.10	1.01	1.01	0.71	0.71	0.64
	対体重比 (%)	0.291	0.263	0.294	0.325	0.331	0.319
肺	重量 (g)	1.64	1.50	1.50	1.43	1.26	1.06
	対体重比 (%)	0.436	0.395	0.436	0.647	0.586	0.526
肝	重量 (g)	11.17	13.53	11.68	6.90	7.35	7.56
	対体重比 (%)	2.96	3.50	3.42	3.14	3.45	3.75
脾	重量 (g)	1.02	0.91	0.74	0.67	0.60	0.51
	対体重比 (%)	0.270	0.232	0.217	0.306	0.280	0.251
腎	重量 (g)	2.56	3.11	2.93	1.57	1.50	1.49
	対体重比 (%)	0.680	0.799	0.856	0.721	0.700	0.741
副腎	重量 (mg)	39.2	31.9	34.1	45.8	41.8	36.9
	対体重比 (%)	0.0104	0.0083	0.0100	0.0213	0.0197	0.0183

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

比較項目	体 重	心重量 対 体重比	肺重量 対 体重比	肝		脾重量 対 体重比	腎		副腎重量 対 体重比
				重量	対体重比		重量	対体重比	
対照群 対 全投与群	N	N	N	N	H	H	H	N	N
0.5%群 対 1.0%群	S	N	N	N	N	N	N	N	N
雄対雌	H	H	H	H	N	H	H	H	H
SEM**	13.1	0.0082	0.034	0.61	0.131	0.0181	0.14	0.029	0.00092

* : “N”- $p > 0.05$ (有意差なし)、“S”- $p < 0.05$ (有意差有り)、“H”- $p < 0.01$ (有意差有り)

** : 1群6匹の動物の平均の標準誤差

検体投与群雌雄において明らかな脾重量の低下が認められ、特に1.0%投与群で顕著であった(申請者註:

)。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査; 試験Ⅱの36例の全動物について検査を行った。肉眼的観察の後、重量測定臓器を含め、胸腺、脾、睾丸あるいは卵巣、膀胱、胃、小腸及び大腸について病理標本を作製して検鏡した。0.5%群の1例及び1.0%群の2例に炎症性反応を伴わない泡沫細胞の局在性肺胞内凝集巣がみられたが、この変化を除き、投与に関連すると思われる異常は認められなかった。

申請者註

豚及び鶏を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. SA-2)

試験機関：

報告書発表年：1956年

投稿誌：Journal of the American Veterinary Medical Association, Vol.128, №12, (pp614~616)

(1) 豚

検体の純度： 75%製剤 (純度)

試験動物： 試験①—Yorkshire種豚、雌10頭 (検体投与群—7頭、対照群—3頭)

試験②—Yorkshire種豚、雌雄各3頭 (検体投与群—雌雄各2頭、対照群—雌雄各1頭)

試験期間： 96日間

方 法： とうもろこし100ポンド (約45.4 kg) に検体を0.93オンス (約26.4 g) の割合で処理し、粉末アルファルファ、油かす、ミネラル及びビタミン等と混合して、0.048%の濃度で96日間にわたって自由に摂食させた。対照群には、検体を含まない同じ混合飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態については特に記載なし。死亡例は全試験期間を通して認められなかった。

体重変化及び食餌効率；試験開始時と終了時における平均体重並びに食餌効率は以下の通りであった。

(試験①)

群	開始時体重 (ポンド)	終了時体重 (ポンド)	増 加 (ポンド)	食餌効率
検体投与群	112 [約50.8 kg]	251 [約113.9 kg]	139 [約63.1 kg]	3.01
対照群	157 [約71.2 kg]	305 [約138.3 kg]	148 [約67.1 kg]	3.58

(試験②)

群	開始時体重 (ポンド)	終了時体重 (ポンド)	増 加 (ポンド)	食餌効率
検体投与群	57 [約25.9 kg]	212 [約96.2 kg]	155 [約70.3 kg]	3.08
対照群	55 [約25.0 kg]	207 [約93.9 kg]	152 [約68.9 kg]	3.11

血液学的検査；全動物を対象として耳介静脈より採血し、総赤血球数、総白血球数及び白血球分画について検査した。検体投与によると思われる影響はみられなかった。

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。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象にして検査を実施した。検体投与によると思われる影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象としてその肝、腎について検査を実施した。検体投与によると思われる影響は認められなかった。

臓器/組織中の残留；上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象としてその脾、心、腎、横/縦隔膜、脂肪組織について、検体の残留量を検査した。いずれの臓器/組織においても検体は検出されなかった。

(2) 鶏

検体の純度： 75%製剤（純度 ）

試験動物： White Plymouth Rock種鶏（2日齢）、40羽（検体投与群－30羽、
対照群－10羽、各群とも性比は1：1）

試験期間： 74日間（4週齢まで人工孵化器で飼育）

方 法： どうもろこし100ポンド（約45.4 kg）当りに検体を0.93オンス（約26.4 g）の割合で処理し、更に調製して0.032%の濃度で74日間にわたって自由に摂食させた。対照群には、検体を含まない同じ混合飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態については特に記載なし。死亡例は試験全期間を通して認められなかった。

体重変化； 対照群に比べ、投与群の体重増加率がわずかに高かった。試験終了時の平均体重は、対照群で3.12ポンド（約1.42 kg）、投与群で3.25ポンド（約1.47 kg）であり、1%レベルで統計学的に有意な増加がみられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象に検査した。検体投与によると思われる影響は認められなかった。

鶏肉への影響；試験終了後、試験動物を調理した。鶏肉への異臭付与はなかった。

以上の結果から、本剤の豚に対する96日間飼料混入投与及び鶏に対する74日間飼料混入投与による亜急性毒性試験において検体投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

申請者註

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

牛及び豚を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. SA-3)

試験機関：

報告書発表年：1954年

投稿誌：The Southwestern Veterinarian, 8 (1)

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： 牛 (Holstein)、1群雌1頭 (全3頭)、2～3歳
豚 (Durocs)、1群雌2～3頭 (全5頭)、体重約50ポンド (約22.7 kg)

試験期間： <牛を用いた試験> 174日間

<豚を用いた試験> 151または174日間。但し、151日間投与群は投与後23日間の回復期間を設けた。

方 法：

<牛を用いた試験>

米糠、糖蜜、麩、綿実等を含む飼料に検体を0.05または0.4%の濃度で混入し174日間にわたって投与した。対照群には、検体を含まない同じ飼料を与えた。なお、検体の混入割合に関係なく少量の干草 (アルファルファ) を全群に与えた。

<豚を用いた試験>

とうもろこしと麩で構成する飼料にタンク粕と肉片で調製し、検体を0.05または0.4%の濃度で混入して各々3あるいは2頭に与えた。ただし、0.05%投与群の内の1頭と0.4%投与群の内の1頭には174日間にわたって、検体混入飼料を与えたが、残りの動物は151日間検体混入飼料を与え、残余期間中は検体未混入飼料を与えた (なお、0.4%投与群には試験初期には検体0.8%混入飼料を与えたが、摂食忌避が認められたことから、0.4%にその濃度を減じた)。

試験項目及び結果：

<牛を用いた試験>

一般状態及び死亡率；外見的に極めて健康であり、全期間を通して死亡例はみられなかった。

体重変化；屠殺時 (検体投与174日後) の各動物の体重は以下の通り。

検体投与濃度	体 重 (ポンド)
0% (対照動物)	740 (約336 kg)
0.05%	860 (約390 kg)
0.4%	795 (約361 kg)

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；全動物を対象として投与開始後49、63、95、134及び174日目に赤血球数、総白血球数、好中性球数、リンパ球数、単球数、好酸球数を、また投与後134日目にヘモグロビン量を、投与後49及び63日目にヘマトクリット値を測定した。

検体投与によると思われる影響はみられなかった。

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。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象として検査した。対照群で数個の膿瘍を含む肉芽腫が認められ、最も大きいもので直径6 cmに達し、肝、脾、横隔膜及び細網系との癒着がみられた。検体投与群では異常はみられなかった。

病理組織学的検査；上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象として検査した。対照群及び検体投与群ともに心筋における住肉胞子虫症及び数種の消化管内寄生蠕虫によるカタル性腸炎がみられた。さらに検体投与群では脾に軽度のヘモジデリン沈着が認められたが、検体投与との関連性は明らかではなかった。

<豚を用いた試験>

一般状態及び死亡率；外見的に極めて健康であり、全期間を通して死亡例はみられなかった。

体重変化；屠殺時（試験開始174日目）の各試験動物の体重は以下の通り。

Tag No. (動物番号)	検体投与濃度	検体投与日数	体 重 (ポンド)
1088	0.05%	174	310 (約141 kg)
1089	0.05%	151	331 (約150 kg)
1090	0.05%	151	323 (約147 kg)
20	0.4%	174	319 (約145 kg)
21	0.4%	151	321 (約146 kg)

検体投与による影響はみられなかった。

血液学的検査；投与後122、134及び171日目に赤血球数及びヘモグロビン量を測定した。投与後63、122、134及び171日目に総白血球数、好中性球数、リンパ球数、単球数及び好酸球数を測定した。

いずれの測定値にも異常はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象として検査した。

全動物に異常はみられなかった。

病理組織学的検査；上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象に検査した。

全動物に異常はみられなかった。

以上の結果から、本剤の牛に対する174日間及び豚に対する174または151日間飼料混入投与による亜急性毒性試験において検体投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

マウスを用いた亜急性経口毒性試験

(資料No. SA-4)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： B6C3F1系マウス、1群雌雄各12匹、開始時44~45日齢

Swiss CD-1系マウス、1群雌雄各12匹、開始時37日齢

試験期間： 28日間

方 法： 検体を0、2,000、5,000、10,000、16,000及び20,000 ppmになるように飼料に混入し、B6C3F1系マウス及びSwiss CD-1系マウスに28~30日間にわたって自由に摂食させた。検体混入飼料は2週毎に調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡率を、1日2回週5日観察した。

B6C3F1； 16,000、20,000 ppmで瘦削、運動抑制、虚弱、相対的な小形化、眼周囲の脱毛が認められた。

試験終了時までの累計死亡率は、20,000 ppm投与群雄で2/12 (16.7%)、他群では死亡例はみられなかった。

CD-1； 16,000、20,000 ppm投与群での一般状態はB6C3F1系と同じく瘦削、運動抑制虚弱、相対的な小形化、眼周囲の脱毛が認められた。全群で死亡例はみられなかった。

体重変化；全生存動物の体重を週1回測定した。

B6C3F1； 10,000、16,000、20,000 ppm投与群雌雄ともに試験期間を通じ有意な体重増加抑制がみられ、投与量に依存して増加抑制の傾向が強く現われた。

単位：g

投与濃度 (ppm)	性	試験期間 (週)					平均
		0	1	2	3	4	
0	雄	20.8	22.3	23.6	23.4	25.7	23.8
	雌	17.5	18.2	19.0	19.5	20.5	19.3
2,000	雄	20.1	21.0	22.0	22.0	23.2**	22.0
	雌	17.2	17.8	18.7	18.9	19.8	18.8
5,000	雄	20.1	20.8	21.7	22.7	23.7**	22.2
	雌	17.0	16.9	17.9	18.3	18.9	18.0
10,000	雄	20.1	17.4*	18.7*	19.5*	20.6*	19.0*
	雌	16.8	15.3*	16.2*	16.8*	17.5*	16.5*
16,000	雄	20.0	15.7*	15.4*	15.9*	16.8*	16.0*
	雌	17.4	14.1*	14.4*	14.8*	15.8*	14.8*
20,000	雄	19.9	15.7*	15.1*	14.9*	15.5*	15.3*
	雌	16.8	13.3*	13.3*	13.2*	13.1*	13.2*

Dunnett's両側検定 * : p < 0.01、** : p < 0.05

CD-1 ; 10,000 ppm投与群雌と16,000、20,000 ppm投与群雌雄に試験期間を通じ有意な体重増加抑制がみられ、投与量に依存して増加抑制の傾向が強く現われた。10,000 ppm投与群雄では、1週目と2週目に有意な増加抑制がみられた。

単位：g

投与濃度 (ppm)	性	試験期間 (週)					平均
		0	1	2	3	4	
0	雄	24.0	26.8	27.8	27.0	31.3	28.2
	雌	20.7	22.6	24.3	24.9	26.7	24.6
2,000	雄	23.3	26.5	28.5	27.7	31.8	28.6
	雌	19.8	21.8	22.9	23.3	24.6	23.1
5,000	雄	23.0	25.0	27.2	28.3	30.4	27.7
	雌	19.6	21.2	22.4	22.9	24.3	22.7
10,000	雄	22.2	21.3**	23.5**	24.6	27.5	24.2
	雌	19.7	18.3*	19.8*	21.1*	22.6*	20.5*
16,000	雄	23.3	18.7*	19.3*	20.4*	21.8*	20.1*
	雌	19.8	16.6*	17.1*	18.1*	19.3*	17.8*
20,000	雄	23.8	18.3*	18.3*	18.3*	18.7*	18.4*
	雌	20.1	16.3*	16.1*	16.0*	16.4*	16.2*

Dunnett's両側検定 * : p < 0.01、** : p < 0.05

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週1回測定した。

B6C3F1 ; 5,000 ppm投与群雌で平均摂餌量の有意な減少がみられた。

	投与濃度 (ppm)	性	試験期間 (週)				平均
			1	2	3	4	
摂餌量 (g/マウス/日)	0	雄	0.160	0.153	0.146	0.153	0.153
		雌	0.176	0.172	0.161	0.166	24.6
	2,000	雄	0.139	0.151	0.137	0.149	0.144
		雌	0.167	0.166	0.150	0.157	23.1
	5,000	雄	0.133	0.154	0.135	0.137	0.140
		雌	0.142*	0.155	0.140	0.152	0.147*
	10,000	雄	0.132	0.170	0.149	0.162	0.153
		雌	0.164	0.192	0.175	0.177	0.177
	16,000	雄	0.152	0.195*	0.173	0.181	0.176
		雌	0.157	0.175	0.184	0.190	0.177
	20,000	雄	0.136	0.181	0.199**	0.216**	0.183*
		雌	0.157	0.213**	0.190	0.231**	0.198**

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Dunnetの両側比較検定)

CD-1 ; 10,000 ppm以上の投与群雌雄で摂餌量の有意な減少がみられた。

	投与濃度 (ppm)	性	試験期間 (週)				平均
			1	2	3	4	
摂餌量 (g/マウス/日)	0	雄	0.168	0.165	0.143	0.159	0.159
		雌	0.169	0.172	0.155	0.154	0.163
	2,000	雄	0.152	0.150	0.129	0.154	0.147
		雌	0.163	0.165	0.156	0.156	0.160
	5,000	雄	0.149	0.159	0.140	0.143	0.148
		雌	0.149	0.164	0.150	0.146	0.152
	10,000	雄	0.127*	0.163	0.151	0.153	0.149
		雌	0.137*	0.169	0.148	0.148	0.151
	16,000	雄	0.135*	0.174	0.157	0.169	0.159
		雌	0.163	0.194	0.165	0.187**	0.177
	20,000	雄	0.112*	0.158	0.156	0.168	0.149
		雌	0.139*	0.165	0.162	0.198**	0.166

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Dunnetの両側比較検定)

両系統の動物とも16,000 ppm以上の投与群で摂餌量の有意な増加がみられたが、これは摂餌忌避による飼料の散乱によるものと思われる。

両系統の動物とも投与後1週目に摂餌量が著しく低下しており、摂餌嗜好性による影響が認められた。

検体摂取量 ; 摂餌量及び飼料中検体濃度分析結果から1日当りの平均検体摂取量を算出した。

検体濃度 (ppm)		2,000		5,000		10,000		16,000		20,000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検体摂取量 (g/kg/日)	B6C3F1	0.26	0.29	0.64	0.67	1.37	1.59	2.41	2.42	3.24	3.51
	CD-1	0.26	0.29	0.68	0.69	1.34	1.36	2.18	2.42	2.64	2.94

臓器重量 ; 臓器重量は測定しなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡例及び試験終了時の計画屠殺例を対象として以下の臓器・組織について検査を行った。なお無傷の動物は、触診しながら皮膚、眼、歯、乳腺、体孔を観察して屠殺した。

脳、下垂体、唾液線、胸腺、気管、甲状腺、食道、心、縦隔リンパ節、肺、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、(または卵巣、子宮)、膀胱、消化管、腸間膜リンパ節、肝、胆嚢、脾、膵、副腎、腎

B6C3F1及びCD-1共に脾及び生殖器の小型化、胸腺の退縮、体脂肪の減少が16,000、20,000 ppm投与群雌雄でみられたが、摂餌量の低下によるものであった。

病理組織学的検査 ; 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として肉眼的病変部について検査を実施した。

水腎症、リンパ節肥大、肺炎、脳の色素沈着等が認められたが、いずれも偶発的で検体投与による影響とは思われなかった。

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。

申請者註

ウサギを用いた亜急性経皮毒性試験

(資料No. SA-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： New Zealand白色ウサギ、一群雌雄各5匹、開始時約3.5ヶ月齢
体重雄：2,269～2,808g、雌：2,178～2,703g

試験期間： 21日間投与（1987年1月29日～2月19、20日）

方 法： 検体を脱イオン水でペースト状に湿らせ、0、12.5、110及び1,000mg/kg/日の用量で、刈毛した体幹の非擦過部位それぞれ約5、10及び90%の面積に塗布した。対照群には、1,000mg/kg/日群と同量（2.2mL）の脱イオン水を塗布した。塗布は、1日1回、6時間、週5日、21日間に亘って行った。適用後、試験部位をガーゼ製包帯、ビニール製ラップで覆って、テープで固定後、カラーを取り付けた。暴露6時間後にカラーを取り外し、試験部位を微温の水道水で洗浄後、紙タオルで水分を取り除いた。なお、投与量は直近の体重により週2回調整した。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；死亡、瀕死状態及び明らかな毒性を1日2回観察した。さらに、外観、行動の異常、その他について、試験2、4、8、11、15、18及び21日の適用前に観察した。死亡数は下表のとおりであった。

死亡数/供試数

性	投与量 (mg/kg/日)			
	0	12.5	110	1,000
雄	0/5	0/5	0/5	0/5
雌	0/5	0/5	1/5	0/5

110mg/kg/日群の雌1匹が試験8日に活動低下、四肢緊張度低下及び無便を示し、試験9日に死亡した。この動物には皮膚刺激は認められなかったが、重度の出血性回腸炎が認められた。その他の動物は全て最終屠殺時まで生存した。他の動物に同様の所見が認められなかったため、死亡は投与に関連したものではないと判断した。

1,000mg/kg/日群で無便又は下痢の発生頻度（1,000mg/kg/日群：4匹、対照群：2匹）が高かったが検体投与に関連したものとは考えられなかった。（申請者注）

)

皮膚刺激性；試験2、4、8、11、15、18及び21日の適用前に、Draizeの採点基準に、下記の追加評価基準に相当する動物数を示し皮膚刺激性を評価した。

(追加評価基準)

筋弛緩（痂皮形成部位を除く）

- 0 - 正常
- 1 - 軽度（弾性障害）
- 2 - 中等度（正常状態への回復遅延）
- 3 - 重度（弾性欠如）

落屑（痂皮形成部位を除く）

- 0 - なし
- 1 - 軽度（軽度鱗状）
- 2 - 中等度（鱗状及び剥片状）
- 3 - 重度（皮下域を伴い顕著な剥片状）

亀裂

- 0 - なし
- 1 - 軽度（表皮に限局性のひび割れ）
- 2 - 中等度（真皮に達するひび割れ）
- 3 - 重度（出血を伴うひび割れ）

痂皮形成

- 0 - なし
- 1 - あり

剥離

- 0 - なし
- 1 - あり

皮膚観察結果を次表に示す。

対照、12.5及び110mg/kg/日群の雌雄では、適用部位に皮膚刺激性が認められなかったが、例外として各群の少数例で試験21日に軽度の落屑が認められた。1,000mg/kg/日群の雌雄で試験4日から軽度の紅斑が現れ、15～21日に軽度の紅斑、浮腫及び落屑が認められた。また、同群の1匹で試験18日に軽度の筋弛緩が認められた。

各群の皮膚刺激性（各評点を示す動物数で示した）

投与量 (mg/kg/日)	項目	評点	処理後日数						
			2	4	8	11	15	18	21
0	紅班	0	10	10	10	10	10	10	10
	浮腫	0	10	10	10	10	10	10	10
	筋弛緩	0	10	10	10	10	10	10	10
	落屑	0	10	10	10	10	10	10	9
		1							1
	亀裂	0	10	10	10	10	10	10	10
	痂皮	0	10	10	10	10	10	10	10
剥離	0	10	10	10	10	10	10	10	
12.5	紅班	0	10	10	10	10	10	10	10
	浮腫	0	10	10	10	10	10	10	10
	筋弛緩	0	10	10	10	10	10	10	10
	落屑	0	10	10	10	10	10	10	9
		1							1
	亀裂	0	10	10	10	10	10	10	10
	痂皮	0	10	10	10	10	10	10	10
剥離	0	10	10	10	10	10	10	10	
110	紅班	0	10	10	10	9	9	9	9
	浮腫	0	10	10	10	9	9	9	9
	筋弛緩	0	10	10	10	9	9	9	9
	落屑	0	10	10	10	9	9	9	7
		1							2
	亀裂	0	10	10	10	9	9	9	9
	痂皮	0	10	10	10	9	9	9	9
剥離	0	10	10	10	9	9	9	9	
1,000	紅班	0	10	8	9	10	9	4	4
		1		2	1		1	6	6
	浮腫	0	10	10	10	10	10	5	5
		1						5	5
	筋弛緩	0	10	10	10	10	10	9	10
		1						1	
	落屑	0	10	10	10	10	8	2	2
		1					2	8	7
		2							1
	亀裂	0	10	10	10	10	10	10	10
痂皮	0	10	10	10	10	10	10	10	
剥離	0	10	10	10	10	10	10	10	

空白は対象動物がないことを示す。

体重変化； 体重は、試験開始前及びその後週2回記録した。
平均体重を次表に示す。

単位：g

性	雄				雌			
	0	12.5	110	1,000	0	12.5	110	1,000
投与量 (mg/kg/日)								
試験0日	2,548	2,561	2,613	2,555	2,422	2,441	2,414	2,407
試験3日	2,501	2,531	2,604	2,434	2,430	2,450	2,429	2,302
試験7日	2,527	2,672	2,680	2,474	2,433	2,534	2,522	2,290
試験10日	2,597	2,710	2,725	2,480	2,588	2,585	2,664	2,336
試験14日	2,667	2,794	2,806	2,509	2,680	2,684	2,742	2,387
試験17日	2,712	2,782	2,857	2,541	2,745	2,736	2,830	2,387
試験22日	2,797	2,861	2,896	2,634	2,793	2,819	2,893	2,429*

Dunnettの多重比較法：*；p<0.05

対照群を含む全ての雄及び1,000mg/kg/日群の雌で試験3日に平均体重の減少（0.3～4.7%）がみられたが、これらの多くは、試験7日までに体重増加がみられた。試験22日の1,000mg/kg/日群の雌は、対照群と比較して有意に体重が低かった。体重増加量（試験前～試験22日）は、1,000mg/kg/日群では1～3%であったが、対照、12.5及び110mg/kg/日群では、10～20%の増加を示した。

飼料摂取量；飼料摂取量を週1回個体別に測定した。

飼料摂取量を下表に示す。

単位：g/kg/日

性	雄				雌			
	0	12.5	110	1,000	0	12.5	110	1,000
投与量 (mg/kg/日)								
試験1週	48.9	60.1	54.0	32.6	50.9	59.2	50.5	32.6
試験2週	63.9	56.6	57.5	43.8**	59.5	60.0	58.3	45.9*
試験3週	47.3	44.8	46.6	42.1	49.1	48.5	46.7	38.1

Dunnettの多重比較法：*；p<0.05、**；p<0.01

12.5及び110mg/kg/日群の雌雄では、対照群と同等の飼料摂取量を示した。1,000mg/kg/日群の雌雄は、試験期間を通じて対照群より低く、試験2週には雌雄とも有意に低値を示した。また、1,000mg/kg/日群の雌は、試験3週においても、動物当たりの飼料摂取量（g/動物/日）が有意に（P<0.01）低かった。

血液学的検査；試験終了前（試験21日）に全生存動物を対象に、耳介中心動脈から血液試料を採取し、赤血球数、総白血球数及び白血球型別百分率、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、平均赤血球色素濃度（MCHC）、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球数を検査した。

有意差が認められた検査項目を下表に示す。

性	雄			雌		
	12.5	110	1,000	12.5	110	1,000
投与量 (mg/kg/日)						
ヘモグロビン		111↑				
MCH			110↑			
MCHC	103↑	103↑	108↑			
分葉核好中球					75↓	

Dunnettの多重比較法：↑↓；p<0.05、↑↑；p<0.01

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

幾つかのパラメーターで有意差がみられたが、いずれも変動幅が小さく、用量相関性がみられないか、雌雄で反応性が異なるか、あるいは関連する他の項目に変動が認められないことから、動物の正常な変動範囲と考えられた。

血液生化学的検査；試験終了前（試験21日）に採取した血液試料を用いて、ナトリウム、総ビリルビン、塩素、カルシウム、リン、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カリウム、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ活性、コレステロール、トリグリセリドを測定した。

有意差が認められた項目を下表に示す。

性	雄			雌		
	12.5	110	1,000	12.5	110	1,000
投与量 (mg/kg/日)						
ナトリウム		103↑				
尿酸	71↓		71↓			

Dunnettの多重比較法：↓；p<0.05、↑↓；p<0.01

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

検体に関連した血液生化学的変化は認められなかった。幾つかのパラメーターで有意差がみられたが、用量相関性がみられず、雌雄で反応性が異なり、また、関連する他の項目に変動が認められないことから、この差は、動物の正常な変動によるものと考えられた。

臓器重量；試験終了時の生存動物を対象に肝臓、腎臓（2）、副腎（2）、精巣（2）、卵巣（2）、脳の絶対及び相対（対体重比及び対脳重比）重量を測定した。

有意差が認められた項目を次表に示す。

性	雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)	12.5	110	1,000	12.5	110	1,000
体重						86 ↓
脳/体重比		85 ↓				122 ↑
腎臓 (右) /体重比		121 ↑				

Dunnettの多重比較法：↑ ↓；p<0.05、↑；p<0.01

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

110mg/kg/日群の雄では、脳対体重比が有意に減少し、腎（右）対体重比が有意に増加したが、用量相関性あるいは雌で同様の所見が認められないことから、これらは生物学的変動に起因するもので検体投与に関連したものでないと考えられた。一方、雌では1,000mg/kg/日群の体重低下に対応し、脳対体重比が有意に増加した。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、肺、肝臓、脾臓、皮膚（処理及び無処理）、脳、腎臓（2）、精巣（2）、卵巣（2）、副腎（2）及び肉眼的病変部組織をホルマリンに固定した。例外として精巣はブアン液に固定した。

皮膚適用部位に検体投与に関連した変化が認められ、12.5mg/kg/日群の雌1匹、1,000mg/kg/日群の雄1匹及び雌3匹に軽度の落屑が認められた。

病理組織学的検査；全動物を対象に、副腎（2）、脳、腎臓（2）、肝臓、肺、卵巣（2）、皮膚（処理及び無処理）、脾臓、精巣（2）、肉眼的病変部について病理組織学的検査を実施した。染色はヘマトキシリン及びエオシンで行った。対照群、1,000mg/kg/日群及び途中死亡した動物については、保存した全ての組織を検査した。また、12.5mg/kg/日群及び110mg/kg/日群については皮膚（処理及び無処理域）を検査した。

皮膚適用部位の変化を下表に示す。

性		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	12.5	110	1,000	0	12.5	110	1,000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
アカントーシス	軽微	0	3	2	3	0	1	2	0
	軽度	0	2	3	2	0	3	2	5
皮膚炎		1	0	1	0	0	1	2	2
角化亢進	軽微	1	4	4	0	1	2	3	1
	軽度	0	1	1	5	0	2	1	4

皮膚適用部位には検体投与に関連した変化が認められ、雄では、アkantosis及び角化亢進で、雌ではアkantosis、皮膚炎及び角化亢進であった。

一方、1,000mg/kg/日群の雌で、慢性腎炎2例及び髄膜脳炎1例が認められた。この症例における髄膜脳炎は、脳及びこれを覆う膜内におけるリンパ球及び単核細胞の多数箇所蓄積を特徴とする。これらの浸潤は、脳内の血管周囲部位で特に顕著であり、この病変はウサギの自然発生的原虫症であるエンセファリトゾーン症に一致する。1,000mg/kg/日群の雌2匹におけるこれらの病変の発生は、大半がストレスに関連した現象と考えられることから、検体自体の直接的影響ではないと考えられた。

110mg/kg/日群の雌1匹が計画屠殺前に死亡したが、この動物における顕著な病変は重度の出血性回腸炎であり、他の動物で同様の所見が認められなかったことから、これは偶発的なものであり、検体処置に関連したものではないと考えられた。

その他の全ての病理組織学的変化は、自然発生的及び/又は偶発的なものであると考えられた。4用量群間におけるこれらの変化の発生頻度の変動は、生物学的変動に帰するものであった。

雌雄とも、検体に関連した皮膚病変において明らかな用量反応相関性は認められなかった。3用量群間の発生頻度又は程度のこれらの差は重要なものとは考えられなかった。（申請者注：

)

以上の結果より、1,000mg/kg/日群の雌雄で飼料摂取量の有意な低下が認められ、同群の雌では体重も有意に低下した。したがって、一般毒性に対する無毒性量は雌雄ともに110mg/kg/日と判断された。一方、1,000mg/kg/日群の雌雄で検体投与に関連して皮膚の紅斑、浮腫及び落屑等の刺激作用が認められ、病理組織学的所見では全ての投与群の雌雄で、アkantosis及び角化亢進像の増加が認められた。これは通常認められる刺激性物質に対する表皮の反応性変化であり、雌では皮膚炎の発現も認められたことから、皮膚刺激性に関する無毒性量は求められなかった。

(5) 慢性毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

[資料No. C-1 (A)]

試験機関：

報告書作成年： 3ヶ月中間 1954年3月
 12ヶ月中間 1955年1月
 18ヶ月中間 1955年7月
 24ヶ月最終 1956年2月
 病理学検査報告 1957年7月

検体の純度： 原体または再結晶体（純度 ）

試験動物： Carworth系アルビノラット、1群雌雄各10匹、開始時週齢不明（離乳直後から投与）、試験開始時の体重、雄79～82 g、雌76～81 g

試験期間： 24ヶ月（1953～1955年）

投与方法： 0、0.1、0.5及び1.0%濃度の検体投与群を設定したが、試験動物に摂食忌避があるため、当初の検体投与濃度を0.05%から開始し順次以下のように増加させ、自由に摂食させた。

週	0	2	3	5	14	15週以降
II群 (0.1%)	0.05%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	所定濃度で 投与
III群 (0.5%)	0.05%	0.1%	0.25%	0.5%	0.5%	
IV群 (1.0%)	0.05%	0.1%	0.25%	0.5%	0.5%	

なお、試験第24週に、第IV群を半分に分け、一方には原体を、他方には再結晶体を投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎週観察した。

粗毛、喘鳴音、呼吸困難、鼻漏等が全群において散見されたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。各群の死亡率は以下の通りであった。

投与群	I (対照群)		II (0.1%)		III (0.5%)		IV (1.0%)		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
週	0～13	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	0～52	2/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
	0～78	4/8 ^{*1}	2/8 ^{*1}	2/10	1/10	0/10	2/10	*3	
	0～104	5/8	4/8	2/10	3/10	4/9 ^{*2}	2/10		

*1：55週日に2匹屠殺

*2：94週日に1匹屠殺

*3：25週日から雌雄をそれぞれ半分に分けそれぞれに原体または再結晶体を投与し、55週日に全動物を屠殺した。

検体投与による死亡率の増加はみられなかった。

体重変化； 13週目までは毎週、それ以後は4週間毎に測定した。

検体の0.1%投与群では、78週の測定値を統計学的に処理したが、雌雄ともに有意差は認められなかった。しかし92～104週で雌に体重減少がみられた。0.5%投与群では、52週目に雌において有意な体重増加抑制がみられた。また、104週目では雌雄両方に体重増加抑制がみられた（有意差検定実施せず）。1.0%投与群雌雄においては、24週、55週において統計学的に有意な体重増加抑制がみられた。又、再結晶体投与群と原体投与群との間に差は認められなかった。

単位：g

試験期間 (週)	I (対照群)		II (0.1%)		III (0.5%)		IV (1.0%)			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	原体		再結晶体	
							雄	雌	雄	雌
0	79	81	82	77	81	76	80	80	-	-
4	184	152	177	135	174	134	176	144	-	-
8	267	188	258	175	231	162	232	172	-	-
12	308	212	300	201	263	179	266	184	-	-
16	331	225	331	215	296	194	273	194	-	-
20	359	233	353	224	315	201	288	200	-	-
24	377	235	374	237	337	212	296	209	297	217
28	383	241	372	242	350	219	301	204	321	223
32	386	252	391	247	358	225	308	211	329	227
36	408	260	393	254	366	231	310	212	337	231
40	408	263	395	252	367	230	300	205	338	229
44	410	271	404	262	377	233	331	219	342	232
48	416	276	412	269	388	237	347	225	352	237
52	416	279	410	271	390	237	357	219	356	242
56	444	288	410	272	394	237				
60	437	296	418	276	398	250				
64	445	302	426	274	408	246				
68	446	301	437	278	411	244				
72	476	301	464	294	410	265				
76	471	299	472	298	416	266				
80	476	296	479	307	419	270				
84	473	312	485	305	404	272				
88	527	312	490	302	409	275				
92	501	302	483	280	396	275				
96	486	316	484	266	431	274				
100	479	314	487	263	424	281				
104	482	318	484	266	396	277				

-：測定せず。

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

摂餌量； 13週までは毎週、それ以後は4週間毎に測定した。

検体による摂餌忌避があるため、忌避を示さない検体濃度0.05%より投与を開始し、順次濃度を上げて馴化した。馴化以後は全検体投与群において異常は認められなかった。

単位：g

試験期間 (週)	I (対照群)		II (0.1%)		III (0.5%)		IV (1.0%)			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	原体		再結晶体	
							雄	雌	雄	雌
4	111	96	113	95	112	92	108	101	-	-
8	118	102	123	98	111	94	118	97	-	-
12	119	102	126	100	122	95	124	96	-	-
16	112	91	125	102	121	95	105	107	-	-
20	114	101	126	94	120	99	111	93	-	-
24	113	84	122	93	116	94	107	99	81	56
28	111	87	121	96	122	96	103	95	116	95
32	100	82	109	77	101	83	93	86	93	85
36	101	84	99	81	101	80	93	82	97	80
40	107	89	108	88	114	92	92	72	106	92
44	116	104	118	109	128	96	116	102	106	111
48	109	93	124	96	117	89	106	99	108	101
52	110	98	112	96	110	88	109	78	103	91
56	126	98	121	99	119	95				
60	113	107	123	103	122	102				
64	126	108	130	104	123	104				
68	121	102	130	110	127	92				
72	135	98	129	114	124	114				
76	113	91	123	112	124	103				
80	108	83	119	106	114	102				
84	113	97	123	102	105	106				
88	107	82	104	92	101	98				
92	93	76	101	75	102	86				
96	118	92	118	101	119	89				
100	130	100	125	108	118	102				
104	137	107	122	108	112	99				

-: 測定せず。

検体摂取量；全試験期間を通しての検体摂取量の平均値（申請者による計算値）は以下の通りであった。

群	検体濃度 (%)	検体平均摂取量 (mg/kg/日)	
		雄	雌
II	0.1	34.3	51.9
III	0.5	202.8	236.1
IV	1.0	338.8	464.6

臓器重量； 投与後55週目における対照群動物（雌雄各2匹ずつ）と1.0%投与群の全生存動物並びに投与後104週目における対照群、0.1%投与群、0.5%投与群の全生存動物を対象として開腹後、肝、腎、精巣（精巣重量の測定は55週目屠殺動物のみ対象）の重量を測定した。また体重比も算出した。対照群における動物数が少なかつたため、統計学的有意差検定は行わなかった。104週目屠殺動物で対照群に比較して検体投与群雌雄の肝と腎の重量増加が認められた（病理組織学的検査においては、臓器重量の増加と相関した変化はみられなかった）。

1.0%投与群雄の精巣は、対照群より軽く、発育不全を示していた。

1) 投与後55週目

観察項目		雄			雌		
		対 照	1.0%		対 照	1.0%	
			原 体	再結晶体		原 体	再結晶体
肝	重量 (g)	10.45	13.28	13.20	8.36	7.63	8.85
	対体重比 (%)	2.92	3.69	3.67	3.17	3.39	3.64
腎	重量 (g)	2.55	2.06	3.21	1.99	1.80	1.93
	対体重比 (%)	0.71	0.85	0.89	0.76	0.80	0.79
精巣	重量 (mg)	3.41	2.06	2.66			
	対体重比 (%)	0.95	0.57	0.74			

2) 投与後104週目

観察項目		雄			雌		
		対 照	0.1%	0.5%	対 照	0.1%	0.5%
肝	重量 (g)	14.17	15.27	14.06	10.27	10.13	12.74
	対体重比 (%)	2.95	3.14	3.62	3.21	3.77	4.52
腎	重量 (g)	3.02	3.41	3.22	2.04	2.30	2.59
	対体重比 (%)	0.63	0.71	0.84	0.64	0.86	0.95

肉眼的病理検査； 投与後55週目における対照群動物（雌雄各2匹ずつ）と1.0%投与群の全生存動物並びに投与後104週目における対照群、0.1%投与群、0.5%投与群の全生存動物を対象として検査を行なった。

腎臓うっ血、肺膿瘍、肺硬変、脾臓腫大、卵巣嚢胞形成、腫瘤塊が認められたが、いずれもその発生頻度は、対照群と検体投与群で同等であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

1.0%投与群の雄に、精巣の縮小と軟化がみられた。

なお、途中死亡動物は自己融解のため検査は困難であったが、多くの場合、肺の膿瘍や癒着等がみられた。

病理組織学的検査； 投与後55週目における対照群動物（雌雄各2匹ずつ）と1.0%投与群の全生存動物並びに投与後104週目における対照群、0.1及び0.5%投与群の雌雄各3匹を対象として、大腸、小腸、肝、腎、肺、脾、甲状腺、副腎、胃、膀胱、生殖腺

及び全ての腫瘤塊について検査した。又、投与後104週目における肉眼的病理検査で認められた、他の動物での腫瘤塊を検査した。

対照群では、雄1例の腎に軽度の糸球体硬化症、他の雄1例に潰瘍化胃線維腫、雌1例の右側輸卵管に膿卵管症と乳腺線維腫、他の雌1例に発達した黄体嚢胞、慢性嚢胞性乳腺炎及び色素嫌性的下垂体の変性がみられた。0.1%投与群では、雄に化膿性気管支拡張症、限局性気管支肺炎、肝腺腫、尾部の表皮封入体嚢胞がみられ、雌では副腎の血管拡張症、間質性肺炎を伴った化膿性気管支拡張症、リンパ肉腫、下垂体の血管拡張症がみられた。0.5%投与群雄では、肝における小脂肪変性、間質性腎炎、化膿性気管支拡張症、精細管の形成不全を伴う睾丸の間質性腺腫、肝腺腫、胃内の固有層の肥厚が、雌では副腎の軽度の血管拡張症、微度の肝細胞の過形成、肝腺腫、甲状腺に良性Hurthle細胞腺腫、乳腺線維腫、胸部組織の過形成、胸部乳頭腫等がみられた。

1.0%投与群雄においては、精巢の発育不全、肝細胞に脂肪変性、間質腎炎がみられた。

観察されたこれらの所見は検体投与による影響とは思われなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はみられなかった。

性別	雄				雌				
	0	0.1	0.5	*1.0	0	0.1	0.5	*1.0	
投与群 (%)	0	0.1	0.5	*1.0	0	0.1	0.5	*1.0	
検査動物数	5	3	4	10	6	4	6	9	
腫瘍数	良性	1	2	1	0	1	1	3	0
	悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍総数	1	2	1	0	1	2	3	0	
担腫瘍動物数	良性	1	1	1	0	1	1	2	0
	悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
担腫瘍動物数	1	1	1	0	1	2	2	0	

*：キャプタン原体投与群と再結晶キャプタン投与群を区別せず

申請者註

イヌを用いたゼラチンカプセル封入投与による慢性毒性試験

[資料No. C-1 (B)]

試験機関：

報告書作成年：3ヶ月中間 1954年3月
 12ヶ月中間 1955年1月
 15ヶ月最終 1955年3月
 病理学検査報告 1957年7月

検体の純度： 原体（純度 ）

試験動物： イヌ（雑種）、1群雌雄各2匹

試験期間： 66週間

投与方法： 以下の用量で検体をゼラチンカプセルに封入して経口投与した。

群	投与量 (mg/kg/日)		
	0~9週	10~17週	18~66週
Ⅱ群	10	10	10
Ⅲ群	25	50	100
Ⅳ群	50	100	300

高用量投与群のパイロット動物として雄1匹には、次の用量の検体を投与した。

週	1~3週	4週	5週	6~7週
投与量 (mg/kg/日)	50	100	250	1,000

なお、第19週の6日目には、全動物に対して検体に換えて駆虫剤を投与し、1日の休息を与えた。第20週の1日目に所定の検体投与量に戻した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；毎日一般状態及び生死を観察した。対照群、検体の低用量群（Ⅱ群）、中間用量群（Ⅲ群）では、時々軟便がみられた。高用量群（Ⅳ群）においては、雄1例に伝染病、雌1例に疥癬、一時的な部分脱毛、軽度の運動失調、食欲不振、脱水症状、雌1例に一時的な食欲不振、腹部軟化がみられた。これらの症状は検体投与に起因する影響とは思われなかった。

いずれの群においても、死亡は観察されなかった。

なお、高用量投与のパイロット動物においても1,000 mg/kg/日投与時に、嘔吐、食欲の軽度減少がみられた以外は、検体投与によると思われる影響は認められなかった。

体重変化； 毎週体重を測定した。

対照群、Ⅱ群、Ⅲ群においては、試験当初の体重が維持されるか、増加を示した。Ⅳ群の雌1例においては、検体の100及び300 mg/kg/日投与時に体重が漸減したので、27週の始めから検体の再結晶体を300 mg/kg/日の用量で投与したところ2週間で回復がみられた。またⅣ群の別の雌1例においては、検体の300 mg/kg/日

投与時に軽度の体重減少がみられたので、22週の6日目から23週にかけて検体の再結晶体を投与したが、回復がみられなかったので、24週の始めに検体投与を中止した。38週までには体重の完全な回復がみられたので39週の始めから再び300 mg/kg/日の用量で検体（原体）投与を開始したところ、それ以降体重減少は観察されなかった。

検体摂取量；66週間における検体摂取量（申請者による計算値）は以下の通り。

投与群	II		III		IV	
検体最終投与量 (mg/kg/日)	10		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検体摂取量 (mg/kg/日)	8.62	8.55	72.59	73.34	209.49	200.65*

*：キャプタン原体と再結晶キャプタンを合わせて計算

血液学的検査；投与後4、8、12、15ヶ月目に各群の全動物についてヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血沈、細胞容積、白血球百分比、シリング血液像を測定した。対照群、検体投与群両方で時々血沈の増加がみられたが、これは併発感染症によるものと考えられた。全群で検体投与によると思われる影響はみられなかった。

血液生化学検査；投与後4、8、12、15ヶ月目に各群の全動物に対し、血液尿素窒素、好酸球を測定し、ブロムサルファレイン試験を実施した。対照群、検体投与群ともに好酸球比率の増加がみられたが、これは、通常寄生虫の侵襲によって誘起される現象である。全群で検体投与によると思われる影響はみられなかった。

尿検査；投与後4、8、12、15ヶ月目に各群の全動物について尿検査を実施し、色調、pH、比重、糖、蛋白、胆汁色素、潜血の測定、沈渣鏡検を行った。全群において、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与後15ヶ月目の最終屠殺時に、肝、腎、脾、心、精巣の重量を測定した。高用量投与群（第IV群）において絶対及び体重比重量ともに肝、腎に軽度の増加傾向が、また精巣には軽度の減少傾向がみられたが、検体投与との関係は不明確であった（1群当りの動物数が少ないため統計学的有意差検定は実施せず）。

肉眼的病理検査；投与後15ヶ月目の最終屠殺時に全群の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

対照群、検体投与群ともに腎皮質に直径1～4 mmの硬塞がみられ、また高用量投与群（第Ⅳ群）の1例の小腸漿膜にわずかな脱色部分がみられたが、検体投与による影響とは考えられず、この他に異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与後15ヶ月目の最終屠殺時に、全動物の脳、甲状腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胃、膵、小腸、大腸、膀胱、生殖腺、骨髄について病理組織学的検査を実施した。

低用量投与群（第Ⅱ群）の雌1例に軽度の慢性胃炎、中間用量投与群（第Ⅲ群）の雌1例に卵巣の初期腺癌、高用量投与群（第Ⅳ群）の雄1例に新鮮出血を伴う肺胞壁軽度炎症がみられたが、いずれも検体投与による影響とは思われなかった。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

性 別		雄				雌			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
投与群									
検体最終投与量 (mg/kg/日)		0	10	100	300	0	10	100	300
検査動物数		2	2	2	2	2	2	2	2
腫瘍数	良性	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性	0	0	0	0	0	0	1	0
腫瘍総数		0	0	0	0	0	0	1	0
腫瘍動物数		0	0	0	0	0	0	1	0

申請者註

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

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性試験

(資料No. C-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度： 原体SX-944（純度 ）

試験動物： Charles River CD系ラット 1群雌雄各70匹、開始時5週齢
投与後12、18ヶ月目に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間： 24ヶ月（1978年10月4日～1980年10月1～3日）

投与方法： 検体を0、25、100及び250 mg/kg/日（各々順にⅠ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣ群とする）の投与用量で飼料に混入し、24ヶ月にわたって自由に摂食させた。検体を混入した飼料は体重及び摂餌量に基づき1週間毎に調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を1日2回観察した。

試験の全期間にわたり検体投与によると思われる一般状態への影響は認められなかった。対照群、各投与群とも偶発的所見として限局性の脱毛、体表の潰瘍、軟便、眼周囲の赤色、褐色ないし黒色付着物、流涙、赤色尿、膣周囲の赤色付着物及び腫瘤がみられた。主として体表の潰瘍は雄に、腫瘤及び脱毛は雌に多く認められた。

死亡率は試験の全期間にわたり対照群と各投与群で概ね同等であった。

試験開始後52及び104週における生存動物数は次表の通りであった。

群	投与量 (mg/kg/日)	生存動物数			
		52週		*104週	
		雄	雌	雄	雌
I	0	68/70	68/70	28/50	28/50
II	25	67/70	69/70	24/50	26/50
III	100	67/70	69/70	20/50	29/50
IV	250	67/71**	67/70	24/50	31/50

*：中間屠殺動物20匹/性/群を除く

**：250 ppm群雄は1匹が開始4週目に死亡したため予備群から1匹を追加した。

体重変化； 体重を個体別に検体投与前、投与開始後14週間は週1回、その後は2週間1回測定した。100及び250 mg/kg/日投与群雌雄での体重は試験の全期間にわたって対照群と比べて有意に低かった。これは検体投与に関連したものと思われた。25 mg/kg/日投与群では雄の第26週、雌の66及び80週で対照群と比べて有意に低い体重が認められたが、一過性の変化であったため生物学的に重要なものとは考えられなかった。

試験52及び104週における各群雌雄の体重は以下の通りであった。

群	投与量 (mg/kg/日)	体 重 (単位：g)			
		52週		104週	
		雄	雌	雄	雌
I	0	716	328	646	434
II	25	710	366	656	406
III	100	675**	335**	569*	352**
IV	250	627**	313**	516**	350**

Dunnettの多重比較 *p<0.05、 **p<0.01

摂餌量； 個体別に検体投与開始後14週間は週に1回、その後は2週間に1回測定した。下表の各期間で統計学的に有意な減少がみられたがこの減少は軽度であり、生物学的に重要なものとは考えられなかった。

群	投与量 (mg/kg/日)	統計学的に有意な減少が認められた期間 (週)	
		雄	雌
II	25	40-52	40-52、54-66、68-80、82-92
III	100	82-90	1-13、40-52、54-66
IV	250	1-13、54-66、68-80、82-90	1-13、40-52、54-66、68-80

検体摂取量； 試験全期間を通しての検体摂取量の平均値は以下の通りであった。

群	投与量 (mg/kg/日)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
		雄	雌
II	25	25	25
III	100	98	99
IV	250	250	244

血液学的検査；検体投与開始後6、12及び18ヶ月時に各群雌雄10匹、24ヶ月時には各群雌雄20匹から眼窩血管叢穿刺により採血を行い（採血に先立って一晩絶食）、白血球百分比、活性部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）及び平均赤血球色素濃度（MCHC）、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数及び総白血球数について測定した。
統計学的有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与群	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	投与量 (mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
血色素量 (g/dL)	検査月								
	6					14.3			↑(107)
	12					15.0			
	18					15.1			
	24					13.4			
白血球数 (10 ³ /cmm)	6					7.5			
	12					4.4			↑(132)
	18					5.3		↑(138)	
	24					7.6			
	APPT (秒)	6	21.9						
	12	16.2							
	18	14.7							
	24	14.2							
血小板数 (10 ³ /cmm)	6	423	↑(121)	↑(133)	↑(118)	428	↑(132)	↑(115)	
	12	905				697		↑(111)	
	18	807				696			
	24	815				608			

Dunnettの多重比較 ↑↓: p<0.05、 ↑↑↓: p<0.01

表中の括弧内の数値は対照群の値に対する百分率を表わす。但し、I群の数字は測定値を示す。

血小板数が6ヶ月時に高用量群雌を除く検体投与群で、対照群と比較して統計学的に有意に高い値を示したが、用量相関性がなく生物学的に意味のあるものとは考えなかった。

また、その他の偶発的所見として、対照群、検体投与群で2~3例に、血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少と総白血球数の増加がみられた（有意差なし）。以上のように、検体投与によると思われる影響は、血液学的検査では認められなかった。

血液生化学検査；上記血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、アルカリホスファターゼ、血液尿素窒素、血清乳酸脱水素酵素（LDH）、血清GOT、ブドウ糖、直接及び総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、A/G比、カルシウム、カリウム、ナトリウム、塩素、総コレステロール及び血清GPTを

測定した。技術上の誤りにより直接ビリルビンの測定は、18及び24ヶ月時には実施できなかった。

統計学的に有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与群	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	投与量 (mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
ブドウ糖 (mg/dL)	6	113				99	↑(109)	↑↑(111)	
	12	110		↓(81.8)	↓(80.9)	78			
	18	104				95			
	24	92				84			
BUN (mg/dL)	6					14.7		↑(118)	↑(117)
	12					14.3			
	18					13.2			
	24					14.9			
アルカリ ホスファターゼ (IU/L)	6	95							
	12	94			↓(73.4)				
	18	64							
	24	125			↓(66.4)				
SGOT (IU/L)	6					238		↓(70.6)	
	12					201			
	18					180			
	24					154			
SGPT (units/mL)	6	28		↓(82.1)	↓(78.6)	33		↓(66.7)	↓(63.6)
	12	28				29			
	18	37				46			
	24	18				21			
総蛋白 (g/dL)	6	8.1		↓(84.0)	↓(86.4)	8.0	↓(88.8)		
	12	7.7				7.9			
	18	7.3				8.0			
	24	6.8		↓(91.2)		6.7			
アルブミン (g/dL)	6	4.0		↓(90.0)	↓(92.2)	4.4		↓(88.6)	
	12	3.9				4.5			
	18	3.3				3.9			
	24	3.3				3.8			
グロブリン (g/dL)	6	4.1		↓(78.0)	↓(80.5)				
	12	3.8							
	18	4.0							
	24	3.5							
直接 ビリルビン (mg/dL)	6	0.28	↓(71.4)	↓(75.0)	↓(60.7)	0.19			
	12	0.24		↑(175)		0.11	↑(191)	↑↑(209)	↑(309)
	18	—	—	—	—	—	—	—	—
	24	—	—	—	—	—	—	—	—

Dunnettの多重比較 ↑↓: p < 0.05、 ↑↑: p < 0.01

表中の括弧内の数値は対照群に対する百分率を表わす。但し I 群の数字は測定値を示す。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与群	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	投与量 (mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
総ビリルビン (mg/dL)	6	0.53	↓(79.2)		↓(79.2)	0.46			
	12	0.54				0.46	↑(133)		
	18	0.19				0.35			
	24	0.28	↑(214)	↑(168)		0.30	↑(243)	↑(217)	↑(203)
カルシウム (mg/dL)	6					10.4		↓(92.3)	↓(94.2)
	12					10.3			
	18					10.3			
	24					10.0			
カリウム (meq/L)	6							↓(93.3)	↓(95.0)
	12						↑(113)		
	18								
	24								
LDH (BBunits /mL)	6	2151				2069			
	12	2668		↓(57.8)	↓(56.0)	1853		↓(62.9)	↓(57.0)
	18	4986				3528			
	24	2376				2359			
ナトリウム (meq/L)	6					148		↓(98.0)	
	12					145			
	18					149			
	24					150			
塩素 (meq/L)	6					106		↓(98.1)	
	12					104			
	18					101			
	24					109			

Dunnettの多重比較 ↑↓: p<0.05、 ↑↑↓↓: p<0.01

表中の括弧内の数値は対照群に対する百分率を表わす。但し、I群の数字は測定値を示す。

LDH値の低下が中及び高用量群で試験の12ヶ月時に認められたが、その他の検査時期には認められなかった。

また、24ヶ月時にBUN値の上昇が、対照群及び検体投与群で2、3例に認められたが、これは、この齢のラットにおいて予想される変化であった。

直接ビリルビン値で統計学的な有意差が認められたが、一過的で雌雄一貫した変化でないことから毒性的に意義のある変化とは考えなかった。

以上のように、検体投与によると思われる影響は血液生化学的検査では認められなかった。

尿検査； 上記血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象としてその尿を採取し外観を観察し、比重、潜血、蛋白質、pH、ビリルビン、ケトン体及びブドウ糖を検査した。なお、尿採取前に6ヶ月時の検査においては、約6時間絶食させ、

12、18及び24ヶ月時の検査では、一晚絶食させた。統計学的に有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与群	I	II	III	IV	I	II	III	IV
	投与量 (mg/kg/日)	0	25	100	250	0	25	100	250
pH	6	8.9				8.0			
	12	7.7			..(84.4)	6.9			↓(87.0)
	18	7.0				6.3			
	24	6.0				6.0			
比重	6	1.032				1.032			
	12	1.031				1.033		↓(99.0)	
	18	1.033			↓(98.9)	1.034			..(98.8)
	24	1.035				1.032			

Dunnettの多重比較 ↑↓: p < 0.05、 ↑↑↓↓: p < 0.01

表中の括弧内の数値は対照群に対する百分率を表わす。但しI群の数字は測定値を示す。

pH及び比重に統計学的な有意差が散見されたが、いずれも検体投与によるものではなかった。他の所見も対照群と同様であった。

眼科学的検査；検体投与前及び投与後6、12、18及び24ヶ月時に全生存動物に対して眼球内の澄度、眼底及び眼付属器官の検査を行った。

検体投与によると考えられる影響はみられなかった。

臓器重量；試験期間中の死亡動物及び切迫屠殺動物を除き、12、18ヶ月時中間屠殺動物並びに24ヶ月時最終屠殺動物について、脳、脳下垂体、心、甲状腺/上皮小体、副腎、腎、肝、脾、精巣/卵巣等の重量を測定した。

統計学的に有意差の認められた臓器は以下の通りであった。

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。

絶対または相対臓器重量の統計的に有意な増加または減少															
性別		雄								雌					
投与群		I	II		III		IV		I	II		III		IV	
投与量 (mg/kg/H)		0	25		100		250		0	25		100		250	
臓器	検査月	絶対	絶対	相対	絶対	相対	絶対	相対	絶対	絶対	相対	絶対	相対	絶対	相対
脳 (g)	12	2.23		↑(113)		↑(113)		↑(120)	2.02						
	18	2.30							2.08						
	24	25						↑(119)	2.06				↑(124)		↑(124)
脳下垂体 (mg)	12	15							20						
	18	43							61						
	24	31							73						
甲状腺/ 上皮小体 (mg)	12	42							29						
	18	55							38						
	24	47	↑(123)					↑(135)	39				↑(132)		↑(161)
肝 (g)	12	25.73							12.31						↑(124)
	18	22.42						↑(136)	↑(147)	14.15					↑(117)
	24	23.15						↑(117)	↑(117)	15.42			↑(117)		↑(127)
腎 (左) (g)	12	2.43		↑(119)		↑(131)		↑(141)	1.40						↑(125)
	18	2.48						↑(139)	↑(150)	1.50					
	24	2.78			↑(122)	↑(135)		↑(141)	1.70				↑(127)		↑(124)
腎 (右) (g)	12	2.47				↑(127)		↑(142)	1.48						↑(119)
	18	2.50						↑(129)	↑(142)	1.51					
	24	2.81				↑(130)		↑(139)	1.77	↓(88.7)			↑(126)		↑(139)
副腎 (mg)	12	51	↑(135)	↑(151)		↑(134)		↑(161)	75						↑(133)
	18	68			↑(121)	↑(115)			86						
	24	113							150						
脾 (mg)	12	1.00							0.85						
	18	1.05							0.62						
	24	1.48							0.78						↑(121)
心 (g)	12	1.72		↑(117)		↑(117)		↑(122)	1.00						↑(123)
	18	1.87			↑(117)			↑(119)	1.32						
	24	2.16						↑(123)	1.61			↓(88.8)		↓(86.3)	
精巣 (g) / 卵巣 (mg)	12	4.13						↑(118)	181						
	18	3.83							110						
	24	3.22						↑(122)	153						

Dunnnettの多重比較 ↑↓: p < 0.05、 ↑↓: p < 0.01

表中の括弧内の数値は対照群に対する百分率を表す。但し、I群は実測定値を示す。

18ヶ月中間屠殺時の250 mg/kg/日投与群雄で、肝及び腎の絶体重量並びに相対重量に統計学的に有意な増加が認められ、これらは毒性学的に重要な変化と考えられた。24ヶ月最終屠殺時には、毒性学的に重要な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；12、18ヶ月時中間屠殺動物（1群当り雌雄各10匹）、24ヶ月最終屠殺動物、途中死亡動物、途中切迫屠殺動物を対象にして検査を行った。検査においては、腹腔、胸腔、頭蓋の内容物をそのままの状態を観察し、更に切除して観察した。胃腸管は全て切開して検索した。

検体投与によると思われる毒性学的に重要な異常は認められなかった。認められた変化は対照群及び各投与群でほぼ同等の発生頻度であるか、または各投与群間で散発的にみられたものであった。これらの変化はその性質及び発生様式から自然発生的なものと考えられた。

病理組織学的検査；上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象として脳、脳下垂体、食道、腎、肝、膵、脾、胃、腸、副腎、卵巣、精巣（精巣上体を含む）、心（冠状動脈を含む）、甲状腺・上皮小体、腹大動脈、眼（ハーダー腺及び視神経を含む）、骨（骨髄を含む）、骨髄塗抹、血液塗抹、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、肺、空腸、リンパ節、皮膚、脊髄、乳腺、副鼻腔、胸腺、気管、前立腺、唾液腺、膀胱、坐骨神経（筋肉を含む）、子宮、精囊、膣、骨格筋、肉眼的異常部位、組織腫瘍又は腫瘍と疑われる部位（近傍リンパ節を含む）の組織標本作製して検鏡した。

18ヶ月中間屠殺時に、250 mg/kg/日投与群雄で、小葉中心性、限局性、散在性あるいは、び漫性の肝細胞肥大がみられ、毒性学的に重要な病変と考えられた。以下に、各群で試験全期間を通じて認められた肝細胞肥大総数を示す。

投与量 (mg/kg/日)	0		25		100		250	
投与群	I		II		III		IV	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	70	70	70	70	70	70	71	69
肝細胞肥大数	2	7	2	5	8	8	23	15

非腫瘍性病変（表1及び2）としては、脳に萎縮、眼に角膜炎、脳下垂体に嚢胞形成、副腎に充血、細胞質内空胞化、気管に慢性気管炎、肺に気管支周囲リンパ球様過形成、限局性リンパ球様細胞浸潤、肝に限局性リンパ球様細胞浸潤、脾に髄外造血、腎に慢性腎炎、胃に胃炎、膵に動脈周囲炎等がみられたが、いずれも自然発生的、ないしは偶発性のものであり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

腫瘍性病変（表3及び4）としては、脳下垂体に、色素嫌性型腺腫、甲状腺に

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

限局性C細胞腺腫、副腎に限局性褐色細胞腫、膵に島細胞腺腫、子宮にポリープ等がみられたが、いずれも自然発生的病変であった。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表の通りであった。

性 別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		対照	25	100	250	対照	25	100	250
検査動物数		70	70	70	71	70	70	70	70
腫瘍数	良 性	38	28	35	30	81	63	86	75
	悪 性	8	4	6	4	9	7	13	9
腫瘍総数		46	32	41	34	90	70	99	84
担腫瘍 動物数	良 性	29	25	27	24	44	40	47	47
	悪 性	8	4	6	4	9	7	13	8
担腫瘍動物数		34	28	32	27	48	43	50	49

以上の結果から、本剤の24ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性及び発癌性試験における影響として250 mg/kg/日投与群雄の18ヶ月時中間屠殺において、統計学的かつ毒性学的に有意な肝重量の増加が認められ、検鏡の結果雌雄ともに肝細胞肥大が多く認められたこと、また、100及び250 mg/kg/日投与群雌雄で、試験全期間を通じてその平均体重が対照群より有意に低かったことより、最大無作用量は、雌雄共に25 mg/kg/日であると判断される。なお、本系統の動物に対する発癌性は、統計学的にも毒性学的にも認められなかった。

最大無作用量：雄 25 mg/kg/日、雌 25 mg/kg/日

申請者註

表1
非腫瘍性病変（雄）

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
脳：																
萎 縮	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	7	7	0	0	3	3
出 血	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0
髄膜脳炎	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
充 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
小膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脊 髄：																
軟化症	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
眼：																
間質性角膜炎	0	1	7	8	0	0	9	9	0	0	10	10	1	0	4	5
眼瞼炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0
虹彩後癒着	0	0	1	1	0	1	1	2	1	0	3	4	0	0	3	3
レンズ変性	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2
網膜萎縮	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
脈絡網膜萎縮	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	2	2
眼 炎	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
眼球瘍	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
出 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
結膜炎	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	1	1
網膜変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	2
皮質白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハート腺：																
涙腺炎	1	0	1	2	0	0	3	3	1	0	0	1	0	0	0	0
出 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	2	1	0	3

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
脳下垂体：																
囊 胞	3	0	6	9	0	0	5	5	0	0	6	6	0	0	3	3
充 血	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0
過形成	0	4	2	6	1	0	1	2	0	3	2	5	2	1	0	3
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
多房性囊胞 (前葉)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
好塩基細胞空胞	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺：																
囊胞状濾胞	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	2	2
C細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
血管周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
嚢嚢遺残	3	3	0	6	3	1	0	4	2	0	0	2	5	1	0	6
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
上皮小体：																
過形成	0	0	9	9	0	0	5	5	0	1	10	11	0	0	12	12
副 腎：																
充 血	0	0	8	8	0	0	15	15	0	0	3	3	0	0	5	5
皮質細胞空胞化	0	8	22	30	5	2	27	34	3	4	22	29	3	11	20	34
髓質細胞過形成	0	1	8	9	0	0	5	5	0	0	7	7	0	0	2	2*
皮質細胞過形成	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮質小増殖巣	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質壊死	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血囊胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
気 管：																
気管炎	0	0	16	16	0	0	18	18	0	0	17	17	0	0	15	15
リンパ球様 細胞浸潤 (固有層)	2	11	0	13	3	8	0	11	4	8	0	12	2	13	0	15
腺腔囊胞状 拡張	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
唾液腺：																
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸 腺：																
退 縮	0	0	36	36	0	0	34	34	0	0	37	37	0	0	33	33
嚢胞性変性	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
嚢 胞	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	2	2
リンパ球様 細胞過形成	0	0	3	3	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
充 血	0	0	1	1	0	0	3	3	1	0	0	1	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	7	7	0	0	5	5
胸腺炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膿 瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
出 血	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	2	1	0	0	1
リンパ濾胞 小型化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
縦隔洞リンパ節：																
反応性過形成	0	0	26	26	0	0	22	22	0	0	18	18	0	0	17	17
充 血	0	2	5	7	2	1	8	11	1	0	7	8	0	1	10	11
洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
色素大食 細胞集簇	1	1	0	2	3	2	0	5	1	1	0	2	2	1	0	3
大動脈：																
動脈硬化症	0	0	2	2	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	1	1
中膜石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
心 臓：																
心筋変性	4	3	29	36	2	1	27	30	0	3	26	29	1	2	19	22**
間質性リンパ球様 細胞浸潤	0	0	4	4	1	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2	2
慢性動脈炎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	5	5	0	0	4	4	0	0	6	6	0	0	4	4
動脈硬化症	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	1	1	0	0	0	0
壊 死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心内膜炎	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心嚢炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
心室血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
心筋線維化	3	3	0	6	1	1	0	2	1	3	0	4	0	1	0	1
慢性心筋炎	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2
石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
肺：																
気管支周囲リンパ 球様細胞過形成	10	10	43	63	11	8	45	64	10	9	44	63	10	13	36	59
気管支周囲/血 管周囲リンパ球様 細胞浸潤	3	5	43	51	4	2	45	51	1	3	43	47	4	6	38	48
充 血	10	3	31	44	8	4	31	43	6	3	21	30*	10	5	29	44
急性気管支肺炎	0	3	0	3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	3	0	3
慢性肺炎	0	0	27	27	0	0	28	28	0	0	23	23	0	0	20	20
肺胞内大食 細胞集簇	3	10	30	43	1	4	28	33	5	9	23	37	4	11	20	35
気管支拡張症	0	0	14	14	0	0	8	8	0	0	9	9	0	0	6	6*
膿 瘍	0	0	9	9	0	0	5	5	0	0	9	9	0	0	4	4
肺虚脱	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺葉拡張不全症	0	1	8	9	0	0	12	12	0	1	13	14	0	0	6	6
胸膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
慢性胸膜炎	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0
肺胞上皮 過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肺胞内出血	3	1	0	4	1	1	0	2	0	2	0	2	2	2	0	4
動脈石灰沈着	4	9	0	13	7	3	0	10	4	5	0	9	9	5	0	14

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
剖検時吸入血液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
間質性炎症 細胞浸潤	1	0	0	1	1	1	0	2	1	1	0	2	1	1	0	2
肝 臓 :																
門脈周囲/類洞 血管リンパ球様細 胞浸潤	6	5	33	44	2	5	30	37	4	5	33	42	7	8	33	48
肝細胞空胞化	7	9	21	37	5	5	21	31	6	5	29	40	5	3	21	29
小葉中心性 肝細胞肥大	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	8	8*	0	11	12	23**
胆管増生	2	6	19	27	3	1	15	19	4	5	20	29	4	8	17	29
充 血	8	3	32	43	8	4	30	42	7	5	26	38	6	2	24	32*
凝固/肝細胞 壊 死	1	1	4	6	1	0	5	6	2	1	6	9	2	0	3	5
肝細胞変性	0	0	7	7	0	0	11	11	0	0	7	7	0	0	8	8
肝細胞小増殖巣	0	2	0	2	0	4	0	4	0	0	0	0	0	2	0	2
囊 胞	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	1	1
肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	0	1
結節性過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	1	1
癒 着	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1
胆管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性線維化	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胆管線維症	0	3	0	3	1	1	0	2	1	1	0	2	2	2	0	4
被膜線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
黄褐色色素 (クッパー細胞)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
毛細管拡張症	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
液化壊死	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
脾 臓 :																
髄外造血亢進	1	1	43	45	0	1	45	46	0	0	44	44	0	1	36	37
ヘモジデリン 沈着症	4	6	26	36	3	4	27	34	1	4	27	32	3	8	21	32
リンパ球様 細胞過形成	0	1	9	10	0	0	9	9	0	0	7	7	0	0	7	7
充 血	0	0	2	2	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1
血管周囲炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
脂肪組織	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細網内皮細胞 過形成	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
囊 胞	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癒 着	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
被膜線維化	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ濾胞 小型化	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
腎 臓 :																
慢性腎炎	5	13	43	61	8	8	45	61	8	13	44	65	9	19	38	66
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
囊胞性拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質囊胞	0	0	11	11	0	1	13	14	0	0	21	21*	0	0	17	17
腎盂拡張	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	5	5	0	0	7	7
腎盂炎	0	1	1	2	0	0	5	5	0	0	0	0	0	1	1	2
動脈周囲炎	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
石灰残屑	2	1	0	3	0	1	2	3	0	0	2	2	0	0	2	2
石灰沈着	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	2	2	0	1	0	1
硝子滴変性	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
出 血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
腎盂上皮細胞 過形成	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膿 瘍	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	4	0	0	4	2	0	0	2	1	0	0	1	0	2	0	2

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
近位尿管 黄褐色色素 (細胞質内)	2	0	0	2	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	3	1	0	4	3	3	0	6	2	0	0	2	2	0	0	2
蛋白質 尿管管円柱	1	1	0	2	0	2	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
尿管 初ロゼ	2	0	0	2	2	0	0	2	5	0	0	5	3	1	0	4
膀胱:																
膀胱炎	1	0	5	6	0	0	7	7	0	0	5	5	0	0	3	3
拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
リンパ球様細胞浸 潤(固有層)	2	0	0	2	1	0	0	1	0	2	0	2	1	2	0	3
石灰残屑 (管腔)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白質栓	2	1	0	3	1	0	0	1	1	0	0	1	2	2	0	4
腎盂粘膜 上皮過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
微細結石	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃:																
胃 炎	0	0	7	7	1	1	10	12	2	0	13	15	3	1	9	13
動脈周囲炎	0	0	6	6	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	1	1
石灰沈着	0	0	1	1	0	0	3	3	0	1	4	5	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
囊 胞	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
脂肪壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
棘細胞増生	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
粘膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1
出 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
脾 臓 :																
外分泌腺 細胞萎縮	1	4	11	16	2	3	7	12	1	2	2	5**	3	2	4	9
動脈周囲炎	0	0	15	15	0	0	15	15	0	0	18	18	0	0	16	16
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	4	2	0	6	2	2	0	4	3	3	0	6	6	2	0	8
慢性動脈炎	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	0	3
十二指腸 :																
腸 炎	0	0	9	9	0	0	5	5	0	0	6	6	0	0	5	5
動脈周囲炎	0	0	7	7	0	0	4	4	0	0	7	7	0	0	4	4
過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
空 腸 :																
腸 炎	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	6	6	0	0	4	4
動脈周囲炎	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	3	3
憩 室	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
回 腸 :																
腸 炎	0	0	4	4	0	0	2	2	0	0	5	5	0	0	5	5
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	4	4	0	0	0	0
リンパ球様 細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
盲 腸 :																
盲腸炎	0	0	3	3	0	0	6	6	0	0	7	7	0	0	4	4
動脈周囲炎	0	0	6	6	0	0	3	3	0	0	8	8	0	0	2	2
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
線 虫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎 症	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
結 腸 :																
結腸炎	0	0	4	4	0	0	5	5	0	0	8	8	0	0	5	5
動脈周囲炎	0	0	5	5	0	0	3	3	0	0	9	9	0	0	4	4
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
線 虫	0	0	0	0	0	0	2	2	0	2	4	6*	0	0	2	2
腸間膜リンパ節 :																
リンパ球様 細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
反応性過形成	0	0	16	16	0	0	23	23	0	0	19	19	0	0	8	8
充 血	1	0	3	4	1	0	4	5	0	0	4	4	0	1	4	5
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	4	4
血栓症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
洞拡張	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
色素大食細胞 集簇	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
囊胞性拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精 巢 :																
精子形成	0	0	37	37	0	0	43	43	0	0	41	41	0	0	35	35
萎 縮	0	0	22	22	0	0	18	18	0	0	23	23	0	0	15	15
動脈炎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
動脈周囲炎	0	0	11	11	0	0	8	8	0	0	16	16	0	0	7	7
間細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
間質性水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
変 性	2	3	0	5	0	2	0	2	2	5	0	7	3	3	0	6
細菌集落 (血管)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
充 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
精子形成欠如	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p<0.05、 ** : p<0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
精巣上体：																
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
上皮細胞質 空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
精巣上体管内 精子減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1
精子欠如	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2	0	1	0	1
精子肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺：																
急性/化膿性 前立腺炎	3	0	12	15	0	1	20	21	0	2	13	15	4	5	12	21
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
萎 縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
血管周囲リンパ球 様細胞浸潤	1	2	0	3	2	0	0	2	0	1	0	1	1	0	0	1
尿道過形成	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
石灰沈着	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精 囊：																
萎 縮	1	0	6	7	0	0	6	6	0	0	2	2	1	0	4	5
腺炎/精囊炎	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	3	3	0	1	2	3
嚢胞性拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
拡 張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
乳 腺：																
嚢胞状腺腔拡張	0	0	7	7	0	0	10	10	0	0	8	8	0	0	3	3
導管拡張	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2
小葉発育	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
皮 膚：																
皮膚炎	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3	0	0	0	0
萎 縮	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0
類表皮嚢胞	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	3	3
角化亢進	3	1	0	4	1	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
表皮封入体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
膿瘍	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
棘細胞増生	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症性細胞 浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋：																
変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
間質性リンパ球様 細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経：																
軸索変性	0	2	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
骨：																
骨異栄養症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨 髄：																
細胞充実性 骨髓	0	0	43	43	0	0	45	45	0	0	44	44	0	0	36	36
副鼻腔：																
鼻 炎	0	0	43	43	0	0	40	40	0	0	41	41	0	0	33	33
舌 炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出 血	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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2
非腫瘍性病変 (雌)

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
脳：																
萎 縮	0	0	16	16	0	0	16	16	0	0	22	22	0	0	12	12
出 血	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	4	4
髄膜脳炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼：																
間質性角膜炎	0	0	11	11	0	0	6	6	0	0	4	4*	0	0	6	6
眼瞼炎	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
虹彩後癒着	0	0	3	3	0	1	4	5	0	1	6	7	0	0	4	4
レンズ変性	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	1	1
網膜萎縮	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
眼 炎	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球瘻	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
出 血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
網膜変性	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮質白内障	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈絡網膜炎	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ハート腺：																
涙腺炎	0	0	4	4	0	0	7	7	1	0	7	8	0	0	2	2
出 血	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	4	4	0	0	0	0
壊 死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
炎 症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	1	0	0	1	1	1	0	2	0	1	0	1	1	0	0	1
脳下垂体：																
囊 胞	0	0	2	2	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	2	2
充 血	0	0	1	1	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	3	3
過形成	2	2	0	4	1	4	4	9	1	4	3	8	1	2	0	3
膿 瘍	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
甲状腺：																
嚢胞状濾胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	3	3
C細胞過形成	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
充 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
嚢遺残	3	2	0	5	1	2	0	3	3	4	0	7	4	8	0	12
傍濾胞細胞過形成	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
上皮小体：																
過形成	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副 腎：																
充 血	0	0	41	41	0	0	37	37	0	0	41	41	0	0	34	34
皮質細胞空胞化	2	2	31	35	0	4	21	25	0	5	25	30	3	2	24	29
髓質細胞過形成	0	0	5	5	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	0	0
髓外造血亢進	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0
壊 死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
血嚢胞	1	5	0	6	3	8	1	12	1	5	0	6	0	2	1	3
リンパ肉腫浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気 管：																
気管炎	0	0	18	18	0	0	15	15	0	0	15	15	0	0	12	12
リンパ球様細胞浸潤(固有層)	3	8	0	11	2	9	0	11	1	4	0	5	2	1	0	3
腺腔嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
唾液腺：																
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
胸 腺：																
退 縮	0	0	39	39	0	0	36	36	0	0	38	38	0	0	34	34
嚢胞性変性	0	6	0	6	0	6	0	6	0	4	0	4	1	3	0	4
嚢 胞	0	0	11	11	0	0	10	10	0	0	16	16	0	0	11	11
リンパ球様細胞 過形成	0	0	6	6	0	0	0	0*	0	0	4	4	0	0	3	3
充 血	0	0	1	1	2	0	2	4	1	0	1	2	0	0	1	1
萎 縮	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
出 血	4	1	0	5	1	0	0	1	0	1	0	1	3	0	0	3
縦隔洞リンパ節：																
反応性過形成	0	0	20	20	0	0	13	13	0	0	17	17	0	0	15	15
充 血	0	0	8	8	0	1	8	9	0	0	10	10	1	1	4	6
洞拡張	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
色素大食細胞 集簇	5	3	0	8	4	2	0	6	4	3	0	7	1	3	0	4
大動脈：																
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心 臓：																
心筋変性	0	0	22	22	1	0	19	20	0	0	19	19	3	1	8	12*
間質性リンパ球様 細胞浸潤	0	0	4	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
壊 死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性心嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心筋線維化	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	0	1	1	1	0	2
慢性心筋炎	2	0	0	2	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ肉腫浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p<0.05、 ** : p<0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
肺：																
気管支周囲/血管周囲リンパ球様細胞浸潤	11	10	47	68	8	15	39	62*	6	11	46	63	11	13	39	63
充血	8	2	25	35	4	6	22	32	5	1	28	34	7	5	23	35
急性気管支肺炎	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2
慢性肺炎	0	0	27	27	0	0	18	18	0	0	18	18	0	0	11	11*
肺胞内大食細胞集簇	4	5	30	39	2	7	16	25*	3	4	23	30	6	8	20	34
気管支拡張症	0	0	15	15	0	0	7	7	0	0	7	7	0	0	4	4**
膿瘍	0	0	10	10	0	0	7	7	0	0	4	4	0	0	6	6
肺胞拡張不全	0	0	16	16	0	0	5	5**	0	1	6	7*	0	0	5	5**
慢性胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
肺胞上皮過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈石灰沈着	3	5	0	8	3	4	0	7	3	5	0	8	4	3	0	7
血管周囲石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺胞内出血	1	2	0	3	2	2	0	4	0	0	1	1	3	1	0	4
間質性炎症性細胞浸潤	2	1	0	3	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
リンパ肉腫浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：																
門脈周囲/類洞血管リンパ球様細胞浸潤	2	1	29	32	4	4	23	31	3	4	21	28	2	4	23	29
肝細胞空胞化	2	2	31	35	1	6	24	31	5	6	29	40	6	2	26	34
小葉中心性肺細胞肥大	0	0	7	7	0	0	5	5	0	0	8	8	0	10	5	15
胆管増生	3	8	12	23	4	9	14	27	2	5	9	16	2	1	7	10**
充血	1	4	34	39	4	2	18	24**	4	1	22	27*	4	4	17	25*

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
肝細胞壊死	0	1	5	6	0	1	5	6	1	0	3	4	0	1	6	7
肝細胞 小増殖巣	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
囊 胞	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
肝細胞過形成	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
結節性過形成	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
癒 着	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
髄外造血	0	0	4	4	0	2	2	4	1	2	2	5	0	1	1	2
脈管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胆管線維化	1	1	0	2	0	2	0	2	1	1	0	2	0	0	1	1
出 血	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ肉腫浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄褐色色素 沈着	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
脾 臓:																
髄外造血亢進	0	0	47	47	0	2	40	42	1	2	45	48	0	1	40	41
ヘンジゲリン 沈着症	9	10	37	56	7	13	34	54	6	9	38	53	6	10	35	51
リンパ球様細胞過 形成	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	4	4
充 血	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
血管周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
癒 着	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
腎 臓：																
慢性腎炎	1	3	46	50	0	5	37	42	1	1	43	45	1	2	37	40
腎盂腎炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
囊 胞	0	0	4	4	0	0	1	1	0	0	4	4	0	0	1	1
腎盂拡張	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	4	4	0	0	0	0*
腎盂炎	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0	1
石灰残屑	1	3	16	20	1	5	19	25	1	1	18	20	0	1	9	10*
硝子滴変性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
充 血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出 血	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂上皮細胞 過形成	0	0	11	11	0	0	11	11	0	0	9	9	0	0	7	7
石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
塞栓性腎炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
髓外造血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊 死	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
尿細管初ロセ	2	2	0	4	1	3	0	4	3	3	0	6	1	1	0	2
間質性/血管周 用リンパ球様細胞 浸潤	3	6	0	9	4	7	0	11	6	6	0	12	4	8	0	12
水腎症	4	0	0	4	2	2	0	4	2	2	0	4	0	0	0	0
蛋白質 尿細管円柱	0	1	0	1	4	2	0	6	0	2	0	2	0	2	0	2
微小結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
皮質嚢胞	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ肉腫浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄褐色色素 沈着	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2	0	5	0	5*
膀胱：																
膀胱炎	2	0	3	5	0	0	1	1	0	0	3	3	0	1	2	3
拡 張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
リンパ球様細胞浸 潤（固有層）	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	2	1	0	0	1
粘膜過形成	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
微細結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
胃：																
胃 炎	1	0	5	6	0	2	2	4	1	0	11	12	0	5	4	9
動脈周囲炎	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
石灰沈着	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
囊 胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
角化亢進	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
棘細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
粘膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
粘膜下嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
出 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
脾 臓：																
外分泌腺細胞 萎縮	2	0	3	5	0	1	5	6	1	0	2	3	1	2	2	5
動脈周囲炎	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	8	8	0	0	8	8
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈炎	0	1	1	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
血管周囲/間質 性リンパ球様細胞 浸潤	3	2	0	5	1	3	0	4	3	1	0	4	2	0	0	2
外分泌腺 細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
十二指腸：																
腸 炎	0	0	5	5	0	0	2	2	0	0	6	6	0	0	3	3
動脈周囲炎	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	1	1
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空 腸：																
腸 炎	0	0	4	4	0	1	2	3	0	0	6	6	0	0	3	3
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
びらん	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
線維化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05, ** : p < 0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
回 腸 :																
腸 炎	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	6	6	0	0	2	2
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲 腸 :																
盲腸炎	0	0	5	5	0	0	2	2	0	0	5	5	0	0	2	2
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結 腸 :																
結腸炎	0	0	5	5	0	0	3	3	0	0	4	4	0	0	2	2
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線 虫	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	5
腸間膜リンパ節 :																
反応性過形成	0	0	17	17	0	0	14	14	0	0	12	12	0	0	15	15
充 血	1	0	2	3	0	0	0	0	2	1	5	8	0	2	2	4
動脈周囲炎	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
洞拡張	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色素大食細胞 集簇	2	0	0	2	3	1	0	4	0	1	0	1	2	1	0	3
卵 巢 :																
卵胞発育	0	0	47	47	0	0	40	40	0	0	46	46	0	0	39	39
黄 体	0	0	16	16	0	0	21	21	0	0	8	8	0	0	7	7*
嚢胞状卵胞	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	8	8	0	0	3	3
嚢胞状卵巣嚢	0	0	3	3	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	1	1
英膜細胞増生	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
卵巣炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
卵管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
嚢胞状黄体	2	2	0	4	0	1	0	1	4	0	0	4	3	2	0	5

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p<0.05、 ** : p<0.01

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
子宮：																
囊胞状腺腔 拡張	0	0	8	8	0	0	10	10	0	0	10	10	0	0	13	13
内腔拡張	0	0	15	15	0	0	5	5*	0	0	11	11	0	0	7	7
子宮筋膜炎	0	1	5	6	1	2	6	9	0	3	7	10	0	1	3	4
出 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
角化囊胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
化膿性滲出液	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
囊胞状子宮 内膜腺	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	2
子宮頸部：																
子宮頸管炎	0	0	3	3	0	0	4	4	0	0	9	9	0	0	6	6
膣：																
膣 炎	0	0	5	5	0	0	4	4	0	0	13	13*	0	0	4	4
乳 腺：																
囊胞状腺腔 拡張	0	2	41	43	0	0	27	27*	0	0	41	41	0	0	34	34
導管拡張	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	7	7	0	0	0	0*
小葉過形成	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小膿瘍/膿瘍	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
乳腺囊胞	2	1	0	3	3	0	0	3	3	1	0	4	5	3	1	9
線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
炎症性細胞 浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
肉芽腫性 乳腺炎	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
分泌乳房組織	0	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2	0	2

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
皮 膚：																
皮膚炎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	1	1
萎 縮	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
毛嚢欠如	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
角化亢進	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮封入体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
膿 瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
坐骨神経：																
軸索変性	0	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
骨 髄：																
細胞充実性 骨髄	0	0	47	47	0	0	40	40	0	0	46	46	0	0	39	39
副鼻腔：																
鼻 炎	0	0	42	42	0	0	31	31*	0	0	39	39	0	0	34	34
舌 炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
類表皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

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 (雄)

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)																
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
脳 :																
B 神経膠腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
B 星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 神経膠肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳下垂体 :																
B 腺 腫	0	3	13	16	0	3	10	13	1	2	16	19	0	0	11	11
M 腺 癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺 :																
B 濾胞細胞腺腫	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
B C細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
上皮小体 :																
B 腺 腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
副 腎 :																
B 褐色細胞腫	0	0	9	9	0	0	2	2*	0	0	3	3	0	0	2	2*
M 皮質細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝 臓 :																
B 肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
腎 臓 :																
B 尿細管皮質 細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
B 腺 腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
M 脂肪肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
M 腎細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
M 腺 癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
膀 胱：																
B 移行上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
膵 臓：																
B 島細胞腺腫	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	3	3	0	0	1	1
十二指腸：																
B 腺 腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 平滑筋腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精 巢：																
B 間細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1
精 囊：																
M 腺 癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
乳 腺：																
B 腺 腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
皮 膚：																
B 乳頭腫	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
B 角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
M 線維肉腫	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋：																
B 黄紋筋腫	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔：																
M 扁平上皮癌	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)																
検査動物数	12	15	43	70	13	12	45	70	13	13	44	70	14	19	38	71
造血器系：																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
M リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
M 悪性 線維組織球腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 血管肉腫瘍	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 悪性リンパ腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
耳：																
M 扁平上皮癌 (ジンバル腺)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
口：																
B 線維腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織：																
B 線維腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
B 脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

表4
腫瘍性病変（雌）

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
ハート腺：																
B 腺 腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 腺 癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脳下垂体：																
B 腺 腫	0	4	34	38	0	7	25	32	0	5	31	36	2	6	27	35
甲状腺：																
B 濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
B C細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
胸 腺：																
B 胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
副 腎：																
B 褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
M 皮質細胞癌	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈：																
B 悪性 大動脈体腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝 臓：																
M 間細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
腎 臓：																
B 間葉腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
膀 胱：																
B 移行上皮 乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
胃：																
M 線維肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p<0.05、 ** : p<0.01

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
膵 臓：																
B 島細胞腺腫	0	0	5	5	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	3	3
B 腺房細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
卵 巣：																
B 黄体細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 顆粒膜細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
B 莢膜細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
子 宮：																
B ポリープ	0	0	4	4	0	0	2	2	0	0	6	6	0	0	1	1
M 腺 癌	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 平滑筋肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
子宮頸部：																
B ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1
膺：																
B ポリープ	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
乳 腺：																
B 嚢胞腺腫	0	0	4	4	0	0	4	4	0	0	10	10	0	0	6	6
B 腺 腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 乳管内乳頭腫	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	1	1
B 線維腺腫	0	0	21	21	0	2	14	16	0	1	22	23	0	0	19	19
M 腺 癌	0	0	1	1	0	2	1	3	0	1	2	3	1	0	3	4
皮 膚：																
B 乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
B 角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
B 基底細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 扁平上皮癌	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : p < 0.05、 ** : p < 0.01

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

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

投与群 (ppm)	対 照				25				100				250			
	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計	0-12	13-18	19-24	合計
期間 (月)																
検査動物数	12	11	47	70	11	18	41	70	11	13	46	70	14	16	40	70
副鼻腔：																
M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
造血系：																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M リンパ肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
M 悪性 線維組織球腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0
M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
M 細網細胞 肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 未分化肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
M 悪性リンパ腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
耳：																
M 扁平上皮癌 (ジンバル腺)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
皮下組織：																
B 線維腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 脂肪腫	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
足：																
B 骨腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔：																
B 脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃：																
M 線維肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

イヌにおける慢性毒性試験

(資料No. C-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度： 原体（ 純度 ）
供試動物： ビーグル（イヌ）、1群雌雄各5匹、試験開始時；約7ヶ月齢
試験期間： 12ヶ月間投与（投与開始；1986年12月3日～最終解剖；1987年12月4日）
投与方法： 検体をゼラチンカプセルに封入し、それぞれ 0、12.5、60.0及び300.0 mg/kg/
日の用量を12ヶ月にわたって毎日強制経口投与した。
投与量設定根拠；

観察項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間を通して死亡はみられなかった。嘔吐及び軟便/粘液様の便の発生頻度を次表に示す。300.0 mg/kg/日群に試験期間を通じて嘔吐及び軟便/粘液様の便が高い頻度でみられた。

申請者注：第1週に認められた症状は、300.0 mg/kg/日群雄でわずかな軟便（1/5匹）、軽度の飼料様嘔吐（1/5匹）、雌で軽度の泡状嘔吐（1/5匹）のみに限定されており、単回経口投与などにより生じる可能性のある毒性影響は認められなかった。

嘔吐及び軟便/粘液様の便の発生頻度

単位：動物数

症状	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/口)	0	12.5	60.0	300.0	0	12.5	60.0	300.0
飼料様嘔吐 (food-like emesis)	第1~13週	1	0	0	2	1	1	0	0
	第14~26週	0	0	0	0	1	0	0	0
	第27~39週	0	0	0	0	0	0	2	0
	第40~52週	0	1	1	3	3	0	0	2
泡状嘔吐 (frothy emesis)	第1~13週	1	0	1	1	0	0	1	3
	第14~26週	0	0	0	2	2	1	2	3
	第27~39週	0	0	0	1	0	0	1	1
	第40~52週	1	3	1	4	0	1	3	3
軟便 (soft stool)	第1~13週	1	0	0	3	0	0	0	1
	第14~26週	0	0	0	0	0	0	0	0
	第27~39週	3	1	2	0	1	1	1	2
	第40~52週	0	2	2	4	0	1	1	2
粘液様の便 (mucoid stool)	第1~13週	0	0	0	0	1	0	0	0
	第14~26週	0	0	0	0	0	0	0	0
	第27~39週	0	0	0	1	0	0	0	0
	第40~52週	0	0	0	0	0	0	0	0
粘液様の下痢 (mucoid diarrhea)	第1~13週	0	0	0	0	0	0	0	0
	第14~26週	0	0	0	0	1	0	0	0
	第27~39週	0	0	0	0	0	0	0	0
	第40~52週	0	0	0	1	0	0	0	0
下痢 (diarrhea)	第1~13週	0	0	0	0	0	0	0	1
	第14~26週	0	0	0	0	1	0	0	1
	第27~39週	0	0	0	0	1	0	0	0
	第40~52週	0	0	0	0	1	0	0	0

注) 数字は症状を呈した動物数を示す。

体重変化； 投与開始前1回及び投与開始から14週間は週1回、その後は1ヶ月に1回測定した。体重は予備試験と異なり、どの時期においても順調に増加し、対照群との間に有意差はなかった。

飼料摂取量及び食餌効率； 投与開始から14週間は週1回、その後は1ヶ月に1回測定した。試験期間を通した平均摂取量は、雄は全用量群とも6.2~13.4%対照群を上回ったが、雌では14~23.8%減少した。体重1 kg当たりの摂取量は、雄は全用量群とも12.3~26.2%増加していたが、雌は17.8~29.1%減少していた。

身体検査； 試験開始前の期間中及び試験開始後3、6、9ヶ月後及び終了時に、頭部、頸部、胸部、腹部、外性器、皮膚、四肢の詳細な検査を含む一般状態の検査及び心肺音を詳細に調べた。
検体投与に関連する異常は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与開始後3、6、9及び12ヶ月後に全動物の前肢静脈より血液を採取し、次の項目の測定を行った。採血に先立ち、動物は一晩絶食した。プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチンについては血漿を用い、その他については全血を用いた。

白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板、白血球百分比、網赤血球、プロトロンビン時間 (PT)、活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

統計学的に有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
		0	12.5	60.0	300.0	0	12.5	60.0	300.0
白血球 ($\times 10^3/\text{cmm}$)	開始前					10.9			
	3					10.1			
	6					7.9			↑ (119.0)
	9					8.7			
	12					8.9			
赤血球 ($\times 10^6/\text{cmm}$)	開始前					6.46			
	3					6.90			
	6					6.72			↓ (83.3)
	9					6.32			
	12					6.62			
ヘモグロビン (g/dL)	開始前	17.5	↓ (88.6)	↓ (94.9)		17.3			
	3	18.4				19.6			
	6	17.6			⇓ (87.5)	18.2	⇓ (90.1)	⇓ (84.6)	
	9	18.8				18.6			
	12	19.2				19.1			
ヘマトクリット (%)	開始前	48.0				47.7			
	3	46.9				49.9			
	6	50.8			⇓ (88.4)	53.3	⇓ (89.7)		
	9	50.2				48.9			
	12	50.0				50.1			
MCH (pg)	開始前	27.0							
	3	28.1							
	6	27.0							
	9	28.5							
	12	28.5			↓ (96.5)				
白血球 好中球 ($\times 10^3/\text{cmm}$)	開始前					5.7			
	3					5.2			
	6					4.0			↑ (142.5)
	9					5.0			↑ (142.0)
	12					5.8			

Bartlett検定法 ↑↓: $p < 0.05$, ⇓⇓: $p < 0.01$
括弧内の数値は対照群値に対する%

赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び平均赤血球色素量で得られた有意差は、用量相関性がなく、その検査時期においてのみ見られたものであつ

た。また、白血球及び好中球において高用量群にのみ有意差が認められたが、これらもまた、試験期間中の一部の時期に限られていた。よって、これらの有意差は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与開始後3、6、9及び12ヶ月後に全動物の前肢静脈より血液を採取し、その血清について次の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、乳酸脱水素酵素（LDH）、クレアチニンホスフォキナーゼ（CPK）、尿素窒素、クレアチニン、ブドウ糖、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、コレステロール

統計学的に有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/H)	0	12.5	60.0	300.0	0	12.5	60.0	300.0
ナトリウム (mEq/L)	開始前					148			
	3					147			
	6					148		↓ (98.6)	
	9					150		↓ (99.3)	
	12					148			
カリウム (mEq/L)	開始前	4.7							
	3	4.5							
	6	4.5							
	9	4.6							
	12	4.6			↓ (89.1)				
塩素 (mEq/L)	開始前	116							
	3	116							
	6			↑ (103.4)					
	9								
	12								
アルカリ フォスファターゼ (IU/L)	開始前					61			↑ (170.3)
	3					37			
	6					28			↑ (185.7)
	9					30			
	12					30			
GPT (IU/L)	開始前	30							
	3	52			↓ (67.3)				
	6	38							
	9	79							
	12	38							
総蛋白質 (g/dL)	開始前	5.1							
	3	5.7							
	6	5.7							
	9	5.7							
	12	6.3			↓ (92.1)				

Bartlett検定法 ↑↓ : p < 0.05、↑↓↓ : p < 0.01
括弧内の数値は対照群値に対する%

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。

検査項目	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/H)	0	12.5	60.0	300.0	0	12.5	60.0	300.0
アルブミン (g/dL)	開始前	3.3				3.3			
	3	3.5				3.6			
	6	3.5			↓ (94.3)	3.6		↓↓ (88.9)	↓↓ (86.1)
	9	3.3				3.4			
	12	3.6			↓↓ (88.9)	3.5			
プロポリン (g/dL)	開始前					1.7			
	3					2.2			
	6					2.2	↓ (86.4)		
	9					2.6			
	12					2.7			

Bartlett検定法 ↑↓: p < 0.05、↓↓: p < 0.01

括弧内の数値は対照群値に対する%

認められたそれぞれの有意差は、試験期間を通して一貫しておらず、その検査時期において見られたにすぎなかった。また、用量相関性がなく、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

尿検査； 投与開始前、投与開始後3、6、9及び12ヶ月後の採血に先立つ一晩の絶食中に全動物から尿を採取し、次の項目の測定を行った。

色調及び性状、尿量、比重、鏡頭、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩

検体投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査； 試験開始6及び12ヶ月後に全動物に実施した。

検体投与に関連する異常は認められなかった。

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

副腎、脳、眼、心臓、腎臓、肝臓、子宮、脳下垂体、精巣、前立腺、甲状腺/副甲状腺複合

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた臓器は以下の通りであった。

臓器	性別	雄			
	投与量 (mg/kg/日)	0	12.5	60.0	300.0
	平均体重 (kg)	13.4	12.9	11.9	12.5
肝	重量 (g)	277.82	274.81	280.50	308.41
	対体重比	2.13	2.13	2.34	↑2.46

Bartlett検定法 ↑: p < 0.05

300.0mg/kg/日投与群にみられた肝臓の相対重量の有意差は、重量が増加して

いるものの有意差はなく、また体重が対照群に対して低かったことによるものと考えられた。よって検体投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。得られた所見を以下に示す。

臓器	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	12.5	60.0	300.0	0	12.5	60.0	300.0
	供試動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
	正常動物数		3	4	4	4	4	2	3	2
脳	嚢胞	中等度	1							
眼	睫毛重生			1			1	2	2	
肺	白色巣	軽微		1					1	
	結節							2		
リンパ節	咽頭後部	軽微腫脹			1					
	腋窩	軽微腫脹			1					
脳下垂体	嚢胞	軽微	1							
		中等度	1			1				
子宮	結節						1			

表内の数字は所見を有する動物数

上記の所見が得られたが、用量相関性もなく、いずれも軽微なものであったことより、検体投与に関連した異常とは考えられなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全ての動物から下記臓器を摘出して固定し、組織病理学的検査を実施した。

副腎、腹大動脈、胸部大動脈、脳、盲腸、直腸、十二指腸、副睾丸、食道、眼、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、鼻管、腸間膜リンパ節、咽頭後部リンパ節、気管気管支リンパ節、坐骨神経、卵巣、膵臓、副甲状腺、脳下垂体、前立腺、肋骨、下顎唾液腺、半膜様筋肉、皮膚、大脳神経節、腰部神経節、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃腺、気管分岐節、子宮、子宮頸管、膣

検体投与に関連すると思われる異常は認められなかった。腫瘍性病変もどの用量群にも認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における最大無作用量は、雌雄共に300.0 mg/kg/日と結論する。

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料No. O-1)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： CD-1 ICR系マウス、1群雌雄各80匹、開始時6週齢、中間屠殺なし

試験期間： 26ヶ月 (1977年8月19日～1979年10月20日)

投与方法： 検体を、4週目までは、0、2,000、6,000、10,000 ppmの濃度で、5週目からは、0、6,000、10,000、16,000 ppmの濃度で飼料に混入し、113週間にわたって自由に摂取させた。検体を混入した飼料は、1週間毎に調製した。投与量設定のため、28日間混餌投与試験 (資料No. SA-4) を参考とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を投与開始から75週目までは平日は1日2回、週末は1日1回、以後、平日は1日3回、週末は1日 2～3回観察した。

雌雄ともに認められた一般状態の変化として、16,000 ppm投与群では全般的に瘦小が、60週以降は腹部膨満が見られた。腹部膨満は70週以降、全ての投与群の雄で共通してみられた。また16,000 ppm投与群雌においては、行動活発な動物数が対照群に比べ有意に多かった。16,000 ppm投与群雌は、一般に粗毛で主として眼周囲に脱毛が見られた。

死亡率の3ヶ月ごとの解析では、16,000 ppm投与群雌においては、84週目以降、雌においては、84及び96週目に有意に高い値を示した。

112週目の各群の生存動物数は以下の通りであった。

[生存動物数]

投与群 (ppm)			0	6,000	10,000	16,000
雄	週	112	35/80	32/80	27/80	12/80**
雌	週	112	30/80	42/80	34/80	19/80

2×2のYatesの補正付きカイ二乗検定 ** : $p \leq 0.01$

体重変化； 投与開始から8週目までは、週1回、以後は4週間に1回全ての生存動物の体重を測定した。

全検体投与群においてその平均体重は試験期間を通じて対照群より有意に低かった。これは、投与開始後20週目にみられた体重増加抑制に起因するものであり、キャプタン投与に関連するものと考えられた。

12、72、112週目における各群雌雄の平均体重は以下の通りであった。

[群別平均体重] : 単位g

性	投与群 (ppm) 週	0	6,000	10,000	16,000
		雄	12	41.05	37.99**
	72	44.01	42.28*	40.30**	33.79**
	112	40.89	42.00	38.39	31.75**
雌	12	31.31	29.32**	28.17**	25.45**
	72	36.46	33.74**	32.03**	29.35**
	112	34.90	33.74	32.00	27.45**

Dunnettの多重比較法 * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

摂餌量 ; 投与開始から5週目までは週1回、以降は4週に1回、全ての生存動物の摂餌量を測定した。

全検体投与群において、マウス当りの平均摂餌量は、雄では1週目から64ないし80週目まで、雌では1週目から84ないし104週目まで対照群に比べ有意に減少した。この変化は用量相関的であり、平均体重の減少に概ね反映していた。マウスの体重当りの平均摂餌量は、雄では全検体投与群で第1週及び第5週に一時的に低下した。

検体摂取量 ; 試験全期間を通しての検体摂取量の平均値は以下の通りであった。

[検体摂取量]

群	投与群 (ppm)	雄	雌
II	6,000	599 mg/kg/日	634 mg/kg/日
III	10,000	1,030 mg/kg/日	1,080 mg/kg/日
IV	16,000	1,890 mg/kg/日	1,880 mg/kg/日

血液学的検査 ; 投与開始から56週目及び試験終了時に乱数表を用いて選抜した各群雌雄8匹ずつのマウスの尾静脈より、0.1 mLの血液を採取し、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度及び白血球百分比を測定した。

なお、試験終了時の採血において、56週目で採血した動物が死亡し、各群雌雄8匹から採血できない場合は乱数表を使って、同じ群の他動物を選抜し、同様に採血を行った。

統計学的有意差の認められた検査項目は以下の通りであった。

検査項目	性 群	雄				雌			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
	投与量 (ppm)	0	6,000	10,000	16,000	0	6,000	10,000	16,000
赤血球数 ($\times 10^6 \text{ mm}^3$)	56	8.38							
	113	8.68		↓(72.0)					
ヘモグロビン (g/100mL)	56	14.5							
	113	13.8		↓(75.6)					
ヘマトクリット (%)	56	39.1							
	113	40.5		↓(82.1)					
赤血球容積 (μ^3)	56	47.0		↑(106)	↑(107)	46.4		↑(107)	↑(110)
	113	46.6				47.4			
血色素濃度 (%)	56	37.4		↓(95.0)					
	113	33.8							

Dunnettの多重比較法 ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑..: $p \leq 0.01$

表中の括弧内の数字は対照群に対する百分率を表す。但し、I群の数字は測定値を示す。

10,000及び16,000 ppm投与群雌雄において、56週目の平均赤血球容積の有意な増加が認められたが、これは正常値の範囲内であると考えられた。他の有意差も検体投与によるものとは思われなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物、切迫屠殺動物を対象として検査を行った。

全群で肥厚あるいは腫瘍を伴う十二指腸病変が認められたが、16,000 ppm投与群雄においては、他の群に比べ、十二指腸腫瘍がより早く生じ、より多くの動物に多発性十二指腸腫瘍が認められた。十二指腸の肉眼的病変の大きさ、形、色、悪性度に関しては、投与用量、死亡時期との相関性は明白ではなかった。その他臓器で認められた変化は、通常の老齢マウスで見られる加齢性、炎症性あるいは変性によるものであった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査と同様に全試験動物を対象として、大動脈、副腎、骨・骨髄、脳、耳、食道、眼、ハーダー腺、胆嚢、生殖腺、心、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腎、肝、肺、リンパ節（縦隔洞・腸間膜）、乳腺、鼻甲介、坐骨神経、睪、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、胸腺、気管、甲状腺、膀胱、子宮、肉眼的異常組織（腫瘍及び腫瘍と思われるもの）について検査を実施した。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は以下の通りであった。

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。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
検査動物数		80	80	79	80	80	80	80	80
腫瘍数	良 性	49	56	38	34*	34	49*	33	30
	悪 性	32	39	37	53*	45	55*	64*	49
腫瘍総数		81	95	75	87	79	104*	97	79
腫瘍動物数		53	51	45	54	46	64**	56	57

2×2 Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

6,000 ppm投与群雌においては、良性腫瘍、悪性腫瘍、腫瘍総数の発生頻度が有意に高く、10,000 ppm投与群雌においても悪性腫瘍の発生頻度が有意に高かった。16,000 ppm投与群雄では悪性腫瘍の発生頻度は有意に高く、また良性腫瘍の発生頻度は有意に低かった。

臓器別に認められた主な腫瘍性病変及びそれらに関連する非腫瘍性病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
群		I	II	III	IV	I	II	III	IV
投与量 (ppm)		0	6,000	10,000	16,000	0	6,000	10,000	16,000
胃	検査動物数	78	80	78	76	78	79	80	78
	粘膜過形成	10	29**	25**	17	6	21**	16*	11
	乳頭腫	1	5	2	0	1	1	0	0
	腺 腫	1	0	0	0	0	1	0	0
	腺 癌	0	0	0	2	0	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	検査動物数	74	73	72	75	72	78	76	76
	粘膜過形成	3	39***	36***	24***	6	33***	37***	34***
	粘膜下組織腺過形成	0	1	3	1	0	2	1	2
	腺 腫	1	11**	7	11**	2	10*	8	12*
	腺 癌	1	10***	14***	30***	0	17***	14***	20***
	未分化肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	75	69	69	71	71	77	76	72
	粘膜過形成	2	6	8	2	1	4	9*	5
	腺 腫	0	1	3	1	2	0	1	1
	腺 癌	1	1	6	1	1	1	3	1
回腸	検査動物数	75	70	70	71	71	75	77	72
	粘膜過形成	0	0	0	0	0	1	1	1
	腺 癌	0	0	0	1	0	1	0	0

2×2 Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$, *** : $p \leq 0.001$

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

性 別		雄				雌			
群		I	II	III	IV	I	II	III	IV
投与量 (ppm)		0	6,000	10,000	16,000	0	6,000	10,000	16,000
盲腸	検査動物数	75	74	73	73	74	76	79	72
	粘膜過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺 癌	0	2	0	1	0	0	0	1
	平滑筋肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	75	74	72	73	74	76	79	72
	粘膜過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
	腺 腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺 癌	0	0	0	0	0	1	0	1
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
肝	検査動物数	80	80	78	80	80	80	79	79
	肝炎/壊死	16	14	9	0***	22	21	15	7**
	血管ミトト`症	6	11	12	7	15	11	6	5*
	結節性過形成	12	24*	12	5	2	2	0	0
	肝細胞腺腫	17	12	12	3**	2	2	0	1
	血管腫	2	2	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	1
肺	検査動物数	80	80	77	78	79	80	79	80
	間質性肺炎	10	17	16	7	16	19	9	6*
	乳頭状腺腫	15	20	4*	10	11	21	14	11
	腺癌	15	15	7	1***	7	8	8	6
縦隔洞リンパ	検査動物数	64	67	57	47	58	61	61	55
	リンパ`肉腫	4	1	3	4	7	5	8	5
	骨髄芽球 増殖性疾患	1	0	0	1	2	3	0	0
腸間膜リンパ	検査動物数	67	61	52	54	62	64	69	60
	リンパ`肉腫	4	1	3	5	7	5	8	5
	骨髄芽球 増殖性疾患	1	0	0	1	2	3	1	0
胸 腺	検査動物数	41	58	53	16	30	57	54	26
	リンパ`肉腫	0	0	1	1	0	3	2	4

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$ 、*** : $p \leq 0.001$

十二指腸では、原発性腫瘍として腺癌及び腺腫が認められ、腫瘍発生頻度は全投与群において有意に高かった。

また、十二指腸の粘膜過形成も全群においてみられ、その発生頻度は全検体投与群で有意に高かった。

胃では、粘膜過形成が認められ、6,000及び10,000 ppm投与群雌雄においてその発生頻度は有意に高かったが、雌雄ともに投与用量と負の相関性を示した。

肝では、肝細胞腺腫が全群の雌雄においてみられたが、雌での発生頻度は雄と比べてかなり低かった。雄の発生頻度には、投与用量と負の相関性がみられた。

肺では、腺癌、乳頭状腺腫がみられ、雌雄ともに腫瘍発生頻度には負の用量相関性が認められ、16,000 ppm投与群雄における腺癌の発生頻度と10,000 ppm投与群雌における乳頭状腺腫の発生頻度には有意な減少が認められた。

十二指腸の腫瘍の発生頻度と肝、肺の腫瘍の発生頻度との間に関連性は認められなかった。

本試験で認められた主な自然発生腫瘍としては雄群でみられた肝細胞腺腫の他にリンパ肉腫及び骨髄芽球増殖性疾患（有意差なし）があった。

非腫瘍性病変としては、種々の感染症、変性病変、炎症性病変がみられたが、検体投与により発病が抑制される傾向が認められた。すなわち、検体投与群雄では、唾液腺炎、動脈炎、腺炎、腎盂炎、副鼻腔炎、肝炎及び皮膚炎の発生頻度が対照群に比べ有意に減少し、また、検体投与群雌においては間質性肺炎、卵巣、甲状腺、唾液腺、心、肝、腎、十二指腸、空腸及び回腸のアミロイド沈着症が有意に減じた。

なお、非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の一覧をそれぞれ表1及び表2、3に示す。

申請者註

表1
非腫瘍性病変

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
鼻介骨：								
アミト ^レ 沈着症	31	29	28	18	13	24	19	8
鼻 炎	14	17	27	9	13	28	16	7
副鼻腔：								
粘膜過形成	6	10	10	0	4	9	19	0
副鼻腔炎	12	5	2	2	4	3	2	3
耳（中/内）：								
真球腫	0	0	0	1	0	0	0	0
中耳炎	3	0	0	1	0	1	0	1
外耳炎	1	0	0	0	0	0	0	0
耳垢腺炎	1	0	0	0	1	0	0	0
骨 髄：								
組織球増殖症	0	0	1	0	0	0	0	0
形成不全症	0	0	0	1	0	0	0	0
骨性過形成	1	0	0	0	0	0	1	0
骨異栄養症	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髓炎	1	0	1	0	0	0	0	0
歯周封入嚢腫	3	0	0	0	0	0	0	0
大動脈：								
動脈炎	8	0	0	0	3	2	0	0
脊 髄：								
軸索異栄養症	0	5	20	1	6	7	3	3
真球腫	0	1	0	0	1	0	0	0
出 血	1	0	0	0	1	0	0	0
脈管内血栓症	1	0	0	0	0	0	0	0
骨膜増殖症	0	0	0	1	0	0	0	0
脳：								
軸索異栄養症	2	4	0	0	0	0	0	0
変性脳疾患	1	1	0	0	0	0	1	0
出 血	1	0	0	0	1	0	0	0
脳膜炎	0	1	1	0	0	0	0	0
髄膜脳症	0	0	0	0	0	1	0	0
鉄 斑	7	3	12	4	4	7	13	6
海線状態	21	15	26	21	22	35	17	16

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
脳下垂体：									
充血	0	0	0	0	0	1	0	0	0
嚢胞性変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副 腎：									
充血	0	0	0	0	0	0	1	7	
皮質萎縮	2	0	0	0	0	0	0	0	
皮質細胞過形成	0	2	0	0	0	1	0	0	
皮質髄質アミイド沈着症	9	13	14	11	21	11	4	8	
髄外造血	0	0	0	0	1	0	1	3	
出血	0	0	0	0	1	1	1	3	
リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	
髄質細胞過形成	2	1	0	2	0	0	0	0	
精 巢：									
動脈硬化症	1	2	1	0	-	-	-	-	
間質性アミイド沈着症	2	0	0	0	-	-	-	-	
間質性細胞過形成	10	16	5	4	-	-	-	-	
精巣炎	1	0	0	0	-	-	-	-	
反応性肉芽腫	1	0	1	0	-	-	-	-	
精巣変性	24	22	23	17	-	-	-	-	
卵 巢：									
アミイド沈着症	-	-	-	-	15	9	5	3	
体出血	-	-	-	-	1	4	1	4	
卵胞嚢腫	-	-	-	-	24	23	25	21	
血嚢胞	-	-	-	-	18	7	10	6	
出血	-	-	-	-	2	0	0	0	
卵巣炎	-	-	-	-	5	4	1	1	
骨性化成	-	-	-	-	0	1	0	0	
毛細管拡張症	-	-	-	-	1	1	1	0	
眼：									
虹彩石灰沈着	11	9	0	2	2	2	1	0	
角膜炎	5	0	1	0	1	0	1	0	
レンズ変性	2	1	0	1	3	0	2	3	
網膜萎縮	4	2	6	3	5	3	4	2	
球後膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	1	
葡萄膜炎	2	0	0	0	2	1	0	0	
角膜異栄養症	0	0	0	0	0	0	1	0	

2×2 Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
視神経：								
視神経炎	0	0	0	0	0	0	0	1
ハタゲ腺：								
腺炎	19	6	4	5	28	22	19	9
嚢胞性管拡張症	0	0	5	1	1	2	1	0
過形成	5	1	0	1	1	2	3	3
気管：								
出血	1	0	0	0	0	0	0	1
気管炎/粘液腺炎	0	0	0	0	0	1	1	2
脈管炎	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺：								
間質性マクロイド沈着症	8	7	7	1	20	10	3	0
濾胞内結晶	0	0	0	1	0	0	0	1
甲状腺炎	2	0	0	0	5	3	2	1
食道：								
食道炎	1	0	4	0	0	2	1	0
出血	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓：								
動脈炎	1	0	0	0	2	0	0	0
心内膜炎	1	0	0	2	1	0	0	3
心内膜炎/血栓症	8	5	8	4	1	2	0	1
心外膜炎/心膜炎	4	1	1	0	2	1	1	1
出血	0	0	0	0	1	0	0	0
間質性マクロイド沈着症	7	9	10	3	18	10	6	4
心筋変性	6	2	5	3	0	3	1	4
心筋炎	0	0	0	1	0	1	0	0

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
肺 :									
肺胞内大食細胞増殖	1	1	0	1	2	1	1	0	
マクロファージ沈着症	0	2	0	1	0	1	0	1	
肺胞内拡張不全症	0	1	2	5	1	4	2	1	
気管支肺炎	1	3	1	0	0	3	1	1	
充血	9	12	11	8	3	3	4	8	
浮腫	0	0	0	1	3	1	0	0	
出血	2	1	1	1	4	4	1	0	
間質性肺炎	10	17	16	7	16	19	9	6*	
類白血病性反応	5	3	3	5	2	3	3	1	
気管支周囲 リンパ球様細胞過形成	4	2	0	0	7	3	5	2	
胸膜炎	0	0	1	0	0	0	1	0	
肺動脈血栓症	2	1	0	0	1	0	1	2	
唾液腺 :									
萎縮	0	0	1	0	1	0	0	0	
管扁平上皮化生	0	0	0	1	0	0	0	0	
嚢胞性管拡張症	0	0	0	0	1	0	0	0	
間質性マクロファージ沈着症	7	3	3	2	17	8	2	3	
唾液腺炎	25	11	7	5	17	9	10	5	
胃 :									
嚢胞性拡張症	3	0	0	2	3	0	0	2	
出血	0	0	0	0	1	0	0	0	
粘膜過形成	10	29**	25**	17	6	21**	16*	11	
粘膜下マクロファージ沈着症	2	0	2	0	6	6	2	0	
潰瘍/胃炎	5	10	5	1	1	7	7	2	
膵臓 :									
外分泌腺細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	
外分泌腺細胞空胞化	3	9	2	3	2	8	5	1	
マクロファージ沈着症	1	0	0	0	2	0	0	0	
間質性膵臓炎	4	1	1	1	6	2	4	2	
酵素原不足	1	0	0	0	0	0	0	0	

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
十二指腸:								
孢子虫症	0	0	2	0	0	7	10	0
腸炎	2	1	2	3	7	4	4	2
リンパ球様細胞過形成	0	2	0	1	2	3	0	0
粘膜過形成	3	39***	36***	24***	6	33***	37***	34***
粘膜下マクロファージ沈着症	8	12	16	5	22	12	7	4
粘膜下浮腫	0	1	0	0	0	0	0	1
粘膜下腺過形成	0	1	3	1	0	2	1	2
空腸:								
孢子虫症	0	11	23	0	0	24	34	0
充血/出血	1	0	0	0	1	0	0	1
腸炎	2	4	1	0	1	2	2	1
腸重積症	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球様細胞過形成	0	1	1	1	2	0	3	2
粘膜過形成	2	6	8	2	1	4	9*	5
粘膜下マクロファージ沈着症	13	4	4	10	23	9	1	5
粘膜下浮腫	0	0	2	0	0	0	0	1
回腸:								
孢子虫症	0	8	6	0	0	18	5	0
充血/出血	1	0	0	0	0	0	0	1
腸炎	2	2	1	0	2	4	1	1
腸重積症	1	1	0	0	0	0	0	0
リンパ腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球様細胞過形成	0	0	0	1	2	0	1	2
粘膜過形成	0	0	0	0	0	1	1	1
粘膜下マクロファージ沈着症	18	16	17	14	28	14	9	7
粘膜下浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸:								
出血	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ管拡張症	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ球様細胞過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
粘膜過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
線虫	25	10	10	13	9	17	10	17
粘膜下マクロファージ沈着症	1	0	0	0	0	0	0	0
粘膜下浮腫	1	0	1	1	2	0	0	4
盲腸炎	2	3	2	1	0	0	2	4

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
結腸:								
結腸炎	0	1	2	0	2	3	2	0
リンパ球様細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
粘膜過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
線虫	7	0	2	7	10	0	2	7
粘膜下アミイド沈着症	1	0	0	0	0	0	0	0
粘膜下浮腫	1	0	3	2	0	0	0	2
肝臓:								
胆嚢過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
小葉中心性肥大	7	4	12	8	0	0	3	4
充血	3	1	0	3	1	0	0	4
髓外造血	6	6	2	5	16	14	5	5
線維症	0	1	1	1	0	0	0	0
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞空胞化	0	0	0	0	1	0	0	1
肝炎/壊死	16	14	9	0***	22	21	15	7**
肝細胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
硝子滴肝臓病	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪症	0	0	0	0	0	1	0	0
結節性過形成	12	24*	12	5	2	2	0	0
毛細管拡張症	0	1	1	1	0	1	0	1
血栓症	0	1	0	0	0	0	0	0
血管アミイド沈着症	6	11	12	7	15	11	6	5*
胆嚢:								
胆嚢炎	4	0	3	0	0	1	2	2
嚢胞過形成	0	0	2	0	0	0	1	0
脾臓:								
アミイド沈着症	1	3	4	0	6	3	1	3
充血	2	0	1	1	0	0	0	1
髓外造血	21	13	11	7	10	18	13	6
血腫	1	0	1	0	0	0	0	0
ヘンジテリン沈着症	18	28	23	7	34	30	35	27
リンパ球様細胞萎縮	2	4	8	10	0	3	5	5
リンパ網状過形成	7	4	4	4	16	6	5	13
脾臓炎	0	0	0	0	0	1	1	0

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
腎 臓 :								
急性尿細管壊死	9	7	11	16	5	4	12	10
充血/出血	1	0	0	1	1	1	0	0
髓外造血	1	0	0	0	1	0	0	0
糸球体マクロド沈着症	13	16	19	11	26	12	7	6
糸球体腎炎	5	3	2	0	0	6	2	0
糸球体硬化症	3	2	3	3	2	1	2	3
硝子滴変性	0	0	0	0	0	2	2	0
水腎症	2	0	0	0	2	0	0	0
間質性リンパ球様細胞浸潤	19	4	4	7	13	13	8	6
腎石灰症	0	2	3	2	1	3	1	0
腎硬化症	8	2	3	0	6	5	0	0
乳頭壊死	1	0	1	0	1	2	2	0
蛋白円柱	2	0	0	2	1	1	0	3
腎盂炎	10	1	2	2	7	8	5	1
腎盂腎炎	4	2	0	1	1	1	1	0
停滞嚢腫	2	3	2	1	0	1	1	0
尿細管過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
尿細管色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
膀 胱 :								
膀胱炎	7	3	0	3	0	2	0	0
出血	1	0	0	3	1	0	0	0
粘膜過形成	4	2	1	4	0	1	0	0
粘膜下浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
粘膜下リンパ球様細胞浸潤	8	4	4	0	17	21	6	6
移行上皮細胞変性	1	0	0	0	0	0	0	0
前立腺 :								
前立腺炎	10	3	2	4	-	-	-	-
精巣上体 :								
嚢胞性精管拡張症	2	2	0	0	-	-	-	-
精巣上体炎	8	5	4	2	-	-	-	-
間質性マクロド沈着症	1	0	0	1	-	-	-	-
精細管石灰沈着/変性	1	2	2	1	-	-	-	-

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
精 囊 :								
萎 縮	0	0	0	1	-	-	-	-
精囊炎	6	2	0	1	-	-	-	-
子宮頸部 :								
子宮頸管炎	-	-	-	-	5	1	2	1
粘膜過形成	-	-	-	-	0	0	1	4
子 宮 :								
アミロイド沈着症	-	-	-	-	8	2	5	1
腺筋炎	-	-	-	-	0	0	1	0
動脈硬化症	-	-	-	-	1	0	1	0
嚢胞性内膜過形成	-	-	-	-	40	33	24	16
内膜嚢腫	-	-	-	-	6	3	5	10
出 血	-	-	-	-	0	4	1	0
子宮水腫	-	-	-	-	1	0	1	1
炎症性ポリーフ	-	-	-	-	1	1	1	0
子宮筋層炎	-	-	-	-	1	0	2	0
平滑筋過形成	-	-	-	-	0	0	1	0
骨格筋								
変性筋病	0	0	1	0	1	1	2	3
筋 炎	1	1	1	0	3	2	2	0
末梢神経 :								
変性神経病	0	0	0	0	0	0	1	0
皮 膚 :								
棘細胞症	2	0	2	0	0	0	2	1
付属器萎縮	0	0	0	1	0	1	0	2
結 石	0	1	0	0	0	0	0	0
アミロイド沈着症	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚炎	17	9	7	5	3	4	4	2
類皮嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
浮 腫	0	0	0	0	1	0	0	0
表皮封入嚢胞	1	0	0	0	0	1	0	0
角化症	0	0	0	2	2	0	1	3

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	6,000	10,000	16,000	対照	6,000	10,000	16,000
乳 腺 :								
嚢胞性管拡張症	1	0	0	0	0	1	0	0
過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
肥 大	0	0	0	0	1	0	0	0
胸 腺 :								
リンパ球様細胞過形成	2	0	1	0	8	7	2	1
胸腺炎	0	2	0	0	0	0	0	0
縦隔洞リンパ節 :								
リンパ腺炎	1	0	0	0	0	1	2	0
リンパ球様細胞萎縮	1	0	0	2	0	0	0	0
リンパ球様細胞過形成	2	2	1	0	3	2	1	0
洞出血	0	0	0	0	0	1	0	1
腸間膜リンパ節 :								
アミイド沈着症	1	0	1	0	0	1	1	0
髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ腺炎	3	0	2	1	2	2	0	0
リンパ球様細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	1	0
リンパ球様細胞過形成	5	1	2	2	9	4	5	1
洞出血	0	3	3	0	2	2	1	1
毛細管拡張症	1	1	0	0	0	0	0	0
尾 :								
表皮封入嚢胞	1	0	2	0	0	0	0	0

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

表2
腫瘍性病変 (雄)

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
食 道:																
M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺:																
B 腺腫	0	0	15	15	0	1	19	20	0	0	4	4	1	1	8	10
M 腺癌	1	0	14	15	0	1	14	15	0	1	6	7	0	0	1	1***
胃:																
B 乳頭腫	0	0	1	1	0	0	5	5	0	0	2	2	0	0	0	0
B 腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
十二指腸:																
B 腺腫	0	0	1	1	0	1	10	11*	0	1	6	7	0	1	10	11*
M 腺癌	0	0	1	1	0	1	9	10***	0	0	14	14***	0	6	24	30***
M 未分化肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空 腸:																
B 腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	1	1
M 腺癌	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	5	6	0	0	1	1
回 腸:																
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
盲 腸:																
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1
M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
結 腸:																
B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
腎 臓:																
B 尿細管腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	3	3
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1
M 悪性リンパ腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$

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

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
脾 臓:																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 血管肉腫	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
M 骨髓芽球 増殖疾患	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝 臓:																
B 肝細胞腺腫	0	0	17	17	0	0	12	12	0	0	12	12	0	0	3	3**
B 血管腫	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
胸 腺:																
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
心 臓:																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
甲状腺:																
B 腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
パルチ腺:																
B 腺腫	0	0	4	4	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	4	4
骨 髄:																
M 骨髓芽球 増殖疾患	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
M 骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
脳下垂体:																
B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
骨格筋:																
M 未分化肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮 膚:																
B 血管腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 基底扁平 上皮腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M 線維肉腫	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, ***: $p \leq 0.001$

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

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
尾：																
M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節：																
M 悪性リンパ腫	0	1	3	4	0	0	1	1	2	1	0	3	0	2	3	5
骨髄芽球 M 増殖疾患	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
縦隔リンパ節：																
M 悪性リンパ腫	1	1	2	4	0	0	1	1	2	1	0	3	0	1	3	4
骨髄芽球 M 増殖疾患	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
精 巣：																
B 間細胞腺腫	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
B 血管腫	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣上体：																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 *：p ≤ 0.05、**：p ≤ 0.01、***：p ≤ 0.001

表3
腫瘍性病変 (雌)

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
肺 :																
B 腺腫	0	0	11	11	0	1	20	21	0	2	12	14	0	1	10	11
M 腺癌	0	0	7	7	1	0	7	8	0	0	8	8	0	1	5	6
胃 :																
B 乳頭腫	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
十二指腸 :																
B 腺腫	0	0	2	2	0	1	9	10*	0	0	8	8	0	0	12	12*
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	17	17***	0	2	12	14***	0	1	19	20***
空 腸 :																
B 腺腫	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
M 腺癌	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	1	1
回 腸 :																
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
盲 腸 :																
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
結 腸 :																
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾 臓 :																
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
M 血管肉腫	0	0	4	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
M 骨髓芽球 増殖疾患	0	2	2	4	0	0	0	0	0	1	6	7	0	0	0	0
M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 * : p ≤ 0.05、** : p ≤ 0.01、*** : p ≤ 0.001

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

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
肝 臓：																
B 肝細胞腺腫	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1
M 血管肉腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胸 腺：																
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	1	0	2	3	1	1	0	2	2	2	0	4
ハート腺：																
B 腺腫	0	1	4	5	0	0	3	3	0	0	2	2	0	1	1	2
骨 髄：																
M 骨髄芽球 増殖疾患	0	1	1	2	0	1	1	2	0	2	2	4	0	1	3	4
M 骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3	3	0	0	0	0
脳下垂体：																
B 腺腫	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵 臓：																
B 導管腺腫	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 島細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副 腎：																
B 褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1
唾液腺：																
B 腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脊 髄：																
M 神経線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
膀 胱：																
M 移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 *：p ≤ 0.05、**：p ≤ 0.01、***：p ≤ 0.001

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

投与群 (ppm)	対 照				6,000				10,000				16,000			
	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計	0-12	12-18	18-24	合計
皮 膚：																
M 線維肉腫	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 基底扁平 上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
尾：																
B 骨軟骨腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節：																
M 悪性リンパ腫	2	3	2	7	0	2	3	5	2	2	4	8	1	4	0	5
M 骨髄芽球 増殖疾患	0	0	2	2	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	0	0
縦隔リンパ節：																
M 悪性リンパ腫	2	3	2	7	0	2	3	5	2	2	4	8	1	4	0	5
M 骨髄芽球 増殖疾患	0	0	2	2	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
乳 腺：																
M 腺癌	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
卵 巣：																
B 顆粒膜細胞腫	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 嚢胞腫	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B 黄体腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
子 宮：																
B 平滑筋腫	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	0	0
B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0
M 平滑筋肉腫	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
M 血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
頸 管：																
B 線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

2×2Yatesの補正付きカイ二乗検定 *：p ≤ 0.05、**：p ≤ 0.01、***：p ≤ 0.001

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

[資料No. O-2 (A)]

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1983年

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： CD-1 ICR系マウス、1群雌雄各100匹、開始時6週齢、中間屠殺なし

試験期間： 22ヶ月 (1980年10月8日～1982年8月2日)

投与方法： 検体を、0、100、400、800、6,000 ppmの濃度で飼料に混入し、22ヶ月にわたって自由に摂取させた。検体を混入した飼料は1週間毎に調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を1日3回観察した。なお、試験17ヶ月目より1日6回観察した。

6,000 ppm投与群雌雄で試験開始1ヶ月目頃から検体投与によると思われる脱毛が主として眼周囲に観察された。この症状は試験終了時までみられた。

その他、流涙過多、赤色眼分泌物、赤色または粘液様鼻汁、軟便、肛門生殖器部位の黄染、耳の発赤、痂皮及び肥厚などの諸症状が観察されたが、これらは実験用マウスによくみられる徴候であり、その発生頻度も群間でほぼ同様であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。試験終了時の各群の死亡率は、以下の通りであった。

[試験終了時における死亡率]

投与群 (ppm)	0		100		400		800		6,000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
群当り動物数	100	100	99*	100	100	100	100	100	100	100
死亡率 (%)	75	72	81	69	80	65	76	62	93	73

*：1動物逃亡

体重変化； 投与開始から8週目までは、週1回、以降は2週間に1回測定した。1週目に、各検体投与群の雄で、対照群と比べて平均体重の低下が認められた。また、6,000 ppm投与群雌雄では、試験の全期間と通じて対照群と比べ平均体重の低下が観察された。これらは検体投与に関連したものと考えられた。

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

[群別平均体重：単位g]

投与群 (ppm)		0	100	400	800	6,000	
雄	週	12	33.7	34.0	33.5	33.6	31.8**
		52	37.7	38.2	38.1	38.6	36.4
		94	39.6	38.1	38.7	39.5	38.9
雌	週	12	30.0	30.3	30.5	29.6	26.7**
		52	34.0	30.0	32.7*	32.5**	31.6**
		94	36.0	34.9	35.9	36.7	34.0

Dunnettの多重比較法 * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

摂餌量； 投与開始から8週目までは週1回、以後は2週間に1回測定した。
雄群ではいずれの検体投与群においても対照群と比較して摂餌量の増加傾向がみられた。特に、6,000 ppm投与群雄で、最初の3ヶ月間に顕著であった。
雌群において著しい変化は認められなかった。

検体摂取量；試験全期間を通しての検体摂取量の平均値は以下の通りであった。

[検体摂取量]

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
100	15.1	17.7
400	60.9	70.4
800	122.8	141.9
6,000	924.8	1,042.7

肉眼的病理検査；試験途中で死亡した動物、衰弱のため切迫屠殺した動物、試験終了時に屠殺した全動物を対象として検査を行った。

800及び6,000 ppm投与群雌において、小腸の病変（腫瘍、結節、隆起部）の発生頻度が増加した。

その他の病変の発生は散発的で、その発生頻度及び分布が対照群と検体投与群との間でほぼ同等であったので、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡顕した。十二指腸については、当初、途中死亡の最初の40匹までは、対照（0ppm）群と6000ppm投与群の十二指腸を複数の切片を鏡顕することとし、十二指腸、十二指腸（0）、十二指腸（1）、十二指腸（2）、十二指腸（3）、十二指腸（4）、十二指腸（5）と区別したが、試験途中で、プロトコールの修正で、2切片のみ鏡顕した。

6,000 ppm投与群雌雄の小腸で、粘膜の過形成、ポリープ、腺腫、及び腫瘍等の非腫瘍性病変又は腫瘍性病変の発生頻度が次表の通り増加した。これらは、

検体投与に関連すると思われた。

性 別		雄					雌				
用量群 (mg/kg/日)		0	100	400	800	6000	0	100	400	800	6000
胃	検査動物数	97	95	98	92	97	97	96	99	96	97
	腺腫・ポリープ	0	2	0	1	2	0	0	1	1	2
	癌 腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	検査動物数	84	79	90	89	85	85	83	89	82	93
	過形成	1	1	0	0	4	1	2	0	3	8
	腺腫・ポリープ	0	3	0	0	3	0	0	1	1	3
	癌 腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
空・回腸	検査動物数	81	78	77	74	79	85	81	78	83	87
	過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
	腺腫・ポリープ	0	1	1	0	0	0	1	2	2	2
	癌 腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
盲・結腸	検査動物数	75	87	87	77	72	85	85	85	84	87
	腺腫・ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	癌 腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

その他の臓器において認められた悪性腫瘍病変としては、肺での肺胞原発性癌、腸管膜リンパ節、脾臓等での悪性リンパ腫、肝臓での肝細胞癌等があり、良性腫瘍病変としては、胃での腺腫・ポリープ、肝臓での肝細胞腺腫等があった。また、非腫瘍性病変としては、腎臓での慢性間質性腎炎と、子宮での内膜嚢胞状過形成が多く認められた。しかし、これら小腸以外の臓器で認められた悪性、良性腫瘍病変並びに非腫瘍性病変は、その分布状況及び発生頻度が対照群と検体投与群とで同様であり、検体投与による影響とは考えられなかった。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は下表の通りであった。

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。

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	100	400	800	6,000	0	100	400	800	6,000
検査動物数		100	99*	100	100	100	100	100	100	100	100
腫瘍数	良 性	2	10	5	5	8	4	3	10	7	15
	悪 性	39	21	16	39	18	46	48	95	23	53
腫瘍総数		41	31	21	44	26	50	51	105	30	68
担腫瘍動物数	良 性	2	9	5	5	8	4	3	9	6	14
	悪 性	20	16	13	19	11	16	17	20	15	19
担腫瘍動物総数		22	25	17	22	18	18	19	29	21	32

*：1動物逃亡

表中の数値は個体別データを照合して得た数値。報告書中の分類とは異なる。

なお、非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の一覧をそれぞれ表1及び2に示す。

申請者註

表1
非腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800
食道 (検査数) :	(98)	(96)	(98)	(99)	(91)	(95)	(96)	(92)	(99)	(100)
急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺 :	(60)	(55)	(51)	(59)	(50)	(36)	(41)	(45)	(54)	(49)
充血	10	8	5	10	16*	2	5	7	6	4
肉芽腫/肉芽腫性炎症	1	0	0	1	1	2	0	1	0	1
慢性胸膜炎	5	4	4	2	0*	2	0	1	0	3
気管支周囲/血管周囲リンパ球様細胞浸潤	1	2	2	1	0	3	3	4	4	0
慢性間質性肺炎	6	6	8	6	4	4	3	4	7	3
急性化膿性炎症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
急性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
出血	0	2	0	1	0	0	1	1	1	1
急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
拡張不全症	0	0	1	4	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節 :	(49)	(28)	(28)	(37)	(35)	(29)	(28)	(41)	(37)	(40)
マクロファージ沈着	4	5	3	7	7	0	4	2	3	4
急性炎症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
膿瘍	1	0	0	0	2	0	0	1	1	1
リンパ球様細胞過形成	3	2	0	3	4	3	1	1	2	1
出血	2	2	0	2	2	1	4	1	1	0
水腫	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
充血	1	0	0	2	0	0	1	0	1	0
洞様構造拡張/囊腫	3	0	1	0	1	0	1	1	0	0
細網内皮過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
急性炎症	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

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。

性別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
胃：	(97)	(95)	(98)	(92)	(97)	(97)	(96)	(99)	(96)	(97)
腺胃；粘膜腺腔拡張	10	1**	0**	0**	4	5	0*	2	1	2
びらん	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0
腺胃；粘膜マロイド沈着	5	3	1	1	4	2	0	0	0	2
腺胃；上皮細胞空腔化	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
前胃； 粘膜下白血球リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
粘膜/粘膜下； リンパ球様細胞浸潤	2	2	0	0	1	2	0	3	4	2
腺胃； 粘膜異常性石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
前胃；角化亢進	2	2	0	0	3	1	0	1	0	1
腺胃；粘膜石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺胃； 幽門部急性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
前胃；粘膜下水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腺胃；急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
前胃；嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
前胃；棘細胞増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
急性腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
十二指腸：	(84)	(79)	(90)	(89)	(85)	(85)	(83)	(89)	(82)	(93)
粘膜マロイド沈着	39	42	51	51	36	44	43	40	38	50
粘膜下リンパ球様細胞浸潤	5	4	3	1	4	3	2	1	5	4
粘膜上皮過形成	1	0	0	0	2	0	2	0	3	7**
絨毛萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
十二指腸(0)：	(83)	(79)	(80)	(79)	(77)	(79)	(78)	(85)	(79)	(90)
粘膜マロイド沈着	37	36	46	37	27	31	30	29	29	32
亜急性炎症	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0
粘膜腺腔拡張/嚢腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1
慢性炎症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜下リンパ球様細胞浸潤	1	2	1	2	3	5	3	1	3	1

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

十二指腸については、当初、途中死亡の最初の40匹までは、対照(0ppm)群と6000ppm投与群の十二指腸を複数の切片を鏡顕することとし、十二指腸、十二指腸(0)、十二指腸(1)、十二指腸(2)、十二指腸(3)、十二指腸(4)、十二指腸(5)と区別したが、試験途中で、プロトコールの修正で、2切片のみ鏡顕した。

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。

性 別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
十二指腸 (1) :	(13)	(0)	(0)	(0)	(18)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
粘膜マクロファグ沈着	7	0	0	0	6	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
十二指腸 (2) :	(13)	(0)	(0)	(0)	(17)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
粘膜マクロファグ沈着	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
十二指腸 (3) :	(13)	(0)	(0)	(0)	(18)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
粘膜マクロファグ沈着	6	0	0	0	3	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
粘膜リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
充血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸 (4) :	(13)	(0)	(0)	(0)	(17)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
粘膜マクロファグ沈着	5	0	0	0	7	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
粘膜リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
充血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸 (5) :	(13)	(0)	(0)	(0)	(16)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
粘膜マクロファグ沈着	5	0	0	0	7	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
粘膜リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空 腸 :	(76)	(75)	(74)	(70)	(67)	(83)	(75)	(74)	(81)	(80)
粘膜マクロファグ沈着	44	60**	59**	43	36	45	53*	34	47	44
亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜リンパ球様細胞浸潤	2	8*	0	1	2	0	4*	2	4	2
充血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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。

性 別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
回 腸 :	(81)	(78)	(77)	(74)	(79)	(85)	(81)	(78)	(83)	(87)
粘膜マクロファージ沈着	73	75	74	69	73	74	76	74	74	85**
充 血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘膜下リンパ球様細胞浸潤	4	10	8	7	3	4	5	12*	8	9
亜急性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
急性化膿性炎症/穿孔	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性炎症/壊死	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
粘膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
漿膜慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
盲 腸 :	(73)	(70)	(70)	(63)	(60)	(76)	(69)	(71)	(77)	(68)
粘膜下水腫	11	3*	1**	0**	17*	0	0	1	0	3
粘膜/粘膜下マクロファージ沈着	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0
粘膜/粘膜下リンパ球様細胞浸潤	5	1	2	1	5	6	4	7	8	1
大食細胞緑色素	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
充 血	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0
粘膜/粘膜下壊死/急性炎症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
急性炎症	4	0	0	0	4	1	0	0	1	2
亜急性炎症	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
びらん	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜下多房性嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
結 腸 :	(75)	(87)	(87)	(77)	(72)	(85)	(85)	(85)	(84)	(87)
粘膜/粘膜下リンパ球様細胞浸潤	9	9	10	13	8	12	9	9	12	5
便 秘	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘膜下水腫	1	0	0	0	6	0	0	0	0	2
粘膜下白血球リンパ球浸潤	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
亜急性炎症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
充 血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
急性炎症	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

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。

性 別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
直 腸：	(81)	(83)	(86)	(80)	(77)	(85)	(81)	(89)	(86)	(88)
粘膜マクロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍/びらん	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
粘膜下水腫	3	0	0	0	5	0	0	0	0	1
亜急性炎症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	6*	1	0	0	0	0
粘膜/粘膜下リンパ球様細胞集簇	5	11	4	5	3	10	5	14	9	8
充 血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
急性炎症	2	0	0	0	3	0	1	0	0	2
A-G獣皮：	(22)	(33)	(33)	(34)	(36)	(25)	(26)	(29)	(21)	(23)
皮下水腫	4	1	0*	1	12	0	0	0	0	0
皮下急性炎症	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0
急性炎症	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
耳	(8)	(10)	(8)	(17)	(7)	(8)	(9)	(2)	(8)	(33)
棘細胞症/角化亢進	1	2	0	0	3	1	2	0	1	2
潰瘍/慢性炎症	1	0	1	6	4	2	3	0	3	0
充 血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
急性炎症/壊死	3	3	1	4	0	3	1	1	2	5
軟骨様過形成/石灰化	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
腎 臓：	(15)	(18)	(17)	(13)	(5)	(18)	(16)	(17)	(14)	(11)
糸球体マクロイド沈着	15	18	16	9	5	18	14	14	14	10
皮質；リンパ球様細胞蓄積	11	14	9	5	3	7	5	5	6	6
皮質尿細管；拡張/囊腫	4	7	6	0	2	5	2	2	0	0
慢性間質性腎炎	7	8	13	8	3	9	7	9	10	4
水腎症	2	0	1	0	0	0	1	0	1	1
急性化膿性腎炎	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0
腎上多房性囊腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
囊；慢性炎症/癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膿 瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋：	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)
皮下；間質性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋質腫脹/変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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。

性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800
脾 臓:	(10)	(6)	(10)	(14)	(7)	(20)	(14)	(23)	(16)	(16)
造 血	5	3	7	9	4	12	8	14	13	5
充 血	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ球様細胞過形成	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
被膜：慢性炎症/線維症	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1
マクロファージ沈着	0	1	2	5	1	0	4*	2	3	0
膿 瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
細網内皮細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨性異形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝 臓:	(14)	(9)	(13)	(16)	(9)	(8)	(8)	(7)	(11)	(9)
胆嚢嚢腫	0	3	2	0	1	1	1	0	1	1
肉芽腫/肉芽腫性炎症	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0
リンパ球様細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞壊死	2	4	0	1	4	2	1	2	1	2
マクロファージ沈着	2	3	3	4	0	0	1	1	5	0
膿 瘍	0	0	2	0	1	1	0	0	1	0
急性炎症	0	1	1	2	0	2	0	0	1	0
肝細胞空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
充 血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
慢性腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮 膚:	(37)	(39)	(42)	(44)	(28)	(33)	(29)	(25)	(27)	(38)
背部；潰瘍/並急性炎症	3	0	1	0	0	4	0	0	0	0*
背部；角化症	1	0	0	2	0	1	0	0	0	1
背部；表皮嚢腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部；毛嚢萎縮/空胞変性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸部； 皮下水腫/並急性炎症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹部；毛嚢萎縮	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹部；水腫	2	5	12**	6	3	1	0	3	2	1
頸部； 化膿性急性皮膚炎	0	0	1	2	0	3	1	2	2	0
背部；慢性活動性炎症	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0
マクロファージ沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
急性炎症	2	4	4	2	1	11	5	5	6	1*
表面；壊死残層	1	4	5	2	2	9	1*	3	7	1*

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : 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。

性 別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
皮下血腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂腺母斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膿 瘍	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
表皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
急性潰瘍性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
棘細胞増生	0	0	1	3	0	0	0	0	1	0
慢性反応性炎症	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
皮下嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
尾 :	(6)	(7)	(11)	(11)	(7)	(20)	(6)	(14)	(9)	(11)
潰瘍/角化症/充血	2	1	2	5	0	1	2	1	0	3
壊 死	0	0	0	3	1	0	0	0	1	0
急性炎症	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0
胸 腺 :	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)	(4)	(2)	(1)	(3)
造 血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球様細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
陰 茎 :	(0)	(1)	(3)	(1)	(2)	-	-	-	-	-
潰瘍/慢性炎症	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
充 血	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
急性炎症	0	1	2	0	0	-	-	-	-	-
眼 :	(2)	(4)	(3)	(5)	(3)	(6)	(5)	(5)	(4)	(2)
網膜萎縮	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
レンズ線維変性	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
角膜；慢性角膜炎	0	1	1	2	2	0	0	1	2	0
急性全眼炎	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
角膜；急性角膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
眼球癆	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
急性虹彩毛様体炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
前眼房；出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心 臓 :	(3)	(11)	(8)	(8)	(4)	(2)	(3)	(2)	(2)	(0)
心筋層；壊死	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心房血栓症	2	11	7	3	4	1	2	1	1	0
慢性心筋炎/線維症	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
急性心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
慢性心膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
化膿性心膜炎	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
急性心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
動脈；血栓症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

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。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
鼻:	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
急性化膿性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣:	-	-	-	-	-	(20)	(26)	(22)	(27)	(18)	
卵巣嚢胞	-	-	-	-	-	10	11	6	9	8	
アミロイド沈着	-	-	-	-	-	9	12	5	9	4	
卵巣嚢腫	-	-	-	-	-	4	6	8	8	2	
血嚢胞	-	-	-	-	-	0	2	3	4	1	
急性炎症	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1	
子宮:	-	-	-	-	-	(46)	(49)	(51)	(54)	(42)	
内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	40	46	48	52	40	
アミロイド沈着	-	-	-	-	-	1	0	0	2	0	
血管中膜肥大	-	-	-	-	-	0	3	2	1	0	
頸部扁平上皮過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
包皮腺:	(2)	(4)	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
管; 扁平上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
拡張/嚢腫	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
慢性反応性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣:	(2)	(2)	(2)	(4)	(2)	-	-	-	-	-	
胚上皮; 萎縮	2	2	1	4	2	-	-	-	-	-	
アミロイド沈着	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
間質性細胞過形成	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
精巣上体:	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	-	-	-	-	-	
乏精液症	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
無精液症	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
貯精嚢:	(2)	(4)	(1)	(2)	(0)	-	-	-	-	-	
萎縮	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
慢性炎症	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
膀胱:	(2)	(4)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	(4)	(4)	(0)	
粘膜下リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腸間膜:	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(1)	
急性炎症	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
脂肪壊死	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

表2
腫瘍性病変

性 別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
投与量 (ppm)	(60)	(55)	(51)	(59)	(50)	(36)	(41)	(45)	(54)	(49)
肺： (検査数)										
M 肺胞癌	7	12	9	10	5	4	6	5	9	2
胃：	(97)	(95)	(98)	(92)	(97)	(97)	(96)	(99)	(96)	(97)
B 腺腫 (ボリーブ様・嚢胞状)	0	2	0	1	2	0	0	1	1	2
M 腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸：	(84)	(79)	(90)	(89)	(85)	(85)	(83)	(89)	(82)	(93)
B ボリーブ	0	3	0	0	3	0	0	1	1	3
M 腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
空 腸：	(76)	(75)	(74)	(70)	(67)	(83)	(75)	(74)	(81)	(80)
B ボリーブ	0	1	1	0	0	0	1	2	1	2
回 腸：	(81)	(78)	(77)	(74)	(79)	(85)	(81)	(78)	(83)	(87)
B ボリーブ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
M 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
盲 腸：	(73)	(70)	(70)	(63)	(60)	(76)	(69)	(71)	(77)	(68)
M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
結 腸：	(75)	(87)	(87)	(77)	(72)	(85)	(85)	(85)	(84)	(87)
B ボリーブ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
M 腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脾 臓：	(10)	(6)	(10)	(14)	(7)	(20)	(14)	(23)	(16)	(16)
M 悪性リンパ腫	4	2	1	1	1	4	2	9	1	8
M 組織球性肉腫	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
肝 臓：	(14)	(9)	(13)	(16)	(9)	(8)	(8)	(7)	(11)	(9)
B 肝細胞腺腫	2	2	2	2	2	0	0	0	1	1
M 肝細胞癌	7	1	1*	3	3	0	1	1	0	2
M 血管肉腫	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
M 組織球性肉腫	0	0	0	2	1	1	0	0	1	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

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

性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800
皮 膚：	(37)	(39)	(42)	(44)	(28)	(33)	(29)	(25)	(27)	(38)
M 線維肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M 悪性リンパ腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B 線維腫 (骨化性)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B 乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
M 組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
胸 腺：	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)	(4)	(2)	(1)	(3)
B 胸腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	1	4	1	0	3
卵 巣：	-	-	-	-	-	(20)	(26)	(22)	(27)	(18)
B 血管腫	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
B 腺腫 (乳頭状・嚢胞状)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
B 顆粒膜細胞腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
B 黄体腫	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
M 血管肉腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
子 宮：	-	-	-	-	-	(46)	(49)	(51)	(54)	(42)
B 内膜ポリープ (線維血管性)	-	-	-	-	-	1	0	1	1	2
B 血管腫	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
M 内膜腺癌	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
M 内膜肉腫	-	-	-	-	-	2	3	0	1	0
M 平滑筋肉腫	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
M 血管肉腫	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
乳 腺：	-	-	-	-	-	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
M 腺癌	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
M 血管肉腫	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
脳下垂体：	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
B 前葉腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腺 臓：	(0)	(3)	(6)	(2)	(0)	(0)	(3)	(3)	(7)	(2)
B 島細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

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

性別	雄					雌				
	対照	100	400	800	6,000	対照	100	400	800	6,000
甲状腺：	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
B 腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M 濾胞状癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ハタゲ腺：	(0)	(0)	(2)	(2)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)
B 腺腫	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0
頸部リンパ節：	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	(4)	(2)	(6)	(2)	(1)
M 悪性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節：	(49)	(28)	(28)	(37)	(35)	(29)	(28)	(41)	(37)	(40)
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
気管支周囲リンパ節：	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(2)	(0)	(1)
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下顎リンパ節：	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
M 悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脊椎周囲組織：	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
四肢：	(0)	(5)	(5)	(4)	(0)	(1)	(6)	(7)	(7)	(0)
B 扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0

統計学的解析は申請者が実施した。

Fisher's-exact test (片側) * : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

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

[資料No. O-2 (B)]

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

ラットにおける生涯期間の発がん性試験

[資料No. O-3 (A)]

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1983年 (CTL/P/3555)

検体の純度： 原体 (純度)

試験動物： Cpb:WU; (Wistar由来) 系ラット (投与開始時約4.5週齢)、
平均体重；35～50 g (到着時)、1群雌雄各50匹

投与期間： 130週間

試験期間： 1980年5月21日～1982年11月23日

投与方法： 検体を 0、125、500あるいは2,000 ppmの濃度で含有する飼料を、130週間にわたり摂食させた。検体は飼料に直接添加した。飼料は2～3週間に1回調製した。検体を0.2、0.4、0.8及び1.2%濃度に調製した混餌試料を用いた4週間混餌投与試験の結果を参考にした。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、肉眼的に明白あるいは触診可能な腫瘍の有無について毎週検査した。投与18ヶ月目からは毎日2回 (週末及び休日は1回) 観察した。

いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。全群で、投与18ヶ月後に加齢に伴う種々の症状がみられた。また、可視性及び触診可能な腫瘍の発生がみられ、その発生頻度及び総数は雄より雌で多かった。全投与群雄では対照群と比較して、可視腫瘍を持つ動物の総数及び腫瘍のみられた死亡動物総数の増加がみられた。しかしながら、これらの変化には用量相関性がみられず、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

投与終了時の死亡率は、0、125、500及び2,000 ppm投与群雄で各々 54、48、60及び62%、雌で各々 52、52、44及び60%であった。

体 重； 投与開始日、投与開始から最初の12週間は毎週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。

2,000 ppm投与群雌雄で、投与期間を通じて軽度（約10%）の体重減少がみられた。

飼料摂取量及び飼料効率；投与1～12、23～24、35～36、47～48、59～60、71～72、83～84、95～96、107～108、119～120及び129～130週目に各ケージの1週間当たりの飼料摂取量を測定した。

2,000 ppm投与群雌雄で、全投与群の値が対照群と同様になった投与期間最後の半年間までに、飼料摂取量の軽度の減少がみられた。また、同群雌雄で、投与1週目に飼料効率の軽度の減少がみられた。

飼料分析； 投与期間中に、11バッチの飼料から各飼料を10 gずつ採取し、検体の含有濃度を測定した。検体の飼料中の含有量は設定用量に近似していた。更に各群の被験飼料の各バッチから5サンプルを分析し、均一性の確認を行ったが、いずれも許容範囲内であった。

調製した飼料の安定性を5週間にわたって測定した。5週間を超えた飼料では、キャプタンの消失が著しかった。本試験では、3週間以上保存した飼料を用いることはなかったため、動物が摂取した飼料に含まれる実際の濃度は、125、500及び2,000 ppm投与群でそれぞれ設定用量の約20、5及び2.5%低下していると計算された。

検体摂取量；各投与群の一日当たりの検体摂取量は、125、500及び2,000 ppm投与群雌雄で各々、5、24及び98 mg/kgであった（検体の安定性を考慮してこれに従って数値を補正した）。

血液学的検査；投与13、27、53、79及び105週目に全群雌雄を対象として尾静脈より血液を採取し、ヘモグロビン（Hb）量、赤血球沈層容積（PCV）、赤血球数、平均赤血球容積（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）、総白血球数及びプロトロンビン時間（PT）を測定した。さらに、2,000 ppm及び対照群の全動物の血液について白血球百分比（好酸球、好中球、リンパ球、単球及び好塩基球）を検査した。

対照群と比較して、統計学的に有意差のみられた検査項目を表1に示した。

表1：血液学的検査成績

雌雄	用量 (ppm)	125					500					2,000				
	検査時期 (週)	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105
雄	赤血球数												↓95			
	PT									↓97						
	好酸球				↓33										↑33	
雌	MCHC	↑102														
	PCV															↓94
	好中球数	↓69				↑71						↑54				
	リンパ球数					↑120						↑109				

Mann-Whitney U-test (両側)、↑↓: p < 0.05, ↑↓↓: p < 0.02、↑↓: p < 0.002

数値は対照群に対する変動率%を示す。

PT: プロトロンビン時間、MCHC: 平均赤血球ヘモグロビン濃度、PCV: 赤血球沈降容積

2,000 ppm投与群雄で27週目に赤血球数の軽度の減少がみられた。また、同群雌で105週目にPCVの軽度の減少がみられ、13週目に好中球百分率の軽度の減少及びリンパ球百分率の軽度の増加がみられた。しかしながら、これらの変化はいずれも一過性あるいは軽度の変化であり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

眼科学的検査；投与27、52、77及び104週目に対照群及び2,000 ppm投与群雌雄を対象として眼科学的検査を行った。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する影響はみられなかった。

2,000 ppm投与群雌で、投与52週目に水晶体空胞化の発生頻度の増加がみられ、投与104週目に白内障の発生頻度の増加がみられたが、これらは本試験の供試動物に通常みられる変化であり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

臓器重量；最終屠殺動物を対象として下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣、卵巣、腎、脳、脾、心及び肝の重量を測定し、臓器重量対体重比を算出した。2,000 ppm投与群雄で肝の相対重量の軽度の増加がみられた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物（切迫屠殺動物を含む）及び最終屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

2,000 ppm投与群雄で、対照群と比較して腎の顆粒状変化の発生頻度の増加がみられた。この変化は鏡検では確認されなかった。

病理組織学的検査；以下に示す器官及び組織を採取して保存した。

大動脈、副腎腋窩リンパ節、脳（脳幹、大脳及び小脳）、盲腸、子宮頸部、

凝固腺、結腸、精巣上体、涙腺、眼球、心、腎、肝（少なくとも2葉）、肺（幹気管支を含む全葉）、乳腺、腸管膜リンパ節、末梢神経、食道、卵巣、睪、耳下腺、下垂体、包皮腺、前立腺、精囊、骨格筋、皮膚、小腸（3部位）、脊髄（少なくとも2部位）、脾、胸骨（骨髄を含む）、胃（腺胃部及び無腺胃部）、舌下腺、下顎腺、精巣、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

腫瘍が疑われる結節、組織塊及び他の病変について、適切な場合には隣接する組織と共に保存した。これらの組織について病理組織標本を作製して鏡検した。

対照群及び2,000 ppm投与群雌雄では、全動物の器官及び組織について、過形成、前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の有無について検査した。更にこれらの群の雌雄各20匹の全器官について、非腫瘍性病変の有無について検査した。125及び500 ppm投与群雌雄では、肝、脾、下垂体、甲状腺、副腎及び腫瘍が疑われた肉眼的病変部のみについて検査した。

非腫瘍性病変；主な非腫瘍性病変を表2に示した。

2,000 ppm投与群雌で対照群と比較して肺の褐色色素の蓄積の発生頻度の増加がみられた。また、2,000 ppm投与群雌で肝細胞の空胞化及び睪の動脈周囲炎及び脂肪萎縮の発生頻度の減少がみられた。しかしながら、これらの差は非常に小さく、本試験に供したラットの背景データの範囲内であり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表2：非腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	125	500	2,000	0	125	500	2,000
肝	肝細胞空胞化	6*/19	5/49	8/50	1/20	7/20	10/49	11/50	5/20
肺	褐色色素蓄積	0/20	・	・	0/19	0/19	・	・	5*/20
睪	動脈周囲炎	2/20	・	・	2/20	5*/19	・	・	0/18
	脂肪萎縮	1/20	・	・	2/20	6*/19	・	・	0/18

数値は当該所見が得られた個体数/検査個体数を示す。

Fisherの直接法 * : $p < 0.05$

・ : 検査せず。

過形成及び前腫瘍性病変；みられた病変の発生頻度に投与群及び対照群で統計学的に有意な差はみられなかった。みられた種々の変化はいずれも本試験に供したラットで通常みられるものであり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

腫瘍性病変；本試験で最も頻繁にみられた腫瘍は、雌でみられた乳腺の繊維腺腫及び雌雄でみられた下垂体の腺腫であった。

2,000 ppm投与群の少数の動物でのみ子宮肉腫がみられ、500 ppm投与群雄のみ

で小腸の平滑筋肉腫がみられた。これらの腫瘍は、本試験に供したラットでは通常みられない型の腫瘍であった。しかしながら、いずれの型の腫瘍の発生頻度にも、投与群と対照群との間に統計学的に有意な差はみられず、用量と腫瘍の発生頻度との間にも相関性はみられなかったため、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。各群における良性及び悪性腫瘍数を表3に示し、各群の臓器別の腫瘍発生状況を表4に示した。

表3：良性及び悪性腫瘍数

性 別	雄				雌				
	0	125	500	2,000	0	125	500	2,000	
投与量 (ppm)	0	125	500	2,000	0	125	500	2,000	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
担腫瘍動物 (%)	32 (64)	28 (56)	34 (68)	28 (56)	42 (84)	43 (86)	40 (80)	47 (94)	
担単腫瘍動物数 (%)	19 (38)	17 (34)	24 (48)	16 (32)	19 (38)	20 (40)	20 (40)	24 (48)	
担複腫瘍動物数 (%)	13 (26)	11 (22)	10 (20)	12 (24)	23 (46)	23 (46)	20 (40)	23 (46)	
腫瘍数	良性 (%)	38 (54)	27 (42)	34 (48)	36 (48)	58 (70)	58 (74)	55 (66)	51 (72)
	悪性 (%)	13 (24)	14 (28)	14 (28)	12 (24)	17 (34)	21 (40)	15 (28)	25 (38)
	総数	51	41	48	48	75	79	70	76
転移腫瘍数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (4)	
担良性腫瘍動物数	27	21	24	24	35	37	33	36	
担悪性腫瘍動物数	12	14	14	12	17	20	14	19	

括弧内の数字は該当する腫瘍を持つ動物の割合 (%) を示す。

結 論： キャプタンのラットにおける最高130週間の混餌投与による発癌性試験では、キャプタンの2,000 ppm投与群雌雄で飼料摂取量の減少及び体重増加量の軽度の減少がみられた。また、2,000 ppm投与群雄で、肝の相対重量の軽度の増加がみられた。

従って、本試験におけるキャプタンの最大無作用量は雌雄共に500 ppm (雌雄共に24 mg/kg/日) であると考えられる。また、本試験の結果から2,000 ppmの用量をラットに生涯期間にわたり混餌投与しても発癌性を示す証拠は得られないことが示された。

臓器別腫瘍発生状況

表4：腫瘍性病変

臓器	腫瘍		投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	125	500	2,000	0	125	500	2,000
副腎	褐色細胞腫	B	6/50	6/50	14/49	5/49	0/49	0/47	0/50	0/49
	褐色細胞腫	M	5/50	2/50	0/49	1/49	0/49	0/47	0/50	1/49
	皮質腺癌	M	0/50	1/50	1/49	0/49	0/49	0/47	0/50	0/49
	複合(2種)褐色細胞腫	B	0/50	0/50	1/49	1/49	0/49	0/47	0/50	0/49
	皮質腺腫	B	0/50	0/50	1/49	2/49	0/49	0/47	0/50	0/49
	両側性褐色細胞腫	M	0/50	1/50	0/49	0/49	0/49	0/47	0/50	0/49
脳	神経膠腫	M	1/48			0/50	0/49		1	0/50
	顆粒性筋芽細胞腫	M	0/48			1/50	1/49			0/50
小腸	平滑筋肉腫	M	0/50		3	0/50	0/46			0/48
	線維肉腫	M	0/50			0/50	0/46		1	1/48
心	心内膜病	B	3/49			1/50	1/49	1		1/50
	心内膜病	M	0/49			0/50	0/49			1/50
腎	脂肪性腫瘍	B	2/49	2		0/50	0/48			0/49
	腎芽腫	M	0/49			2/50	0/48			0/49
	脂肪性腫瘍	M	0/49	1		0/50	0/48			0/49
肝	胆管腫(嚢胞性)	B	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	2/49
	胆管腫(単純性)	B	0/49	1/49	0/50	1/50	0/50	0/49	0/50	0/49
	腫瘍性結節	B	1/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/49
乳腺	線維腺腫	B	0/48			0/48	19/49	16	13	13/48
	腺癌	M	0/48	1		0/48	4/49	5	3	2/48
	複合(2種)線維腺腫	B	0/48			0/48	4/49	4	2	3/48
	複合(3種)線維腺腫	B	0/48			0/48	5/49	3	2	1/48
	腺腫	B	0/48		1	0/48	0/49	1	1	0/48
	管状乳頭癌	M	0/48			0/48	2/49			0/48
	複合(2種)腺癌	M	0/48			0/48	0/49	1		1/48
	線維腫	B	0/48			0/48	1/49		1	0/48
	転移性腺癌	M	0/48			0/48	0/49			1/48
	悪性病巣を伴う線維腺腫	M	0/48			0/48	0/49	1		0/48
腸管膜リンパ節	繊維性組織球腫	M	0/50			1/50	0/43			0/48
	血管肉腫	M	0/50			1/50	0/43			0/48
卵巣	大顆粒卵胞膜細胞腫	B	・	・	・	・	0/47		1	1/48
	小顆粒卵胞膜細胞腫	B	・	・	・	・	0/47		1	0/48
睪	島細胞腺腫	B	1/50	2		4/50	0/48			0/48
	外分泌腺腫	B	1/50			1/50	0/48			0/48
	未分化腺癌	M	0/50			0/50	0/48		1	0/48
	島細胞癌	M	0/50			1/50	0/48			0/48

統計学的解析には、Fisherの直接法を用いた。

数値は該当所見が得られた動物数/検査動物数を示す。

検査動物数が腫瘍表に記載されていない場合は得られた腫瘍数のみを記載した。

空欄：検査を実施していないことを示す。

・：該当組織なし。

注：肝、脾、下垂体、甲状腺、副腎及び腫瘍が疑われた肉眼的病変部のみは125及び500ppm投与群で検査した。

M：悪性、B：良性

臓器	腫瘍		投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	125	500	2,000	0	125	500	2,000
包皮腺/ 陰核腺	扁平上皮癌	M	0/49	1		2/48	1/45	1	2	2/44
下垂体	出血性腫瘍	B	3/46	7/45	3/49	10/50	15/48	16/49	15/49	14/46
	固形腫瘍	B	1/46	3/45	2/49	1/50	1/48	3/49	2/49	1/46
	大出血性腫瘍	B	0/46	0/45	0/49	0/50	0/48	1/49	0/49	0/46
	転移性出血性腫瘍	M	0/46	0/45	0/49	0/50	0/48	1/49	0/49	0/46
	複合(2種)固形腫瘍	B	1/46	0/45	0/49	0/50	0/48	0/49	0/49	1/46
皮膚/ 皮下織	線維腫	B	4/50	1	4	1/50	1/48	2		0/49
	線維性組織球腫	M	0/50		2	1/50	0/48	1		0/49
	線維肉腫	M	1/50	2		0/50	0/48	1		0/49
	脂肪腫	B	0/50	1		1/50	0/48			0/49
	未分化肉腫	M	0/50		1	0/50	0/48			0/49
	皮脂腺扁平上皮癌	M	0/50	1		0/50	0/48			0/49
	浸潤性線維肉腫	M	0/50	1		0/50	0/48			0/49
	癌腫	M	0/50	1		0/50	0/48			0/49
	基底細胞癌	M	1/50			0/50	0/48			0/49
	組織球肉腫	M	0/50			0/50	0/48	1		0/49
	扁平上皮癌	M	1/50			0/50	0/48			0/49
	皮脂腺腺腫	B	1/50			0/50	0/48			0/49
	神経節神経腫	B	0/50			0/50	0/48		1	0/49
	無形成線維肉腫	M	0/50			0/50	1/48			0/49
	シンパー腺	扁平上皮癌	M		1	1				
鼻腔	扁平上皮癌	M			1					
	腺癌	M						1		
縦隔 リンパ節	リンパ腫	M			1					
造血器系	リンパ肉腫	M				1		1	1	2
	白血病	M	1			1				
	骨髄性白血病	M			1					
腹腔	脂肪腫	B	1			1				
	平滑筋肉腫	M			1					
甲状腺	濾胞状腺腫(両側性)	B	0/46	1/47	0/48	0/50	0/45	0/46	0/46	0/47
	濾胞状腺腫(多形成)	M	0/46	0/47	1/40	0/50	0/45	0/46	0/46	1/47
膀胱	乳頭腫	B	0/49		2	0/50	0/46			0/46

統計学的解析には、Fisherの直接法を用いた。

数値は該当所見が得られた動物数/検査動物数を示す。

検査動物数が腫瘍表に記載されていない場合は得られた腫瘍数のみを記載した。

空欄：検査を実施していないことを示す。

・：該当組織なし。

注：肝、脾、下垂体、甲状腺、副腎及び腫瘍が疑われた肉眼的病変部のみは125及び500ppm投与群で検査した。

M：悪性、B：良性

本資料に記載された情報に係る権利及び内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	腫瘍		投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	125	500	2,000	0	125	500	2,000
子宮	線維腫性ホリープ	B	・	・	・	・	7/48	11/49	12/50	10/50
	腺癌	M	・	・	・	・	6/48	4/49	5/50	7/50
	複合線維腫性ホリープ	B	・	・	・	・	1/48	1/49	1/50	2/50
	癌 (原発性)	M	・	・	・	・	1/48	0/49	0/50	1/50
	子宮内膜基質肉腫	M	・	・	・	・	0/48	0/49	0/50	2/50
	未分化肉腫	M	・	・	・	・	0/48	0/49	0/50	1/50
	肉腫 (未分類)	M	・	・	・	・	0/48	0/49	0/50	1/50
軟組織	乳頭腫	B	・	・	・	・	0/48	0/49	1/50	0/50
	組織球性肉腫	M					1			
	線維性組織球腫	B						1		
骨	骨肉腫	M		1	1					
脊髄	上皮腫	M	1/48			0/49	0/47			0/47
脾	血管腫	B	0/50	0/50	0/50	0/50	0/49	0/48	1/50	0/48
胃	腺癌	M	1/50			0/50	0/47			0/48
精巣	ライディット細胞腫	B	2/49		1	3/49	・	・	・	・
	中皮腫	M	1/49			0/49	・	・	・	・
	中皮腫	B	1/49			0/49	・	・	・	・
胸腺	胸腺腫	B	0/29			0/36	1/39			0/39
甲状腺	明調細胞固形腺腫	B	3/46	3/47	5/48	3/50	1/45	0/46	1/46	1/47
	小濾胞腺腫	B	2/46	0/47	0/48	1/50	1/45	0/46	0/46	0/47
	大明調細胞固形癌	M	0/46	0/47	0/48	0/50	0/45	2/46	0/46	1/47

統計学的解析には、Fisherの直接法を用いた。

数値は該当所見が得られた動物数/検査動物数を示す。

検査動物数が腫瘍表に記載されていない場合は得られた腫瘍数のみを記載した。

空欄：検査を実施していないことを示す。

・：該当組織なし。

注：肝、脾、下垂体、甲状腺、副腎及び腫瘍が疑われた肉眼的病変部のみは125及び500ppm投与群で検査した。

M：悪性、B：良性

本資料に記載された情報に係る権利及び内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. O-3 (B)]

本資料に記載された情報に係る権利及び内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。

(資料No. O-4)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内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。

(資料No. O-5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内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。

(資料No. O-6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内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。