

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(8) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 87)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物： Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrIj)、1 群雌雄各 10 匹  
投与開始時 6 週齢、投与開始時体重：雄 105～125 g、雌 92～105 g

投与期間： 13 週間 (2007 年 9 月 4 日～2007 年 12 月 7 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して、0、30、120 及び 480 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、投与開始前に 1 回、投与期間中は 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	30	120	480
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	10	0	0

Fisher 直接確率法

投与期間中、投与用量 30 ppm 群の雌で投与開始後 67 日に 1 例の死亡が認められた。30 ppm 群の雌雄における死亡率に統計学的有意差は認められず、偶発的な死亡であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

一般状態；全生存動物について一般状態を毎日観察した。

認められた所見を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	30	120	480	0	30	120	480
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
症状								
消瘦	0	0	0	3	0	/	0	2
顔面腫脹	0	0	0	0	0	/	0	0
円背位	0	0	0	0	0	0	0	1
つま先歩行	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸促迫	0	0	0	0	0	/	0	0
攣縮	0	0	0	↑8	0	0	0	↑10
皮膚色紫色化	0	0	0	0	0	/	0	0
眼周囲部赤色物付着	0	1	0	0	0	0	0	0
鼻周囲部赤色物付着	0	0	0	0	0	/	0	0
被毛粗剛	0	0	0	0	0	0	0	1
被毛湿潤	腹部	0	0	0	1	0	0	0
	外陰部	0	0	0	1	0	/	1
縮腫	0	0	0	1	0	0	3	↑8
瞳孔不同	0	0	0	0	1	0	0	0
眼球混濁	0	0	0	1	0	0	0	0
眼球突出	0	0	0	1	0	0	0	0
眼球腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	/	0	0

表中の数値は所見を示す動物数を示す。

Fisher 直接確率法、↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

斜体：死亡例に認められた症状

480 ppm 群の雌雄で攣縮が統計学的有意な変化として認められた。また縮腫、消瘦、被毛の湿潤（腹部または外陰部）が認められ、雌では縮腫が統計学的に有意な変化として認められた。さらに雌では円背位、つま先歩行及び被毛粗剛が認められた。これらの所見は用量相関性及び経時的な変化を示していることから、検体投与による変化であると判断した。

雌の 30 ppm 群の死亡例を含む、その他の症状には用量相関性あるいは経時的変化は認められないことから、検体投与に無関係な偶発的な変化であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

体重変化：投与開始前、開始から毎週1回全生存動物の体重を測定した。

投与期間中の投与群の体重を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投与週						
		1	2	3	4	5	6	7
雄	30	98	97	97	97	98	98	99
	120	↓94	↓92	↓93	↓94	96	96	97
	480	↓84	↓81	↓80	↓81	↓82	↓81	↓81
雌	30	102	101	101	101	101	103	103
	120	97	97	96	97	97	97	97
	480	↓92	↓92	↓90	↓91	↓91	↓90	↓90

性別	投与量 (ppm)	投与週					
		8	9	10	11	12	13
雄	30	98	99	99	99	99	99
	120	97	97	98	98	98	98
	480	↓80	↓80	↓80	↓80	↓80	↓82
雌	30	101	99	101	102	102	102
	120	96	95	95	96	96	96
	480	↓89	↓87	↓87	↓86	↓87	↓87

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値を示す。

Dunnet 検定、↑↓: P<0.05    ↓↓: P<0.01

投与期間を通じて、投与用量 480 ppm 群の雌雄で有意な体重の減少が認められた。さらに、投与用量 120 ppm 群の雄では投与 1 から 4 週まで有意な体重減少が認められた。これらの統計学的有意な体重減少は検体投与に起因すると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

摂餌量；全生存動物の摂餌量を投与期間中に週1回測定した。

投与期間中の投与群の摂餌量を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投与週						
		1	2	3	4	5	6	7
雄	30	98	96	99	99	101	99	100
	120	98	95	97	99	102	101	103
	480	↓81	↓88	↓86	↓87	↓90	↓89	90
雌	30	101	101	101	100	103	101	100
	120	99	100	99	98	101	96	100
	480	↓90	103	101	96	102	97	99

性別	投与量 (ppm)	投与週						平均
		8	9	10	11	12	13	
雄	30	100	101	100	98	100	99	99
	120	102	101	105	103	104	103	101
	480	↓88	↓87	89	89	↓91	93	89
雌	30	97	94	102	104	104	102	101
	120	99	95	95	100	101	99	98
	480	99	97	96	95	96	100	97

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値を示す。

Dunnet 検定、↑↓:P<0.05    ↓↑:P<0.01

摂餌量は480 ppm群の雄では投与1週から6週、8週、9週及び12週で、雌では投与1週のみに対照群と比較して有意な摂餌量の減少が認められた。雌では1時点のみの変化ではあるが、雄では用量相関性が認められることから、検体投与に起因する摂餌量の抑制と判断した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	120	480
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.84	7.64	31.5
	雌	2.09	8.60	36.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

詳細な症状の観察；全生存動物について投与開始前、投与開始後2、4、8、13週時に、観察順を無作為化して、詳細な症状の観察を実施した。観察はケージ内あるいは外(オープンフィールド)で以下の項目を対象に実施し、それらの程度をスコアリングして記録した。

ケージ内：体位/姿勢、呼吸状態、攣縮、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性  
 オープンフィールド：眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物/付着物、筋緊張、取り扱いに対する反応、運動協調性、瞳孔径、瞳孔機能、常同行動、異常行動、被毛粗剛、立毛、皮膚色、活動性、探索行動、歩行異常、立ち上がり、糞個数、糞の状態、尿の状態

統計学的有意差がみられた検査項目あるいは検体投与に影響すると考えられる変化を次表に示す。

性別	検査時期(週)	雄				雌					
		0	30	120	480	0	30	120	480		
投与量 (ppm)											
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10		
検査項目											
体位/姿勢	8	0	0	0	0	0	0	0	1		
円背位	13	0	0	0	0	0	0	0	1		
攣縮	2	0	0	0	1	0	0	0	1		
被毛粗剛	4	0	0	0	0	0	0	0	↑3		
	8	0	0	0	↑3	0	0	0	↑8		
	13	0	0	0	↑4	0	0	2	↑9		
探索行動	なし	8	3	3	5	1	0	0	0	0	
			低下	7	7	5	8	7	7	1	2
			断続的	0	0	0	1	3	3	7	7
			頻繁	0	0	0	0	0	0	2	1
			有意差	—	—	—	—	—	—	↑	—
	なし	13	7	5	6	8	2	0	0	2	
			低下	3	5	4	1	8	4	5	3
			断続的	0	0	0	1	0	4	3	4
			頻繁	0	0	0	0	0	1	2	1
			有意差	—	—	—	—	—	↑	↑	—
歩行異常 つま先歩行	4	0	0	0	0	0	0	0	2		
	8	0	0	0	0	0	0	0	2		
	13	0	0	0	0	0	0	1	↑4		
縮腫	2	0	0	2	1	0	0	↑4	1		
瞳孔機能の低下	2	1	0	3	2	0	0	3	↑8		
	4	1	1	1	2	0	2	4	↑6		
	8	1	0	1	1	0	3	2	↑6		
	13	0	0	1	0	0	2	4	↑8		
活動性 <sup>a</sup> の増加	8	30	21	25	34	157	192	↑262	240		

表中の数値所見を示す動物数を示す。

<sup>a</sup>：測定値を示す。

Dunnet 検定、↑↓：P<0.05   ↑↓：P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

攀縮は480 ppm群の雌雄において投与2週に認められた。被毛粗剛は480 ppm群の雄で投与8週から、雌では投与4週から認められいずれも有意な変化を示した。また、統計学的有意差はないものの、120 ppm群の雌でも被毛粗剛が投与13週に認められた。さらに雌では円背位が480 ppm群で投与8週から認められた。また歩行異常（つま先歩行）は480 ppm群で投与4週から認められ、投与13週には有意な変化を示した。120 ppm群では投与13週に認められた。480 ppm群の雌では瞳孔機能の低下が認められた。これらの変化は用量相関性及び経時的相関性を有すると判断し、検体投与による影響と判断した。

その他の症状として、探索行動亢進が30および120 ppm群の雌、活動性の増加および縮腫が120 ppm群の雌に有意な変化として認められた。これらの変化は、対照群及び各検体投与群で散見されていたこと、また用量相関性あるいは経時的変化が認められないことから、検体投与に起因しない偶発的な変化と判断した。

機能検査；全生存動物について、投与開始前、投与開始後2、4、8及び13週時に詳細な症状の観察に引き続き、以下の項目について機能検査を実施した。

感覚運動反応（位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射）、体温、握力（前肢、後肢）、着地時開脚幅、自発運動量

機能検査において統計学的有意差の認められた前肢及び後肢握力の結果を下表に示す。

性別	検査時期（週）	雄			雌		
		30	120	480	30	120	480
前肢握力	2	98	94	↓79	93	89	↓68
	4	98	96	↓85	104	100	↓81
	8	99	97	↓86	101	92	↓82
	13	106	99	↓81	97	105	87
後肢握力	2	99	97	↓90	96	95	↓79
	4	101	103	91	103	100	91
	8	98	99	↓89	105	101	90
	13	100	99	↓88	94	107	91

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の数値を示す。

Dunnet 検定、↑↓：P<0.05    ↑↓：P<0.01

480 ppm群における雌雄で、投与2週から前肢及び後肢握力の有意な低下が認められた。前肢握力の低下、ならびに雄の後肢握力の低下には用量相関性と経時的変化が認められることから、検体投与による影響と考えた。

雌の後肢握力低下は1時点のみの変化であることから、偶発的な変化であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

自発運動量に統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

性別	検査時期(週)	雄			雌		
		30	120	480	30	120	480
0-10分	4	103	96	↓77	119	117	86
10-20分		107	130	69	126	143	85
20-30分		152	167	153	89	195	117
30-40分		194	744	175	30	↑260	120
40-50分		400	9700	↑4400	263	↑1084	1279
50-60分		↑12*	↑28*	24*	17	↑742	758
1時間合計		109	122	85	110	↑158	105
0-10分	13	88	113	↓64	118	95	107
10-20分		117	118	54	126	94	83
20-30分		285	284	69	135	167	78
30-40分		298	192	114	52	54	31
40-50分		42	38	108	57	112	39
50-60分		33	256	400	32*	0*	49*
1時間合計		110	123	67	115	100	91

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の数値を示す。

\*: 対照群あるいは投与群値が0の場合、実数を示す。

Dunnet検定、↑↓:  $P < 0.05$     ↑↓:  $P < 0.01$

自発運動量の測定において、480 ppm 群の雄で投与4、13週において測定開始から10分間に有意な低下が認められた。この変化は、検体投与に起因する自発運動の抑制と判断した。また、投与4週において30及び120 ppm 群の雄で測定開始後50-60分に有意な増加が、120 ppm 群の雌では測定開始後30-60分と合計1時間に有意な増加がみられたが、いずれも用量相関性及び経時的変化が認められないことから、偶発的な変化であると考えた。

眼科学的検査；投与開始前、投与後13週時に全生存動物について検査をした。

投与後13週時における眼科学的検査では、全生存動物において検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；13週間投与終了後(投与91日目)に、各群各性5匹ずつを剖検した。剖検の対象となる動物は、詳細な症状観察及び機能検査で異常が認められた動物の中から選出した。動物は、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、全身灌流固定後、剖検した。剖検では各個体の全身を詳細に観察し、肉眼的異常を記録した。投与期間中の死亡動物は死後変化を防ぐため発見後速やかに剖検し、肉眼的異常を記録した。

投与終了後の剖検では、480 ppm 群の雄1例で削瘦が認められた。雌では肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

投与期間中に死亡した30 ppm群の雌1例では、消瘦、胸水、肺の肝変化、胸腺腫大ならびに全身性リンパ節腫大が認められたことから、死亡例の肉眼所見は胸腺腫瘍に相当すると推察された。胸腺腫瘍はFisher系ラットで自然発生することが知られていること、また他の動物では消瘦以外の肉眼的異常が認められなかったことなどから、検体投与に起因する変化ではないと判断した。

病理組織学的検査；対照群(0 ppm)及び480 ppm群の剖検対象動物から採取した下表に示す組織を対象として病理組織学的検査を実施した。

前脳<sup>a</sup> (大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む)、中脳<sup>a</sup>、小脳<sup>a</sup>、橋<sup>a</sup>、延髄<sup>a</sup>、眼球(網膜を含む、両側)、視神経(両側)、脊髄<sup>b</sup> (頸膨大及び腰膨大)、脊髄神経節(頸部及び腰部)、脊髄神経の前根及び後根(頸部及び腰部)、近位の坐骨神経<sup>b</sup> (坐骨切痕部、片側)、近位の脛骨神経<sup>b</sup> (膝部、片側)、脛骨神経の腓腹筋分岐部(片側)、腓腹筋(片側)

<sup>a</sup>: 視交叉中央部、視索後端(漏斗前端部)、乳頭体後端、橋の中位部、台形体後端及び菱形窩後端で横断切片を作製

<sup>b</sup>: 横断及び縦断切片を作製

病理組織学的検査で認められた組織病変を次表に示す。

性別		雄		雌		
		0	480	0	480	
投与量 (ppm)		0	480	0	480	
組織	検査動物数	5	5	5	5	
	所見					
橋 (台形体)	軸索変性	3	3	1	1	
眼球	網膜異形性	0	1	0	0	
	網膜低形成	0	0	1	1	
視神経	神経膠細胞過形成	0	1	1	1	
脊髄	頸膨大部	軸索変性	2	3	2	3
	腰膨大部	軸索変性	2	1	0	0
坐骨神経 近位部	軸索変性	0	0	1	0	
脛骨神経 腓腹筋分岐部	軸索変性	1	0	1	0	

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Fisher 直接確率法

480 ppm群の雌雄では軸索変性が橋(台形体)、頸膨大部脊髄に認められ、さらに雄では腰膨大部脊髄に同様の病理学的変化が認められた。その他、眼球に網膜異形性が雄1例で、網膜低形成が雌1例で認められた。さらに、視神経に膠細胞過形成が雌雄各1例で認められた。いずれの変化も軽微あるいは軽度な変化であった。これらは自然発生的にしばしば認められる変化であり、480 ppm群で認められた病理組織学的変化は対照群と比較して、明らかな増加あるいは増強が認められず、対照群でも同程度に認められたことから、検体に起因する変化ではないと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性の測定 ; 13 週間投与終了後 (投与 91 日目) に剖検に供さなかった残りの動物について血漿、赤血球及び脳の ChE 活性を測定した。

コリンエステラーゼ活性の測定結果を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	30	120	480	30	120	480
検査動物数	5	5	5	4	5	5
測定項目						
血漿	↓ 89	↓ 67	↓ 58	96	91	↓ 72
赤血球	↓ 71	↓ 37	↓ 23	↓ 84	↓ 67	↓ 37
脳	84	↓ 63	↓ 50	↓ 88	↓ 73	↓ 52

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数値を示す。  
Dunnet 検定、↑ ↓ : P < 0.05    ↑ ↓ : P < 0.01

雄では 30、120、480 ppm 群で血漿及び赤血球が、さらに 120、480 ppm 群では脳の ChE 活性が有意に低下した。雌では 30、120、480 ppm 群の赤血球及び脳の ChE 活性が、さらに 480 ppm 群では血漿の ChE 活性が有意に低下した。また、ChE 活性の抑制率をみると雄では 30 ppm 群の赤血球、120 及び 480 ppm 群では全測定項目、雌では 120 ppm 群の赤血球及び脳、480 ppm 群では全測定項目で 20%以上の ChE 活性の抑制が認められた。有意差の有無に関わらず、神経系における 20%以上の ChE 活性阻害は明らかな神経毒性作用とみなすことができる。30 ppm 群の雌雄において脳 ChE 活性の 20%以上の阻害は認められず、その他の観察項目にも神経毒性を示す所見はなかったこと、及び 30 ppm 群の雌における赤血球 ChE 活性は 16%の低下に留まっていることから、30 ppm 群の雄における赤血球 ChE 活性の低下は、神経毒性影響とは考えられなかった。

以上より、雌雄ともに 480 ppm の濃度で検体を投与しても、神経構造には変化を及ぼさないが、体重の増加の抑制、摂餌量の低下、一般状態及び神経系機能に影響を及ぼすことが認められた。そして、これらの変化には用量及び経時的相関性を有することが示唆された。また、脳の ChE 活性は 120 及び 480 ppm 群で対照群に対し 80%以下の低下が認められた。

これらの結果から、ベンフラカルブを 90 日間 Fischer 系ラットに反復経口投与した場合の神経毒性における無毒性量 (NOEL) は、雌雄とも 30 ppm (雄 1.84mg/kg/day、雌 2.09mg/kg/day) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(9) 慢性毒性及び発癌性

イヌを用いた経口投与による毒性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（試験開始時6ヶ月齢）、1群雌雄各6匹  
投与12ヶ月（52週）時に各群雌雄各2匹を中間屠殺した。

試験期間： 24ヶ月（1982年2月15日～1984年2月13日）

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0、2.5、5.0及び10.0mg/kgの用量で24ヶ月（104週間）にわたって毎日1回経口投与した。なお、対照群の動物にはコーンオイルを同様に投与した。  
投与量の設定に際しては予備投与試験を実施し、その結果を参考とした。

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死について毎日1回観察した。

5.0及び10.0mg/kg投与群では投与期間中、投与後に粘性便の排出、攣縮及び後肢の失調がみられ、さらに投与中期より流涎（10mg/kg投与群）も観察された。これらの症状は投与初期では投与後24時間以内に、中期以降は投与後3～6時間以内に回復する一過性の変化であった。

10mg/kg投与群の雌1例が投与192日（28週時）に強直性痙攣を伴い死亡した。この動物以外に死亡動物は認められなかった。

体重変化：投与開始から3ヶ月間（13週間）は週1回、それ以降は2週間に1回、全生存動物について体重を測定した。

試験期間を通じて、各検体投与群の雌雄とも対照群動物と同様の増加推移を示し、検体投与によると考えられる影響はなかった。

摂餌量：全生存動物について摂餌量を毎日測定し、1週間の合計摂餌量から週別の1日平均摂餌量を算出した。

雌においては、2.5mg/kg投与群で投与2、66、68、74、75及び80週時に、5.0mg/kg投与群で投与68、69及び72週時に、10.0mg/kg投与群で投与56週時に、それぞれ対照群動物と比べ有意な減少がみられた。これらの変化は、いずれも散発的であり、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

雄においては、いずれの検体投与群においても著変は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始1週前、投与開始直前、投与4、13、28、51、77及び103週時に全生存動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球百分比及びプロトロンピン時間について検査した。さらに、これらの検査値より平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を算出した。

次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

これらの変化はいずれも散発的であり、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、その血清または血漿を用いてグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、(GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白質、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、グルコース、総コレステロール、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウムについて検査した。

次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

これらの変化は、同系統の背景データと比較すると、いずれも正常範囲内の変動であり、かつ、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：投与開始1週前、投与開始直前、投与5、13、26、52、77及び104週時に全生存動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、投与後6及び24時間の赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性について検査した。また、投与52週時に各群雌雄各2匹及び投与104週時に全生存動物を対象として、脳コリンエステラーゼ活性についても同様に検査した。

次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
ヘモグロビン	-1	101	101	100	101	99	99
	0	103	98	106	98	99	97
	4	97	97	92	95	98	99
	13	93	94	93	↓91	93	94
	28	96	100	93	99	99	103
	51	97	101	93	98	92	97
	77	105	105	95	97	94	96
	103	97	102	93	99	96	99
平均赤血球血色素量	-1	100	100	100	103	100	102
	0	98	100	99	100	101	102
	4	100	100	102	100	98	99
	13	98	98	↓97	100	100	100
	28	102	101	100	99	99	101
	51	100	101	98	100	101	101
	77	104	104	100	101	99	102
	103	104	103	101	100	99	101
平均赤血球血色素濃度	-1	101	101	101	101	99	99
	0	100	101	102	101	102	101
	4	100	100	100	100	99	100
	13	99	99	98	100	99	99
	28	101	100	↑101	99	99	99
	51	100	101	99	101	100	100
	77	101	101	99	101	99	101
	103	100	100	100	99	99	99
血小板	-1	106	109	105	94	116	102
	0	87	79	79	88	97	86
	4	86	97	94	94	113	104
	13	105	101	114	↓79	86	91
	28	82	94	84	103	90	98
	51	105	100	97	93	88	100
	77	104	119	91	101	95	97
	103	105	111	106	112	131	118
プロトロンビン時間	-1	97	95	99	107	106	104
	0	97	↓91	↓91	96	95	96
	4	94	95	93	108	99	101
	13	104	98	98	104	101	106
	28	110	↑107	↑112	101	96	104
	51	106	100	101	107	102	108
	77	96	96	97	106	93	102
	103	104	93	95	110	98	115

t検定、↑↓:  $p \leq 0.05$ 、↑↓:  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学検査（続き）

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
白血球	-1	↓78	83	↕74	100	118	↑123
	0	↓85	93	87	102	112	115
	4	89	92	90	108	110	109
	13	82	102	84	102	98	102
	28	82	86	↓78	117	122	119
	51	90	89	82	111	127	117
	77	106	101	↕88	106	123	110
	103	81	82	81	97	97	97
リンパ球比	-1	105	105	101	108	110	93
	0	115	114	126	109	97	92
	4	96	97	115	97	108	98
	13	96	115	88	108	113	103
	28	89	107	93	84	86	↓76
	51	94	95	99	100	101	106
	77	100	143	117	117	105	118
	103	123	120	137	101	105	123
桿状好中球	-1	108	168	160	71	43	64
	0	105	77	82	110	90	125
	4	104	81	119	159	145	100
	13	68	140	80	100	105	123
	28	↑178	128	178	131	177	138
	51	100	104	↓44	180	120	120
	77	42	31	58	200	80	↑280
	103	111	111	128	200	80	80
単球比	-1	118	100	88	100	80	100
	0	111	156	139	↑110	60	85
	4	90	135	125	206	111	83
	13	29	143	↑257	142	67	100
	28	170	130	↑200	115	100	115
	51	77	60	57	110	110	130
	77	90	110	104	160	133	127
	103	100	125	100	166	86	129

t検定、↑↓ :  $p \leq 0.05$ 、↕ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
GOT	-1	91	106	84	78	82	78
	0	79	97	92	96	96	100
	4	79	92	89	92	88	↓80
	13	83	112	95	80	89	79
	28	89	112	95	↓80	86	83
	51	102	108	88	100	101	93
	77	83	112	98	97	95	82
	103	89	129	97	104	102	91
ALP	-1	↓77	107	104	111	88	100
	0	85	111	110	102	87	100
	4	87	125	116	94	98	96
	13	75	107	118	104	108	94
	28	91	106	115	99	114	116
	51	80	89	90	113	108	98
	77	75	124	110	100	133	93
	103	87	127	97	103	137	89
LDH	-1	82	84	80	104	99	99
	0	↓78	89	89	69	78	107
	4	93	127	126	106	127	145
	13	113	129	88	89	101	90
	28	↓55	106	86	91	61	75
	51	118	171	131	121	131	95
	77	86	90	138	109	107	89
	103	75	108	113	100	108	103
総蛋白質	-1	98	104	↑105	98	102	102
	0	98	100	↑105	93	98	100
	4	97	98	98	95	100	100
	13	↓95	95	100	95	98	98
	28	94	95	94	97	95	97
	51	97	97	95	98	97	↓93
	77	97	98	97	102	97	93
	103	98	102	102	98	94	88
A/G比	-1	↑121	101	106	110	98	90
	0	↑115	97	107	116	96	96
	4	111	101	102	109	99	88
	13	113	108	106	107	100	96
	28	114	110	115	98	98	95
	51	112	106	111	105	92	100
	77	109	99	97	101	96	93
	103	102	96	98	111	106	106

t検定、↑↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
アルブミン	-1	↑106	103	110	103	100	97
	0	↑106	100	109	100	97	100
	4	100	100	100	97	100	94
	13	103	100	103	97	97	94
	28	100	103	100	94	94	↓94
	51	103	100	100	100	91	↓91
	77	103	100	94	100	94	↓88
	103	100	100	100	103	97	↓91
グルコース	-1	106	103	105	98	93	102
	0	106	103	104	99	98	99
	4	107	108	109	105	102	103
	13	105	107	102	101	101	100
	28	102	108	102	96	95	103
	51	103	↑109	101	106	100	103
	77	107	105	98	103	99	101
	103	101	107	103	103	98	104
総コレステロール	-1	98	106	116	100	109	90
	0	100	108	↑123	93	104	84
	4	91	104	116	93	110	88
	13	89	98	111	99	114	92
	28	88	103	105	97	103	79
	51	86	88	94	112	↑130	102
	77	78	97	83	128	101	73
	103	↓76	94	86	104	106	62
総ビリルビン	-1	89	122	111	100	110	130
	0	100	111	122	100	100	120
	4	100	108	108	92	108	100
	13	108	117	100	100	93	100
	28	93	107	93	↓88	↕82	↕82
	51	100	100	91	100	92	92
	77	100	100	91	↓75	92	83
	103	92	100	108	92	92	85
BUN	-1	98	119	99	105	101	89
	0	100	95	99	115	98	88
	4	114	103	101	114	122	87
	13	113	81	94	↑114	113	↓90
	28	97	88	103	107	98	75
	51	93	96	113	110	113	105
	77	90	118	110	100	94	105
	103	86	92	123	114	125	123

t検定、↑↓ :  $p \leq 0.05$ 、↕ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査 (続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
クレアチニン	-1	92	105	100	↓94	95	102
	0	89	92	91	99	94	96
	4	107	110	102	105	107	102
	13	119	105	107	107	104	↑107
	28	97	104	103	101	101	100
	51	91	91	93	96	99	100
	77	94	98	103	98	102	119
	103	103	↑113	104	107	↑114	↑112
ナトリウム	-1	100	100	100	99	99	99
	0	100	100	100	99	99	100
	4	100	↑101	100	100	100	99
	13	101	100	100	100	100	99
	28	99	100	100	100	100	99
	51	101	101	101	99	101	↑102
	77	100	101	99	99	99	100
	103	100	100	100	100	100	100
カリウム	-1	96	96	94	102	98	94
	0	96	↓92	96	102	100	102
	4	↓93	93	93	98	96	102
	13	96	96	96	95	98	102
	28	100	98	100	98	93	98
	51	98	93	96	100	100	107
	77	104	104	102	104	98	102
	103	96	98	96	105	105	102
塩素	-1	100	101	↓99	↓98	100	100
	0	101	↑101	↓100	100	100	101
	4	101	↑101	100	100	101	100
	13	102	102	101	100	100	100
	28	100	101	101	100	101	101
	51	100	99	99	101	101	101
	77	100	101	99	100	100	102
	103	100	100	100	98	99	101
カルシウム	-1	103	103	103	99	101	101
	0	↑106	104	105	98	99	101
	4	101	103	100	96	97	96
	13	103	↑105	↑105	98	101	97
	28	97	98	↓93	99	98	99
	51	101	98	97	100	100	↓97
	77	101	100	98	102	101	97
	103	103	105	100	102	101	96

t検定、↑↓:  $p \leq 0.05$ 、↑↓:  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血漿コリンエステラーゼ

検査 時期 (週)	投与後 時 間 (hrs)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
-1	-	87	86	89	103	118	94
0	-	88	87	95	102	109	↓87
5	6	↓71	↓69	↓62	89	97	↓59
	24	86	86	89	103	118	94
13	6	101	107	91	95	96	50
	24	94	90	95	90	104	89
26	6	↓77	↓78	↓77	96	101	↓78
	24	84	↓84	87	107	114	93
52	6	91	84	↓82	93	87	↓65
	24	91	88	94	103	112	96
77	6	↓73	↓61	↓43	↓73	76	↓38
	24	86	89	85	94	102	89
104	6	68	↓59	↓46	↓80	↓67	↓43
	24	84	86	82	88	96	78

t 検定、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

赤血球コリンエステラーゼ

検査 時期 (週)	投与後 時 間 (hrs)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
-1	-	116	87	116	109	126	↑142
0	-	117	83	109	108	120	↑136
5	6	117	86	103	101	99	114
	24	127	90	125	109	122	↑142
13	6	118	89	100	86	97	115
	24	124	89	117	114	110	↑138
26	6	105	91	99	112	104	116
	24	125	95	120	108	121	↑133
52	6	118	85	97	101	94	105
	24	120	90	115	112	117	↑138
77	6	107	79	90	89	89	95
	24	116	91	126	95	112	135
104	6	111	84	100	88	80	95
	24	135	115	↑146	93	98	127

t 検定、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血漿コリンエステラーゼ：多くの検査時期に、投与後 6 時間における活性値の減少が各検体投与群の雌雄にみられた。投与後 24 時間における活性値については、いずれの検査時期においても、投与群と各検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。2.5 mg/kg 投与群の雌雄では、対照群動物に対する活性値の減少率がいずれの検査時期においてもほぼ 20%以内であることから、この投与群の変化は偶発的なもので検体投与による影響とは考えられなかった。

5.0 及び 10.0 mg/kg 投与群の雌雄にみられた投与後 6 時間における活性値の減少は検体投与による影響と考えられるが、投与後 24 時間以内に回復したことより、これらの変化は一過性のものと考えられた。

赤血球コリンエステラーゼ：投与後 6 時間における活性値については、いずれの検査時期においても、対照群と各検体投与群間で統計学的有意差が認められなかった。投与 24 時間における活性値については 10.0 mg/kg 投与群の雌雄に活性値の増加がみられた。

脳コリンエステラーゼ：いずれの検査時期においても、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

尿検査：投与開始 1 週間前、投与開始直前、投与 4、13、28、51、77、及び 103 週時に全生存動物を対象として pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、色調、沈渣、尿量、比重及び浸透圧について検査した。2.5 mg/kg 投与群の雌では投与 4 週時に浸透圧の減少、投与 13 週時に尿量の増加、尿比重及び浸透圧の減少が認められた。5.0 mg/kg 投与群の雄では投与 28 週時に尿量の増加、尿比重及び浸透圧の減少、投与 77 週時に尿比重及び浸透圧の増加が認められた。10.0 mg/kg 投与群の雄では投与 77 週時に尿量の減少が、同投与群の雌では投与 4 週時に尿量の増加、投与 13 週時に尿比重の減少、投与 28 週時に浸透圧の減少が認められた。これらの変化はいずれも散発的であり、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

BSP 及び PSP 排泄試験：投与 51 及び 103 週時に全生存動物を対象として、BSP 及び PSP の排泄試験を実施した。

各検査時期とも、対照群と検体投与群間に統計学的有意差はなく、肝臓及び腎臓の機能障害を示唆する異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始 1 週前、投与開始直前、投与 5、13、26、52、78 及び 104 週時に全生存動物を対象として、眼科学的検査を実施した。

5.0 mg/kg 投与群の雄に水晶体及び角膜の白濁が認められたが、用量相関性はなく偶発的な変化であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

臓器重量: 投与 52 週時に各群雄雄各 2 匹、投与 104 週時に全生存動物を対象として、解剖後、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、精巣、卵巣及び前立腺の各重量を測定した。  
また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。  
次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄						雌					
検査時期 (週)		52			104			52			104		
投与量 (mg/kg)		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
体重		110	104	94	105	106	97	110	103	97	101	94	88
甲状腺	重量	120	98	↓65	↓78	91	96	95	94	83	96	107	79
	対体重比	109	99	71	↓73	85	100	88	103	88	94	115	91
心臓	重量	109	↑107	114	110	104	99	115	95	106	96	93	94
	対体重比	100	106	122	104	99	105	104	100	112	95	100	109
肺	重量	107	102	97	115	109	106	↑124	118	113	104	98	97
	対体重比	97	102	105	111	102	111	111	129	161	103	103	111
腎臓	重量	↑131	111	118	101	96	89	117	99	105	94	96	92
	対体重比	123	113	130	96	92	94	108	108	110	95	100	105
膵臓	重量	140	110	94	110	106	116	↑154	113	133	100	91	94
	対体重比	130	110	100	110	100	125	133	117	133	100	100	114
副腎	重量	142	123	114	95	100	94	113	104	113	97	108	94
	対体重比	131	124	124	91	95	98	103	112	119	95	115	110
精巣	重量	↑141	94	↑117	159	139	149						
	対体重比	136	100	136	↑175	138	175						
前立腺	重量	↑145	↑155	158	95	87	99						
	対体重比	133	167	183	90	80	100						

t 検定、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

上記の変化は、いずれの検査項目においても用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査: 試験途中の死亡動物、投与 52 週時に各群雌雄各 2 匹及び投与 104 週時に全生存動物を対象として、肉眼的解剖検査を実施した。  
途中死亡動物及び生存動物ともに、検体投与によると考えられる異常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、重量測定臓器と延髄、脊髄、顎下腺、胸腺、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、眼球、視神経、膀胱、気管、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨、大腿骨骨髓、大腿筋、皮膚、乳腺、坐骨神経、胸骨、胸骨骨髓及び大動脈について病理標本作製し、検鏡した。  
試験途中の死亡動物では、副腎、心臓、肺、胃、回腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

胸腺及び下顎リンパ節の軽度の鬱血あるいは出血、気管粘膜下のリンパ球浸潤等がみられたが、対照群動物にも同様に認められたことより、これらの変化は検体投与に直接起因する影響とは考えられなかった。中間屠殺動物及び試験終了時の屠殺動物では、脊髄、気管、心臓、肺、胸腺、胃、直腸、顎下腺、肝臓、下垂体、膵臓、甲状腺、副腎、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、眼球及び三尖弁の各臓器あるいは組織にリンパ球あるいは炎症性細胞の浸潤、空胞化、肥大等の変化がみられたが、いずれの所見も用量相関性がなく、かつ、この系統の動物では通常頻繁に観察される所見であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった<sup>申請者注1</sup>。

以上の結果から、本剤の24ヶ月間(104週間)経口投与による慢性毒性試験における影響として、5.0 mg/kg以上の投与群に中毒症状(粘性便、攣縮、後肢の失調及び流涎)及び血漿コリンエステラーゼ活性値の減少がみられたことより、最大無作用量は雌雄とも2.5 mg/kg/日であると判断される。

---

<sup>申請者注1</sup> 観察された病理組織所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかった (Fisherの直接確率検定)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性と発癌性の組み合わせ試験  
(サテライト・グループ)

(資料 14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物： Fischer344系ラット、1群雄雄各20匹（対照群は雌雄各10匹）、  
試験開始時7週齢

試験期間： 12ヶ月（52週間：1981年12月7日～1982年12月17日）

試験方法： 検体を0、200、400及び800ppmの濃度で基本飼料に混入し、12ヶ月間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

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投与開始時から14週間は週1回、投与16、18及び20週時、それ以降は4週間に1回観察した。生死については1日2回観察した。試験期間中に観察された一般状態は偶発的なもので、検体投与に起因するとは考えられなかった。また、触診可能な組織塊の発生頻度も対照群と検体投与群間で差はなかった。

200ppm投与群の雄1例が投与39週時に、800ppm投与群の雌1例が投与27週時にそれぞれ死亡した。800ppm投与群の雌の死因が眼窩静脈洞の出血であり、かつこれら2例以外に死亡例が認められなかったことから、これらの死亡は検体投与に起因するものとは考えられなかった。

体重変化：投与開始時から14週間は週1回、投与16、18及び20週時、それ以降は4週間に1回、全生存動物について体重を測定した。

試験期間を通じて、対照群と比べ検体投与群の雌雄で成長率の低下が認められ、試験終了時においても体重減少が認められた。

摂餌量：上記の体重測定時と同一時期に、全生存動物について摂餌量を測定した。

試験期間を通じて、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

検体摂取量：摂餌量と投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は200、400及び800ppm投与群の雄では11.9、24.7及び51.3mg/kg、雌では14.0、28.7及び62.9mg/kg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OATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27 週及び投与終了時（54 週）に全生存動物を対象として、眼窩静脈洞から採血し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分比（対照群と 800 ppm 投与群のみ）について検査した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
ヘマトクリット	14	100	98	98	97	94	96
	27	↓95	↓92	↓91	↓93	↓94	↓91
	54	102	105	104	103	103	100
ヘモグロビン	14	101	101	100	99	98	98
	27	99	↓96	↓96	↓94	↓94	↓92
	54	103	105	104	103	103	102
赤血球	14	101	99	100	97	95	96
	27	↓96	↓93	↓93	↓93	↓94	↓90
	54	101	103	103	103	104	102
血小板	14	90	91	↓87	↓89	↓90	93
	27	↑111	102	108	98	98	101
	54	95	101	99	96	91	98

Scheffe の多重比較法、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

投与 27 週時にヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少が検体投与群の雌雄に見られたが、投与 54 週時ではこれら検査項目のいずれについても、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。投与 27 週時に、本試験の対照群動物に急性貧血が見られたので、同時期の検査値の比較にはメイン・グループの対照群データ (資料 15) を用いた。このメイン・グループの対照群の検査値が背景データと比べて高かったため、投与 27 週時における各検体投与群の検査値の減少は統計学的には有意と考えられた。血小板数の増減については用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 27 週時と投与終了時（54 週）に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞より採取した血液の血清について、尿素窒素 (BUN)、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、アルカリフォスファターゼ (ALK PHOS)、総蛋白質、アルブミン、グルコース、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスペプチダーゼ (GGT) について検査した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
総蛋白	27	100	100	98	97	↓94	97
	54	97	100	98	↓93	↓90	93
アルブミン	27	103	↑106	↑106	100	97	97
	54	100	103	103	100	98	98
BUN	27	104	105	↑114	105	↑121	↑130
	54	99	113	108	115	↑125	↑124
グルコース	27	↓81	↓77	↓74	91	86	89
	54	100	99	109	91	81	84

Scheffe の多重比較法、↑↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

上記のうち、400 及び 800 ppm 投与群の雌にみられた BUN 値の増加以外の変化は、いずれも用量相関性のないこと、あるいは投与終了時 (54 週) の検査時期に同様の変化が見られないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 27 週時及び 53 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞より採取した血液について、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性、並びに投与終了時 (54 週) に各群雌雄各 10 匹を対象として、脳コリンエステラーゼ活性について検査した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
血漿	27	↓78	↓69	↓53	↓80	↓71	↓63
	53	↓74	↓63	↓53	↓86	↓76	↓73
赤血球	27	103	↑108	105	↑111	↑113	↑115
	53	108	↑110	↑113	↑111	↑119	↑125
脳	54	98	98	94	101	96	↓92

Scheffe の多重比較法、↑↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

血漿コリンエステラーゼ活性については、全検体投与群の雌雄で投与 27 及び 53 週時に有意な減少がみられた。赤血球コリンエステラーゼ活性については、800 ppm 投与群の雄 (投与 27 週時) を除く 400 ppm 以上の投与群の雌雄で投与 27 及び 53 週時に有意な増加がみられた。脳コリンエステラーゼ活性については、800 ppm 投与群の雌で投与終了時に有意な減少がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

尿検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27 及び 54 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、外観、尿量、比重、蛋白質、グルコース、ケトン体、潜血及び沈渣について検査した。

いずれの検査項目についても、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前及び投与 52 週時に全生存動物を対象として、1%Mydriacyl 溶液、オプタルモスコープ及びスリットランプを用いて、眼科学的検査を実施した。

雌雄とも対照群と検体投与群間で異常所見の発生頻度に差がなかったことより、検体投与による影響はないものと考えられた。

耳科学的及び神経学的検査：投与開始前及び投与 52 週時に対照群と 800 ppm 投与群の雌雄各 3 匹を対象として、Galton 笛を用いて耳科学及び神経学的検査を実施した。

検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量：投与終了時に全生存動物を対象として、解剖後、脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣（精巣上体を含む）、副腎（固定後）及び卵巣（固定後）の各重量を測定した。また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

以下の表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌			
検査時期 (週)	54			54			
投与量 (ppm)	200	400	800	200	400	800	
体重	↓94	↓87	↓87	↓92	↓89	↓87	
脳	重量	99	100	101	101	102	
	対体重比	106	↑114	↑115	↑108	↑113	↑115
副腎	重量	100	104	90	97	93	98
	対体重比	↑108	↑120	103	104	104	110
肝臓	重量	↓86	↓81	↓81	93	↓85	↓88
	対体重比	↓92	↓93	↓92	99	94	99
心臓	重量	↓84	↓79	↓80	100	95	95
	対体重比	↓90	↓91	↓91	↑107	105	↑107
腎臓	重量	↓89	↓83	↓85	96	94	98
	対体重比	96	95	96	103	104	↑110
精巣	重量	92	91	↓86			
	対体重比	99	104	98			

Scheffe の多重比較法、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

前記のように、脳、副腎、肝臓、心臓、腎臓及び精巣の重量及び対体重比に対照群と検体投与群間で統計学的有意差が認められたが、これらの変化は主に、試験終了時の体重減少に起因するものであり、検体投与による直接的な影響とは考えられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

肉眼的病理検査：試験途中の死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

いずれの所見も偶発的なもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注1：対照群と比べ、統計学的有意差の認められた肉眼的病理所見を下表に示す。

検査 時期	臓器/ 組織	性別	雌			
		投与量 (ppm)	0	200	400	800
死亡・ 切迫殺	子宮	検査動物数	0	0	0	1
		腔拡張	0	0	0	0
計画殺	子宮	検査動物数	10	20	20	19
		腔拡張	6	3*	4*	11
全動物	子宮	検査動物数	10	20	20	20
		腔拡張	6	3	4	11

Fisherの直接確率検定、\*： $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

200及び400 ppm群の雌の計画殺動物において子宮の腔拡張の発生頻度に有意な差が認められたが、発生頻度の減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

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のうち、途中死亡動物、対照群と800 ppm投与群の動物、並びに200及び400 ppm投与群の動物で肉眼的病変が観察された動物を対象として、重量測定臓器と下垂体、脊髄、眼、唾液腺、甲状腺(副甲状腺を含む)、気管、胸腺、肺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、脾臓、膀胱、前立腺、精囊、子宮、膣、末梢神経、大腿骨、骨髄、胸骨、皮膚、乳腺、筋肉(排腹筋)及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

800 ppm投与群の雄では直腸及び結腸の管腔の拡張が対照群と比べ多くみられたが、この所見を含めて、観察された所見はいずれも自然発生的あるいは偶発的なもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注2：対照群と比べ、統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	200	400	800	0	200	400
死亡・切迫殺	心臓	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		変性性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		胆管増生	0	1	0	0	0	0	0	0
		非炎症性胆管周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管繊維化	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		微小結石 (片側)	0	0	0	0	0	0	0	0
		微小結石 (両側)	0	0	0	0	0	0	0	0
	直腸	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		管腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		寄生虫	0	0	0	0	0	0	0	0
		管腔拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	0	1	0	0				
		間細胞過形成 (両側)	0	0	0	0				
	最終計画殺	心臓	検査動物数	10	0	0	20	10	0	1
変性性心筋症			9	0	0	8*	4	0	1	7
肝臓		検査動物数	10	4	4	20	10	3	9	19
		胆管増生	9	2	1	7**	6	0	2	4*
		非炎症性胆管周囲炎	9	3	1	2**	6	0	1	3*
		胆管拡張	7	2	2	0**	5	0	1	0**
		胆管繊維化	8	2	2	1**	5	0	1	0**
腎臓		検査動物数	10	3	1	20	10	0	0	19
		微小結石 (片側)	0	1	0	8*	5	0	0	1*
		微小結石 (両側)	4	0	0	1*	1	0	0	0
直腸		検査動物数	10	0	0	20	10	0	0	19
		管腔拡張	0	0	0	5	0	0	0	0
結腸		検査動物数	10	0	0	20	10	0	0	19
		寄生虫	5	0	0	0**	1	0	0	0
		管腔拡張	0	0	0	7*	4	0	0	12
精巣		検査動物数	10	0	0	20				
		間細胞過形成 (両側)	3	0	0	0*				
全動物		心臓	検査動物数	10	1	0	20	10	0	1
	変性性心筋症		9	0	0	8*	4	0	1	7
	肝臓	検査動物数	10	5	4	20	10	3	9	20
		胆管増生	9	3	1	7**	6	0	2	4*
		非炎症性胆管周囲炎	9	3	1	2**	6	0	1	3*
		胆管拡張	7	2	2	0**	5	0	1	0**
		胆管繊維化	8	2	2	1	5	0	1	0**
	腎臓	検査動物数	10	4	1	20	10	0	0	20
		微小結石 (片側)	0	1	0	8*	5	0	0	1*
		微小結石 (両側)	4	0	0	1*	1	0	0	0
	直腸	検査動物数	10	1	0	20	10	0	0	20
		管腔拡張	0	0	0	5	0	0	0	0
	結腸	検査動物数	10	1	0	20	10	0	0	20
		寄生虫	5	0	0	0**	1	0	0	0
		管腔拡張	0	1	0	7*	4	0	0	12
	精巣	検査動物数	10	1	0	20				
		間細胞過形成 (両側)	3	0	0	0				

Fisherの直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

800 ppm 群の雄の計画殺及び全動物において、腎臓の微小結石（片側性）及び結腸の管腔拡張の発生頻度に統計学的有意な増加が認められたが、雌の発生頻度と一貫性が認められないこと、あるいは雌では有意な差が認められていないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。また、その他、発生頻度に有意な差が認められた所見は発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないと考えられた。

申請者注3：認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を次頁の表に示す。

各投与群における良性及び悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は下表の通りであり、腫瘍の発生頻度について検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄				雌			
		0	200	400	800	0	200	400	800
投与群 (ppm)		0	200	400	800	0	200	400	800
検査動物数		10	20	20	20	10	20	20	20
腫瘍数	良性	2	0	0	1	2	1	1	2
	悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
腫瘍発生総数		2	1	0	1	2	1	1	2
腫瘍発生動物数		2	1	0	1	2	1	1	2

注) 200 及び 400 ppm 投与群では、肉眼病変の認められた動物のみ検査した。

以上の結果から、本剤による影響として、体重の減少、BUN 値の増加及び血漿コリンエステラーゼ活性値の減少が認められた。しかしながら、検体投与に起因すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	200	400	800	0	200	400
途中死亡	脳	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		膠芽腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
最終計画殺	下垂体	検査動物数	10	1	1	20	10	1	1	19
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	10	0	0	20	10	0	0	19
		神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	10	0	0	20				
		中皮腫 (B)	0	0	0	1				
	子宮	検査動物数					10	6	6	19
		子宮内膜ポリープ (B)					2	1	1	1
	組織塊	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
全動物	脳	検査動物数	10	1	1	20	10	0	0	20
		膠芽腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	10	2	1	20	10	1	1	20
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	10	1	0	20	10	0	0	20
		神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	10	1	0	20				
		中皮腫 (B)	0	0	0	1				
	子宮	検査動物数					10	6	6	20
		子宮内膜ポリープ (B)					2	1	1	1
組織塊	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisherの直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性と発癌性の組み合わせ試験  
(メイン・グループ)

(資料 15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度:

試験動物: Fischer344 系ラット、1 群雌雄各 50 匹、試験開始時 7 週齢

試験期間: 24 ヶ月間 (104 週間: 1981 年 12 月 7 日~1983 年 12 月 13 日)

投与方法: 検体を 0、100、200 及び 400 ppm の濃度で基本飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態については投与開始時から 14 週間は週 1 回、投与 16、18 及び 20 週時、それ以降は 4 週間に 1 回観察した。生死については 1 日 1 回観察した。200 及び 400 ppm 投与群の雌雄では痩せ、うずくまりの姿勢、被毛の汚れ及び斜視が、また、400 ppm 投与群の雌では被毛の粗造が対照群動物と比べ高い頻度でみられた。試験終了時の死亡率は対照群、100、200 及び 400 ppm 投与群の雄では各々 16、14、10 及び 10%、雌では各々 28、26、28 及び 22%であった。用量に相関した死亡率の上昇がみられなかったことより、検体投与による影響はないものと考えられた。

体重変化: 投与開始時から 14 週間は週 1 回、投与 16、18 及び 20 週時、それ以降は 4 週間に 1 回、全生存動物について体重を測定した。

100 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌雄では投与開始より投与 52 週時まで、また、400 ppm 投与群の雌雄では投与終了時まで、それぞれ対照群動物と比べ体重増加の抑制がみられた。

摂餌量: 上記の体重測定時と同一時期に、全生存動物について摂餌量を測定した。

100 ppm 投与群の雄、200 ppm と 400 ppm 投与群の雌雄では投与期間を通じて摂餌量の減少がみられた。

検体摂取量: 摂餌量と投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は 100、200 及び 400 ppm 投与雄では各々 5.5、11.3 及び 23.3 mg/kg、雌では各々 6.7、13.7 及び 29.0 mg/kg 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OATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27、53、79 週時及び投与終了時（105 週）に各群雌雄各 20 匹を対象として、眼窩静脈洞から採血し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分比（対照群と 400 ppm 投与群）について検査した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	200	400	100	200	400
ヘマトクリット	14	96	↓95	↓95	97	↓96	↓93
	27	↓96	↓96	97	↓95	↓96	↓92
	53	98	↓96	97	99	96	↓94
	79	98	99	100	101	96	95
	105	99	90	93	102	102	103
ヘモグロビン	14	99	98	98	98	98	↓95
	27	99	98	99	↓96	↓96	↓94
	53	98	↓96	↓96	99	98	97
	79	101	100	101	↓96	95	↓94
	105	98	93	91	103	103	105
赤血球	14	96	96	↓96	97	↓96	↓93
	27	97	96	97	↓95	↓95	↓92
	53	↓97	↓94	↓95	99	97	↓95
	79	98	99	100	100	94	94
	105	99	90	93	101	103	106
血小板	14	98	97	95	↓92	↓90	↓88
	27	109	105	106	95	97	97
	53	99	94	98	97	94	93
	79	101	101	104	99	102	104
	105	102	107	112	104	103	114

Scheffe の多重比較法、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

投与 53 週までの検査時期に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数及び血小板数の減少がみられた。しかしながら、大部分の検査項目で投与 79 及び 105 週時に対照群と検体投与群間で統計学的有意差がみられなかったこと、また、これらの変化には生物学的意義が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 27、53、79 週時及び投与終了時（105 週）に、各群雌雄各 20 匹を対象として、眼窩静脈洞より採血し、その血清を用いて尿素窒素、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（旧名：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：GPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（旧名：グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ：GOT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、総蛋白質、アルブミン、グルコース及びγ-グルタミン酸トランスペプチダーゼ（GGT）について検査した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	200	400	100	200	400
総蛋白	27	95	94	95	↓92	↓92	↓87
	53	97	95	95	↓92	↓90	↓86
	79	94	97	98	99	100	↓91
	105	102	102	97	97	97	93
アルブミン	27	97	97	97	95	95	↓93
	53	100	100	103	↓93	↓91	↓88
	79	97	103	105	100	100	↓93
	105	103	106	100	97	100	95
ALP	27	88	88	87	98	109	112
	53	93	86	↓83	109	109	126
	79	91	94	99	83	90	102
	105	84	87	101	85	99	81
グルコース	27	↓89	↓88	↓82	89	86	85
	53	88	85	84	98	89	93
	79	94	99	88	89	88	88
	105	107	100	97	100	102	96
GPT	27	106	92	98	79	90	70
	53	91	83	89	78	↓70	↓67
	79	102	104	108	98	97	84
	105	105	93	120	73	76	61

Scheffe の多重比較法、↑↓：p≤0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

400 ppm 投与群の雌にみられた総蛋白量及びアルブミン量の減少以外の変化は、用量相関性がないこと、あるいは検査時期を通じて同様の変化が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コリンエステラーゼ活性の検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、その血液について血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、投与終了時に各群雌雄各 20 匹を対象として、脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	200	400	100	200	400
血漿	27	↓ 83	↓ 77	↓ 71	↓ 85	87	↓ 74
	53	↓ 84	↓ 74	↓ 67	90	88	↓ 81
	79	↓ 71	73	↓ 60	88	85	↓ 78
	105	96	96	71	94	97	84
赤血球	27	102	100	106	106	↑ 116	↑ 116
	53	102	105	105	104	↑ 109	↑ 113
	79	↓ 85	↓ 87	↓ 89	87	↓ 80	84
	105	83	↓ 75	↓ 66	97	93	86
脳	105	95	92	↓ 84	96	↓ 89	↓ 77

Scheffe の多重比較法、↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

血漿コリンエステラーゼ活性については、検体投与群の雄及び 400 ppm 投与群の雌で投与 27、53 及び 79 週時に、対照群動物と比べ有意な減少がみられた。また、400 ppm 投与群の雄では投与終了時に有意ではないが、対照群動物と比べ減少がみられた。

赤血球コリンエステラーゼ、活性について 200 及び 400 ppm 投与群の雌では投与 27 及び 53 週時に増加がみられた。この増加については、いくつかの生体機構が関連すると考えられるが、生物学的意義は明らかでなかった。

脳コリンエステラーゼ、活性については、200 ppm 投与群の雄及び、400 ppm 投与群の雌雄で投与終了後に対照群動物と比べ有意な減少が認められた。

尿検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27、53、79 週時及び投与終了時に各群雌雄各 20 匹を対象として、外観、尿量、比重、蛋白質、グルコース、ケトン体、潜血及び沈渣について検査した。

いずれの検査時期においても、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始時、投与 52 週及び 104 週時に対照群と 400 ppm 投与群の雌雄各 3 匹を対象として、1%Mydriacyl 液、スリットランプ及びオプタルモスコープを用いて眼科学的検査を実施した。

いずれの検査時期においても、異常所見の発生頻度は対照群と検体投与群でほぼ同様であったことより、検体投与による影響はないものと考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

耳科学的及び神経学的検査：上記の眼科学的検査と同一時期に、対照群と400 ppm投与群の雌雄各3匹を対象として、Galton 笛を用いて耳科学的及び神経学的検査を実施した。いずれの検査時期においても、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量：投与終了時に全生存動物を対象として、解剖後、脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣（精巣上体を含む）、副腎（固定後）、卵巣（固定後）の各重量を測定した。また、これらの重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

400 ppm投与群の雌雄では、対照群動物と比べ最終体重の有意な減少が認められた。また、400 ppm投与群の雄では精巣の重量と対体重比の有意な減少が認められた。これら以外に、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験途中の死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

400 ppm投与群の雌雄では、腺胃部粘膜の刺激性を示す所見が対照群動物と比べわずかに高い頻度でみられた。これ以外の所見は、いずれも偶発的なもので、検体投与に起因するものではなかった。

申請者注1：対照群と比べ、統計学的有意差が認められた肉眼的病理所見を次頁の表に示す。

下垂体の腫大及び膨隆部、肺の暗色斑、脾臓の腫大、肝臓の退色斑、肉芽及び膨隆部、腸間膜リンパ節の暗調化、精巣の腫大、精囊の小型、子宮の嚢胞、リンパ節の腫大または頭蓋骨肥厚の発生頻度に統計学的有意な差が認められたが、明らかな用量との関連性が認められない、あるいは発生頻度の減少であることから検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

肉眼的病理所見

検査時期	臓器/組織	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	100	200	400	0	100	200	400
死亡・切迫殺	下垂体	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		腫大	0	0	0	1	2	4	4	3
		膨隆部	0	0	0	0	0	1	2	1
	肺	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		暗色斑	4	0	0	0	0	2	4*	2
	脾臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		腫大	5	2	2	1	6	9	5	4
	肝臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		退色斑	1	2	3	0	2	1	1	3
		肉芽	3	1	1	0	4	4	3	1
		膨隆部	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		暗調化	1	0	0	1	4	2	0*	2
	精巣	検査動物数	8	7	5	5				
		腫大	0	0	0	0				
	精囊	検査動物数	8	7	5	5				
		小型	4	2	2	1				
		小型 (高度)	2	1	0	0				
	子宮	検査動物数					14	13	14	11
		嚢胞					0	1	0	2
リンパ節	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11	
	腫大	2	3	0	0	8	0**	5	1*	
骨 (その他)	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11	
	頭蓋骨肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	
最終計画殺	下垂体	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39
		腫大	0	1	5*	1	8	3	4	5
		膨隆部	0	8**	2	1	4	3	3	3
	肺	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39
		暗色斑	0	1	0	0	1	1	0	1
	脾臓	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39
		腫大	7	5	1*	3	6	2	1	2
	肝臓	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39
		退色斑	7	5	6	2	5	2	4	2
		肉芽	3	3	5	1	6	1*	5	0**
		膨隆部	0	7**	5*	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39
		暗調化	0	0	0	0	1	0	0	2
	精巣	検査動物数	42	43	45	45				
		腫大	14	2**	3**	6*				
	精囊	検査動物数	42	43	45	45				
		小型	25	19	17*	26				
		小型 (高度)	14	5*	3**	0**				
	子宮	検査動物数					36	37	36	39
		嚢胞					10	3*	7	8
リンパ節	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39	
	腫大	1	1	0	1	2	3	5	3	
骨 (その他)	検査動物数	42	43	45	45	36	37	36	39	
	頭蓋骨肥厚	0	0	0	0	7	3	1*	2	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

検査 時期	臓器/組織	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200
全 動 物	下垂体	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腫大	0	1	5*	2	10	7	8	8
		膨隆部	0	8**	2	1	4	4	5	4
	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		暗色斑	4	1	0	0	1	3	4	3
	脾臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腫大	12	7	3*	4*	12	11	6	6
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		退色斑	8	7	9	2*	7	3	5	5
		肉芽	6	4	6	1	10	5	8	1**
		膨隆部	1	7*	5	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		暗調化	1	0	0	1	5	2	0*	4
	精巣	検査動物数	50	50	50	50				
		腫大	14	2**	3**	6*				
	精囊	検査動物数	50	50	50	50				
		小型	29	21	19*	27				
		小型 (高度)	16	6*	3**	0**				
	子宮	検査動物数					50	50	50	50
		嚢胞					10	4	7	10
リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫大	3	4	0	1	10	3*	10	4	
骨 (その他)	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	頭蓋骨肥厚	0	0	0	0	7	3	1*	2	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

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のうち、対照群及び400 ppm 投与群の動物、並びに100及び200 ppm 投与群の動物で肉眼的病変が観察された動物を対象として、上記の重量測定臓器と下垂体、脊髄、眼、唾液腺、甲状腺（副甲状腺を含む）、気管、胸腺、肺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、脾臓、膀胱、前立腺、精囊、子宮、膣、末梢神経、大腿骨、骨髄、皮膚、乳腺、腓腹筋及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

死亡動物の死因は大部分が全身感染及び自然発生腫瘍によるものであり、検体投与に直接起因するものではなかった。

400 ppm 投与群の雄では、直腸及び結腸管腔の拡張、副腎皮質の空胞化並びに膀胱管腔内の蛋白質様小滴が対照群と比べ高い頻度でみられたが、いずれの所見の発生頻度も背景データと比べると正常範囲内であったことから、これらの変化は検体投与による影響とは考えられなかった。

また、これら以外の所見は自然発生的あるいは偶発的なものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注2: 主要な非腫瘍性病変及び対照群と比べ統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

400 ppm 投与群の雄において、腸間膜リンパ節の網内系細胞過形成巣及び腎臓の微小結石の発生頻度に統計学的有意な増加が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、及び雌では発生頻度が減少していることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

また、その他、発生頻度に有意な差が認められた所見は発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
死亡・切迫殺	副腎	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		皮質空胞化	2	2	3	1	3	4	4	4
		うっ血	2	1	0	0	0	6**	6**	2
	肺	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		肺炎	3	1	1	1	1	3	3	1
		肉芽腫性肺炎	0	0	0	0	0	1	1	1
	肝臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		胆管過形成	8	5	5	4	9	3*	3*	3
		非炎症性胆管周囲炎	3	3	3	2	5	2	3	2
		胆管拡張	8	4	4	3	2	2	2	2
		胆管繊維化	8	4	4	3	6	3	1*	3
		変異細胞巣	0	2	2	1	0	2	1	0
		変性	0	1	0	0	2	7*	3	2
	腎臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		微小結石 (両側)	2	1	1	2	3	5	4	2
		慢性腎症	0	1	0	0	1	3	4	0
	胃	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		粘膜腺腔拡張	1	4	4*	2	5	9	10	5
	結腸	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		管腔拡大	0	0	0	1	2	0	0	0
	直腸	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		管腔拡大	0	3	2	1	3	3	2	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		網内系細胞過形成巣	3	3	3	5*	12	7	7	7
	精巣/精巣上体	検査動物数	8	7	5	5	/			
		萎縮/変性	7	5	4	1*				
		精子数減少(精巣上体)	7	4	3	0**				
		精子数減少(精巣)	7	4	3	0**				
	精囊	検査動物数	8	7	5	5	/			
		分泌物減少による萎縮	5	4	3	1				
	膀胱	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		蛋白質様小滴	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		白濁 (片側)	0	0	0	0	4	2	0*	2
		網膜変性 (片側)	0	0	0	0	4	2	0*	1
	乳腺	検査動物数	0	4	0	1	14	13	13	11
		導管腔拡張	0	1	0	0	5	2	0*	4
		腺増生	0	0	0	0	1	1	0	0

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
最終 計画 殺	副腎	検査動物数	42	1	1	45	36	5	4	39
		皮質空胞化	2	0	1	10*	6	0	1	7
		うっ血	1	0	0	0	2	2	0	0
	肺	検査動物数	42	6	5	45	36	3	2	39
		肺炎	7	0	0	2	4	3	0	8
		肉芽腫性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	4
	肝臓	検査動物数	42	26	24	45	36	12	16	39
		胆管過形成	42	21	22	42	31	6	9	24*
		非炎症性胆管周囲炎	41	17	16	35**	30	4	10	31
		胆管拡張	41	19	17	27**	8	2	2	4
		胆管繊維化	42	21	18	33**	18	4	2	12
		変異細胞巣	30	17	15	22*	22	5	11	28
		変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	検査動物数	42	3	1	45	36	1	2	39
		微小結石 (両側)	4	0	0	12*	16	0	0	7*
		慢性腎症	37	2	1	28**	21	1	1	15
	胃	検査動物数	42	9	8	45	36	5	4	39
		粘膜腺腔拡張	29	4	3	24	31	4	3	16**
	結腸	検査動物数	42	2	0	44	36	0	1	39
		管腔拡大	2	1	0	7	1	0	0	2
	直腸	検査動物数	42	0	0	44	36	0	0	39
		管腔拡大	12	0	0	19	13	0	0	19
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	41	3	0	45	36	1	0	39
		網内系細胞過形成巣	37	3	0	39	36	1	0	38
	精巣/ 精巣上体	検査動物数	42	39	43	45				
		萎縮/変性	42	36	38	39*				
		精子数減少(精巣上体)	40	30	29	31**				
		精子数減少(精巣)	40	31	29	31**				
	精囊	検査動物数	42	27	21	45				
		分泌物減少による萎縮	32	22	13	23*				
膀胱	検査動物数	41	0	1	45	36	0	0	39	
	蛋白質様小滴	0	0	0	4**	0	0	0	0	
眼	検査動物数	42	9	6	45	36	7	7	39	
	白濁 (片側)	6	6	2	3	5	3	7	5	
	網膜変性 (片側)	4	5	2	2	5	3	7	5	
乳腺	検査動物数	5	4	1	4	36	5	5	39	
	導管腔拡張	4	1	1	4	8	2	0	6	
	腺増生	0	0	0	0	4	0	0	0*	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
全動物	副腎	検査動物数	50	8	6	50	50	18	18	50
		皮質空胞化	4	2	4	11*	9	4	5	11
		うっ血	3	1	0	0	2	8	6	2
	肺	検査動物数	50	13	10	50	50	16	16	50
		肺炎	10	1	1	3*	5	6	3	9
		肉芽腫性肺炎	0	0	0	0	0	1	1	5*
	肝臓	検査動物数	50	33	29	50	50	25	30	50
		胆管過形成	50	26	27	46	40	9	12	27**
		非炎症性胆管周囲炎	44	20	19	37	35	6	13	33
		胆管拡張	49	23	21	30**	10	4	4	6
		胆管繊維化	50	25	22	36**	24	7	3	15
		変異細胞巣	30	19	17	23	22	7	12	28
		変性	0	1	0	0	2	7	3	3
	腎臓	検査動物数	50	10	6	50	50	14	16	50
		微小結石 (両側)	6	1	1	14*	19	5	4	9*
		慢性腎症	37	3	1	28*	22	4	5	15
	胃	検査動物数	50	16	13	50	50	18	18	50
		粘膜腺腔拡張	30	8	7	26	36	13	13	21**
	結腸	検査動物数	50	9	5	47	50	13	15	50
		管腔拡大	2	1	0	8*	3	0	0	2
	直腸	検査動物数	50	7	5	49	50	13	14	50
		管腔拡大	13	3	2	20	16	3	2	19
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	49	10	5	50	50	14	14	50
		網内系細胞過形成巣	40	6	3	44	48	8	7	45
	精巣/ 精巣上体	検査動物数	50	46	48	50	/			
		萎縮/変性	49	41	42	40**				
		精子数減少(精巣上体)	47	34	32	31**				
		精子数減少(精巣)	47	35	32	31**				
	精囊	検査動物数	50	34	26	50	/			
		分泌物減少による萎縮	37	26	16	24**				
膀胱	検査動物数	49	7	6	50	50	13	14	50	
	蛋白質様小滴	0	0	0	4	0	0	0	0	
眼	検査動物数	50	16	11	50	50	20	21	50	
	白濁 (片側)	6	6	2	3	9	5	7	7	
	網膜変性 (片側)	4	5	2	2	9	5	7	6	
乳腺	検査動物数	5	8	1	5	50	18	18	50	
	導管腔拡張	4	2	1	4	13	4	0	10	
	腺増生	0	0	0	0	5	1	0	0*	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

申請者注3：認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を次頁の表に記した。

腫瘍性病変としては、400 ppm 投与群の雄で、甲状腺のC-細胞腫瘍が対照群と比べ高い頻度でみられたが、背景データと比べると正常範囲内であったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数及び腫瘍発生動物数は下表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	200	400	0	100	200	400
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	69	68	69	64	37	17	27	31
	悪性	25	21	15	17	25	21	23	20
腫瘍発生総数		94	89	84	81	62	38	50	51
腫瘍発生動物数		50	48	47	50	44	30	32	34

注) 200 及び 400 ppm 投与群では、肉眼的病変の認められた動物のみ検査した。

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と発癌性の組み合わせ試験における影響として、100 ppm 投与群に体重増加の抑制（雄：投与開始より投与52週時まで）及び血漿コリンエステラーゼ活性値の減少（雌雄：投与27、53及び79週時）及び赤血球コリンエステラーゼ活性値の減少（雄：投与79週時）が認められた。さらに、200 ppm 以上の投与群では中毒症状（痩せ、うずくまりの姿勢、被毛の汚れ、斜視及び被毛の粗造）、総蛋白量の減少、脳コリンエステラーゼ活性値の減少が認められた。

従って、本試験における最大無作用量は100 ppm（雄：5.5 mg/kg/日、雌：6.7 mg/kg/日）未満であると判断される。

なお、本剤の催腫瘍性はないものと考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
途中死亡・切迫殺	脳	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		膠芽腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		腺腫 (B)	1	0	2	0	1	1	1	3
		癌 (M)	0	0	0	1	1	3	3	1
	副腎	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	1	2	1
	肝臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		腫瘍結節 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
		多発性腫瘍結節 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	睪臓	検査動物数	8	7	5	5	14	11	14	11
		島細胞腺腫 (B)	1	1	0	1	0	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	精巣/ 精巣上体	検査動物数	8	7	5	5	/			
		両側性間細胞腫 (B)	7	6	4	2				
		片側性間細胞腫 (B)	0	0	1	2				
	子宮	検査動物数	/				14	13	14	11
		内膜間質ポリープ (B)					0	1	0	1
		内膜間質肉腫 (M)					2	0	0	0
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	0	1
		腺癌 (M)					1	0	1	0
	胸腺	検査動物数	8	6	5	5	11	11	9	9
		胸腺腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞性白血病 (M)	0	1	2	0	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	0	4	0	1	14	13	13	11	
	繊維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
腹腔	検査動物数	1	3	2	2	2	0	0	1	
	中皮腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
皮下組織	検査動物数	0	1	0	0	4	0	2	2	
	繊維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性繊維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
その他の骨	検査動物数	0	0	1	0	1	0	1	0	
	骨原性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	非クロム親和性傍神経節腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
子宮頸部	検査動物数	/				1	0	1	3	
	平滑筋肉腫 (M)					0	0	0	1	
全身性腫瘍	検査動物数	8	7	5	5	14	13	14	11	
	単核細胞性白血病 (M)	5	2	2	1	6	9	7	5	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
最終計画殺	脳	検査動物数	42	1	3	45	36	2	2	39
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	42	19	18	45	36	11	22	39
		腺腫 (B)	6	15	8	3	16	4	10	11
		癌 (M)	0	1	1	0	2	2	0	0
	副腎	検査動物数	42	1	1	45	36	5	4	39
		褐色細胞腫 (B)	2	0	0	1	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		神経芽細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	42	3	2	45	36	0	3	39
		C細胞腺腫 (B)	1	0	1	4	1	0	0	0
		C細胞癌 (M)	2	2	0	3	1	0	3	1
	上皮小体	検査動物数	42	1	0	43	35	0	1	37
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	42	26	24	45	36	12	16	39
		肝細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍結節 (B)	2	2	6	1	0	2	0	0
		多発性腫瘍結節 (B)	0	3	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	42	3	1	45	36	1	2	39
		尿細管癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	検査動物数	42	0	1	45	36	0	0	39
		平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		管状腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	42	5	1	45	36	0	1	39
		複合腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	2	0	1	2	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	42	6	5	44	36	1	1	39
		神経線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
最終計画殺	精巣/ 精巣上体	検査動物数	42	39	43	45				
		両側性間細胞腫 (B)	40	34	38	41				
		片側性間細胞腫 (B)	2	5	3	3				
	卵巢	検査動物数					36	4	4	39
		顆粒膜/英膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	検査動物数					36	12	15	39
		内膜間質ポリープ (B)					10	3	7	8
		内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
		腺腫 (B)					0	1	1	0
	胸腺	検査動物数	39	0	1	34	34	1	0	38
		単核細胞性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	42	0	6	45	36	2	0	39
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		繊維腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
		繊維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	5	4	1	4	36	5	5	39
		繊維腺腫 (B)	1	1	0	0	2	4	3	2
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	腹腔	検査動物数	8	5	4	3	2	3	1	4
		中皮腫 (M)	4	1	3	0	0	0	0	0
		繊維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	1	0	1	1
	皮下組織	検査動物数	0	4	1	0	4	3	2	2
		繊維腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
		悪性繊維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	包皮/ 陰核腺	検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	1
腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1	
全身性腫瘍	検査動物数	42	5	2	45	36	5	6	39	
	単核細胞性白血病 (M)	8	5	2	5	7	5	6	5	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisherの直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
全動物	脳	検査動物数	50	8	8	50	50	15	16	50
		神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	50	26	23	50	50	24	36	50
		腺腫 (B)	7	15	10	3	17	5	11	14
		癌 (M)	0	1	1	1	3	5	3	1
	副腎	検査動物数	50	8	6	50	50	18	18	50
		褐色細胞腫 (B)	2	0	0	1	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0
		神経芽細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	50	10	7	50	50	13	17	50
		C細胞腺腫 (B)	1	0	1	4	1	0	1	0
		C細胞癌 (M)	2	3	1	3	1	1	5	2
	上皮小体	検査動物数	50	8	5	48	49	11	15	47
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	50	33	29	50	50	25	30	50
		肝細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍結節 (B)	2	2	6	1	1	2	1	1
		多発性腫瘍結節 (B)	0	3	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	50	10	6	50	50	14	16	50
		尿細管癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	検査動物数	48	6	6	50	50	13	14	50
		平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		管状腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	50	12	6	50	50	11	15	50
		複合腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	1	1	3	0	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1
	盲腸	検査動物数	50	13	10	49	50	14	15	50
神経線維腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	200	400	0	100	200	400
全動物	精巣/ 精巣上体	検査動物数	50	46	48	50				
		両側性間細胞腫 (B)	47	40	42	43				
		片側性間細胞腫 (B)	2	5	4	5				
	卵巣	検査動物数					50	17	18	50
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
	子宮	検査動物数					50	25	29	50
		内膜間質ホリープ (B)					10	4	7	9
		内膜間質肉腫 (M)					2	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	0	1
		腺腫 (B)					0	1	1	0
		腺癌 (M)					1	0	1	0
	胸腺	検査動物数	47	6	6	39	45	12	9	47
		胸腺腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞性白血病 (M)	0	1	2	1	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	50	7	11	50	50	15	14	50
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		繊維腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
		繊維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	5	8	1	5	50	18	18	50
		繊維腺腫 (B)	1	1	0	0	3	4	4	3
		腺癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
	腹腔	検査動物数	9	8	6	5	4	3	1	5
		中皮腫 (M)	5	2	3	0	0	0	0	0
		繊維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	1	0	1	1
	皮下組織	検査動物数	0	5	1	0	8	3	4	4
		繊維腫 (B)	0	1	1	0	1	0	0	0
悪性繊維性組織球腫 (M)		0	0	1	0	1	0	0	1	
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
その他の骨	検査動物数	0	0	4	0	9	4	2	2	
	骨原性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	非クロム親和性傍神経節 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
子宮頸部	検査動物数					2	1	2	3	
	平滑筋肉腫 (M)					0	0	0	1	
包皮/ 陰核腺	検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	1	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
全身性腫瘍	検査動物数	50	12	7	50	50	18	20	50	
	単核細胞性白血病 (M)	13	7	4	6	13	14	13	10	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入による慢性毒性と発癌性の組み合わせ試験  
(確認試験)

(資料 16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

試験動物： Fischer344 系ラット 1 群雌雄各 50 匹、試験開始時 7 週齢

試験期間： 24 ヶ月間 (104 週間：1983 年 9 月 13 日～1985 年 9 月 16 日)

投与方法： 検体を 0 及び 25 ppm の濃度で基本飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率：一般状態については投与開始時から週間は週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回観察した。生死については毎日観察した。

腹部あるいは生殖器の腫脹が対照群を含む検体投与群の雌雄にみられたが、この腫脹は、この日齢のラットでは通常観察されるものであり、かつ、対照群と検体投与群に同様の頻度でみられたことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

25 ppm 投与群の雌では、投与 38 から 62 週までの期間に、尿による汚れを示す動物がわずかにみられた。また 25 ppm 投与群の雄では流涙の発生頻度が全般的に高かった。これらの症状は試験期間を通じ一貫してはみられなかったこと、また有意な頻度でなかったことから、検体投与による明らかな影響とは考えられなかった。また、これら以外の症状は偶発的なものと考えられた。

試験終了時の死亡率は対照群及び 25 ppm 投与群の雄では各々 20、12%、雌では各々 18、18%であった。25 ppm 投与群の死亡率が雌雄とも対照群と比べ同等もしくはそれ以下であったことより、検体投与による影響はないものと考えられた。

体重変化：投与開始時から 14 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物について体重を測定した。

検体投与によると考えられる影響はなかった

摂餌量：上記の体重測定時と同一時期に、全生存動物について摂餌量を測定した。

検体投与によると考えられる影響はなかった。

検体摂取量：摂餌量と投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は、25 ppm 投与群の雄では 1.5mg/kg、雌では 1.8mg/kg 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OATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27、53、79 週時及び投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞から採血し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分比及び赤血球の形態学的変化について検査した。投与 53 週時に 25 ppm 投与群の雄でヘモグロビン濃度の減少がみられたが、同様の減少が試験期間を通じ一貫してはみられなかったことより、この減少は検体投与による影響とは考えられなかった。これ以外の検査項目については、対照群と検体投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

血液生化学検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞から採血し、その血清を用いて、総蛋白質、アルブミン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (旧名：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ：GOT)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (旧名：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ：GPT)、コレステロール、γ-グルタミン酸トランスペプチダーゼ (GGT) について検査した。

投与 53 週時に 25 ppm 投与群の雄で GPT 値の減少がみられたが、同様の減少が試験期間を通じ一貫してはみられなかったことより、この減少は検体投与による影響とは考えられなかった。これ以外の検査項目においては、対照群と検体投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：投与 27、53、79 週時及び投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞より採取した血液について、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

いずれの検査項目についても、対照群と検体投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

尿検査：投与開始前に雌雄各 10 匹、投与 14、27、53、79 週時及び投与終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、外観、尿量、比重、蛋白質、グルコース、ケトン体、潜血及び沈渣について検査した。

いずれの検査項目についても、検体投与によると考えられる異常はなかった。

臓器重量：投与終了時に全生存動物を対象として解剖後、脳、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、精巣 (精巣上体を含む)、胸腺、副腎 (固定後)、卵巣 (固定後) 及び甲状腺 (副甲状腺を含む：固定後) の各重量を測定した。

また、これらの臓器重量と最終体重から、各臓器の対体重比を算出した。

25 ppm 投与群の雄で脳重量の減少がみられたが、これは偶発的なものと考えられた。これ以外に対照群と比べ、統計学的有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

肉眼的病理検査：試験途中の死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与によると考えられる影響はなかった。

申請者注1：対照群と比べ、統計学的有意差が認められた肉眼的病理所見を下表に示す。

肉眼的病理所見

検査時期	臓器/組織	性別	雄		雌	
			0	25	0	25
死亡・切迫殺	下垂体	検査動物数	10	6	9	9
		嚢胞	0	0	0	3
	脾臓	検査動物数	10	6	9	9
		嚢胞	3	6*	2	4
	肝臓	検査動物数	10	6	9	9
		肝横隔膜結節	2	0	1	2
	眼	検査動物数	10	6	9	9
		退色	0	3*	3	5
最終計画殺	下垂体	検査動物数	40	44	41	41
		嚢胞	1	2	2	5
	脾臓	検査動物数	40	44	41	41
		嚢胞	5	5	5	4
	肝臓	検査動物数	40	44	41	41
		肝横隔膜結節	2	0	1	7*
	眼	検査動物数	40	44	41	41
		退色	0	0	0	0
全動物	下垂体	検査動物数	50	50	50	50
		嚢胞	1	2	2	8*
	脾臓	検査動物数	50	50	50	50
		嚢胞	8	11	7	8
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50
		肝横隔膜結節	4	0	2	9*
	眼	検査動物数	50	50	50	50
		退色	0	3	3	5

Fisherの直接確率検定、\*：p≤0.05

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

死亡・切迫殺動物の25 ppm群の雄において、脾臓の嚢胞及び眼の退色の発生頻度に有意な増加が認められたが、他の検査時期または雌では有意な差が認められていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。全動物の25 ppm群の雌において、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

下垂体の嚢胞の発生頻度に有意な増加が認められたが、雄では有意な差が認められていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。また、25 ppm 群の雌において肝臓の肝横隔膜結節に有意な増加が認められたが、雄の発生頻度に一貫性が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

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、重量測定臓器と下垂体、気管、腸間膜リンパ節、下顎唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、膵臓、前立腺、精嚢腺、子宮、膣、乳腺、腓腹筋、末梢神経、脊髄、胸骨骨髓、大腿骨、眼、皮膚及び肉眼的病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

以下に発生頻度の高い所見を示す。

肺：	血管及び気管支周囲リンパ組織の過形成、肺炎
心臓：	変性心筋症
腎臓：	蛋白円柱、小結石、尿細管上皮の変性、進行性の慢性腎症
肝臓：	胆管の拡張、増生及び線維化、非化膿性胆管周囲炎
精巣：	変性及び萎縮
リンパ節：	リンパ網状組織の過形成
子宮：	子宮腔の拡張及び嚢胞性拡張
眼：	出血、ハーダー腺の非化膿性炎、網膜の変性

これらの変化は自然発生的あるいは偶発的なもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注 2: 主要な非腫瘍性病変及び対照群と比べ統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

25 ppm 群において、死亡・切迫殺動物の雌で副腎の色素沈着、全動物では眼の強膜骨化生の発生頻度に有意な増加が認められたが、雄の発生頻度と一貫性が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。また、その他、発生頻度に有意な差が認められた所見は発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

非腫瘍性病変

検査 時期	臓器/ 組織	性別	雄		雌	
			投与量 (ppm)			
死亡・ 切迫殺	下垂体	検査動物数	9	6	8	9
		嚢胞	0	1	0	0
	副腎	検査動物数	10	6	9	9
		色素沈着	7	2	5	9*
		皮質空胞化	2	2	0	2
	肺	検査動物数	10	6	9	9
		血管周囲及び気管支周囲 リンパ組織の過形成	1	0	0	1
		肺炎	2	0	1	1
	心臓	検査動物数	10	6	9	9
		変性心筋症	9	4	6	8
	肝臓	検査動物数	10	6	9	9
		好酸性変異細胞巣	1	0	0	1
		胆管拡張	3	3	2	0
		胆管過形成	5	4	1	0
		胆管線維化	8	3	1	0
		非化膿性胆管周囲炎	3	0	0	0
	腎臓	検査動物数	10	6	9	9
		慢性腎症	5	4	5	2
		蛋白円柱	8	4	6	6
		尿細管上皮の変性	6	4	5	2
		小結石	0	0	0	0
	眼	検査動物数	10	6	9	9
		眼窩出血	0	0	0	0
		ハーダー腺の非化膿性炎	0	0	0	0
		強膜骨化生	0	0	0	2
		網膜の変性 (片側性)	0	0	2	2
		網膜の変性 (両側性)	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	10	6	/	
		変性及び萎縮	9	5		
	子宮	検査動物数	/		9	9
		拡張			2	1
		嚢胞性拡張			0	2
リンパ節	検査動物数	1	2	1	3	
	リンパ網状組織の過形成	1	0	0	0	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器/ 組織	性別	雄		雌	
			0	25	0	25
最終 計画 殺	下垂体	検査動物数	40	43	41	40
		嚢胞	2	2	9	2*
	副腎	検査動物数	40	44	41	41
		色素沈着	34	38	39	41
		皮質空胞化	9	3*	14	9
	肺	検査動物数	40	44	41	41
		血管周囲及び気管支周囲 リンパ組織の過形成	18	16	18	17
		肺炎	4	2	4	5
	心臓	検査動物数	40	44	41	41
		変性心筋症	40	44	40	39
	肝臓	検査動物数	40	44	41	41
		好酸性変異細胞巣	23	23	13	5*
		胆管拡張	28	29	5	7
		胆管過形成	35	34	10	7
		胆管線維化	33	34	7	7
		非化膿性胆管周囲炎	32	28	10	9
	腎臓	検査動物数	40	44	41	41
		慢性腎症	40	43	37	38
		蛋白円柱	40	44	37	40
		尿細管上皮の変性	40	43	37	37
		小結石	0	0	35	31
	眼	検査動物数	40	44	41	41
		眼窩出血	9	4	6	4
		ハーダー腺の非化膿性炎	0	0	1	0
		強膜骨化生	12	9	2	6
		網膜の変性（片側性）	2	3	6	3
		網膜の変性（両側性）	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	40	44	/	
		変性及び萎縮	39	42		
	子宮	検査動物数	/		41	41
拡張		7			5	
嚢胞性拡張		12			4*	
リンパ節	検査動物数	2	3	2	0	
	リンパ網状組織の過形成	1	1	0	0	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

検査 時期	臓器/ 組織	性別 投与量 (ppm)	雄		雌	
			0	25	0	25
全 動 物	下垂体	検査動物数	49	49	49	49
		嚢胞	2	3	9	2*
	副腎	検査動物数	50	50	50	50
		色素沈着	41	40	44	50*
		皮質空胞化	11	5	14	11
	肺	検査動物数	50	50	50	50
		血管周囲及び気管支周囲 リンパ組織の過形成	19	16	18	18
		肺炎	6	2	5	6
	心臓	検査動物数	50	50	50	50
		変性心筋症	49	48	46	47
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50
		好酸性変異細胞巣	24	23	13	6
		胆管拡張	31	32	7	7
		胆管過形成	40	38	11	7
		胆管線維化	41	37	8	7
		非化膿性胆管周囲炎	35	28	10	9
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50
		慢性腎症	45	47	42	40
		蛋白円柱	48	48	43	46
		尿細管上皮の変性	46	47	42	39
		小結石	0	2	39	39
	眼	検査動物数	50	50	50	50
		眼窩出血	9	4	6	4
		ハーダー腺の非化膿性炎	0	0	1	0
		強膜骨化生	12	9	2	8*
		網膜の変性 (片側性)	2	3	8	5
		網膜の変性 (両側性)	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	/	
		変性及び萎縮	48	47		
	子宮	検査動物数	/		50	50
		拡張			9	6
		嚢胞性拡張			12	6
リンパ節	検査動物数	3	5	3	3	
	リンパ網状組織の過形成	2	1	0	0	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

申請者注3：認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を次頁の表に示した。

対照群及び 25 ppm 投与群における良性及び悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は下表の通りであり、腫瘍の発生頻度について検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄		雌	
投与群 (ppm)		0	25	0	25
検査動物数		50	50	50	50
腫瘍数	良性	69	70	42	40
	悪性	23	27	33	28
腫瘍発生総数		92	97	75	68
腫瘍発生動物数		49	50	40	41

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試験において 25 ppm 投与群で雌雄とも検体投与によると考えられる影響がなかったことより、最大無作用量は 25 ppm (雄：1.5 mg/kg/日、雌：1.8 mg/kg/日) と判断される。  
また、催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別	雄		雌	
		投与量 (ppm)	0	25	0	25
途中死亡・ 切迫殺	下垂体	検査動物数	9	6	8	9
		腺腫 (B)	1	1	0	3
		癌 (M)	1	0	3	1
	副腎	検査動物数	10	6	9	9
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	10	6	9	9
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	1
		C細胞癌 (M)	0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	10	6	8	7
		島細胞腺腫 (B)	1	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	0	1	0
	精巣	検査動物数	10	6	/	
		片側性間細胞腫 (B)	1	0		
		両側性間細胞腫 (B)	7	5		
	子宮	検査動物数	/		9	9
		内膜間質ポリープ (B)			3	1
	乳腺	検査動物数	9	5	8	9
		繊維腫 (B)	1	0	0	0
		繊維腺腫 (B)	0	0	2	0
	全身性腫瘍	検査動物数	10	6	9	9
		単核細胞性白血病 (M)	5	6	3	6
悪性中皮腫 (M)		1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄		雌	
			投与量 (ppm)	0	25	0
最終 計画 殺	頸部脊髄	検査動物数	40	44	41	40
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	40	43	41	40
		腺腫 (B)	7	8	19	13
		癌 (M)	1	1	1	4
	副腎	検査動物数	40	44	41	41
		皮質腺腫 (B)	0	0	2	0
		褐色細胞腫 (B)	3	2	1	0
	甲状腺	検査動物数	40	44	41	41
		C細胞腺腫 (B)	3	4	0	3
		C細胞癌 (M)	3	5	5	0
	上皮小体	検査動物数	40	43	40	41
		腺腫 (B)	0	2	0	0
	心臓	検査動物数	40	44	41	41
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	40	44	41	41
		島細胞腺腫 (B)	2	1	0	0
		島細胞癌 (M)	0	2	1	0
	肝臓	検査動物数	40	44	41	41
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0
	腎臓	検査動物数	40	44	41	41
		尿細管癌 (M)	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	40	42	41	41
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0
	顎下腺	検査動物数	40	44	41	41
		繊維肉腫 (M)	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	40	44		
		片側性間細胞腫 (B)	4	3		
		両側性間細胞腫 (B)	35	40		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄		雌	
		投与量 (ppm)	0	25	0	25
最終 計画 殺	卵巣	検査動物数			41	41
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)			0	1
	子宮	検査動物数			41	41
		内膜間質ポリープ (B)			10	11
		内膜間質肉腫 (M)			1	0
		血管腫 (B)			1	0
		血管肉腫 (M)			1	0
	乳腺	検査動物数	32	36	41	41
		腺腫 (B)	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	1	0	0
		繊維腫 (B)	1	0	0	0
		繊維腺腫 (B)	1	2	4	5
		繊維肉腫 (M)	0	0	0	1
	全身性腫瘍	検査動物数	40	44	41	41
		単核細胞性白血病 (M)	7	8	12	13
		悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0
		悪性繊維性組織球腫 (M)	1	0	0	0
	腹腔	検査動物数	5	8	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0
		非クロム親和性傍神経節腫 (M)	0	1	0	0
	その他の 皮膚	検査動物数	1	0	0	3
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0
		繊維腫 (B)	0	0	0	1
	包皮/ 陰核腺	検査動物数	2	1	4	2
		腺癌 (M)	1	0	3	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	2

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄		雌	
			0	25	0	25
全動物	頸部脊髄	検査動物数	50	50	50	49
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	49	49	49	49
		腺腫 (B)	8	9	19	16
		癌 (M)	2	1	4	5
	副腎	検査動物数	50	50	50	50
		皮質腺腫 (B)	0	0	2	0
		褐色細胞腫 (B)	3	2	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	50
		C細胞腺腫 (B)	3	4	0	4
		C細胞癌 (M)	3	5	6	0
	上皮小体	検査動物数	50	49	49	48
		腺腫 (B)	0	2	0	0
	心臓	検査動物数	50	50	50	50
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	50	50	49	48
		島細胞腺腫 (B)	3	2	0	0
		島細胞癌 (M)	0	2	2	0
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50
		尿細管癌 (M)	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	50	48	50	50
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0
	顎下腺	検査動物数	50	50	50	50
		繊維肉腫 (M)	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	/	
		片側性間細胞腫 (B)	5	3		
両側性間細胞腫 (B)		42	45			

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄		雌			
		投与量 (ppm)	0	25	0	25		
全 動 物	卵巢	検査動物数	/	/	50	50		
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)			0	1		
	子宮	検査動物数			50	50		
		内膜間質ポリープ (B)			13	12		
		内膜間質肉腫 (M)			1	0		
		血管腫 (B)			1	0		
		血管肉腫 (M)			1	0		
	乳腺	検査動物数			41	41	49	50
		腺腫 (B)			0	0	0	1
		腺癌 (M)			0	1	0	0
		繊維腫 (B)			2	0	0	0
		繊維腺腫 (B)			1	2	6	5
		繊維肉腫 (M)			0	0	0	1
	全身性腫瘍	検査動物数			50	50	50	50
		単核細胞性白血病 (M)			12	14	15	19
		悪性中皮腫 (M)			2	0	0	0
		悪性繊維性組織球腫 (M)			1	0	0	0
	腹腔	検査動物数			7	11	0	0
		脂肪腫 (B)			1	0	0	0
		非クロム親和性傍神経節腫 (M)			0	1	0	0
	その他の 皮膚	検査動物数			3	1	0	3
		角化棘細胞腫 (B)			1	0	0	0
		繊維腫 (B)			0	0	0	1
	包皮/ 陰核腺	検査動物数			2	1	4	2
		腺癌 (M)			1	0	3	0
		扁平上皮癌 (M)			0	0	0	2

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984 年

検体の純度:

試験動物: CD-1 (ICR) 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、試験開始時 5 週齢

試験期間: 18 ヶ月 (1982 年 3 月 30 日 ~ 1983 年 11 月 3 日)

投与方法: 検体を 0、100、300 及び 1000 ppm の濃度で基本飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって  
随時摂取させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。  
なお、投与量の設定に際しては予備投与試験を実施し、その結果を参考とした。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死については 1 日 2 回観察した。

被毛の欠損 (脱毛)、流涙、赤色鼻汁の流出、肛門と生殖器部の被毛の汚れ、軟便、  
陰茎の狭窄及び眼の白濁がみられたが、これらの所見は通常よく観察されるもので  
あり、かつ、発生頻度も低いことから、検体投与に起因するものとは考えられな  
かった。

試験終了時の死亡率は対照群、100、300 及び 1000 ppm 投与群の雄では各々 28、30、  
18 及び 34%、雌では各々 32、28、28 及び 28%であった。用量に相関した死亡率の  
上昇が認められなかったことにより、検体投与による影響はないものと考えられた。

体重変化: 投与開始前、投与 14 週までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全生存動物につ  
いて体重を測定した。

1000 ppm 投与群の雄では試験終了時まで、雌では投与 5 週まで、それぞれ体重増加  
の抑制が認められた。これ以外に検体投与によると思われる影響はなかった。

摂餌量: 上記の体重測定と同一の時期に、全生存動物について摂餌量を測定した。  
検体投与によると思われる影響はなかった。

検体摂取量: 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は、100、300 及び  
1000 ppm 投与群の雄では各々 15.4、45.1 及び 151.6 mg/kg、雌では各々 19.3、56.5  
及び 189.8 mg/kg であった。

血液学的検査: 投与 6 ヶ月及び 18 ヶ月時に対照群と 1000 ppm 投与群の全生存動物を対象と  
して、眼球後部静脈叢より採血し、白血球百分比について検査した。  
両検査時とも、対照群と 1000 ppm 投与群間で明らかな差が認められなかったことよ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

り、検体投与による影響はないものと考えられた。

**臓器重量：**試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、脳、心臓、腎臓、精巣、肝臓及び卵巣の各重量を測定した。また、これらの重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

100及び300ppm投与群の雄では心臓及び腎臓の対体重比の増加がみられたが、用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。これら以外に、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

**肉眼的病理検査：**試験途中の死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

観察された変化は、いずれも散発的であり、対照群動物にも認められたことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注1：対照群と比べ、統計学的有意差が認められた肉眼的病理所見を次頁の表に示す。

死亡・切迫殺及び全動物の1000ppm群の雌において、腸間膜リンパ節の退色の発生頻度に統計学的有意な増加が認められたが、雄の発生頻度と一貫性が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。全動物の1000ppm群の雄において、肺の退色及び尾の湾曲の発生頻度に有意な増加が認められたが、明らかな用量との関連性が認められない、または雌では同様な変化が認められないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。また、その他、発生頻度に有意な差が認められた所見は発生頻度の減少であることから毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

肉眼的病理所見

検査時期	臓器/組織	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
死亡・切迫殺	肺	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		退色	4	4	1	9	5	6	3	4
	腸間膜リンパ節	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		退色	1	2	0	0	0	3	3	4*
	眼	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		白濁	0	0	1	2	1	0	2	0
	尾	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		湾曲	0	0	1	2	3	1	3	1
	耳	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		潰瘍・痂皮	3	0	1	4	0	2	1	0
	全身	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		腹部膨満	5	2	4	0*	2	3	3	4
体腔	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14	
	異常内容物	6	4	0*	2	1	4	3	0	
最終計画殺	肺	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		退色	2	4	5	5	2	5	2	2
	腸間膜リンパ節	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		退色	4	3	0*	1	4	5	7	7
	眼	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		白濁	4	1	0*	1	2	3	3	6
	尾	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		湾曲	3	3	4	8	8	4	6	10
	耳	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		潰瘍・痂皮	2	1	2	0	0	3	3	1
	全身	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		腹部膨満	1	1	2	1	1	3	0	2
体腔	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36	
	異常内容物	0	0	0	0	1	0	0	0	
全動物	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		退色	6	8	6	14*	7	11	5	6
	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		退色	5	5	0*	1	4	8	10	11*
	眼	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		白濁	4	1	1	3	3	3	5	6
	尾	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		湾曲	3	3	5	10*	11	5	9	11
	耳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		潰瘍・痂皮	5	1	3	4	0	5*	4	1
	全身	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腹部膨満	6	3	6	1	3	6	3	6
体腔	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	異常内容物	6	4	0*	2	2	4	3	0	

Fisherの直接確率検定、\*: p≤0.05

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

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、重量測定臓器と副腎、胸骨骨髓、精巣上体、食道、眼（眼窩神経を含む）、胆嚢、ハーダー腺、腸（回腸、空腸、十二指腸、盲腸、結腸、直腸）、肺、リンパ節、乳腺、坐骨神経、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢腺、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、胃、胸腺、甲状腺、副甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部及び組織塊について、病理標本を作製し、検鏡した。

以下に検体投与群に高頻度で観察された所見を示す。

心臓：	リンパ球の集積
気管：	石灰沈着
肺：	鬱血、血管及び気管支周囲にリンパ球の集積、細気管支の拡張、胸膜の慢性炎症及び線維化
リンパ組織：	リンパ網状組織に褐色素沈着、過形成
胸腺：	嚢胞、リンパ球の増生
脾臓：	髄外造血、リンパ網状組織に褐色素沈着
肝臓：	血管及び胆管周囲にリンパ球の集積、肝細胞の混濁腫脹、壊死、鬱血、炎症
膵臓：	リンパ球の集積
腎臓：	皮質にリンパ球の集積、石灰沈着、嚢胞、尿細管の拡張
卵巣：	嚢胞

これらの変化は、対照群動物にも同様に認められたことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注2：主要な非腫瘍性病変及び対照群と比べ統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

最終計画殺の1000 ppm群の雌雄において腎臓の皮質慢性炎症・線維化（片側性）の発生頻度に有意な増加が認められたが、発生頻度が低いこと（雄：4/33、雌：5/36）及び両側性の皮質慢性炎症・線維化の発生頻度に有意な差が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。また、最終計画殺の1000 ppm群の雄において精巣の石灰沈着（両側性）の発生頻度に有意な増加が認められたが、発生頻度が低いこと（4/33）及び片側性の石灰沈着の発生頻度に有意な差が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。その他、発生頻度に有意な差が認められた所見は、明らかな用量との関連性が認められない、片性のみの変化であることまたは発生頻度の減少であることから検体投与の影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
死亡・切迫殺	脳	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		髄膜石灰沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	14	15	9	17	16	14	14	14
		リンパ球の集積	2	0	0	1	2	0	0	0
	気管	検査動物数	14	15	7	16	15	12	12	13
		軟骨石灰沈着	12	15	3	11	8	5	11*	11
		粘膜腺/導管腔拡張	6	9	1	5	5	4	2	3
		粘膜慢性炎症	0	0	0	0	0	2	0	0
		粘膜急性/亜急性炎症	4	1	1	0*	1	0	0	0
	肺	検査動物数	14	15	8	17	15	14	14	14
		血管/気管支周囲にリンパ球の集積	9	11	1*	9	6	7	5	7
		慢性間質性炎症	1	6*	0	3	3	4	4	3
		鬱血	5	10	1	8	4	7	8	6
		細気管支の拡張	2	0	0	0	0	0	1	0
		胸膜の慢性炎症及び線維化	0	0	0	1	1	1	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	14	14	8	12	13	13	11	12
		類洞拡張	4	1	1	2	4	3	0	1
		慢性炎症/線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		鬱血	0	0	0	0	0	3	0	0
		鬱血性線維化	2	2	0	1	1	1	0	0
	縦隔リンパ節	検査動物数	10	10	8	9	11	13	10	12
		リンパ網状組織に褐色素沈着	0	2	0	2	2	2	0	4
		網内系細胞過形成	5	2	1	3	2	6	4	3
	胸腺	検査動物数	9	10	8	9	12	10	12	10
		嚢胞	2	2	0	2	0	0	1	1
		リンパ球系細胞過形成	2	2	2	0	1	2	2	1
	脾臓	検査動物数	13	14	9	13	14	13	14	13
		髄外造血亢進	12	7*	7	10	11	1**	9	7
		リンパ網状組織に褐色素沈着	2	4	1	1	6	4	5	5
		リンパ球系細胞/リンパ濾胞過形成	4	0*	0	0*	0	1	1	0
萎縮		0	3	0	2	1	1	0	5	
骨髄	検査動物数	14	15	8	15	15	13	14	13	
	骨髄赤芽球過形成	10	12	8	10	11	8	9	7	
	網内系細胞内褐色色素	0	2	0	0	1	0	0	1	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
死亡・切迫殺	肝臓	検査動物数	14	14	9	14	15	14	14	13
		血管及び胆管周囲にリンパ球の集積	5	9	5	8	9	7	5	7
		肝細胞の混濁腫脹	2	3	1	4	3	1	3	2
		壊死	3	5	2	4	4	4	7	5
		鬱血	10	9	6	9	5	8	9	7
		急性亜急性炎症	3	5	1	4	4	1	5	5
		肉芽腫内炎症/肉芽腫	1	0	0	0	0	0	1	0
		髓外造血亢進	4	0*	1	0*	3	2	1	2
		牽引性脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞内空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞内炎症	4	3	2	0*	1	2	0	3
	唾液腺	検査動物数	14	15	9	15	15	14	14	14
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (片側性)	3	4	1	1	3	2	1	1
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (両側)	2	5	2	2	2	4	0	2
	胃	検査動物数	14	13	8	13	14	14	14	12
		粘膜腺腔拡張	5	6	0	2	1	6*	1	3
	脾臓	検査動物数	14	13	9	13	15	14	14	13
		リンパ球の集積	3	2	0	0	0	1	0	0
	腎臓	検査動物数	14	15	9	15	14	14	14	13
		皮質のリンパ球の集積 (片側性)	10	8	5	8	8	5	3	6
		皮質石灰沈着 (両側性)	4	5	0	3	1	0	1	0
		尿細管腔拡張 (両側性)	5	1	0	0*	1	1	0	1
		皮質嚢胞 (両側性)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質慢性炎症/線維化 (片側性)	1	0	0	0	1	0	0	0
		皮質慢性炎症/線維化 (両側性)	0	0	0	0	0	2	0	0
		間質内慢性炎症 (両側性)	3	0	1	0	2	3	0	1
		嚢胞 (片側性)	2	0	1	1	1	0	0	0
		嚢胞 (両側性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	14	13	7	13	13	14	12	13
		リンパ球系細胞集簇	3	0	2	0	4	1	2	1
	精巣	検査動物数	14	15	9	17				
		間細胞過形成 (両側性)	0	0	0	0				
		石灰沈着 (両側性)	0	0	0	0				
石灰沈着 (片側性)		1	0	1	0					

Fisherの直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
死亡・切迫殺	卵巣	検査動物数					14	13	14	13
		卵巣囊嚢胞化 (片側性)					1	3	3	2
		卵巣囊嚢胞化 (両側性)					3	4	3	3
	子宮	検査動物数					14	14	13	13
		腔拡張					4	4	4	1
	副腎	所見/検査動物数	14	12	8	14	15	13	13	13
		被膜下細胞過形成 (片側性)	8	4	1	2*	1	5	3	6*
		被膜下細胞過形成 (両側)	1	0	0	2	8	6	6	6
		X帯脂肪変性	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮髄境界部褐色色素 (片側性)	0	0	0	0	0	2	0	0
		皮髄境界部褐色色素 (両側性)	1	0	0	0	1	3	0	4
	乳腺	検査動物数	2	0	1	0	13	12	11	9
		網内系細胞内褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳	検査動物数	4	1	3	7	3	3	2	3
		ケラチン、好中球、細胞残屑表皮集簇	2	0	1	3	0	1	0	0
		角化亢進	0	0	0	0	0	2	0	1
	ハーダー腺	検査動物数	4	5	2	3	6	2	5	7
		褐色色素集簇 (両側性)	2	1	1	0	4	0	3	1
		急性亜急性炎症 (片側性)	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節 (その他)	検査動物数	8	12	8	4	5	8	10	8
		類洞拡張	4	0*	1	0	0	0	0	0
		網内系細胞内褐色色素	3	6	1	0	3	1	2	4
		形質細胞過形成	2	1	1	1	0	1	0	1
リンパ球系細胞/リンパ濾胞細胞過形成		1	1	1	1	1	1	1	0	
皮膚 (その他)	検査動物数	8	8	5	12	9	5	5	6	
	ケラチン、好中球、細胞残屑表皮集簇	1	0	2	1	2	2	1	2	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
最終計画殺	脳	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		髄膜石灰沈着	0	0	5*	1	0	0	2	0
	心臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		リンパ球の集積	4	7	8	1	2	4	6	8
	気管	検査動物数	36	34	41	32	33	36	35	35
		軟骨石灰沈着	27	28	38*	23	26	25	31	20*
		粘膜腺/導管腔拡張	26	19	30	23	17	14	17	10*
		粘膜慢性炎症	5	2	0*	4	1	1	1	3
		粘膜急性/亜急性炎症	3	6	9	4	1	7*	3	2
	肺	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		血管/気管支周囲にリンパ球の集積	25	33**	27	32**	28	33	27	30
		慢性間質性炎症	12	2**	9	10	9	6	11	9
		鬱血	10	4	2**	5	5	2	2	2
		細気管支の拡張	9	6	5	6	8	2*	7	2*
		胸膜の慢性炎症及び線維化	3	1	1	0	0	0	2	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	35	34	39	32	33	36	36	35
		類洞拡張	10	19*	10	13	11	20	16	16
		慢性炎症/線維化	4	0	0*	2	2	3	1	2
		鬱血	0	0	0	0	0	2	1	2
		鬱血性線維化	0	0	0	0	4	1	3	0
	縦隔リンパ節	検査動物数	17	23	28	22	31	27	30	27
		リンパ網状組織に褐色素沈着	8	6	7	8	10	5	7	6
		網内系細胞過形成	4	3	11	10	14	8	12	4*
	胸腺	検査動物数	19	24	33	26	25	28	25	21
		嚢胞	6	4	8	10	6	4	5	4
		リンパ球系細胞過形成	9	2**	5*	5*	14	13	15	8
	脾臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	35	36
		髄外造血亢進	36	33	41	32	34	35	35	36
		リンパ網状組織に褐色素沈着	23	11**	15*	19	33	30	26**	28*
		リンパ球系細胞/リンパ濾胞過形成	18	7**	12	16	19	16	12	6**
萎縮		0	1	0	1	0	0	0	2	
骨髄	検査動物数	35	34	40	33	33	35	35	36	
	骨髄赤芽球過形成	18	13	17	21	27	21*	26	22	
	網内系細胞内褐色色素	0	0	0	0	8	0**	1*	0**	

Fisherの直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 計 画 殺	肝臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		血管及び胆管周囲にリンパ球の集積	29	31	31	30	26	28	30	30
		肝細胞の混濁腫脹	18	18	12	10	5	4	7	5
		壊死	18	18	22	12	22	25	20	23
		鬱血	15	17	20	16	6	14*	13	17**
		急性亜急性炎症	16	18	21	13	22	27	22	22
		肉芽腫内炎症/肉芽腫	12	11	5*	8	10	11	6	8
		髓外造血亢進	7	6	11	6	13	10	7	14
		牽引性脂肪化	1	2	3	6*	1	2	1	4
		肝細胞内空胞化	1	5	2	3	10	1**	0**	0**
		類洞内炎症	2	2	2	1	2	5	3	0
	唾液腺	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (片側性)	7	4	6	4	4	6	8	12*
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (両側性)	14	21	13	16	15	10	10	10
	胃	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		粘膜腺腔拡張	21	18	23	20	22	20	15*	10**
	脾臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		リンパ球の集積	6	5	6	3	9	11	7	6
	腎臓	検査動物数	36	35	41	33	33	36	36	36
		皮質のリンパ球の集積 (片側性)	31	33	35	30	22	32*	35**	33*
		皮質石灰沈着 (両側性)	22	29*	15*	21	2	3	1	2
		尿細管腔拡張 (両側性)	3	7	9	2	0	3	4	5*
		皮質嚢胞 (両側性)	0	4	6*	1	0	0	0	0
		皮質慢性炎症/線維化 (片側性)	0	1	2	4*	0	0	1	5*
		皮質慢性炎症/線維化 (両側性)	2	1	6	2	1	2	2	0
		間質内慢性炎症 (両側性)	2	6	13*	0	1	1	7*	1
		嚢胞 (片側性)	3	6	7	5	1	1	3	2
		嚢胞 (両側性)	0	4	6	1	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	36	35	41	32	33	35	36	36
		リンパ球系細胞集簇	0	6*	3	0	1	7*	8*	7*
	精巣	検査動物数	36	35	41	33	/			
		間細胞過形成 (両側性)	4	1	0*	3				
		石灰沈着 (両側性)	0	1	3	4*				
		石灰沈着 (片側性)	3	5	6	2				

Fisherの直接確率検定、\*: p≤0.05、\*\*: p≤0.05

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 計画 殺	卵巣	検査動物数					34	36	35	34
		卵巣嚢嚢胞化 (片側性)					8	10	15	12
		卵巣嚢嚢胞化 (両側性)					13	12	11	11
	子宮	検査動物数					34	35	36	36
		腔拡張					1	4	4	8*
	副腎	検査動物数	31	34	39	33	33	36	36	35
		被膜下細胞過形成 (片側性)	6	6	10	10	3	6	10*	6
		被膜下細胞過形成 (両側)	9	6	7	4	28	29	22*	28
		X帯脂肪変性	0	3	0	0	1	0	7*	4
		皮髄境界部褐色色素 (片側性)	1	0	0	1	6	1*	0**	1*
		皮髄境界部褐色色素 (両側性)	2	3	0	2	9	1**	7	6
	乳腺	検査動物数	3	7	5	0	27	32	33	33
		網内系細胞内褐色色素	0	0	0	0	4	0*	0*	2
	耳	検査動物数	5	13	12	7	5	9	5	7
		ケラチン、好中球、 細胞残屑表皮集簇	1	3	2	0	0	5	1	2
		角化亢進	1	0	4	1	0	5	2	3
	ハーダー 腺	検査動物数	7	9	7	6	8	11	9	8
		褐色色素集簇 (両側性)	2	3	0	1	5	4	3	1
		急性亜急性炎症 (片側性)	0	5*	3	0	0	1	0	1
	リンパ節 (その他)	検査動物数	20	17	29	17	23	17	28	19
		類洞拡張	3	4	2	4	6	4	9	4
		網内系細胞内褐色色素	13	5*	14	8	12	9	17	12
		形質細胞過形成	3	3	0	1	1	1	8*	3
リンパ球系細胞/リンパ 濾胞細胞過形成		0	3	12**	0	1	5*	6	5	
皮膚 (その他)	所見/検査動物数	11	14	10	8	7	5	5	7	
	ケラチン、好中球、 細胞残屑表皮集簇	2	3	1	0	0	4*	3*	3	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
全動物	脳	検査動物数	50	49	50	48	50	50	50	50
		髄膜石灰沈着	1	1	5	1	0	0	2	0
	心臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		リンパ球の集積	6	7	8	2	4	4	6	8
	気管	検査動物数	50	49	48	48	48	48	47	48
		軟骨石灰沈着	39	43	41	34	34	30	42*	31
		粘膜腺/導管腔拡張	32	28	31	28	22	18	19	13*
		粘膜慢性炎症	5	2	0*	4	1	3	1	3
		粘膜急性/亜急性炎症	7	7	10	4	2	7	3	2
	肺	検査動物数	50	50	49	50	49	50	50	50
		血管/気管支周囲にリンパ球の集積	34	44*	28	41	34	40	32	37
		慢性間質性炎症	13	8	9	13	12	10	15	12
		鬱血	15	14	3**	13	9	9	10	8
		細気管支の拡張	11	6	5	6	8	2*	8	2*
		胸膜の慢性炎症及び線維化	3	1	1	1	1	1	2	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	49	48	47	44	46	49	47	47
		類洞拡張	14	20	11	15	15	23	16	17
		慢性炎症/線維化	5	0*	0*	2	2	3	1	2
		鬱血	0	0	0	0	0	5*	1	2
		鬱血性線維化	2	2	0	1	5	2	3	0*
	縦隔リンパ節	検査動物数	27	33	36	31	42	40	40	39
		リンパ網状組織に褐色素沈着	8	8	7	10	12	7	7	10
		網内系細胞過形成	9	5	12	13	16	14	16	7*
	胸腺	検査動物数	28	34	41	35	37	38	37	31
		嚢胞	8	6	8	12	6	4	6	5
		リンパ球系細胞過形成	11	4*	7*	5*	15	15	17	9
	脾臓	検査動物数	49	49	50	46	48	49	49	49
		髄外造血亢進	48	40**	48	42	45	36**	44	43
		リンパ網状組織に褐色素沈着	25	15*	16*	20	39	34	31*	33
		リンパ球系細胞/リンパ濾胞過形成	22	7**	12*	16	19	17	13	6**
萎縮		0	4	0	3	1	1	0	7*	
骨髄	検査動物数	49	49	48	48	48	48	49	49	
	骨髄赤芽球過形成	28	25	25	31	38	29*	35	29*	
	網内系細胞内褐色色素	0	2	0	0	9	0**	1**	1**	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
全動物	肝臓	検査動物数	50	49	50	47	49	50	50	49
		血管及び胆管周囲にリンパ球の集積	34	40	36	38	35	35	35	37
		肝細胞の混濁腫脹	20	21	13	14	8	5	10	7
		壊死	21	23	24	16	26	29	27	28
		鬱血	25	26	26	25	11	22*	22*	24*
		急性亜急性炎症	19	23	22	17	26	28	27	27
		肉芽腫内炎症/肉芽腫	13	11	5*	8	10	11	7	8
		髓外造血亢進	11	6	12	6	16	12	8*	16
		牽引性脂肪化	1	2	3	6*	1	2	1	4
		肝細胞内空胞化	1	5	3	3	11	2**	1**	0**
		類洞内炎症	6	5	4	1	3	7	3	3
	唾液腺	検査動物数	50	50	50	48	49	50	50	50
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (片側性)	10	8	7	5	7	8	9	13
		血管・導管周囲リンパ球系細胞過形成 (両側)	16	26*	15	18	17	14	10	12
	胃	検査動物数	50	48	49	46	48	50	50	48
		粘膜腺腔拡張	26	24	23	22	23	26	16	13*
	膵臓	検査動物数	50	48	50	46	49	50	50	49
		リンパ球の集積	9	7	6	3	9	12	7	6
	腎臓	検査動物数	50	50	50	48	47	50	50	49
		皮質のリンパ球の集積 (片側性)	41	41	40	38	30	37	38	39
		皮質石灰沈着 (両側性)	26	34	15*	24	3	3	2	2
		尿細管腔拡張 (両側性)	8	8	9	2	1	4	4	6
		皮質嚢胞 (両側性)	1	4	6	1	0	0	0	0
		皮質慢性炎症/線維化 (片側性)	1	1	2	4	1	0	1	5
		皮質慢性炎症/線維化 (両側性)	2	1	6	2	1	4	2	0
		間質内慢性炎症 (両側性)	5	6	14*	0*	3	4	7	2
		嚢胞 (片側性)	5	6	8	6	2	1	3	2
		嚢胞 (両側性)	1	4	6	1	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	50	48	48	45	46	49	48	49
		リンパ球系細胞集簇	3	6	5	0	5	8	10	8
	精巣	検査動物数	50	50	50	50	/			
		間細胞過形成 (両側性)	4	1	0	3				
		石灰沈着 (両側性)	0	1	3	4				
石灰沈着 (片側性)		4	5	7	2					

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				0	100	300	1000
全動物	卵巣	検査動物数					48	49	49	47
		卵巣囊胞化 (片側性)					9	13	18*	14
		卵巣囊胞化 (両側性)					16	16	14	14
	子宮	所見/検査動物数					48	49	49	49
		腔拡張					5	8	8	9
	副腎	検査動物数	45	46	47	47	48	49	49	48
		被膜下細胞過形成 (片側性)	14	10	11	12	4	11*	13*	12*
		被膜下細胞過形成 (両側)	10	6	7	6	36	35	28*	34
		X帯脂肪変性	0	3	0	0	1	1	7*	4
		皮髄境界部褐色色素 (片側性)	1	0	0	1	6	3	0*	1
		皮髄境界部褐色色素 (両側性)	3	3	0	2	10	4	7	10
	乳腺	検査動物数	5	7	6	0	40	44	44	42
		網内系細胞内褐色色素	0	0	0	0	4	0*	0*	2
	耳	検査動物数	9	14	15	14	8	12	7	10
		ケラチン、好中球、細胞残屑表皮集簇	3	3	3	3	0	6*	1	2
		角化亢進	1	0	4	1	0	7*	2	4
	ハーダー腺	検査動物数	11	14	9	9	14	13	14	15
		褐色色素集簇 (両側性)	4	4	1	1	9	4	6	2**
		急性亜急性炎症 (片側性)	0	5*	3	0	0	1	0	1
	リンパ節 (その他)	検査動物数	28	29	37	21	28	25	38	27
		類洞拡張	7	4	3	4	6	4	9	4
		網内系細胞内褐色色素	16	11	15	8	15	10	19	16
		形質細胞過形成	5	4	1*	2	1	2	8*	4
リンパ球系細胞/リンパ濾胞細胞過形成		1	4	13**	1	2	6	7	5	
皮膚 (その他)	検査動物数	19	22	15	20	16	10	10	13	
	ケラチン、好中球、細胞残屑表皮集簇	3	3	3	1	2	6*	4	5	

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.05$

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

申請者注3：認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を次頁の表に示した。  
腫瘍病変について、用量に相関した発生頻度の増加及び早期化は認められなかった。  
各群の良性及び悪性腫瘍発生数、腫瘍発生総数、腫瘍発生動物数は以下のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別	雄				雌				
投与群 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	200	400	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍数	良性	14	16	16	12	14	11	14	7
	悪性	27	23	16	14	20	16	17	16
腫瘍発生総数	41	39	32	26	34	27	31	23	
腫瘍発生動物数	28	26	25	24	26	22	21	20	

以上の結果より、本剤の18ヶ月間飼料混入投与による発癌性試験における影響として、1000 ppm 投与群の雄に体重増加の抑制が認められた。

肉眼的及び病理組織学的検査において、検体投与に起因する病変が認められなかったことより、本剤の催腫瘍性はないものと考えられる。また、最大無毒性量は300 ppm (雄：45.1 mg/kg/日、雌：56.5 mg/kg/日) 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OATアグリオ株式会社にある。

腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
途中死亡・切迫殺	肺	検査動物数	14	15	8	17	15	14	14	14
		癌 (M)	2	3	2	3	2	1	1	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	14	14	8	12	13	13	11	12
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	13	14	9	13	14	13	14	13
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	14	14	9	14	15	14	14	13
		肝細胞腺腫 (B)	2	3	0	0	1	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	2	2	0	0	0	0	0	0
	卵巣	検査動物数	/				14	13	14	13
		片側性血管腫 (B)					0	0	1	0
	子宮	検査動物数	/				14	14	13	13
		内膜間質肉腫 (M)					0	1	0	1
		血管腫 (B)					1	0	1	1
		内膜間質 (線維血管性) ポリープ (B)					0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	12	14	6	15	14	13	13	13
		前葉：癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	2	0	1	0	13	12	11	9
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	網内系リンパ節	検査動物数	14	14	9	13	14	14	14	13
		悪性リンパ腫/ リンパ球性白血病 (M)	1	3	0	1	3	2	2	1
		組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	1	0
		細網肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		骨髓肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		複合リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他の皮膚	検査動物数	8	8	5	12	9	5	5	6
		癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
その他乳腺	検査動物数	0	0	0	0	3	1	3	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)							
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 計画 殺	肺	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		癌 (M)	10	11	6	8	5	6	1	4
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	35	34	39	32	33	36	36	35
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	4	0
	脾臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	35	36
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		肝細胞腺腫 (B)	9	9	7	6	1	2	0	1
		血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	2	1	4	2	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	3	1	0	0	0	0	0	0
		胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		前胃：乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	検査動物数	36	35	41	33	/			
		(片側) 間細胞腫 (B)	0	1	0	1				
	卵巢	検査動物数	/				34	36	35	34
		片側性嚢胞腺腫 (B)					3	2	1	1
		片側性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
	子宮	検査動物数	/				34	35	36	36
		内膜間質肉腫 (M)					2	2	3	2
		扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)					2	0	0	0
		線維腫 (B)					0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
内膜間質 (線維血管性) ポリープ (B)		0					1	1	0	
下垂体	検査動物数	35	31	39	31	31	35	35	31	
	前葉：腺腫 (B)	0	1	0	0	3	1	3	2	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁のつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 計画 面 殺	甲状腺	検査動物数	36	34	40	31	32	36	36	36
		濾胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	31	34	39	33	33	36	36	35
		片側性髄質：良性腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	耳	検査動物数	5	13	12	7	5	9	5	7
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	検査動物数	7	9	7	6	8	11	9	8
		片側性癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
	網内系リン	検査動物数	36	35	41	33	34	36	36	36
	パ節	悪性リンパ腫/ リンパ球性白血病 (M)	1	0	0	0	2	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2
		細網肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		複合リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	その他の皮膚	検査動物数	11	14	10	8	7	5	5	7
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腔	検査動物数					31	33	35	32
		線維血管性ポリープ (B)					0	1	0	0
	その他の骨	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁のつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
全動物	肺	検査動物数	50	50	49	50	49	50	50	50
		癌 (M)	12	14	8	11	7	7	2	5
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	49	48	47	44	46	49	47	47
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	4	0
	脾臓	検査動物数	49	49	50	46	48	49	49	49
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	検査動物数	50	49	50	47	49	50	50	49
		肝細胞腺腫 (B)	11	12	7	6	2	2	1	1
		血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	4	3	4	2	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	3	1	0	0	0	0	0	0
		胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	検査動物数	50	48	49	46	48	50	50	48
		前胃：乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	50	48	50	46	49	50	50	49
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	50	50				
		片側性間細胞腫 (B)	0	1	0	1				
	卵巣	検査動物数					48	49	49	49
片側性嚢胞腺腫 (B)		3					2	1	1	
片側性顆粒膜 / 莢膜細胞腫 (B)		0					0	1	0	
片側性血管腫 (B)		0					0	1	0	
子宮	検査動物数					48	49	49	47	
	内膜間質肉腫 (M)					2	3	3	3	
	扁平上皮癌 (M)					1	0	0	0	
	平滑筋腫 (B)					2	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁のつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
全動物	子宮	検査動物数	/				48	49	49	49
		線維腫 (B)					0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
		血管腫 (B)					1	0	1	1
		内膜間質 (線維血管性) ポ リープ (B)					0	1	2	0
	下垂体	検査動物数	47	45	45	46	45	48	48	44
		前葉：腺腫 (B)	0	1	0	0	3	1	3	2
		前葉：癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	50	48	48	44	45	50	50	48
		濾胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	45	46	47	47	48	49	49	48
		片側性髄質：良性腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	検査動物数	5	7	6	0	40	44	44	42
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	耳	検査動物数	9	14	15	14	8	12	7	10
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー 腺	検査動物数	11	14	9	9	14	13	14	15
		片側性癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
	網内系リ ンパ節	検査動物数	50	49	50	46	48	50	50	49
		悪性リンパ腫/ リンパ球性白血病 (M)	2	3	0	1	5	2	2	2
		組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	1	0	1	2
		細網肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	1	1
		骨髓肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		複合リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	2	0	1
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	1	0	1	0	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁のつづき

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	皮膚 (その他)	検査動物数	19	22	15	20	16	10	10	13
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膣	検査動物数					41	47	46	44
		線維血管性ポリープ (B)					0	1	0	0
	乳腺 (その他)	検査動物数	0	0	0	0	7	2	5	1
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨 (その他)	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率検定、統計学的有意差なし