

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① ラットを用いた混餌投与による2年反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 毒11)

試験機関：米国 MPI Research, Inc.

報告書番号：

報告書作成年：2011年[GLP対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD (SD) 系ラット、投与開始時約8週齢

発がん性群：1群雌雄各60匹

中間屠殺群：1群雌雄各10匹（投与12ヵ月時に中間屠殺群を計画解剖した。）

投与期間： 発がん性群：約24ヵ月（雄：2008年12月3日～2010年12月6日、雌：2008年12月3日～最終投与日は報告書に記載無し。雌は対照群の生存率が低かったため検体を102週間投与した後に試験を終了した。）

中間屠殺群：12ヵ月（最終投与日は報告書に記載無し）

投与方法： 検体を0、20、200、2000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製し、使用時まで室温で保存した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；死亡及び中毒症状の有無について投与期間中毎日観察した。詳細な観察及び腫瘍の有無については投与13週までは毎週1回、その後投与終了時まで2週間に1回観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。検体投与に関連した腫瘍の増加も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

投与終了時（発がん性群）の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000
死亡数/供試数 (死亡率)	雄	39/60 (65.0)	47/60 (78.3)	44/60 (73.3)	39/60 (65.0)	40/60 (66.7)
	雌	47/60 (78.3)	43/60 (71.7)	45/60 (75.0)	36/60 (60.0)	36/60 (60.0)

対数順位検定 ($p < 0.05$ で有意差なし)

投与期間を通じて生存率に検体の影響と考えられる変動は認められなかった。雌については対照群の生存率が低値を示したので、投与期間を短縮し 103 週で試験を終了させた。なお、同群の生存率はいずれの投与群との間にも統計学的有意差を認めなかった。

体重変化；投与開始から投与終了時まで週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

投与 13、26、52、78、103（雌は 102）週時に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた体重を次表に示す。

性別	雄				雌			
	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
測定週								
13				↓94	↓96		↓95	↓95
26				↓93			↓95	↓94
52				↓94				↓91
78				↓92				
103/102				(94)				(96)

Dunnett多重比較検定もしくはBonferroni補正したWelchのt検定 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↑↓ : $p < 0.01$

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与開始前から投与 13、52、103（雌は 102）週までの期間に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
測定週								
-2~13				↓91	↓93		↓90	↓89
-2~52				↓92				↓85
-2~103/102								

Dunnett多重比較検定もしくはBonferroni補正したWelchのt検定 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↑↓ : $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

20000ppm 群の雌雄の投与初期から 52 週あるいは 78 週までの間の平均体重が対照群と比較し僅かに減少した。52 週での平均体重は、陰性対照群と比較して雄で 6%、雌で 9%減少を示し、投与終了時では雄で 6%、雌で 4%減少した（投与終了時では統計学的有意差なし）。

20000ppm 群の-2 週から 52 週までの平均体重増加量は、対照群と比較して雄雌それぞれ 8%あるいは 15%減少した。同群で平均体重増加量が減少を示したことは、投与開始後 1 年間の食餌効率の低値に関連している。

その他の投与群では体重及び体重増加量に毒性影響はみられなかった。

2000ppm 群雌では平均体重がほぼ初年を通じて、平均体重増加量は 13 週まで対照群と比較し低値がみられた。この変動は検体投与に関連すると考えられたが、変動の程度が小さいこと及びその後の投与期間で回復がみられたことから、毒性影響とは判断されなかった。その他に対照群と比較し統計学的有意差を有する変動が散見されたが、一過性であり用量相関性がみられなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は投与 13 週までは毎週 1 回、その後投与終了時まで 2 週間に 1 回測定し、食餌効率も算出した。

投与開始から 13、52、103 週までの期間に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた摂餌量を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
測定週								
1~13				↑103	↓97		↓95	
1~51	↓96		↓97				↓97	
1~103								

Dunnett多重比較検定もしくはBonferroni補正したWelchのt検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与開始から投与 13、52、103（雌は 101）週までの期間に対照群と比べて統計学的に有意差の認められた食餌効率を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
測定週								
1~13			↓92	↓88				↓90
1~51				↓90				↓87
1~103/101								

Dunnett多重比較検定もしくはBonferroni補正したWelchのt検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

投与期間を通じて、摂餌量に検体投与の影響と考えられる変動は認められなかった。

20000ppm 群の雌雄で、投与初期の時点から投与 52 週までの間、食餌効率の低値が散見されたが、投与期間（2 年間）を通じた食餌効率は対照群と同等の値であった。

その他の群の摂餌量あるいは食餌効率において対照群と比較し統計学的有意差を有する変動が散見されたが、一過性であるか、用量相関性がみられなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)		20	200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.8	8.3	84.8	906.6
	雌	1.1	10.5	106.6	1160.8

血液学的検査；投与後 6 及び 12 ヶ月では各群雌雄各 10 匹について眼窩静脈叢から血液を採取し、24 ヶ月では全生存動物について大静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。投与 92 週目までの切迫屠殺例についても、大静脈から採血し検査を実施した。計画屠殺動物は採血前日より一晩絶食させた。

また、試験 12、18、24 ヶ月及び切迫屠殺動物について血液塗抹標本作製したが、試験 24 ヶ月時の 20000ppm 群の動物で影響がみられなかったことから、その他の検査時及び用量群の測定は実施されなかった。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網赤血球数、血小板数、白血球型別百分率、赤血球及び血小板形態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

血液学的検査において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
検査項目	検査時 (月)								
好酸球数	6	↓53	↓51						
	24				↓31				
血小板数	6				↑121				
赤血球数	12							↓90	
ヘモグロビン量	12							↓91	
ヘマトクリット値	12							↓90	
好塩基球数	24	↑382	↑400	↑364		↑-*	↑-*	↑-*	-.**
その他の細胞数	24	↑-*	↑-*	↑-*	-.**				
好中球数	24				↓49				
単球数	24					↑187	↑195	↑173	

Dunnett 多重比較検定もしくは Bonferroni 補正した Welch の t 検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

*: 対照群値が 0.000 の為、対照群に対する割合は求めなかった。

** : サンプル数の不足により、検定を実施せず。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの検査時においても、雌雄ともに検体投与に関連した影響は観察されなかった。

統計学的に有意な変化が散見されたが、変動の程度が僅かであり、偶発的及び/または用量相関性がないことなどから検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

血液凝固検査 ; 投与後 6 及び 12 カ月に各群雌雄各 10 匹について眼窩静脈叢から血液を採取し、得られた血漿を用いて活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びプロトロンビン時間 (PT) を測定した。投与 92 週目までの切迫屠殺例についても検査を実施した。計画屠殺動物は採血前日より一夜絶食させた。

血液凝固検査において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
検査項目	検査時 (月)								
APTT	12	↑117							
PT	12								↓93

Dunnett 多重比較検定もしくは Bonferroni 補正した Welch の t 検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの検査時の血液凝固検査結果においても、雌雄に検体投与に関連した影響は観察されなかった。

対照群と比較し統計学的に有意な変化が散見されたが、生物学的あるいは分析の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

変動の範囲内であり、検体投与に関連しないと判断された。

血液生化学検査；投与後 6 及び 12 ヶ月に各群雌雄各 10 匹について眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定した。投与 92 週目までの切迫屠殺例についても検査を実施した。計画屠殺動物は採血前日より一夜絶食させた。

アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミン酸トランスフェラーゼ (GGT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、血中尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン及び A/G 比 (計算値)、グルコース、総コレステロール、中性脂質、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素)、カルシウム、リン

血液生化学検査において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
項目	検査時 (月)								
総ビリルビン	6						↓71	↓59	↓59
	12					↓72	↓56	↓56	↓56
カルシウム	6		↑103	↑103					
グロブリン	6			↑109		↓94			
クレアチニン	6			↑121					
総タンパク	6			↑108					
アルブミン	6			↑107					
GGT	12				↑206				
AST	12				(150)				
ALT	12				(212)				
SDH	12				(165)				

Dunnnett 多重比較検定もしくは Bonferroni 補正した Welch の t 検定 ↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与後 12 ヶ月において、20000ppm 群の雄 3 例で GGT、AST、ALT 及び SDH 活性の中等度の上昇がみられた (GGT のみ統計学的有意差あり)。この変化は検体投与に起因しており、肝臓での病理組織学的所見の結果と関連していると考えられた。

2000ppm 以下の群では雌雄とも検体投与に関連した影響は観察されなかった。その他、20000ppm 群を含めた投与群に対照群と比較し統計学的に有意な変動を示す項目が散見されたが、変化の程度が僅かであること、偶発的な所見であること、及び/または用量相関性が認められていないことから検体投与に関連する変化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デュポン株式会社にある。

〔申請者注〕全投与群の雌で総ビリルビンの低下が認められたが、ビリルビンの低下に毒性学的意義はない。

尿検査； 投与 6 及び 12 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹について、少なくとも 16 時間代謝ケージ内で飼育することにより尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、比重、pH、色調及び外観、タンパク質、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣（顕微鏡観察）

雌雄ともに検体投与に関連した影響は観察されなかった。

眼科学的検査； 投与開始前に全例、投与後 12 ヶ月に中間屠殺群、投与後 24 ヶ月に発がん性群の全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

いずれの検査時の眼科学的検査においても、検体投与に関連した所見は観察されなかった。

臓器重量； 投与 12 ヶ月時の中間屠殺群と投与 24 ヶ月時の発がん性群の全生存動物を対象として以下の臓器を採取し、絶対重量を測定した。また、相対重量（対体重比及び対脳重量比）を算出した。

脳、副腎、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

【中間屠殺群】

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
腎臓	絶対重量								
	対体重比				↑118				↑114
肝臓	絶対重量								
	対体重比			↑117	↑117			↑120	↑129
	対脳重量比			↑118					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

【発がん性群】

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	200	2000	20000	20	200	2000	20000
脾臓	絶対重量								
	対体重比	↓75							
肝臓	絶対重量				↑119				
	対体重比				↑127				
	対脳重量比				↑120				
心臓	絶対重量					↓86			
	対体重比								
	対脳重量比					↓86			

Dunnett多重比較検定もしくはBonferroni補正したWelchの検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

投与12ヵ月時の中間屠殺群において、2000及び20000ppm群の雌雄で検体投与に起因した肝臓重量(対体重比)の増加が認められた(2000ppm群雄のみ対脳重量比にも有意差あり)。発がん性群では、肝臓重量(対体重比)の増加は20000ppm群の雄においてのみ観察された。中間屠殺群及び発がん性群の雌雄でみられた肝臓重量(対体重比)の増加は病理組織学的検査で観察された肝細胞肥大に関連することから、肝薬物代謝酵素誘導の結果であり毒性影響ではないと判断された。

[申請者注:ラットを用いた90日間反復経口投与試験(資料 毒8)及び28日間反復経口投与毒性試験(資料 毒8-用量設定)において肝薬物代謝酵素が誘導されたことが確認されている。]

中間屠殺で20000ppm群雌雄に腎臓相対重量(対体重比)の高値が認められたが、絶対重量及び対脳重量比には有意差が認められず、関連する病理組織学的所見も観察されなかったため、検体投与の影響ではないと判断された。

[申請者注:原報告書には雌のみの記載がなされているが、雄にも同群で同様の変動がみられていることから、雌雄と記載した。]

発がん性群の20ppm群雄にみられた脾臓重量(対体重比)の低値及び同群雌にみられた心臓重量(絶対重量及び対脳重量比)の低値は、用量相関性が無いため、検体投与の影響では無かった。

肉眼的病理検査;途中死亡例、切迫屠殺例、中間屠殺群及び発がん性群の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

雌雄ともに検体投与に関連した所見は観察されなかった。観察された所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

病理組織学的検査：中間屠殺群及び発がん性群の対照群及び 20000ppm 群の動物を対象として、以下の臓器・組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。なお、肉眼的病変部及び腫瘤（局所リンパ節を含む）については全投与群を対象とした。また 20、200 及び 2000ppm 群についても、標的臓器と考えられた肝臓（雌雄の中間屠殺及び最終屠殺動物）、甲状腺（雌の中間屠殺動物及び最終屠殺動物）、腎臓及び前胃（雌の最終屠殺動物）について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、骨・骨髄（大腿骨及び胸骨）、脳、精巣上体、食道、眼、心臓、後膝関節、腎臓、涙腺、盲腸、結腸、直腸、喉頭、肝臓、肺・気管支、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、坐骨神経、鼻、卵巣、卵管、膵臓、パイエル板、咽頭、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎腺、耳下腺及び舌下腺）、精囊、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚、十二指腸、回腸、空腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、尿管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変部、腫瘤（局所リンパ節を含む）

[非腫瘍性病変]

中間屠殺群；認められた主要な非腫瘍性病変を次表に示す。

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
臓器	所見	程度										
肝臓	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	↑5	↑8	0	0	0	4	16
		軽微	—	—	—	5	8	—	—	—	4	3
		軽度	—	—	—	0	0	—	—	—	0	3
	び慢性肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽微	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	

Fisher の正確確率検定（両側）↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 [申請者による検定]

検体投与に関連した変化として、2000 及び 20000ppm 群の雌雄において小葉中心性肝細胞肥大（軽微～軽度）あるいは 20000ppm 群の雌においてび慢性肝細胞肥大（軽微）が認められた。

投与 12 ヶ月の中間検査時に観察された他の病理組織学的所見は、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

発がん性群；主要な非腫瘍性病変を表 1（死亡・切迫屠殺動物、最終屠殺動物及び全動物）に示す。

検体投与に関連した病理組織学的変化は、2000ppm 群及び 20000ppm 群雌雄の肝臓並びに 20000ppm 群の雌の腎臓で観察された。

- 肝臓；小葉中心性肝細胞肥大の発生率の統計学的に有意な増加が 20000ppm 群雌雄及び 2000ppm 雌で認められた。この変化は検体の投与によってミクロソーム酵素が誘導された結果であり、毒性影響ではないと判断された。〔申請者注：ラットを用いた 90 日間反復経口投与試験（資料 毒 8）及び 28 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 8-用量設定）において肝薬物代謝酵素が誘導されたことが確認されている。〕

20000ppm 群雄で肝臓の変異細胞巣（明細胞性、好酸性及び好塩基性）、及び 2000ppm 群雄で明細胞性変異肝細胞巣が対照群と比較し統計学的有意な増加を示した。また統計学的有意差はないが、2000ppm 群雄の好酸性変異肝細胞巣の増加も検体投与に関連する可能性があった。変異細胞巣は肝細胞の限局性の増殖を示すと考えられ、自然発生性に発現するほか化学物質の投与によって誘発される場合もある。変異細胞巣のなかには腫瘍性病変に進行し得るものもあることが知られているが、大半は進行しない。

2000ppm 以上の投与群の雄で限局性空胞変性が統計学的に有意な増加を示した。形態学的には限局性の脂肪性変化（大型及び小型空胞の混在）と一致した。脂肪性変化は多くの生体外異物によって誘発されることが知られている。

- 腎臓；20000ppm 群の雌において慢性進行性腎症の発生数が統計学的有意に増加した。慢性進行性腎症は様々な生体外異物により誘発されることが知られているが、げっ歯類の加齢性変化としても極めて一般的な所見であることから、投与との関連性は不明であった。

その他；以下の所見が 20000ppm 群の雄または雌において対照群と比較し統計学的に有意な増加を示したが、検体投与には関連しないと考えられた。

- 舌；雄において、舌の扁平上皮過形成及び炎症（亜急性/慢性）の発生数が Cochran-Armitage の傾向検定により統計学的に有意な増加を示した。しかし、中間屠殺群動物の対照群の 2 匹は本所見を示したのに対して、20000ppm 群雄の中間屠殺動物には所見はみられなかった。これら中間屠殺動物の所見発生数を加えると、この病変の発生数に、対照群に対する統計学的有意差はない。
- 眼；20000ppm 群の雌において、眼球瘻症の発生数が対照群と比較し統計学的に有意な増加を示した。しかし、この所見は、一般に外傷性損傷に対して発現する病変であることから、眼窩静脈からの採血の結果であると考えられた。
- 前胃；20000ppm 群の雌において、前胃のびらん/潰瘍及び上皮過形成の発生数が対照群と比較し統計学的有意に増加した。この所見は、一般にげっ歯類において慢性試験における長期のストレスの結果として発現する。これらの背景対データは、びらん/潰瘍で 0~6.7%、上皮過形成で 0~10% である。本所見の増加が軽度であること、またその性質を考慮すると、検体投与に誘発される変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

また、その他のいくつかの臓器・組織で検体投与群と対照群との間に統計学的に有意な病変の増減が見られたが、少数例もしくは片性のみ認められた増加であるか、発生例数の減少であるため、いずれも検体投与の影響ではないと判断された。

[腫瘍性病変]

中間屠殺群；認められた腫瘍性病変を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
臓器	所見名										
副腎	検査動物数	10	—	—	—	10	10	1	—	—	10
	褐色細胞腫 B	1	—	—	—	0	0	0	—	—	0
乳腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	10	2	2	1	10
	腺癌 M	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
	線維腺腫 B	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0
卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	10	—	1	1	10
	顆粒膜細胞腫 M	—	—	—	—	—	1	—	0	0	0
下垂体	所見/検査動物数	10	—	—	2	10	10	3	1	—	10
	前葉腺腫 B	1	—	—	2	0	5	3	1	—	3
甲状腺	所見/検査動物数	10	—	—	0	10	10	10	10	10	10
	濾胞細胞腺腫 B	0	—	—	—	1	0	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 —：検査せず。 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisherの正確確率検定(両側) \uparrow : $p < 0.05$ [申請者による検定、なお、甲状腺を除く臓器の20、200、2000ppmは肉眼的病変が認められた動物のみ検査を行ったため、統計検定を実施せず]

[申請者注：中間屠殺群のいくつかの臓器・組織で腫瘍性病変が認められたが、その所見数は対照群と比較し統計学的有意差が認められず、検体投与による影響は認められなかった。]

全動物；認められた全ての腫瘍性病変を表2(死亡・切迫屠殺動物、最終屠殺動物及び全動物)に示す。

検体投与群で、雌雄ともに腫瘍の発生率の検体投与に関連した上昇は認められなかった。

- 2000ppm群の雄で、膵臓のラ氏島腺腫及びラ氏島癌を合算した発生率が統計学(Fisherの正確確率検定)的に有意な増加を示したが、用量に関連した変動ではなく検体投与に起因する変化とは考えられなかった。
- 20000ppm群の雌で、甲状腺濾胞細胞癌の発生率の増加がCochran-Armitageの傾向検定で有意となった。しかしながら、Fisherの正確確率検定においては有意とはならず、濾胞細胞腺腫の発生率及び濾胞細胞腺腫と濾胞細胞癌を合算した発生率のいずれについても有意な増加を示さず、さらには、これら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

の腫瘍発生率は当施設の雌での背景対照データ（0～3.33%）の範囲内であった。また、雄ではいずれの検体投与群でもこれらの腫瘍発生率は増加していないことから、20000ppm 群の雌でのみ認められた濾胞細胞癌の僅かな増加は、検体投与に起因する変化ではないと判断した。

以上の結果から、本検体のラットに対する 2 年間反復経口投与毒性による影響として、雄の 20000ppm 群で肝臓の変異細胞巣（明細胞性、好酸性及び好塩基性）及び 2000ppm 以上の群で変異細胞巣（明細胞性及び好酸性）並びに限局性空胞変性の有意な増加が認められた。また雌では 20000ppm 群で体重、体重増加量及び食餌効率の低下、慢性進行性腎症の発生率の上昇が認められたことから、無毒性量は雄で 200ppm（8.3 mg/kg/日）、雌で 2000ppm（106.6 mg/kg/日）と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1 [主要な非腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物]

項目		投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
肝臓	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	好塩基性変異肝細胞巢		4	9	3	7	13	23	23	20	12	4
	明細胞性変異肝細胞巢		0	0	0	1	4	0	0	1	0	0
	好酸性変異肝細胞巢		5	8	3	10	12	5	2	6	4	3
	髄外造血		3	1	2	0	0	6	4	5	2	0
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	0	2	0	0	0	4	9
	単核細胞浸潤		8	14	12	4	4	7	7	4	2	8
	限局性空胞変性		1	2	3	4	4	1	0	2	0	0
下垂体	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	限局性前葉過形成		7	3	4	2	2	3	1	1	1	4
舌	検査動物数		39	46	44	39	40	47	43	45	35	36
	扁平上皮過形成		1	0	1	2	2	2	3	6	0	2
	炎症 (亜急性/慢性)		2	0	2	2	3	2	3	6	0	2
脳	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	出血		1	1	2	0	1	8	6	3	0	3
眼	検査動物数		39	46	44	38	40	47	43	44	35	36
	眼球癆症		0	1	0	0	1	1	0	0	1	4
腎臓	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	梗塞		0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	慢性進行性腎症		30	36	37	34	35	22	26	24	24	23
乳腺	検査動物数		1	0	1	0	2	47	43	45	36	36
	小葉過形成		1	0	0	0	0	46	37	40	34	29
前胃	検査動物数		39	47	44	38	40	47	43	45	36	36
	びらん/潰瘍		3	2	8	4	0	0	0	0	0	5
	上皮過形成		6	4	10	7	2	1	0	1	3	6
甲状腺	検査動物数		39	46	43	39	40	47	43	45	35	36
	濾胞細胞過形成		0	1	1	0	1	0	0	0	0	2

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、Cochran-Armitage の傾向検定 $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1 [主要な非腫瘍性病変；最終屠殺]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
肝臓	検査動物数	21	13	16	21	20	13	17	15	24	24
	好塩基性変異肝細胞巢	6	0	6	5	7	9	12	11	17	7
	明細胞性変異肝細胞巢	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0
	好酸性変異肝細胞巢	15	7	9	19	20	3	4	6	10	9
	髓外造血	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	4	0	0	0	5	13
	単核細胞浸潤	4	1	2	0	2	3	1	1	0	4
	限局性空胞変性	3	2	4	9	9	2	3	0	0	2
下垂体	検査動物数	21	6	6	6	20	13	11	8	15	24
	限局性前葉過形成	5	0	0	0	0	1	1	0	1	2
舌	検査動物数	21	0	0	0	20	13	0	0	0	24
	扁平上皮過形成	0	—	—	—	3	2	—	—	—	1
	炎症 (亜急性/慢性)	0	—	—	—	3	2	—	—	—	1
眼	検査動物数	21	1	1	2	20	13	0	0	0	24
	眼球瘻症	0	0	0	1	0	1	—	—	—	2
腎臓	検査動物数	21	0	0	1	20	13	17	15	24	24
	慢性進行性腎症	21	—	—	1	20	12	11	8	20	22
乳腺	検査動物数	1	1	0	0	2	13	8	9	13	24
	小葉過形成	0	0	—	—	0	13	5	2	5	22
前胃	検査動物数	21	0	0	0	20	13	17	15	24	24
	びらん/潰瘍	1	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	上皮過形成	0	—	—	—	1	0	2	1	0	0
	炎症 (急性)	0	—	—	—	1	0	2	1	0	0
甲状腺	検査動物数	21	1	0	1	20	13	17	15	24	24
	濾胞細胞過形成	0	0	—	0	1	0	0	0	0	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、Cochran-Armitage の傾向検定 $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1 [主要な非腫瘍性病変；全動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	好塩基性変異肝細胞巢	10	9	9	12	↑20	32	35	31	29	↓↓11
	明細胞性変異肝細胞巢	0	0	1	↑4	↑5	0	0	1	0	0
	好酸性変異肝細胞巢	20	15	12	29	↑↑32	8	6	12	14	12
	髓外造血	5	1	4	0	↓0	6	4	5	3	↓↓0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑↑6	0	0	0	↑↑9	↑↑22
	単核細胞浸潤	12	15	14	4	↓6	10	8	5	2	12
	限局性空胞変性	4	4	7	↑↑13	↑↑13	3	3	2	0	2
下垂体	検査動物数	60	53	50	45	60	60	54	53	51	60
	限局性前葉過形成	12	↓↓3	↓4	↓↓2	↓↓2	4	2	1	2	6
舌	検査動物数	60	46	44	39	60	60	43	45	35	60
	扁平上皮過形成	1	0	1	2	↑5	4	3	6	0	3
	炎症 (亜急性/慢性)	2	0	2	2	↑6	4	3	6	0	3
脳	検査動物数	60	47	44	39	60	60	43	45	36	60
	出血	1	1	2	0	1	8	6	3	↓↓0	↓3
眼	検査動物数	60	47	45	40	60	60	43	44	35	60
	眼球癆症	0	1	0	1	1	2	0	0	1	↑6
腎臓	検査動物数	60	47	44	40	60	60	60	60	60	60
	梗塞	0	0	0	0	0	2	0	0	0	↓0
	慢性進行性腎症	51	36	37	35	55	34	37	32	44	↑45
乳腺	検査動物数	2	1	1	0	4	60	51	54	49	60
	小葉過形成	1	0	0	—	0	59	↓↓42	↓↓42	↓↓39	↓↓51
前胃	検査動物数	60	47	44	38	60	60	60	60	60	60
	びらん/潰瘍	4	2	8	4	0	0	1	0	0	↑5
	上皮過形成	6	4	10	7	3	1	2	2	3	↑6
	炎症 (急性)	6	3	9	7	2	1	2	1	3	5
甲状腺	検査動物数	60	47	43	40	60	60	60	60	59	60
	濾胞細胞過形成	0	1	1	0	2	0	0	0	0	↑2

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓ : p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
褐色脂肪組織	検査動物数	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 B	0	—	—	1	1	—	—	—	—	—
	悪性褐色脂肪腫 M	1	—	—	0	0	—	—	—	—	—
副腎	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	皮質腺腫 B	0	0	2	1	0	1	1	3	1	2
	皮質癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	褐色細胞腫 B	3	4	7	2	3	2	1	2	1	1
	悪性褐色細胞腫 M	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0
骨	検査動物数	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 M	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—
脊椎	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	軟骨肉腫 M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	星細胞腫 M	0	0	2	0	1	0	1	0	0	1
腹腔	検査動物数	3	1	3	4	2	0	1	2	1	1
	神経内分泌細胞腫瘍 M	0	0	0	0	0	—	0	1	0	0
	悪性神経鞘腫 M	0	1	1	0	0	—	0	0	0	0
心臓	所見/検査動物数	39	47	43	39	40	47	43	45	35	36
	悪性神経鞘腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	尿管上皮細胞癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪肉腫 M	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	肝細胞腺腫 B	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	35	36
	細気管支-肺胞癌 M	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	脊索腫 (原発部位不明) M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	39	47	44	38	40	47	43	45	36	36
	血管肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	1	0	1	0	2	47	43	45	36	36
	腺癌 M	0	—	0	—	0	21	14	13	7	8
	腺腫 B	0	—	0	—	0	1	0	1	0	1
	扁平上皮癌 M	0	—	0	—	0	0	0	0	0	1
	癌肉腫 M	0	—	0	—	0	0	0	1	1	0
線維腺腫 B	0	—	0	—	1	24	21	18	11	12	
鼻	検査動物数	39	47	44	39	40	47	43	45	36	36
	扁平上皮癌 M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確率検定 (両側) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、Cochran-Armitage の傾向検定 $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (続き)

項目		投与量 (ppm)	雄					雌									
			0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000					
鼻 Level C	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36					
	皮脂腺細胞腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
卵巣	検査動物数							47	43	45	35	36					
	悪性顆粒膜細胞腫	M						0	1	0	0	0					
膵臓	検査動物数		39	47	44	38	40	47	43	44	36	36					
	腺房細胞腺腫	B	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0					
	ラ氏島細胞腺腫	B	0	3	3	4	4	1	0	0	0	1					
	ラ氏島細胞癌	M	1	4	0	4	2	0	2	0	0	0					
上皮 小体	検査動物数		34	44	38	32	37	43	38	38	30	30					
	腺腫	B	2	1	1	0	2	1	0	0	0	0					
下垂体	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36					
	前葉腺腫	B	22	25	27	25	25	32	39	37	31	22					
	中間部腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	前葉癌	M	0	2	1	0	1	6	0	1	2	2					
包皮腺	検査動物数		2	8	0	6	5										
	腺癌	M	0	1	—	0	0										
精囊	検査動物数		39	47	44	39	40										
	腺癌	M	0	0	0	1	0										
骨格筋	検査動物数		2	1	1	0	2	0	0	0	0	0					
	横紋筋肉腫	M	0	1	0	—	1	—	—	—	—	—					
皮膚	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36					
	基底細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	皮脂腺細胞腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
	基底細胞癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
	皮脂腺細胞癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	線維腫	B	2	3	1	3	3	2	1	0	3	1					
	線維肉腫	M	0	1	2	0	0	0	0	1	1	2					
	悪性線維性組織球腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	毛嚢腫瘍	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0					
	角化棘細胞腫	B	5	5	3	3	4	0	0	0	0	0					
	脂肪腫	B	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0					
	脂肪肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	扁平上皮乳頭腫	B	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0					
	悪性神経鞘腫	M	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0					
空腸	検査動物数		39	47	44	39	40	47	43	45	36	36					
	平滑筋腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0					
	腺癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0					
	悪性神経鞘腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
脊髄	検査動物数		39	47	44	39	40	0	0	0	0	0					
	星細胞腫	M	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—					

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、Cochran-Armitage の傾向検定 $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (続き)

項目		投与量 (ppm)					雄					雌							
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000			
脾臓	検査動物数	39	47	43	39	40	47	43	45	36	36								
	平滑筋肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0								
精巣	検査動物数	39	47	44	39	40													
	間細胞腺腫 B	0	1	1	2	0													
胸腺	検査動物数	37	47	42	37	39	47	41	43	34	35								
	胸腺腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0								
甲状腺	検査動物数	39	46	43	39	40	47	43	45	35	36								
	C細胞腺腫 B	5	3	7	1	6	7	6	2	3	2								
	濾胞細胞腺腫 B	2	1	0	2	3	0	3	1	0	1								
	C細胞癌 M	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0								
	濾胞細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1								
舌	検査動物数	39	46	44	39	40	47	43	45	35	36								
	扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0								
子宮	検査動物数						47	43	45	35	36								
	腺癌 M						0	0	0	0	1								
	顆粒細胞腫 B						0	1	3	0	1								
	悪性顆粒細胞腫 M						0	1	0	0	0								
	平滑筋腫 B						0	0	1	0	0								
	間質性ポリープ B						5	4	1	1	2								
	平滑筋肉腫 M						0	0	1	0	0								
	間質性肉腫 M						0	0	1	2	0								
膣	検査動物数						47	43	45	35	36								
	腺扁平上皮癌 M						1	0	0	0	0								
	顆粒細胞腫 B						2	6	1	3	0								
	悪性顆粒細胞腫 M						1	1	0	0	1								
ジンバル腺	検査動物数	1	2	0	0	2	0	0	0	0	1								
	皮脂腺細胞癌 M	1	0	-	-	1	-	-	-	-	1								
	扁平上皮癌 M	0	2	-	-	1	-	-	-	-	0								
多中心性	検査動物数	5	1	1	5	3	0	4	1	0	1								
	顆粒球性白血病 M	2	0	0	0	1	-	1	0	-	0								
	大顆粒リンパ球性白血病 M	1	0	0	1	0	-	1	0	-	0								
	悪性リンパ腫 M	2	0	1	2	1	-	1	0	-	0								
	組織球性肉腫 M	0	1	0	2	1	-	1	1	-	1								

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓ : p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；最終屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
褐色脂肪組織	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	褐色脂肪腫 B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
副腎	検査動物数	21	2	0	2	20	13	6	7	8	24
	皮質腺腫 B	1	0	—	0	2	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫 B	4	1	—	1	3	2	0	0	1	1
	悪性褐色細胞腫 M	0	1	—	0	1	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	21	0	0	0	20	13	0	0	0	24
	星細胞腫 M	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
腹腔	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中皮腫 M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心臓	検査動物数	21	0	0	1	20	13	0	1	0	24
	悪性神経鞘腫 M	0	—	—	0	0	1	—	0	—	0
腎臓	検査動物数	21	0	0	1	20	13	17	15	24	24
	脂肪肉腫 M	1	—	—	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	21	13	16	21	20	13	17	15	24	24
	肝細胞腺腫 B	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1
	肝細胞癌 M	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	血管肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	検査動物数	21	0	0	2	20	13	1	0	0	24
	肺癌 (原発部位不明) M	0	—	—	0	0	0	0	—	—	1
下顎リンパ節	検査動物数	21	1	2	1	20	0	0	0	0	0
	血管肉腫 M	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
乳腺	検査動物数	1	1	0	0	2	13	8	9	13	24
	腺癌 M	0	0	—	—	1	2	3	2	1	6
	腺腫 B	0	0	—	—	0	0	0	0	0	1
	線維腺腫 B	1	0	—	—	1	4	4	8	12	9
鼻 Level D	検査動物数	21	0	0	0	20	13	0	0	0	24
	骨腫 B	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
卵巢	検査動物数						13	17	15	24	24
	悪性顆粒膜細胞腫 M						0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	21	1	0	2	20	13	0	0	0	24
	腺房細胞腺腫 B	1	0	—	1	0	0	—	—	—	0
	ラ氏島細胞腺腫 B	2	0	—	0	1	2	—	—	—	2
	ラ氏島細胞癌 M	1	1	—	1	1	1	—	—	—	0
上皮小体	検査動物数	18	0	0	0	19	9	0	0	0	19
	腺腫 B	0	—	—	—	1	0	—	—	—	1
下垂体	検査動物数	21	6	6	6	20	13	11	8	15	24
	前葉腺腫 B	16	6	6	6	18	10	10	7	13	18
精囊	検査動物数	21	0	1	0	20					
	平滑筋腫 M	0	—	1	—	0					
骨格筋	検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 M	—	0	1	—	—	—	—	—	—	—

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓：p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (続き)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	
皮膚	検査動物数	21	1	3	4	20	13	0	1	2	24	
	基底細胞腺腫	B	0	0	1	0	0	0	—	0	0	
	皮脂腺細胞腫	B	0	0	0	0	0	0	—	0	0	
	線維腫	B	0	1	0	2	1	0	—	0	1	
	線維肉腫	M	1	0	0	0	0	0	—	0	0	
	角化棘細胞腫	B	2	0	1	2	2	0	—	0	1	
	脂肪腫	B	0	0	0	0	0	0	—	1	0	
	扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	1	0	—	0	0	
	神経鞘腫	B	1	0	0	0	0	0	—	0	0	
空腸	検査動物数	21	0	0	0	20	0	0	0	0	0	
	腺癌	M	1	—	—	—	0	—	—	—	—	
脾臓	検査動物数	21	0	3	0	20	13	0	0	2	24	
	血管肉腫	M	1	—	0	—	0	—	—	0	0	
精巣	検査動物数	21	1	1	4	20						
	間細胞腺腫	B	0	0	0	1						1
胸腺	検査動物数	21	0	0	0	20	13	2	0	2	24	
	胸腺腫	B	1	—	—	—	0	0	—	0	0	
甲状腺	検査動物数	21	1	0	1	20	13	17	15	24	24	
	C細胞腺腫	B	4	1	—	1	4	4	5	2	3	
	濾胞細胞腺腫	B	3	0	—	0	2	1	0	0	1	
	C細胞癌	M	0	0	—	0	0	0	0	0	1	
	濾胞細胞癌	M	0	0	—	0	1	0	0	0	1	
子宮	検査動物数						13	2	2	2	24	
	顆粒細胞腫						B	1	0	0	0	1
	血管肉腫						M	1	0	0	0	0
	間質性ポリープ						B	0	0	0	0	3
	間質性肉腫						M	0	0	0	0	1
膣	検査動物数						13	0	0	0	24	
	顆粒細胞腫						B	0	—	—	—	1
多中心性	検査動物数	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
	大顆粒リンパ球性白血病	M	0	—	1	—	0	—	—	0	—	
	悪性リンパ腫	M	0	—	0	—	1	—	—	0	—	
	組織球性肉腫	M	1	—	0	—	0	—	—	1	—	

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$ 、Cochran-Armitage の傾向検定 $\uparrow\downarrow$: $p<0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；全動物]

項目		投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000		
褐色脂肪組織	検査動物数	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1		
	褐色脂肪腫 B	0	—	—	1	1	—	—	—	—	1		
	悪性褐色脂肪腫 M	1	—	—	0	0	—	—	—	—	0		
副腎	検査動物数	60	49	44	41	60	60	49	52	44	60		
	皮質腺腫 B	1	0	2	1	2	1	1	4	1	2		
	褐色細胞腫 B	7	5	7	3	6	4	1	2	2	2		
	悪性褐色細胞腫 M	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0		
	皮質癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
骨	検査動物数	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0		
	骨肉腫 M	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—		
脊椎	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	軟骨肉腫 M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
脳	検査動物数	60	47	44	39	60	60	43	45	36	60		
	星細胞腫 M	0	0	2	0	2	0	1	0	0	1		
腹腔	検査動物数	5	1	3	4	2	0	1	2	1	1		
	中皮腫 M	1	0	0	0	0	—	0	0	0	0		
	神経内分泌細胞腫瘍 M	0	0	0	0	0	—	0	1	0	0		
	悪性神経鞘腫 M	0	1	1	0	0	—	0	0	0	0		
心臓	検査動物数	60	47	43	40	60	60	43	46	35	60		
	悪性神経鞘腫 M	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1		
腎臓	所見/検査動物数	60	47	44	40	60	60	60	60	60	60		
	尿管管上皮細胞癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	脂肪肉腫 M	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0		
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60		
	肝細胞腺腫 B	1	2	1	2	4	0	1	0	0	1		
	肝細胞癌 M	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0		
	胆管腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	血管肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
肺	検査動物数	60	47	44	41	60	60	44	45	35	60		
	細気管支-肺胞癌 M	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0		
	肺癌（原発部位不明） M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	脊索腫（原発部位不明） M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
下顎リンパ節	検査動物数	60	47	45	40	60	60	44	45	35	60		
	血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
腸間膜リンパ節	検査動物数	60	48	45	40	60	60	43	46	36	60		
	血管肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定（両側）↑↓：p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；全動物] (続き)

項目		投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
乳腺	検査動物数		2	1	1	0	4	60	51	54	49	60
	腺癌	M	0	0	0	—	1	23	17	15	↓↓8	↓14
	腺腫	B	0	0	0	—	0	1	0	1	0	2
	扁平上皮癌	M	0	0	0	—	0	0	0	0	0	1
	癌肉腫	M	0	0	0	—	0	0	0	1	1	0
	線維腺腫	B	1	0	0	—	2	28	25	26	23	21
鼻 Level B	検査動物数		60	47	44	39	60	60	43	45	36	60
	扁平上皮癌	M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
鼻 Level C	検査動物数		60	47	44	39	60	60	43	45	36	60
	皮脂腺細胞腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻 Level D	検査動物数		60	47	44	39	60	60	43	45	36	60
	骨腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
卵巢	検査動物数							60	46	50	36	60
	悪性顆粒膜細胞腫	M						0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数		60	48	44	40	60	60	43	44	36	60
	腺房細胞腺腫	B	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫	B	2	3	3	4	5	3	0	0	0	3
	ラ氏島細胞癌	M	2	5	0	5	3	1	2	0	0	0
	ラ氏島腺腫+癌	M	4	8	3	19	8	4	2	0	0	3
上皮 小体	検査動物数		52	44	38	32	56	52	38	38	30	49
	腺腫	B	2	1	1	0	3	1	0	0	0	1
下垂体	検査動物数		60	53	50	45	60	60	54	53	51	60
	前葉腺腫	B	38	31	33	31	43	42	↑9	44	44	40
	中間部腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	前葉癌	M	0	2	1	0	1	6	↓0	1	2	2
包皮腺	検査動物数		4	8	1	9	7					
	腺癌	M	0	1	0	0	0					
精囊	検査動物数		60	47	45	39	60					
	腺癌	M	0	0	0	1	0					
	平滑筋肉腫	M	—	—	1	0	—					
骨格筋	検査動物数		2	2	2	0	2	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	M	0	1	1	—	1	—	—	—	—	—

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓：p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；全動物] (続き)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	
皮膚	検査動物数	60	48	47	43	60	60	43	46	38	60	
	基底細胞腫	B	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	皮脂腺細胞腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	基底細胞癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮脂腺細胞癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維腫	B	2	4	1	5	4	2	1	0	4	
	線維肉腫	M	1	1	2	0	0	0	0	1	1	
	悪性線維性組織球腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	毛嚢腫瘍	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫	B	7	5	4	5	6	0	0	0	1	
	脂肪肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪腫	B	0	0	0	0	0	1	0	2	0	
	扁平上皮乳頭腫	B	1	2	0	0	1	1	0	1	0	
	良性神経鞘腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性神経鞘腫	M	1	0	0	0	0	1	0	1	0		
空腸	検査動物数	60	47	44	39	60	60	43	45	36	60	
	腺癌	M	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋腫	B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	悪性神経鞘腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脊髄	検査動物数	60	47	44	39	60	60	0	0	0	60	
	星細胞腫	M	0	0	0	1	0	—	—	—	0	
脾臓	検査動物数	60	47	46	39	60	60	43	45	38	60	
	血管肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	検査動物数	60	48	45	43	60						
	間細胞腫	B	0	1	1	3						1
胸腺	検査動物数	58	47	42	37	59	60	43	43	36	59	
	胸腺腫	B	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
甲状腺	検査動物数	60	47	43	40	60	60	60	60	59	60	
	C細胞腺腫	B	9	4	7	2	10	11	11	4	6	
	C細胞癌	M	0	1	0	0	0	1	1	0	0	
	濾胞細胞腺腫	B	5	1	0	2	5	1	3	1	1	
	濾胞細胞癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
	濾胞細胞腺腫+癌	M	0	0	0	0	0	1	3	1	3	
舌	検査動物数	60	46	44	39	60	60	43	45	35	60	
	扁平上皮癌	M	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
子宮	検査動物数						60	45	47	37	60	
	腺癌						M	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫						B	1	1	3	0	2

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓：p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変；全動物] (続き)

項目		投与量 (ppm)					雄					雌				
		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000
子宮	検査動物数							60	45	47	37	60				
	悪性顆粒細胞腫	M						0	1	0	0	0				
	血管肉腫	M						1	0	0	0	0				
	平滑筋腫	B						0	0	1	0	0				
	平滑筋肉腫	M						0	0	1	0	0				
	間質性ポリープ	B						5	4	1	1	5				
	間質性肉腫	M						0	0	1	2	1				
膣	検査動物数							60	43	45	35	60				
	扁平上皮癌	M						1	0	0	0	0				
	顆粒細胞腫	B						2	6	1	3	1				
	悪性顆粒細胞腫	M						1	1	0	0	1				
ジンバル腺	検査動物数		1	2	0	0	2	0	0	0	0	1				
	皮脂腺細胞癌	M	1	0	—	—	1	—	—	—	—	1				
	扁平上皮癌	M	0	2	—	—	1	—	—	—	—	0				
多中心性	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60				
	顆粒球性白血病	M	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0				
	大顆粒リンパ球性白血病	M	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0				
	悪性リンパ腫	M	2	0	1	2	2	0	1	0	0	0				
	組織球性肉腫	M	1	1	0	2	1	0	1	2	0	1				
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60				
	腫瘍数	良性	78	63	63	61	92	105	105	91	86	91				
		悪性	17	12	16	18	15	37	30	24	20	31				
	腫瘍総数		95	75	79	79	107	142	135	115	106	122				
	担腫瘍動物数	良性	48	43	42	41	52	56	53	54	52	52				
		悪性	17	12	16	18	15	32	25	22	17	26				
	担腫瘍動物数		51	45	46	46	55	59	56	56	55	58				

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (両側) ↑↓：p<0.05、Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② マウスを用いた発がん性試験

(資料 毒 12)

試験機関： MPI Research, Inc.

報告書番号：

報告書作成年：2011年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD1(ICR)系マウス、試験開始時約 8 週齢、1 群雌雄各 60 匹

投与期間： 2008 年 12 月 11 日～2010 年 6 月 16 日

投与方法： 検体を飼料に 0、20、150、1000 及び 7000ppm の濃度で混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

投与終了時の生存率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	20	150	1000	7000
生存率 (%)	雄	78.3	95.0 ^b	93.3 ^a	83.3	83.3
	雌	83.3	85.0	83.3	81.6	73.3

Kaplan-Meier の積極限法 a : p<0.05, b : p<0.01

雄の 150 及び 20ppm 群の生存率は対照群と比較し統計学的有意に高かった。いずれの死因も自然発生性または加齢に伴う病変に起因するものと考えられ、検体投与との関連性はなかった。

体重変化；週に 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

体重について、対照群と比較し統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

性別	雄				雌			
	20	150	1000	7000	20	150	1000	7000
4週					96↓			
7週						97↓		
9週						96↓	96↓	
22週							95↓	
23週							95↓	
39週				95↓			94↓	
40週				93↓				
46週				94↓				
50週				95↓				
52週				95↓				
55週				94↓			93↓	
72週					108↑			
75週					109↑			
76週					109↑			
77週					110↑			

群の対比較検定 ↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

7000ppm 群の雄は試験 52 週時に対照群と比較し 5%程度の低値を示したが、試験終了時には対照群と同等であった。その他の群に投与の影響はみられなかった。

体重増加量について、対照群と比較し統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

性別	雄				雌			
	20	150	1000	7000	20	150	1000	7000
投与量(ppm)								
-1~13週				82↓				85↓
-1~52週				79↓				
-1~78週				(91)	124↑			

群の対比較検定 ↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

() 内は統計学的有意差なし

7000ppm 群雄では、-1~13 週及び-1~52 週の間において対照群と比較し統計学的に有意な体重増加抑制がみられたが、試験期間全体では対照群との差は9%であった(統計学的有意差なし)。同群雌では-1~13 週のみ統計学的に有意な体重増加抑制がみられたが、その後は対照群の値と同等であった。従って、本群における体重増加量の変化の程度は小さく、かつ試験終了時には回復していたことから、毒性影響ではないと判断された。

その他の群に検体投与の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デュポン株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

平均全体摂餌量を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	20	150	1000	7000	20	150	1000	7000
1～13 週									
1～52 週				105 ↑			107 ↑	105 ↑	
1～77 週				105 ↑			107 ↑	105 ↑	

Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、 ↓↑ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

平均全体食餌効率を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	20	150	1000	7000	20	150	1000	7000
1～13 週				67 ↓					
1～51 週				70 ↓			77 ↓	81 ↓	
1～77 週				80 ↓			83 ↓	83 ↓	

順位変換及び Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05、 ↓↑ : p < 0.01

表中の数値は対照群を 100 とした値

7000ppm 雌雄及び 1000ppm 雌では、1～52 週及び 1～77 週において平均摂餌量の増加がみられ、同試験期間を含む食餌効率の低下に関連した。しかし、試験期間を通じた体重変化には毒性影響がみられなかったことから、摂餌量及び食餌効率の変化は毒性影響とは判断されなかった。

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)		20	150	1000	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.0	15.5	103.6	768.8
	雌	2.4	18.6	131.0	903.8

詳細な状態の観察； 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回体重測定と同時に全ての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

皮膚、被毛、眼、耳、鼻、口腔、咽喉、腹部、外部生殖器、四肢、呼吸器及

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

び循環器に対する影響、流涎などの自律神経系及び振戦、痙攣を含む神経系に対する影響、取扱いに対する反応、異常な行動、腫瘍の触診

検体投与に関連する状態の変化及び腫瘍の増加は認められなかった。

血液学的検査；切迫屠殺動物を対象として、大静脈から血液を採取し、総白血球数、白血球百分率及び赤血球数の測定を行った。投与 12 ヶ月及び 18 ヶ月後に全生存動物を対象として、顎静脈から血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。投与 18 ヶ月後の対照群及び 7000ppm 群のみ白血球百分率の測定を行った。

検体投与に関連のあ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終了時に全生存動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		20	150	1000	7000	20	150	1000	7000	
体重		100	99	100	97	↑109	102	98	100	
肝臓	絶対重量	(96)	(98)	<u>110</u>	117↑	<u>110</u> *	(101)	(98)	<u>108</u>	<u>120</u> ↑
	対体重比	(96)	(99)	<u>111</u>	<u>120</u> ↑	<u>114</u> ↑*	(94)	(96)	<u>110</u>	<u>120</u> ↑
	対脳重量比	(98)	(99)	<u>113</u> ↑	<u>119</u> ↑	<u>111</u> *	(100)	(99)	<u>107</u>	<u>119</u> ↑
甲状腺	対体重比				117↑	88↓				
	対脳重量比			114↑						
脳	絶対重量	(98)	(99)	(98)	(99)					

Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定 ↓↑ : p < 0.05、↓↑↑ :

p < 0.01、() 内は統計学的有意差なし。

表中の数値は対照群を 100 とした値。* : 7000ppm 群雄 1 例を除外した平均値。

下線をつけた値は、検体投与に関連した所見と解釈された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

7000 及び 1000ppm 群雌雄では、肝臓重量及び相対重量の増加がみられ、これは病理組織学的検査において観察された肝細胞肥大に関連した。従って本所見は生体外異物に対する生体反応であり、検体投与に関連するが、毒性影響ではないと判断された。〔申請者注：マウスを用いた 28 日間反復経口投与試験（資料 毒 12-用量設定①）において肝薬物代謝酵素 CYP450 の誘導が確認され、肝重量の増加に関連したと考えられた。〕

なお、7000ppm 群雄の 1 例では多嚢胞肝のため平均値の約 4 倍の肝重量（2.512g に対し 10.137g）を示した。この値を外れ値として除外したところ、対照群と比較し対照群と比較し絶対重量で 10%の増加であった。

7000ppm 群雄の甲状腺（上皮小体を含む）の相対重量（対体重比）及び 1000ppm 雄の対脳重量比の増加がみられたが、各々の群では体重あるいは脳重量の軽度の減少がみられており、かつ肉眼的及び組織学的検査において異常が認められなかったことから、これらは計算上の変動であると判断された。また 20ppm 群雌において甲状腺相対重量（対体重比）の減少がみられたが、この群における体重の増加に起因することから、検体投与に関係しないと判断された。

肉眼的病理検査； 投与終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び 7000ppm 投与群の動物並びに途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。肉眼的異常部位及び腫瘍は全ての用量群の動物を対象として検鏡した。

副腎、大動脈、骨髄（大腿骨及び胸骨）、脳（大脳、中脳、小脳、延髄/橋）、精巣上体、食道、眼（網膜及び視神経を含む）、胆嚢、心臓、大腿/膝関節、腎臓、外涙腺、盲腸、結腸、直腸、咽頭、肝臓、肺（気管支を含む）、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、鼻、卵巣、卵管、腭臓、パイエル板、喉頭、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎、耳下、舌下）、精囊、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚、十二指腸、空腸、回腸、脊髓（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃（前胃、腺胃）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、子宮（子宮頸部を含む）、膀胱、尿管、膣、肉眼的異常部位

なお、肝臓、眼球、心臓、胃、腎臓（雄のみ）、甲状腺、膀胱、大腿骨及び骨髄（雌のみ）、腸間膜リンパ、卵巣については全投与群の動物を対象として検鏡を行い、その結果、肝臓のみに検体投与に関連する病理組織学的所見がみられるこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

とが明らかとなった。

観察された主な非腫瘍性病変を表 1~3 に、全ての腫瘍性病変を表 4~6 に示す。

肝臓にみられた所見のうち、肝細胞肥大の所見数を下表に示す。

性別		雄					雌					
投与量(ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
検査動物数		60	60	60	60	60	59	59	59	60	60	
肝臓	肝細胞肥大	計	3	1	0	13	36	0	0	0	5	2
		軽微	3	1	—	10	21	—	—	—	5	7
		軽度	0	0	—	3	15	—	—	—	0	2

下線をつけた値は、検体投与に関連した所見と解釈された。

- 7000ppm 及び 1000ppm 群の雌雄において軽微から軽度の肝細胞肥大がみられた。これは雌雄各々同群でみられた肝重量増加と相関しており、生体外異物暴露によって一般的にみられる肝薬物代謝酵素誘導によることから、毒性とは考えられなかった。

[申請者注：マウスを用いた 28 日間反復経口投与試験（資料 毒 12-用量設定①）において肝薬物代謝酵素 CYP450 の誘導が確認されたことから、本試験でみられた肝重量増加と肝細胞肥大は、肝薬物代謝酵素の誘導によると考えられた。]

その他の病理組織学的所見は全て、この齢及び系統のマウスにおける自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

- 全動物の集計において、眼窩外涙腺のリンパ球集簇が 7000ppm 群の雄で統計学的な増加（Cochran-Armitage 検定）を示したが、雄のみの軽度な増加であり、雌には増加がみられず、対照群のマウスに一般的に認められ、その他の組織（以下に述べる膀胱を除く）で認められず、かつ毒性学的な意義がないことから検体投与に関連しない所見と考えられた。
- 全動物の集計において、心臓の多発性動脈炎の発生数が 7000ppm 群の雄で統計学的な増加（Cochran-Armitage 検定）を示したが、用量相関性がなく、雌に増加がみられず、対照群のマウスに一般的に認められ、かつその他の組織に多発性動脈炎の増加を伴わなかったことから、検体投与に関連しない所見と考えられた。
- 全動物の集計において、膀胱のリンパ球集簇の発生数が 7000ppm 群の雄で統計学的な増加（Cochran-Armitage 検定）を示したが、大半の程度は軽微であり、膀胱粘膜にリンパ球の小さな孤立性の島を構成した。これらの雄マウスに尿路への影響はなく、本所見は対照群のマウスに一般的に認められる（雌の対照群では 58 例中 25 例に発生がみられた）ことから、偶発的所見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デュポン株式会社にある。

- 全動物の集計において、眼球のび慢性網膜変性/萎縮（片側もしくは両側）の発生数が 1000ppm 以上の群の雄で増加し、20ppm 以上の雌では減少がみられた。本所見は網膜の外顆粒層の核の数の減少を特徴とし、一般的に正常な加齢性または偶発的所見と鑑別不能であった。また雌雄で発生数の一貫性がなく、バックグラウンド所見として広く認められることから、検体投与に関連しない所見であると判断された。
- 全動物の集計において、骨髄の顆粒球系細胞過形成の発生数が 7000ppm 群の雌で統計学的な増加（Cochran-Armitage 検定）を示したが、大半の程度は軽微または軽度であり、用量に関連する程度の増強はなかった。また全身性にみられず、対照群にも 60 例中 17 例に認められており、かつ雄にはみられなかったことから、この所見は検体投与に関連しないと考えられた。
- 全動物の集計において、肝臓の有糸分裂像の増加が 7000ppm 群の雌で統計学的な増加（Cochran-Armitage 検定）を示したが、発生例が 60 例中 5 例と少なく、程度が軽微であり、対照群にも認められ（雄で 3/60 例、雌で 1/60 例）、付随する変性または増殖性病変がみられなかったことから、本所見は偶発的であり検体投与に関連しないと考えられた。

以上より、マウスに対する飼料混入投与による発がん性試験の結果、いずれの検査項目においても検体投与による毒性がみられなかったことから、本試験の無毒性量は 7000ppm（雄 768.8mg/kg/日、雌 903.8mg/kg/日）と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

〔申請者注〕肝細胞肥大の解釈について

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）による肝細胞肥大の解釈に関するガイダンス

（Guidance on the interpretation of hepatocellular hypertrophy（Pesticide residues in food 2006, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, p13-17）に基づき、以下の証拠の重み（Weight of Evidence）から、本試験の1000ppm以上の群で観察された肝細胞肥大は毒性影響（adverse effect）ではなく、適応反応（adaptive effect）であると考察する。

1. 病理組織学的検査結果による根拠

- 肝臓における病理組織学的所見において観察された肝細胞肥大は、その他の肝細胞の反応（壊死、アポトーシス、色素沈着、過形成等）を伴っていない。
- 肝細胞病変の進行を示す所見（腫瘍、過形成、変性、壊死等）も観察されていない。
- 観察された肝細胞肥大の程度はいずれも軽微～軽度である。

2. 肝薬物代謝酵素測定結果による根拠

- 28日間反復経口投与毒性試験（資料 毒12-用量設定①）における肝薬物代謝酵素測定において、総CYP450量の値が上昇しており、本剤の投与により肝薬物代謝酵素誘導がみられたことが証明されている。

以上より、本剤におけるマウスを用いた試験で観察された肝細胞肥大は、毒性影響ではなく適応反応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デュポン株式会社にある。

[表1. 非腫瘍性病変—切迫屠殺・途中死亡動物]

性別		雄					雌					
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
投与量 (ppm)												
総動物数		13	3	4	10	10	10	9	10	11	16	
切迫屠殺・途中死亡動物	副腎	検査動物数	12	3	4	10	10	9	8	9	11	14
		被膜下細胞過形成 (A細胞)	1	2	0	2	1	3	1	3	2	2
	骨髓	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	16
		顆粒球系細胞過形成	8	2	1	5	6	1	2	6	3	10
	眼窩 外涙腺	検査動物数	13	3	4	10	10	10	8	10	11	16
		リンパ球集簇	7	1	2	6	8	2	1	5	5	7
	眼	検査動物数	9	3	3	8	9	8	5	9	9	7
		網膜変性/萎縮、び漫性、両側	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	心臓	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	16
		多発性動脈炎	0	0	0	0	1	2	1	1	2	1
	肝臓	検査動物数	13	3	4	10	10	9	8	9	11	16
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	3	0	0	0	0	2
		有糸分裂像増加	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	検査動物数	13	3	4	10	10	8	7	8	9	14
リンパ球集簇		1	1	0	0	0	2	1	1	3	4	

統計検定実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[表2. 非腫瘍性病変—計画屠殺動物]

性別		雄					雌					
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
投与量 (ppm)												
総動物数		47	57	56	50	50	50	51	50	49	44	
計画屠殺動物	副腎	検査動物数	47	6	2	0	50	50	1	0	0	44
		被膜下細胞過形成 (A細胞)	16	0	1	—	7	37	0	—	—	31
	骨髄	検査動物数	47	0	0	0	50	50	51	50	49	44
		顆粒球系細胞過形成	8	—	—	—	5	16	5	9	17	13
	眼窩 外涙腺	検査動物数	47	57	56	50	50	50	0	0	0	44
		リンパ球集簇	36	38	39	45	46	42	—	—	—	40
	眼	検査動物数	47	54	56	50	50	50	51	49	49	44
		網膜変性/萎縮、び漫性、両側	2	7	2	9	8	17	2	0	10	8
		網膜変性/萎縮、び漫性、片側	1	0	3	4	4	3	3	1	2	1
		網膜変性/萎縮、巣状/多巣性	4	0	2	2	1	1	2	2	0	1
		網膜変性/萎縮、周辺性	0	3	0	2	0	2	0	0	1	2
	胆嚢	検査動物数	47	0	0	0	50	50	0	0	0	44
		嚢胞	5	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	心臓	検査動物数	47	57	56	50	50	50	51	49	49	44
		多発性動脈炎	2	3	8	6	8	3	2	2	7	6
	肝臓	検査動物数	47	57	56	50	50	50	51	50	49	44
		小葉中心性肝細胞肥大	3	1	0	12	33	0	0	0	5	7
		有糸分裂像増加	2	1	0	2	3	1	0	1	2	4
	膀胱	検査動物数	47	57	56	50	50	50	0	1	0	44
リンパ球集簇		10	7	12	11	22	23	—	1	—	22	

統計検定実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[表3. 非腫瘍性病変－全動物]

性別		雄					雌					
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
投与量 (ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
総動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	副腎	検査動物数	59	9	6	10	60	59	9	9	11	58
		被膜下細胞過形成 (A 細胞)	17	2	1	2	8+	40	1	3	2	33
	骨髓	検査動物数	60	3	4	10	60	60	60	60	60	60
		顆粒球系細胞過形成	16	2	1	5	11	17	7	15	20	23#
	眼窩 外涙腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	8	10	11	60
		リンパ球集簇	43	39	41	51	54#	44	1	5	5	47
	眼球	検査動物数	56	57	59	58	59	58	56	58	58	51
		網膜変性/萎縮、び漫性、両側	2	7	2	9	8	19	3	0	10	8
		網膜変性/萎縮、び漫性、片側	1	0	3	4	4#	3	3	1	2	1
		網膜変性/萎縮、巣状/多巣性	4	0	2	2	1	1	2	2	0	1
		網膜変性/萎縮、周辺性	0	3	0	2	0	2	0	0	1	2
	胆嚢	検査動物数	59	4	2	9	60	58	7	9	11	54
		嚢胞	5	0	0	0	0+	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
		多発性動脈炎	2	3	8	6	9#	5	3	3	9	7
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	59	59	59	60	60
		小葉中心性肝細胞肥大	3	1	0	13#	36#	0	0	0	5#	9#
		有糸分裂像増加	3	2	0	2	3	1	0	1	2	5#
膀胱	検査動物数	60	60	60	60	60	58	7	9	9	58	
	リンパ球集簇	11	8	12	11	22#	25	1	2	3	26	

+ : Fisher の正確確率検定 $p < 0.05$, # : Cochran-Armitage 傾向検定 $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

〔表4. 腫瘍性病変一切迫屠殺・途中死亡動物〕

性別		雄					雌					
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
投与量 (ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
総動物数		13	3	4	10	10	10	9	10	11	16	
切迫屠殺・途中死亡動物	肝臓	検査動物数	13	3	4	10	10	9	8	9	11	16
		血管肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	16
		細気管支肺胞腺腫 B	2	0	0	0	1	0	0	2	2	2
		細気管支肺胞腺癌 M	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	検査動物数						8	8	9	10	14
		絨毛癌 M						1	0	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	16
		横紋筋肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	15
		乳頭腫、皮膚 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身性腫瘍	検査動物数	13	3	4	10	10	10	9	10	11	16
		顆粒球性白血病 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球性肉腫 M		0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	
悪性リンパ腫 M		1	0	1	0	0	2	1	1	2	3	
精巣	検査動物数	13	3	4	10	10						
	良性間細胞腫、片側 B	0	0	0	1	0						
	悪性間細胞腫、両側 M	0	0	0	0	1						
子宮	検査動物数						10	8	10	11	14	
	子宮内膜肉腫 M						0	0	0	0	1	
肋骨肋軟骨結合部	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	骨肉腫 M	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	

Fisherの正確確率検定〔申請者実施〕(いずれも $p < 0.05$ で有意差なし)

なお、肉眼的病変部のみを対象として病理組織検査を実施した20、150及び1000ppm群の臓器については統計検定実施せず。

B：良性、M：悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[表5. 腫瘍性病変－計画屠殺動物]

性別		雄					雌				
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000
投与量 (ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000
総動物数		47	57	56	50	50	50	51	50	49	44
副腎	検査動物数	47	6	2	0	50	50	1	0	0	44
	被膜下細胞腺腫、片側 B	1	1	0	—	0	1	0	—	—	0
子宮 頸部	検査動物数						50	0	0	0	44
	扁平細胞癌 M						1	—	—	—	0
足趾	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 B	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
ハゲマ 腺	検査動物数	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0
	腺腫 B	—	—	1	—	—	2	—	—	—	—
心臓	検査動物数	47	57	56	50	50	50	51	49	49	44
	悪性神経鞘腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	47	57	56	50	50	50	51	50	49	44
	血管腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞腺腫 B	3	2	5	3	4	3	1	0	0	0
	肝細胞腺腫、多発性 B	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 M	0	1	2	1	0	1	0	0	0	1
	肝細胞癌 M	1	0	3	3	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	47	57	56	50	50	50	2	2	0	44
	尿細管腺腫 B	1	0	0	2	0	0	0	0	—	0
肺	検査動物数	47	8	0	8	50	50	3	4	6	44
	細気管支肺胞腺腫 B	6	3	—	3	5	5	1	1	2	5
	細気管支肺胞腺腫、多発性 B	1	0	—	0	2	1	1	0	0	1
	細気管支肺胞腺癌 M	2	2	—	3	6	2	1	3	2	1
乳腺	検査動物数						50	0	1	0	44
	乳腺腺癌 M						0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数						50	51	49	49	44
	嚢胞状腺腫、卵巣 B						0	0	1	0	0
	性索間質腫瘍、片側 B						0	0	0	0	1
	性索間質腫瘍、両側 B						2	0	4	1	3
	絨毛癌 M						0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	47	0	0	0	50	50	0	0	0	44
	下垂体腺腫、前葉 B	0	—	—	—	0	3	—	—	—	0
皮膚	検査動物数	47	5	1	1	50	50	2	8	0	44
	基底細胞腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫、皮膚 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	基底細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	47	2	3	4	50	50	6	1	6	44
	血管肉腫 M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

計画屠殺動物

Fisherの正確確率検定 [申請者実施] (いずれも $p < 0.05$ で有意差なし)

なお、肉眼的病変部のみを対象として病理組織検査を実施した20、150及び1000ppm群の臓器については統計検定実施せず。B: 良性、M: 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[表5. 腫瘍性病変－計画屠殺動物] (続き)

性別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000	
総動物数		47	57	56	50	50	50	51	50	49	44	
計画屠殺動物	胃	検査動物数	47	57	56	50	50	50	51	50	49	44
		乳頭腫、前胃粘膜 B	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	全身性腫瘍	検査動物数	47	0	2	2	50	50	9	1	3	44
		顆粒球性白血病 M	0	—	0	1	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 M	0	—	1	0	1	0	1	0	0	3
		悪性リンパ腫 M	2	—	1	1	0	5	8	0	3	4
	精巣	検査動物数	47	2	0	3	50	/				
		平滑筋腫 B	0	0	—	1	0					
		良性間細胞腫、片側 B	0	0	—	1	1					
	甲状腺	検査動物数	47	57	56	50	50	50	0	0	0	4
		濾胞細胞腺腫 B	1	0	0	1	0	0	—	—	—	0
	尾	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 B	1	—	—	—	—	—	—	—	—	0
	子宮	検査動物数	/					50	24	19	24	44
		平滑筋腫 B						0	0	1	0	2
		子宮内膜ポリープ B						1	0	0	0	1
線維肉腫 M		0						0	0	0	1	
平滑筋肉腫 (子宮) M		0						1	1	1	0	

Fisherの正確確率検定 (いずれも $p < 0.05$ で有意差なし) [申請者実施]

なお、肉眼的病変部のみを対象として病理組織検査を実施した20、150及び1000ppm群の臓器については統計検定実施せず。

B: 良性、M: 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

〔表6. 腫瘍性病変—全動物〕

性別		雄					雌				
		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000
投与量 (ppm)		0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000
副腎	検査動物数	59	9	6	10	60	59	9	9	11	58
	被膜下細胞腺腫、片側 B	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮頸部	検査動物数						60	8	10	11	59
	扁平細胞癌 M						1	0	0	0	0
心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59	60	60
	悪性神経鞘腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	59	59	59	60	60
	血管腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞腺腫 B	3	2	5	3	4	3	1	0	0	0
	肝細胞腺腫、多発性 B	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 M	1	1	2	1	0	1	0	0	0	2
肝細胞癌 M	2	0	3	3	0	1	0	0	0	0	
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	11	12	11	60
	尿管腺腫 B	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	60	11	4	18	60	60	12	14	17	60
	細気管支肺腺腫 B	8	3	0	3	6	5	1	3	4	7
	細気管支肺腺腫、多発性 B	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1
	細気管支肺腺癌 M	4	2	0	3	6	2	1	3	2	2
乳腺	検査動物数						60	7	11	10	58
	乳腺腺癌 M						0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数						58	59	58	59	58
	嚢胞状腺腫、卵巣 B						0	0	1	0	0
	性索間質腫瘍、片側 B						0	0	0	0	1
	性索間質腫瘍、両側 B						2	0	4	1	3
	絨毛癌 M						1	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	59	3	4	10	60	60	9	8	11	58
	下垂体腺腫、前葉 B	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
骨格筋	検査動物数	60	3	4	10	60	60	9	10	11	60
	横紋筋肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	60	8	5	11	60	60	11	18	11	59
	基底細胞腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫、皮膚 B	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	基底細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	検査動物数	59	5	7	13	60	60	12	10	16	58
	血管肉腫 M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
胃	検査動物数	60	60	59	60	60	58	58	59	60	55
	乳頭腫、前胃粘膜 B	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0

Fisher の正確確率検定及び Cochran-Armitage 傾向検定 (いずれも $p < 0.05$ で有意差なし)

B : 良性、M : 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

〔表6. 腫瘍性病変—全動物〕 (続き)

性別			雄					雌				
投与量 (ppm)			0	20	150	1000	7000	0	20	150	1000	7000
全動物	全身性腫瘍	検査動物数	60	3	6	12	60	60	18	11	14	60
		顆粒球性白血病 M	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
		組織球性肉腫 M	0	0	2	1	1	0	1	0	0	4
		悪性リンパ腫 M	3	0	2	1	0	7	9	1	5	7
	精巣	検査動物数	60	5	4	13	60					
		平滑筋腫 B	0	0	0	1	0					
		良性間細胞腫、片側 B	0	0	0	2	1					
		悪性間細胞腫、両側 M	0	0	0	0	1					
	子宮	検査動物数						60	32	29	35	58
		平滑筋腫 B						0	0	1	0	2
		子宮内膜ポリープ B						1	0	0	0	1
		子宮内膜肉腫 M						0	0	0	0	1
		線維肉腫 M						0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 M						0	1	1	1	0
	甲状腺	検査動物数	58	60	59	60	60	59	8	9	9	55
		濾胞細胞腺腫 B	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	足趾	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 B	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
	ハダゲ腺	検査動物数	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0
		腺腫 B	—	—	1	—	1	2	—	—	—	—
尾	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管腫 B	1	—	—	—	—	—	—	—	—	0	
肋骨肋軟骨結合部	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	骨肉腫 M	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	18	9	6	16	16	18	4	11	5	16
		悪性	11	4	10	12	8	15	14	7	8	16
	腫瘍総数		69	13	54	36	30	156	71	22	24	146
	担腫瘍動物数	良性	17	8	6	14	15	15	4	11	5	13
		悪性	10	4	10	12	8	14	13	7	8	16
担腫瘍総動物数		24	11	16	22	20	24	16	15	13	27	

Fisher の正確確率検定及び Cochran-Armitage 傾向検定 (いずれも $p < 0.05$ で有意差なし)

B : 良性、M : 悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

②-1) マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

②-2) マウスを用いた発がん性試験の用量設定試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

					</						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒 13)

試験機関：米国 MPI Research, Inc.

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応], 2012年

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、5000ppm群雌雄各7匹（試験12週時に雄2匹及び雌3匹を回復群に配置し、残りの40週間は基礎飼料を給餌した。）

試験開始時 8.5~9ヶ月齢

投与期間： 12ヶ月（2008年2月6日~2009年2月4日）

投与方法： 検体を飼料に0、40、200、1000及び5000ppmの濃度で混入し、12ヶ月間にわたって1日2時間摂食させた。回復群は5000ppmを12週間（84日間）投与し、残りの期間は検体を含まない飼料を与えた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。以下に群分け及び動物番号を示す。[申請者注：回復群は90日間飼料を投与する計画であったが、試験実施機関のミスのために試験84日で検体投与が終了された。その結果回復群は90日間の投与予定期間に1週間足りなかったが、投与90日間における検体投与による影響については主群のデータを参照できること、また回復群の投与90日時点でも臨床化学検査項目で投与の影響が残っていたためにそれ以後のデータと比較することで回復性を確認できることから、回復群を設置した目的を果たしていると考えられる。]

群	投与量 (ppm)	動物数（動物番号）	
		雄	雌
主群	0	4 (101、102、103、104)	4 (105、106、107、108)
	40	4 (109、110、111、112)	4 (113、114、115、116)
	200	4 (117、118、119、120)	4 (121、122、123、124)
	1000	4 (125、126、127、128)	4 (129、130、131、132)
	5000	4 (133、134、135、136/141**)	4 (137、138、139、140)
回復群*	5000	2 (142、143)	3 (144、145、146)

*2匹の雄及び3匹の雌で構成される回復群は12週間の検体投与後、回復期間として検体を含まない飼料を給餌した。

**5000ppm投与群の1例（動物番号136）が試験80日に切迫屠殺されたため、回復群に割り当てられていた動物（動物番号141）の動物を代替として主群に割り当てた。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

切迫屠殺された 5000ppm 群の雄 1 例（動物番号 136）において動脈炎に起因した合併症に関連すると考えられる筋緊張の変化がみられた。

体重変化； 検体投与開始前及び投与後は毎週 1 回、個体別に体重を測定した。

試験終了時の体重及び試験期間を通じた体重増加量を下表に示す。

性別	雄					雌				
	40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
				主群	回復群				主群	回復群
投与量 (ppm)										
体重	104	104	103	92	106	100	93	88	91	106
体重増加量	122	124	97	65	101	134	83	60	8	133

群の対比較検定（いずれも $p < 0.05$ で統計学的有意差なし）、

表中の数値は対照群を 100 とした値

全般的な平均体重及び体重増加量に統計学的有意差を伴う変化はなかった。

試験期間を通じた 5000ppm 主群の体重増加量は、対照群と比較し雄で 35%、雌で 92% 低く、検体投与に関連した。1000 及び 200ppm 群雌の体重増加量も対照群と比較し低かったが、個体間の変動が大きいため検体投与との関連性は不明であった。また回復群における体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中の摂餌量を下表に示す。

性別	雄					雌				
	40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
				主群	回復群				主群	回復群
投与量 (ppm)										
1~12 週	97	111	100	96	96	110	106	96	98	103
13~52 週	95	112	107	103	96	108	109	95	98	101
1~52 週	95	112	105	98	NA	108	108	95	98	NA

群の対比較検定（いずれも $p < 0.05$ で統計学的有意差なし）

表中の数値は対照群を 100 とした値、NA：算出せず

試験期間を通じた平均全体食餌効率を次表に示す。

性別	雄					雌				
	40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
				主群	回復群				主群	回復群
投与量 (ppm)										
1~12 週	136	103	90	73	103	164	75	112	68	158
13~52 週	103	122	91	50	98	80	76	23	-57	93
1~52 週	129	110	90	66	NA	121	76	63	4	NA

順位変換及び Dunnet 多重比較検定（いずれも $p < 0.05$ で統計学的有意差なし）

表中の数値は対照群を 100 とした値、NA：算出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

全般的な摂餌量及び食餌効率に統計学的に有意な変化はなかった。全投与群における摂餌量は対照群と同等であった。食餌効率は体重増加量とほぼ等しいパターンを示した。回復群における摂餌量及び食餌効率は対照群と同等であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		40	200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.96	5.67	27.04	143.79
	雌	1.12	6.00	27.11	132.95

血液学的検査； 試験開始前及び 13、26 及び 52 週の全動物を対象として頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。対照群と回復群については、13 週間投与後の回復性をみるために試験 18 週（試験 120 日）時にも血液を採取し測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、平均血球容積（MCV）、平均血球色素量（MCH）、平均血球色素濃度（MCHC）、血小板数、網赤血球数及び割合、型別白血球数、形態別血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間（PT）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌					
投与量 (ppm)		40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
項目	検査時				主群	回復群**				主群	回復群
赤血球数	26 週			↓ 87							
	52 週	↓ 88	↓ 92	↓ 85			↑ 115				
MCH	18 週*	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	↑ 102
血小板	13 週										↑ 142
好中球	52 週			↑ 131							
その他白血球	13 週			↓ 56							
	52 週	↓ 58									
PT	13 週			↑ 107					↑ 124		
	26 週								↑ 124		
	52 週								↑ 126		

Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定（白血球を除く項目）

対数変換後 Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定（総白血球数及び型別白血球数）、↓↑：p<0.05、↓↑↑：p<0.01、表中の数値は対照群を 100 とした値

NA：測定せず

*投与 18 週時は、12 週間の検体投与からの回復性を調べるため、対照群及び 5000ppm 群のみ検査を行った。

**サンプル数不足（2 例）のため、統計学的検定を実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの投与群の血液学的検査においても、検体投与の影響に関連する変化はみられなかった。いくつかの項目で統計学的に有意な変動がみられたが、変動の程度が僅かであり、散発的または一時的で、かつ用量相関性がなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

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

尿素窒素、グルコース、総タンパク (TP)、コレステロール (Chol)、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、血清タンパク電気泳動 (SPE)、ソルビトール脱水素酵素、総ビリルビン (Bili)、アルブミン (Alb)、グロブリン、A/G 比、クレアチニン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ナトリウム (Na)、カリウム、塩素、カルシウム (Ca)、リン

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
項目	検査時				主群	回復群*				主群	回復群
Na	13 週				↑ 102				↑ 101		
	26 週				↑ 102				↑ 102		
塩素	13 週								↑ 102		↑ 102
	26 週				↑ 102				↑ 103		
	52 週	↑ 102	↑ 104	↑ 102							
Ca	13 週	(95)	(94)	↓ 93	↓ 92	(93)	(97)	(99)	(95)	(94)	(93)
	26 週	(97)	(94)	(95)	(94)	(99)	(98)	(99)	↓ 93	↓ 92	(99)
	52 週	(96)	(95)	(94)	(95)	(98)	(97)	(97)	↓ 92	(94)	(100)
リン	26 週							↑ 116			
ALP	13 週	↑ 261	↑ 410	↑ 650	(1190)	(1323)	(124)	(324)	↑ 525	↑ 842	↑ 597
	26 週	↑ 336	↑ 532	(884)	(1714)	(157)	(122)	(284)	(444)	↑ 832	(81)
	52 週	↑ 413	↑ 679	(1211)	(2318)	(165)	(149)	(389)	↑ 722	↑ 1524	(101)
Bili	13 週	(65)	(65)	(65)	(65)	(50)	(75)	(75)	(65)	(65)	(65)
	26 週	(75)	(65)	↓ 50	(75)	(75)	(100)	(83)	(56)	(72)	(111)
	52 週	(100)	(75)	↓ 50	(75)	(100)	(80)	(72)	↓ 40	↓ 52	(68)
GGT	13 週				(167)	(133)				↑ 171	(134)
	26 週				(180)	(100)				↑ 212	(70)
	52 週				(178)	(111)				↑ 194	(81)
ALT	13 週	(96)	(130)	(133)	(207)	(144)	(94)	(107)	(155)	↑ 249	(164)
	26 週	(106)	(169)	(161)	(298)	(98)	(125)	(124)	(280)	↑ 557	(101)
	52 週	(109)	(180)	(290)	(341)	(97)	(114)	(119)	(374)	↑ 489	(93)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
項目	検査時				主群	回復群*				主群	回復群
TP	13週	(96)	(93)	↓ 86	(90)	(86)	(100)	(97)	↓ 87	↓ 86	↓ 85
	26週	(97)	(91)	(85)	(88)	(98)	(101)	(96)	↓ 85	↓ 85	(100)
	52週	(94)	(88)	(84)	(90)	(96)	(104)	(93)	↓ 86	↓ 82	(102)
Alb	13週	(89)	↓ 83	↓ 77	↓ 71	(70)	(95)	(94)	↓ 78	↓ 75	↓ 70
	26週	(88)	↓ 83	↓ 76	↓ 68	(100)	(101)	(94)	↓ 79	↓ 72	(95)
	52週	↓ 90	↓ 81	↓ 74	↓ 69	(96)	(98)	(90)	↓ 77	↓ 68	(92)
Chol	13週				↓ 58						↓ 58
	26週			↓ 69					↓ 59		
	52週							↓ 55	↓ 49	↓ 49	

Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定

↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01、 () 内は統計学的有意差なし

*サンプル数不足 (2例) のため、統計学的検定を実施せず

表中の数値は対照群を 100 とした値

以下の項目の変動が認められた。

- ALP : 全投与群の雄及び 200ppm 以上の群の雌において、検体投与に起因する ALP の上昇が認められた。5000ppm 回復群の 13 週時でみられた ALP の上昇は 26 週時には回復したことから、ALP の変化は可逆的であった。本変化の程度及び以下の理由より、雌雄とも 1000ppm 群以上の投与群でみられた変化は毒性学的に意義があると判断された。

毒性試験における ALP の上昇は一般的に 1) 生体外異物を代謝しようとする生体反応の一環としての酵素誘導、もしくは 2) 胆汁うっ滞及び/または胆管過形成に伴う生成のいずれかの機作による。1000 及び 5000ppm 群の少数のイヌにおいて軽微な胆汁うっ滞が認められたが、40 及び 200ppm 群では胆汁うっ滞を示唆する血液生化学的検査項目の変化 (GGT 及びビリルビンの増加) あるいは病理組織学的所見はみられず (ビリルビンは対照群と同等か、高用量群で統計学的有意差を伴う低値を示した)、かつ観察された病理組織学的所見は全て対照群と同等であることから、40 及び 200ppm 群雌雄における ALP の変動は検体投与に関連するが毒性ではないと判断される。また、対照群の雄の ALP の値は背景データの範囲よりも全体的に低いか、または下回っており^{注1)}、40 及び 200ppm 群との差を生じた可能性がある。さらに、40 及び 200ppm 群雌雄における ALP (及び後述する ATP) の上昇は、28 日間反復経口投与毒性試験 (資料 9-用量設定) において確認された CYP450 の誘導によると考えられる。肝ミクロソーム酵素を誘導する薬物や生体外異物の投与により、ALP を含む血液生化学検査項目の変化を惹起することが知られており、本試験で認められた 40 及び 200ppm 群で認められた ALP の上昇は肝毒性の発現とは関連しない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

注2) [申請者注：当該試験機関における ALP の背景データ値及び対照群雄における実測値並びに平均値を以下に示す。]

(単位 U/L)

検査時	背景データ (平均値±2SD)	対照群 雄	
		実測値	平均値
13 週	17~84	18, 25, 31, 33	26.75
26 週	24~53	<u>15, 19, 25, 35</u>	<u>23.5</u>
52 週	18~47	<u>12, 16, 18, 23</u>	<u>17.25</u>

下線は背景データの範囲外の値

- ALT : 200ppm 群以上の雄及び 1000ppm 群以上の雌において検体投与に関連する ALT の上昇がみられた (5000ppm 群雌にのみ統計学的有意差あり)。但し ALT の変化は可逆的であり、5000ppm 回復群の 13 週でみられた ALT の上昇は 26 週には回復した。変化の程度及び以下の理由により、雌雄とも 1000ppm 群以上において毒性学的に意義があると判断された。
1000ppm 群雌雄では肝に対する損傷に関連する病理組織学的所見に付随して ALT の上昇が認められたことに対し、200ppm 群雄のいずれの動物においても検体投与に関連する病理組織学的変化は観察されず、その他の肝細胞毒性を示唆する臨床生化学項目の変化 (AST、SDH の増加) がみられなかったこと、また対照群との間に統計学的有意差がなく、200ppm 群の雄の 1 例を除いて個々の ALT 値は背景データの範囲内^{注2)}であったこと (なお、200ppm 群雄の 1 例では投与前 2 回の検査時において背景データ値の上限を上回っていた)、平均の ALT 値は背景データの範囲内^{注2)}であることから、200ppm 群雌における本変動は毒性ではないと判断された。

注2) [申請者注] 当該試験機関における ALT の背景データ値及び 200ppm 群雌における実測値並びに平均値を以下に示す。

(単位 U/L)

検査時	背景データ (平均値±2SD)	200ppm 雌	
		実測値	平均値
13 週	17~51	18, 41, <u>48</u> , 61	42.0
26 週	22~61	36, 53, <u>55</u> , 69	53.3
52 週	10~67	30, 49, <u>64</u> , 95	59.5

下線を引いた ALT 値を示した 1 例 (動物番号 120) では、投与前 2 回の検査時において背景データ値の上限を上回っていた。

- アルブミン及び総タンパク : 検体投与に関連するアルブミンの減少が全投与群雌及び 200ppm 群以上の雌でみられ、総タンパクの減少をもたらした。但しアルブミン及び総タンパクの変化は可逆的であり、5000ppm 回復群の 13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

週でみられたは 26 週には回復した。変化の程度及び以下の理由から雌雄とも 1000ppm 群以上の変動が毒性所見と判断された。

40 及び 200ppm 群でみられた程度のこれらの項目の変動に関連する毒性影響は知られておらず、雌では統計学的に有意ではなく、変動の程度は僅かである（対照群と比較し、アルブミンは雄で 19% 以下、雌で 10% 以下の変動、総タンパクは雄で 12% 以下、雌で 7% 以下の変動）。かつ雌では 2 例が投与前検査時から背景データよりも低値を示していた。雄においても投与前検査時において、これらの群のアルブミン値は対照群の値よりも全般的に低く、タンパク値も対照群より低い傾向にあった。さらに 200ppm 以下の群の平均アルブミン値はほぼ背景データの範囲内^{注3)}であった。

注3) [申請者注] 当該試験機関におけるアルブミンの背景データ値及び 200ppm 雌雄及び 40ppm 群雄における平均値を以下に示す。

(単位 g/dL)

検査時	雄			雌	
	背景データ (平均値±2SD)	40ppm 平均値	200ppm 平均値	背景データ (平均値±2SD)	200ppm 平均値
13 週	2.7~3.7	2.80	<u>2.60</u>	2.7~3.7	2.93
26 週	2.8~3.5	<u>2.78</u>	<u>2.60</u>	2.9~3.5	2.88
52 週	2.6~3.8	2.90	2.63	2.8~3.8	2.85

下線は背景データの範囲外の平均値

- GGT：胆汁うっ滞を示唆する GGT の上昇が 5000ppm 雌雄でみられた。同群における病理組織学的変化との関連性から、本投与群における GGT の上昇は毒性所見と判断された。
- コレステロール：1000ppm 以上の雌雄でコレステロールの減少がみられた。本変動は多くの投与群の雌雄双方に認められたことから、検体投与に関連すると考えられたが、大半の値は背景データの範囲内^{注4)}であり、この程度の変動では毒性影響は知られていないため、毒性所見ではないと判断された。

注4) [申請者注] 当該試験機関におけるコレステロールの背景データ値及び 1000 及び 5000ppm 雌雄における実測値を以下に示す。

(単位 mg/dL)

検査時	雄			雌		
	背景データ (平均値±2SD)	実測値		背景データ (平均値±2SD)	実測値	
		1000ppm	5000ppm		1000ppm	5000ppm
13 週	90~208	89, 98, 99, 125	<u>71</u> , 73, 105, 113	87~242	99, 117, 137, 173	<u>77</u> , 89, 133, 163
26 週	110~172	88, 93, 98, 119	<u>68</u> , 73, 114, 135	86~239	93, 102, 113, 166	122, 128, 146, NA
52 週	89~190	<u>64</u> , 93, 105, 121	<u>66</u> , 105, 125, 136	100~236	100, 100, 110, 179	<u>96</u> , 114, 155

下線は背景データの範囲外の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

5000ppm 群雄 1 例（動物番号 136）を試験 80 日に、同群雌 1 例（動物番号 140）を試験 176 日に切迫屠殺した。

雄の切迫屠殺動物（動物番号 136）の切迫状態は検体投与に関連する動脈炎に付随した合併症に起因する可能性があるとして判断された。生前は消瘦（第 2 週と比較し-2.5kg）、脱水症状、発熱を呈し、病理組織検査では心臓及び冠状動脈を含む複数の臓器で動脈炎が認められた。動脈炎は先行して実施した 90 日間反復経口投与毒性試験（試験 毒 9）においても認められたことから、この切迫屠殺を引き起こした原因は検体投与に関連する可能性がある。

雌の切迫屠殺動物（動物番号 140）の状態悪化の原因は病理組織学的検査では不明であった。生前に消瘦（第 19 週から-0.5kg）、脱水症状、発熱を呈し、血液培養では *Klebsiella oxytoca* 及び *Enterococcus* が分離されたことから、敗血症が切迫状態の原因と考えられた。敗血症は他のいずれの投与群動物にもみられなかったことから、検体投与に直接的には関連しないと判断された。

詳細な状態の観察；1 日 2 回（飼料投与前及び飼料撤去 4 時間後）、以下の項目について行った。

皮膚・被毛・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄物の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、瞳孔径等）

切迫屠殺された 5000ppm 群の雄 1 例（動物番号 136）において動脈炎に起因する自発運動の低下、運動失調及び痙攣がみられた。

その他に検体投与に関連する状態の変化は認められなかった。

神経行動学的検査；神経行動について毎週 1 回、以下の項目を観察した。

運動レベル、歩行、姿勢、筋力の変化、取扱い時の反応の変化、間代性または強直性動作の有無、常同性（過剰な身づくろい、反復性旋回等）、異常な行動（自傷）等

検体投与に関連する明確な神経行動学的所見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デュポン株式会社にある。

- カルシウム：全投与群雄及び 200ppm 以上の雌でカルシウムの減少がみられたが、アルブミン減少による二次的な影響であり、毒性学的な関連性はない。
- ナトリウム、塩素、総ビリルビン、グルコース、AST：統計学的有意差がみられたが、変動幅が小さく、単発的または一過性で、用量相関性を欠いているために検体投与に関連しないと判断された。

血液生化学的検査のまとめ；

検体投与に関連し、毒性影響と判断される ALP、ALT、アルブミン及び総タンパクの変化が 5000 及び 1000ppm 群雌雄で認められた。GGT も 5000ppm 群雌雄で増加を示した。これらの濃度群においては、血液生化学的検査の変化に付随して肝臓に変性性及び炎症性変化が認められ、少数の動物で軽微な胆汁うっ血がみられた。一方、200 及び 40ppm 群における ALP、ALT、アルブミン及び総タンパクの変化は全体的に軽微であり、大半は背景データの範囲内であった。また対応する病理組織学的所見もなく、投与中止後に回復可能であったことから、200 及び 40ppm 群におけるこれら項目の変動は検体投与に関連するが毒性影響ではないと判断された。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
項目	検査時				主群	回復群				主群	回復群
pH	13 週				↓ 86						
浸透圧	13 週										↓ 50

順位変換及び Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした値

pH 及び浸透圧に統計学的有意差を伴う変動がみられたが、正常な生理学的変動の範囲内及びまたは測定手技による変動の範囲内であり、検体投与には関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

眼科学的検査；検体投与開始前及び投与終了時に、全生存動物を対象として眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓（胆嚢を含む）、卵巣（卵管を含む）、精巣、心臓、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
		40	200	1000	5000		40	200	1000	5000	
					主群	回復群				主群	回復群
腎臓	対体重比	↓ 81	↓ 79								
	絶対重量	↑ 129	↑ 142	↑ 155	↑ 178	(106)	(95)	(114)	(134)	↑ 144	(100)
肝臓/ 胆嚢	対体重比	(124)	↑ 137	↑ 151	↑ 192	(100)	(97)	↑ 123	↑ 155	↑ 160	(94)
	対脳重量比	(121)	↑ 140	↑ 156	↑ 182	(109)	(98)	(110)	(131)	↑ 145	(94)
脾臓	絶対重量	(77)	↓ 64	↓ 63	(70)	(62)	(119)	(128)	(117)	(113)	(121)
	対体重比	(75)	↓ 63	↓ 62	(76)	(59)	(125)	(140)	(136)	(126)	(115)
	対脳重量比	(72)	↓ 64	↓ 64	(71)	(64)	(123)	(124)	(117)	(114)	(114)
甲状腺 /上皮 小体	絶対重量				↑ 152	(110)					
	対体重比				↑ 165	(100)					
	対脳重量比				↑ 153	(112)					

Dunnett 多重比較検定あるいは Bonferroni 補正を用いた Welch の t 検定、↓ ↑ : p<0.05、⇓ ↑ : p<0.01

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は対照群を 100 とした値

以下の項目の変動がみられた。

- 肝臓/胆嚢：投与群全群の雄及び 200ppm 投与群以上の雌の肝臓重量（胆嚢を含む）が用量相関性を持って増加した。1000ppm 以上の投与群雌雄では病理組織学的検査において、炎症及び変性性変化が観察され、これらは臓器重量変化の一因になった可能性がある。先行して実施されたイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（毒 9-用量設定）において、1000ppm 以上の投与群雌雄で確認された薬物代謝酵素誘導により臓器重量が増加したと考えられる。200ppm 以下の投与群では関連する臨床病理学的及び病理組織学的変化はみられないことから、200ppm 以下の投与群の肝臓重量の変化は検体投与に関連するが毒性所見ではないと判断された。また肝臓重量の変化は投与の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

中止により回復した。

- 甲状腺/上皮小体：5000ppm 群雄の甲状腺重量（上皮小体を含む）が対照群と比較し増加した。病理組織学的検査では関連する変化がみられなかったことから、甲状腺重量の変化は検体投与に関連する可能性があるが毒性所見ではないと判断された。また甲状腺重量の変化は投与の中止により回復した。
- 脾臓：全投与群の雄で脾臓重量の減少がみられた。減少の程度に用量相関性はなく、5000ppm 群回復群においても減少がみられた（投与終了時の対照群との比較）。病理組織学的検査で関連する変化がみられず、雌には本所見がみられないこと、さらに対照群雄 1 例の脾臓重量が他の 3 例の平均値と比較し 49% 重かったことから、投与群でみられた脾臓重量の相対的な減少は対照群の高値によるものであり、検体投与に関連しないと考えられた。
〔申請者注：腎臓：40 及び 200ppm 投与群雄の腎臓重量（対体重比）の減少がみられたが、用量相関性がないことから毒性所見とは考えられなかった。〕

肉眼的病理検査； 切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

切迫屠殺された 5000ppm 投与群雄の 1 例（動物番号 136）では体脂肪の喪失、肝臓の腫大、皮下水腫が認められた。切迫屠殺された同群雌 1 例（動物番号 140）では、検体投与に関連する所見はみられなかった。

試験終了時の肉眼的病理検査において、1000 及び 5000ppm 投与群雌各 1 例に肝臓の黄褐色化及び/または表面粗造が観察された。これらは病理組織学的検査で認められた炎症に関連した。

その他に検体投与に関連する異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 5000ppm 投与群動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。但し、*をつけた組織は 5000ppm 投与群における所見の結果から標的臓器であることが明らかとなったため、全投与群について検鏡を実施した。

皮膚、乳腺（雌のみ）、リンパ節（下顎、腸間膜、気管支）、唾液腺（顎下腺、下顎腺）、骨及び骨髄（大腿骨、肋骨、胸骨）、骨髄塗抹、咽頭、喉頭、舌、気管、肺、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、パイエル板、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣（卵管を含む）、子宮（子宮頸部を含む）、膣、脳（大脳、中脳、小脳、延髄/橋）、下垂体、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼球（視神経を含む）、鼻腔、瞬膜腺、関節（脛骨大腿骨）、脊髄膜、動脈〔冠状動脈（左冠動脈前下行枝（LAD）、左冠動脈回旋枝（LCX）、右冠動脈（RCA）、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

大動脈、腕頭動脈、左右頸動脈、左右鎖骨下動脈)]*、頸部脊髓膜*、食道*、精巣上体*、膀胱*、胸腺*、甲状腺（上皮小体を含む）*、胃（幽門、噴門、底部）*、心臓*、肝臓*、胆嚢*、肉眼的異常部位

観察された主な所見を表 1（切迫屠殺動物）及び表 2（計画屠殺動物）に示す。

[切迫屠殺動物]

切迫屠殺した 5000ppm 群雄 1 例（動物番号 136）では心臓/冠状動脈を含む複数の器官に動脈炎が観察され、心筋壊死及び心筋炎症を伴っていた。

肝臓門脈域にみられた慢性活動性炎症及び骨髄における変化（赤芽球系細胞減少、細胞増生及び骨髄過形成。すなわち主として骨髄球系細胞の増生を伴う造血亢進で、赤芽球系細胞の造血反応は乏しい）は動脈炎に対する全身性炎症反応と関連する可能性がある。

同じく切迫屠殺した 5000ppm 雌 1 例（動物番号 140）において状態の悪化の原因は不明であった。唯一関連する可能性のある病理組織学的所見は、腕頭動脈及び甲状腺に隣接する動脈における動脈炎並びに一般状態悪化の結果と考えられる一般的なリンパ球減少であった。

[計画屠殺動物]

以下の病理組織学的変化が認められた。

- 動脈炎；1000ppm 群雄で動脈炎の発生頻度が増加した。動脈炎は対照群及び 5000ppm 群の各 1 例でも観察された。投与群でみられた動脈炎の形態学的特徴は対照群の雄にみられた動脈炎の所見と同一であり、文献的には、多発性動脈炎（polyarteritis）、壊死性動脈炎（necrotizing arteritis）、自然発生性播種性汎動脈炎（spontaneous disseminated panarteritis）、イヌ若年性多発性動脈炎（canine juvenile polyarteritis）、壊死性血管炎（necrotizing vasculitis）と報告されている所見と一致した。本所見は先行して実施されたイヌ 90 日間反復経口投与試験（資料 毒 9）でも観察されたことから、検体投与によりビーグル犬における自然発生性の動脈炎の発生が助長された可能性がある。
- 肝臓；1000 及び 5000ppm 群雌雄の肝臓において炎症性及び変性性変化がみられた。これは小葉中心部において肝細胞変性がみられ、肝細胞の肥大、細胞質の希薄化及び辺縁偏在化、細胞質空胞化、細胞質内膜様構造物*及び/または単細胞壊死/融解を特徴とした。門脈域では慢性活動性炎症がみられ、炎症細胞の浸潤と線維性結合組織、色素沈着及び/または胆管過形成により拡張した門脈を特徴とした。5000ppm 群雌雄で軽微な胆汁うっ滞がみられ、肝門脈域の炎症に関連する可能性がある。但し回復群では肝臓での所見は観察されず、可逆的な反応であった。
- 胆嚢；5000ppm 群雄 3 例及び雌 1 例に胆嚢の粘膜過形成が観察された。但し胆嚢の所見は回復群では観察されず、可逆的な反応であった。
- 腎臓；5000ppm 群雄に腎臓の近位尿細管の空胞化出現頻度が増加した。本所見の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

意義は不明であったが、可逆的な反応であった。

その他に認められた所見は、この系統及び齢に一般的な所見であり、検体投与に関連しないと考えられた。

*〔申請者注〕原文には cytoplasmic membrane inclusions とあり、組織像では細胞質内に好酸性の膜様構造物が観察されることから、「細胞質内膜様構造物」と訳した。

以上のことから、イヌに対する飼料混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験の結果、投与の影響として 1000ppm 以上の投与群雌雄で認められた臨床病理学的所見（ALP 及び ALT の上昇、アルブミン及び総タンパクの減少）、肉眼的病理所見（肝臓の黄褐色化及び/または表面粗造）並びに病理組織学的所見（動脈炎、肝臓の変性性/炎症性変化、胆嚢の粘膜過形成）が認められたことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 200ppm（雄 5.67mg/kg/日、雌 6.00mg/kg/日）と判断される。なお、これらの検体投与の影響は投与中止により可逆的であった。

表 1. 切迫屠殺動物

性別			雄						雌											
			0		40		200		1000		5000		0		40		200		5000	
											主群	回復群							主群	回復群
検査動物数			0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0					
動脈	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
精巣上体	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
食道	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
心臓	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	急性炎症	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	炎症 (心膜/心外膜)	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	心筋壊死	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
LCX	動脈炎	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
胃幽門部	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
胸腺	動脈炎	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
膀胱	動脈炎	軽微	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
腕頭動脈	動脈炎	中等度	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1	-						
甲状腺	動脈炎	中等度	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1	-						
肝臓	慢性活動性炎症	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	肝細胞空胞化	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	類洞拡張	軽度	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	1	-						
骨髓 (大腿骨)	赤芽球系細胞減少	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	細胞増生	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	骨髓過形成	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
骨髓 (肋骨)	赤芽球系細胞減少	軽度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	細胞増生	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	骨髓過形成	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
骨髓 (胸骨)	赤芽球系細胞減少	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	細胞増生	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						
	骨髓過形成	中等度	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-						

統計学的検査は実施せず

病理組織学的所見 (非腫瘍性病変) の程度の基準は以下のとおり。

軽微：正常範囲と考えられる範囲を僅かに超える程度の所見 (病変部は組織の 10%以下)

軽度：一般的に病変は容易に確認できるが、程度は限定されている。機能的影響は及ぼさないと考えられる (病変部は組織の 11~20%)。

中等度：病変は明瞭だが、重症化した可能性がある。組織または器官の限定された機能障害を及ぼす可能性がある (病変部は組織の 21~40%)。

重度：変化の程度は考えられる範囲で進行が進んでいるか、程度あるいは大きさにおいて組織または器官の重大な機能障害を起こすに十分である (病変部は組織の 41~100%)。

表 2. 計画屠殺動物

性別		雄						雌							
		投与量 (ppm)		0	40	200	1000	5000		0	40	200	1000	5000	
								主群	Rec*					主群	Rec*
心臓	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	動脈炎	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	炎症	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(心膜、心外膜)	軽微	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	
LAD	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	動脈炎	中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
LCX	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	動脈炎	中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
RCA	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	動脈炎	中等度	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	胆汁うっ滞	軽微	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1	0	
	肝細胞変性	軽微	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0	
		軽度	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	2	0	
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	単核細胞浸潤	軽微	3	0	0	3	0	1	0	0	2	1	0	0	
	慢性活動性炎症	軽微	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	2	0	
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	
	肝細胞空胞化	軽微	0	3	1	0	0	2	2	0	1	0	0	0	
		軽度	2	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腹膜炎	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
血管周囲炎	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
胆嚢	検査動物数		4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	3	
	粘膜過形成	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		軽度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	
腎臓	検査動物数		4	0	0	0	4	0	4	0	0	0	3	0	
	尿細管空胞化	軽微	1	—	—	—	1	—	1	—	—	—	0	—	
		軽度	0	—	—	—	3	—	2	—	—	—	3	—	

Rec : 回復群

病理組織学的所見（非腫瘍性病変）の程度の基準は以下のとおり。

軽微：正常範囲と考えられる範囲を僅かに超える程度の所見（病変部は組織の10%以下）

軽度：一般的に病変は容易に確認できるが、程度は限定されている。機能的影響は及ぼさないと考えられる（病変部は組織の11~20%）。

中等度：病変は明瞭だが、重症化した可能性がある。組織または器官の限定された機能障害を及ぼす可能性がある（病変部は組織の21~40%）。

重度：変化の程度は考えられる範囲で進行が進んでいるか、程度あるいは大きさにおいて組織または器官の重大な機能障害を起こすに十分である（病変部は組織の41~100%）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

① ラットを用いた繁殖毒性

(資料 毒 14)

試験機関：米国 Charles River Laboratoires

報告書番号：

報告書作成年：2011 年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、1 群雄 30 匹、雌 30 匹、投与開始時約 6 週齢

投与期間： P1 世代：投与開始から F1 児離乳時までの 19 週間

F1 世代：離乳時から F2 児離乳時までの 18 週間

(2008 年 4 月 8 日～2008 年 12 月 7 日)

投与方法： 検体を 0、20、200、2000、20000ppm の濃度で含有した飼料を自由に摂食させた。

検体混合飼料は必要に応じて調製し、調製後 33 日以内に使用した。

用量設定根拠：

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の生死を毎日観察した。一般状態及び外観を週 1 回観察した。

交配及び妊娠の確認；P1 世代は、投与 70 日以降に交配を開始した。雌雄 1 対 1 で同居させ、
腔垢中の精子及び/あるいは腔栓により交尾を確認し、確認された日を妊娠 0 日とした。

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

交尾率 (%) = (交尾動物数/交配に用いた動物数) × 100

受胎率 (%) = (妊娠動物数/交尾動物数) × 100

出産率 (%) = (生存児出産雌数/妊娠雌数) × 100

哺育率 (%) = (哺育 22 日の生存児数/哺育 5 日* (調整後) の生存児数) × 100

* [申請者注：本試験では、出生日を哺育 1 日 (生後 1 日) としている。]

精子検査；全雄親動物について、運動性、濃度及び形態異常を調べた。

卵胞数；対照群及び 20000ppm 群の F1 雌親動物 10 匹を対象として卵胞数を調べた。

臓器重量；以下の臓器について重量を測定した。

全親動物：脳、卵巣、精巣、甲状腺 (上皮小体を含む)、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、子宮 (卵管及び頸部を含む)、精巣上体、前立腺、精囊 (凝固腺を含む)、副腎
児動物 (腹あたり雌雄各 1 匹)；脾臓、胸腺、甲状腺、副腎、脳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

病理組織学的検査; P1 及び F1 親動物の対照群及び 2000ppm 群の雌雄各 10 例の下記の臓器・組織について病理組織学的検査を行った。P1 親動物の副腎、肝臓及び胸腺並びに P1 及び F1 親動物の甲状腺は、20、200 及び 2000ppm 群の動物も検査を行った。

脳、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、下垂体、腫瘍を含む全ての病変部、卵巣（卵管を含む）、膣、乳腺、子宮（頸部を含む）、精巣、精囊（凝固腺を含む）、精巣上体、前立腺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺

交尾不成功、不妊、分娩異常、性周期異常あるいは精子形態異常等の繁殖性が低下した P1 及び F1 親動物は生殖器官について病理組織学的検査を行った。

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P1	生育 (10 週)		生死を毎日 2 回観察。 一般状態及び外観を週 1 回観察。 体重、摂餌量を週 1 回測定。
	交配 (3 週)	雌雄 1:1 で交配。交尾は膣垢中の精子及び/あるいは膣栓で確認 (妊娠 0 日)。	雌は交配前 21 日間及び交尾が確認されるまで性周期を観察。 交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、10、14、21、25 日に体重を測定。 妊娠 0、7、10、14、18、21、25 日に摂餌量を測定。
	出産 哺育 (3 週)	出産後 5 日目に各同腹児数を 8 匹 (原則として雌雄各 4 匹) に調整。	出産状況の観察。 同腹児数、生存児数、死産児数、性別の観察及び同腹生存児体重測定。 出産後 1、5、8、15、22 日に体重を測定。 出産後 1、5、8、11、15 日に摂餌量を測定。 哺育 1、5、8、15、22 日に児動物の体重測定。
F1	離乳	F1 親のための継代用に各群雌雄 30 匹ずつを無作為に選抜 (原則として 1 腹雌雄各 1 匹)。	F1 児哺育 22 日の離乳後、P1 母動物を屠殺。
	生育 (12 週)		性成熟の観察 (陰茎包皮開裂、膣開口発現日)。
	交配 (3 週) 妊娠 (3 週)	(P1 世代に準ずる)	(P1 世代に準ずる)
F2	出産 哺育 (3 週)		
	離乳 哺育 (3 週)	(F1 世代に準ずる)	(F1 世代に準ずる) 哺育 22 日に F2 児全例及び F1 母動物を屠殺。

結果：

〔親動物〕

一般状態及び死亡；

P1 及び F1 世代の雌雄ともに検体投与に関連した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

P1 及び F1 世代の 20000ppm 群の雄で、尿による腹部被毛の汚れを有する動物数が増加したが、投与期間の初期に一時的に認められたのみで、持続性がなかったことから検体投与には関連しないと考えられた。

体重；

P1 世代動物において、20000ppm 群の雄で投与 1～8 日及び 36～43 日に統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。また、20000 及び 2000ppm 群の雌で交配前投与期間（投与 1～8 日）及び妊娠期間の第 1 週に有意な体重増加量の減少が認められた。

F1 世代動物の雄では、20000ppm 群で交配前投与期間を通じて体重値の有意な減少が認められ、体重増加量も投与期間を通じて減少が認められた。雌においても同群で、体重増加量が交配前投与期間を通じて減少傾向あるいは有意な減少を示し、体重値が交配前投与期間及び妊娠期間を通じて有意な減少を示した。また哺育 5 日においても有意な体重値の減少が認められた。2000ppm 群では生後 23～30 日の体重増加量及び生後 30 並びに 37 日の体重値が有意な減少を示した。

雄の 2000ppm 以下及び雌の 200ppm 以下の投与群における体重及び体重増加量に、検体投与による影響はなかった。これらの群において体重または体重増加量の統計学的有意な増加が散見されたが、用量依存性がないことから検体投与による影響ではなかった。

摂餌量；

P1 世代の雄では、20000ppm 群で投与 1～8 日に絶対摂餌量、相対摂餌量及び食餌効率が統計学的に有意な減少を示した。また、食餌効率は同群で投与 36～43 日及び全投与期間（投与 1～92 日）においても有意な減少が認められた。相対摂餌量は、投与 1～8 日を除く投与期間中は増加傾向あるいは有意な増加を示した。

P1 世代の雌では、20000 及び 2000ppm 群で絶対及び相対摂餌量、食餌効率が交配前投与期間（投与 1～8 日）に有意な減少を示した。絶対及び相対摂餌量は翌週（投与 8～15 日）も継続して有意な減少が認められた。同じく 20000 及び 2000ppm 群の絶対摂餌量及び食餌効率は妊娠期間の第 1 週（妊娠 0～7 日）に有意な減少あるいは減少傾向が認められた。

F1 世代では、20000ppm 群の雄で交配前及び交配後投与期間の全期間を通じ、相対摂餌量の有意な増加が認められた。また、生後 44～51 日に絶対摂餌量が有意な減少を示し、生後 51～58 日までの交配前投与期間及び全投与期間（生後 23～114 日）の食餌効率が有意な減少を示した。2000ppm 群の雄で生後 72～79 日、79～86 日及び交配前投与期間を通じて相対摂餌量の有意な増加が認められた。

雌では、20000 及び 2000ppm 群の食餌効率が離乳後第 1 週（生後 23～30 日）に有意な減少を示した。20000ppm 群の食餌効率は生後 30～37 日にも有意な減少を示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

した。20000ppm 群では、さらに絶対摂餌量が離乳後第1週（生後23～30日）で有意に増加し、相対摂餌量が交配前投与期間及び妊娠14～21日に増加傾向あるいは有意な増加を示し、絶対摂餌量が哺育11～15日に有意な減少を示した。雄の2000ppm以下及び雌の200ppm以下の群における摂餌量及び食餌効率に、検体投与による影響はなかった。これらの群において摂餌量または食餌効率の統計学的有意な増加が散見されたが、投与期間を通じて認められず、用量依存性がないことから検体投与による影響ではなかった。

肉眼的病理学検査；

いずれの世代及び用量群とも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

臓器重量；

P1及びF1世代親動物において、20000及び2000ppm群の雌雄で肝臓の絶対及び/あるいは相対重量の高値傾向あるいは有意な高値が認められた。この肝臓重量の増加は、同群の病理組織学的検査で認められた肝細胞肥大と関連していることから、薬物代謝による酵素誘導反応であり、毒性影響ではないと判断された。〔申請者注：ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（資料番号 毒8）及び28日間反復経口投与毒性試験（資料番号 毒8-用量設定）においてCYP450及びUDP-GTの測定が実施され、肝薬物代謝酵素が誘導されたことが確認されている。〕

また、P1及びF1世代親動物において、20000ppm群の雄、200ppm以上の群の雌で甲状腺（上皮小体を含む）の絶対及び相対重量が有意な高値を示した。2000ppm以上の投与群雌雄での重量増加は、病理組織学的検査で認められた濾胞上皮細胞の肥大の発生と一致しており、検体投与の影響による毒性影響と考えられた。

P1世代雌動物において、20000及び2000ppm群で胸腺の絶対及び相対重量が有意な低値を示した。

F1世代親動物において、20000ppm群の雌で胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量の有意な低値、脳及び左側卵巣重量の有意な低値、右側及び左側腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。

200ppm以下の群では検体投与による影響はみられなかった。

P1世代では、200ppm群の雄で右側精巣の相対重量の有意な高値及び甲状腺（上皮小体を含む）の絶対及び相対重量の有意な低値が認められたが、用量に関連した変化ではないため、検体投与とは関係ない変化と考えた。20000ppm群の雄で左右精巣の相対重量が有意な高値を示したが、低体重に起因した変化と考えられた。また、20000及び2000ppm群の雌で左側副腎の相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的検査で関連する病変は観察されなかったため、毒性学的影響ではないと判断された。200ppm群の雌で脳の相対重量の有意な高値が認められたが、用量に関連した変化ではないため、検体投与とは関係ない変化と考えられた。

F1世代では、20ppm群の雄で左右腎臓及び脾臓の絶対重量の高値、左右精巣上体及び左側精巣上体尾部の相対重量の低値を示したが、用量に関連した変化ではないため、検体投与とは関係ない変化と考えた。2000及び20000ppm群雄で精囊の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

相対重量(体重比)が高値を示し、20000ppm 群で左側精巣及び精巣上部、前立腺、脳、左右腎臓並びに脾臓の相対重量が高値を示したが、これは最終体重の低下によるもので、臓器の絶対重量は対照群の値とほぼ同等であったため、検体投与とは関係ない変化と考えられた。20000、2000、200ppm 群の雌で副腎の絶対及び相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的検査で一致した病変は観察されなかったため、毒性学的に意義のない変化と考えた。また、200ppm 群の雌で右側腎臓の相対重量(脳重量比)の有意な高値が認められたが、用量に関連した変化ではないため、検体投与とは関係ない変化と考えられた。

病理組織学的検査；

甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の発生数が P1 及び F1 世代親動物の雌雄ともに 20000 及び 2000ppm 群で増加した。

胸腺の萎縮が P1 世代親動物の雌の 20000 及び 2000ppm 群で認められたが、F1 世代親動物の雌では観察されなかった。

小葉中心性肝細胞肥大が P1 及び F1 世代親動物の雌雄ともに 20000 及び 2000ppm 群で認められた。この変化は毒性影響ではなく、薬物代謝のための酵素誘導反応と考えられた。〔申請者注：ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 毒 8) 及び 28 日間反復経口投与毒性試験(資料 毒 8-用量設定)において CYP-450 及び UDP-GT の測定が実施され、肝薬物代謝酵素が誘導されたことが確認されている。〕

副腎皮質細胞空胞化の発生率が P1 及び F1 世代親動物の雄の 20000 及び 2000ppm 群で増加した。この変化は細胞質コルチコステロイド脂質蓄積を示す正常な形態像である。観察された所見の程度は軽微から軽度であり、かつ副腎細胞に退行変性や毒性所見が認められないため、毒性影響とは判断しなかった。〔申請者注：ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 毒 8)の結果、副腎皮質束状帯細胞に小型空胞が認められたことから、ラットにおける副腎に対するメカニズムの検討を行った(資料 参毒 1)。血清コルチコステロン測定及び電子顕微鏡的検査の結果、検体の投与により副腎皮質細胞の構造あるいは機能に影響を及ぼさないことが明らかとなった。〕

200ppm 以下の群に検体投与による影響はみられなかった。

繁殖能力；

いずれの用量群においても P1 及び F1 世代親動物の繁殖能力及び精子形成に検体投与の影響は認められなかった。

P1 世代の 200ppm 群雌において妊娠期間の有意な短縮が認められたが、用量に関連した変化ではないことから偶発的なものと考えられた。また同世代の 20000ppm 群雌において有意な哺育率の低下がみられたが、この哺育率(96.4%)は施設の背景データ(85.5%~100%)の範囲内であり、検体投与とは関係がないと考えられた。

F1 世代親動物の雄で精子形態検査において、2000、200 及び 20ppm 群で正常精子の数が軽微ながら有意な増加を示し、異常精子率、頭部分離精子及び頭部なしの精子数が有意な減少を示した。しかし、用量に関連した変化ではないため、検体

投与とは関係ない変化と考えた。

〔児動物〕

同腹児数：

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

F2 世代において、20000ppm 群で出生児数が有意に増加した。しかし、この指標は増加よりも減少に毒性学的に意義があるため、検体投与とは関係ない変化と考えた。また、20000ppm 群で死産児数が軽微ではあるものの統計学的有意に増加した。しかし、1 腹当たりの平均死産児数（0.4 匹）は施設の背景データ（1 腹当たりの平均死産児数：0～0.7 匹）の範囲内であり、死産児数の増加は検体投与とは関係ない変化と考えた。

一般状態：

20000ppm 群で哺育期間中に軽度な脱水症状を示す F1 児数が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。

2000ppm 以下の検体投与に起因する所見はなかった。

20000、2000 及び 200ppm 群で哺育期間中に体温低下が観察された F1 児数の減少がみられたが、対照群で体温低下が観察された F1 児数が増加したことに起因したもので検体投与とは関係のないものと考えられた。

20000 及び 2000ppm 群で哺育期間中に体温低下が観察された F2 児数が有意に増加した。しかし、体温低下が観察された同腹児にその後死亡が認められないことから、この変化は一過性であり、毒性学的に意義のないものと考えられた。

生存率：

F1 世代における 20000ppm 群の哺育 9～15 日及び 16～22 日に死亡あるいは喰殺児数が軽微ではあるが有意に増加した。この死亡増加に起因して、同群の哺育率が有意に低下した。しかし、死亡あるいは喰殺児 6 例中 5 例が同腹児であり、かつ哺育率は施設の背景データの範囲内であることから、検体投与とは関係のないものと考えられた。

同腹生存児体重：

20000ppm 群の F1 児の 1 腹当たり平均体重が哺育 15 日及び 22 日に有意に低下した。低下が認められた時期は生存児が摂餌を始める時期に相当するため、この変化は比較的大量の検体に暴露されたことによる全身毒性を示唆するものと考えられた。

F2 児にはいずれの投与群にも検体投与による影響はなかった。

20000ppm 群の F2 児の 1 腹当たり平均体重が哺育期間中の全ての測定日で有意に低下した。1 腹児数は児の体重に影響するため、哺育 1 日目の 1 腹児数を共変量として共分散分析すると児数調整前期間の 1 腹当たり平均体重の低下は有意ではなかった。従って、児数調整前期間の 1 腹当たり平均体重の低下は、検体投与とは関係のないものと考えられた。また、2000 及び 200ppm 群の F2 児の 1 腹当たり平均体重が哺育期間中の全ての測定日で有意に低下した。しかし、哺育 1 日目の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1 腹児数を共変量として共分散分析すると 2000ppm 群の哺育 1、5 及び 8 日及び 200ppm 群の全測定日の平均体重の低下は有意ではなかった。従って、これらの測定日の 1 腹当たり平均体重の低下は、検体投与とは関係のないものと考えられた。2000 及び 200ppm 群の 1 腹当たり平均体重は、当該試験機関の背景データ（哺育 1 日：6.1～7.5 g、哺育 5 日（調整前）：9.8～10.8 g、哺育 5 日（調整後）：10.2～11.0 g、哺育 8 日：16.4～18.2 g、哺育 15 日：33.6～37.5 g、哺育 22 日：52.6～59.7 g）の範囲内であり、この変化は検体投与とは関係ない変化と考えた。〔申請者注：2000ppm 群の哺育 5 日（調整前）の値（9.7）のみ、僅かに背景データから逸脱がみられたが、その差は僅かであることから、検体投与の影響ではないと考えられる。〕

性成熟（F1 世代）：

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

F1 雌児の膣開口の平均発生日は、20000ppm 群で有意に遅延した。しかし、同群の平均発生日 35.1 日は施設の背景データ（平均 32.8 日、最小～最大：30.3 日～35.1 日）の範囲内であり、また共分散分析（個体別の体重を共変数とする）では統計学的に有意ではなかったことから、膣開口発生日の遅延は F1 雌動物の体重の変化による変動であり、膣開口に及ぼす検体投与の影響はないと考えられた。

臓器重量：

F1 児動物では、20000 及び 2000ppm 群の雌で脾臓の絶対及び相対重量が低値傾向あるいは有意な低値を示した。また、20000 及び 2000ppm 群の雌雄で胸腺の絶対及び/あるいは相対重量が有意な低値を示した。20000ppm 群の雌雄で脳の絶対重量が低値傾向あるいは有意な低値を示した。これらの臓器重量の変化が認められた群では、P1 世代の雌親動物に体重増加量及び食餌効率の減少が起きており、二次的な影響と考えられた。20000、2000 及び 200ppm 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量が有意な低値を示した。しかし、この変化は用量に伴った減少を示しておらず、対照群の雄の値（0.02 g）が通常よりも高値であったことに起因したものと考えられた。20000、2000 及び 200ppm 群の雄の甲状腺重量（0.016 g）は、F1 雌児の対照群の重量（0.017 g）と同様であり、F1 雌児及び F2 雌雄児の甲状腺重量には検体投与の影響は認められなかった。

F2 児動物では、20000ppm 群の雌雄で脳の絶対重量が有意な低値を示した。また、胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量並びに副腎の絶対重量も低値傾向あるいは有意な低値を示した。これらの変化は、F2 児の体重低下に起因したものと考えられた。20ppm 群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量が低値傾向あるいは有意な低値、200 及び 20ppm 群の雄で甲状腺の絶対重量が有意な低値、2000ppm 群の雌で甲状腺の絶対及び相対重量が有意な高値を示したが、いずれも用量に関連した変化ではないため、検体投与とは関係ない変化と考えた。2000 及び 200ppm 群の雌雄で脳の絶対重量が有意な低値を示し、2000ppm 群の雌雄で胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量が有意な低値を示したが、これらの変化は、当該群の同腹児数の増加に起因した F2 児体重の低下の二次的な影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、P1及びF1世代とも、親動物に対する影響として2000ppm以上の用量で雄及びあるいは雌に体重の減少、甲状腺重量の高値及び胸腺重量の低値、甲状腺及び胸腺の病理組織学的変化が認められ、児動物に対する影響として2000ppm以上の用量でF1世代及びあるいはF2世代に哺育児体重の減少、脾臓、胸腺及び脳重量の低値及び軽度な脱水症状が認められた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。

従って、無毒性量は親動物及び児動物に対して200ppm（P1世代：雄；11.0 mg/kg/日、雌；13.9 mg/kg/日、F1世代：雄；14.6 mg/kg/日、雌；20.1 mg/kg/日）であると判断される。

また、繁殖性については最高用量である20000ppmでも影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世代		親 : P1					児 : F1						
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30		
死亡数	雄	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0		
	雌	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0		
一般状態 ^A : 尿による腹部被毛の汚れ	雄					↑3/30					↑3/30		
	雌												
親動物	雄	交配前	1 (23) 日									↓87	
			8 (30) 日									↓91	
			15 (37) 日									↓90	
			22 (44) 日									↓90	
			29 (51) 日									↓90	
			36 (58) 日									↓89	
			43 (65) 日									↓89	
			50 (72) 日									↓90	
			57 (79) 日							↑107			↓91
			64 (86) 日							↑105			↓90
			70 (92) 日							↑106			↓90
			78 (100) 日							↑106			↓91
			85 (107) 日							↑106			↓91
			92 (114) 日							↑106			↓91
	99 (121) 日										↓91		
	屠殺日							↑106			↓90		
	雌	交配前	1 (23) 日									↓85	
			8 (30) 日								↓94	↓86	
			15 (37) 日								↓95	↓88	
			22 (44) 日									↓93	
			29 (51) 日									↓93	
			36 (58) 日									↓92	
			43 (65) 日									↓93	
			50 (72) 日									↓93	
			57 (79) 日									↓93	
			70 (92) 日									↓94	
妊娠期		0 日										↓94	
		7 日										↓94	
	14 日										↓95		
哺育期	5 日										↓95		

A : 二項分布の等分散検定、B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↑ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

() 内は生後日数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世代		親 : P1					親 : F1					親 : F2							
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000			
動物数		雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30			
		雌	30	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30	30	30	30			
親動物	体重増加量 _B	雄	交配前	1-8(23-30)日															
				8-15(30-37)日															
				15-22(37-44)日															
				22-29(44-51)日															
				29-36(51-58)日															
				36-43(58-65)日															
		50-57(72-79)日																	
		64-70(86-交配)日																	
		1-70(23-交配)日																	
		全体	1-92(23-114)日																
			1-屠殺日																
			23-屠殺日																
	1-8(23-30)日																		
	8-15(30-37)日																		
	15-22(37-44)日																		
	雌	交配前	22-29(44-51)日																
			29-36(51-58)日																
			妊娠期	0-7日															
			1-8(23-30)日																
			8-15(30-37)日																
			15-22(37-44)日																
	絶対摂餌量 _B	雄	交配前	1-8(23-30)日															
				22-29(44-51)日															
				50-57(72-79)日															
57-64(79-86)日																			
1-70(23-交配)日																			
1-8(23-30)日																			
雌		交配前	8-15(30-37)日																
			妊娠期	0-7日															
			哺育期	11-15日															
			1-8(23-30)日																
			8-15(30-37)日																
			15-22(37-44)日																

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

() 内は生後日数を表す。 [] 内は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デュポン株式会社にある。

世代		親 : P1		児 : F1		親 : F1		児 : F2					
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30		
親動物	雄	交配前	1-8(23-30)日					↓93				↑121	
			8-15(30-37)日									↑111	
			15-22(37-44)日										↑113
			22-29(44-51)日		↑104	↑107	↑105	↑106					↑106
			29-36(51-58)日										↑107
			36-43(58-65)日										↑107
		43-50(65-72)日										↑109	
		50-57(72-79)日				↑104	↑105				↑105	↑107	
		57-64(79-86)日					↑105				↑105	↑108	
		64-70(86-交配)日					↑107						
		1-70(23-交配)日									↑104	↑109	
		78-85(100-107)日					↑107					↑106	
	85-92(107-114)日										↑110		
	1-92(23-114)日									↑104	↑109		
	雌	交配前	1-8(23-30)日				↓90	↓89				↑132	
			8-15(30-37)日				↓93	↓93				↑119	
			15-22(37-44)日							↑106	↑109	↑115	
			22-29(44-51)日									↑106	
			29-36(51-58)日									↑105	
			50-57(72-79)日									↑105	
	1-70(23-86)日										↑108		
	妊娠期	14-21日										↑110	
	雄	交配前	1-8(23-30)日					↓85				↓96	
			8-15(30-37)日									↓88	
15-22(37-44)日											↓90		
22-29(44-51)日											↓92		
29-36(51-58)日											↓94		
36-43(58-65)日								↓85					
50-57(72-79)日									↑120	↑119			
1-70(23-86)日												↓92	
全体		1-92(23-114)日					↓91				↓93		
雌		交配前	1-8(23-30)日				↓72	↓73				↓93	
			8-15(30-37)日									↓90	
			22-29(44-51)日		↑232								
	妊娠期	0-7日				[89]	↓82						

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01、

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

統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

() 内は生後日数を表す。[] 内は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デュポン株式会社にある。

世 代		親 : P1					児 : F1					親 : F1					児 : F2									
投与量 (ppm)		0					20					200					2000					20000				
動物数		雄		30					30					30					30							
		雌		30					30					29					30							
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1-92日		0.0	1.1	11.0	110.5	1125.2	0.0	1.4	14.6	150.8	1583.1													
		交配前		0.0	1.4	13.9	136.0	1343.6	0.0	1.9	20.1	202.8	2125.2													
	雌	妊娠期		0.0	1.4	13.3	135.2	1352.7	0.0	1.4	14.7	148.5	1518.4													
		哺乳期		0.0	2.7	27.0	282.6	2782.1	0.0	2.7	27.2	276.8	2769.0													
親動物 臓器重量 _B	雄	肝臓	絶対重量						↑111																	
			対体重比					↑110	↑117				↑108	↑118												
			対脳重量比					↑108	↑112																	
		甲状腺	絶対重量				↓90		↑115					↑112												
			対体重比				↓90		↑120					↑125												
			対脳重量比						↑115					↑116												
	左精巣上体		対	体重比							↓92		↑111													
	左精巣上体尾部		対	体重比							↓88															
	右精巣上体		対	体重比							↓91															
	左精巣		対	体重比						↑107			↑108													
	右精巣		対	体重比				↑105		↑108																
	右精巣		対	脳重量比				↑108																		
	精囊		絶対重量									↑111														
	精囊		対	体重比								↑111	↑116													
	前立腺		対	体重比									↑116													
	脳		対	体重比									↑108													
	左腎臓		絶対重量								↑106															
	左腎臓		対	体重比									↑108													
	右腎臓		絶対重量								↑106															
	右腎臓		対	体重比									↑108													
	脾臓		絶対重量								↑109															
	脾臓		対	体重比									↑108													
	脳		絶対重量										↓96													
	脳		対	体重比				↑105																		
	雌		肝臓	絶対重量					↑119	↑134			↑119	↑132												
	雌			対		体重比				↑123	↑138			↑121	↑138											
	雌			対		脳重量比				↑120	↑138			↑119	↑139											

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

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

統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世 代		親 : P1					児 : F1							
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000			
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30			
	雌	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30			
親動物	臓器重量	雌	脾臓	絶対重量								↓89		
				対体重比									↓93	
				対脳重量比									↓93	
			胸腺	絶対重量				↓78	↓72					↓65
				対体重比				↓74	↓67					↓70
				対脳重量比				↓75	↓70					↓71
			左卵巣	重量										↓88
			甲状腺	絶対重量			↑118	↑131	↑121			↑112		↑118
				対体重比			↑124	↑137	↑126			↑112	↑113	↑124
				対脳重量比			↑122	↑133	↑128			↑113		↑127
			左腎臓	対体重比										↑106
				対脳重量比										↑107
			右腎臓	対体重比										↑106
				対脳重量比								↑106		↑106
			左副腎	絶対重量								↑115	↑125	↑120
				対体重比				↑115	↑116			↑116	↑127	↑127
				対脳重量比								↑116	↑121	↑126
			右副腎	絶対重量									↑115	↑125
				対体重比									↑116	↑119
				対脳重量比									↑111	↑116

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世 代		親 : P1					児 : F1					親 : F1					児 : F2									
投与量 (ppm)		0					20					200					2000					20000				
動物数		雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30			
		雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
親動物	病理組織学的検査	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/10*	N	0/30	25/30	9/10	0/10	N	0/30	12/30	7/10												
			雌	0/10	N	0/30	17/30	9/11	0/10	N	0/30	5/30	6/10													
		甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	雄	0/10	N	0/30	0/30	4/10	0/10	N	0/30	0/30	4/10												
			雌	0/10	1/29	0/30	4/30	3/10	0/10	N	N	0/30	5/10													
		副腎	副腎皮質細胞空胞化	雄	3/10	14/30	13/30	17/30	10/10	2/10	10/30	13/30	14/30	8/10												
				雌	2/10	3/30	16/30	24/30	9/10	0/10	0/29	10/30	19/30	8/10												
		胸腺	萎縮	雄	0/13	0/3	0/4	0/1	0/12	0/12	0/4	0/3	0/4	0/17												
				雌	1/10	N	4/30	11/30	3/10	0/10	N	0/1	N	1/10												
		精子検査	精子運動率(%)		89.3	94.3	94.2	92.0	94.6	93.9	90.1	91.7	90.9	88.1												
			精子濃度**		1231	1259	1058	989	1031	1143	1193	1317	1250	1259												
			正常精子数***		198.8	200.5	199.1	198.0	198.7	192.4	↑196.8	↑196.4	↑196.8	195.1												
			異常精子率(%)		2.1	0.7	4.8	2.5	1.8	3.8	↓1.6	↓1.8	↓1.6	2.5												
	頭部分離精子数***		3.7	1.2	2.2	3.0	2.7	5.1	↓2.3	↓2.3	↓2.6	3.5														
	頭部なし精子数***		1.0	0.2	0.6	1.7	0.8	2.3	↓0.9	↓1.1	↓0.6	1.3														
繁殖能力	交尾率(%)		100.0	96.7	100.0	100.0	93.3	96.7	96.7	100.0	100.0	96.7														
	雄の授胎率(%)		83.3	82.8	93.3	86.7	71.4	96.6	92.8	96.7	86.7	96.6														
	雌の受胎率(%)		83.3	83.3	93.3	86.7	72.4	96.7	93.1	96.7	86.7	96.7														
	性周期(平均日数)		4.7	4.8	4.8	4.7	4.5	4.5	4.8	4.4	4.3	4.7														
	妊娠期間		23.0	22.8	↓22.4	22.7	22.7	22.7	22.6	22.5	22.6	22.6														
	出産率(%)		100.0	96.0	96.4	96.2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0														
	哺育率(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	↓96.4	100.0	99.5	99.6	100.0	99.6														

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定、F : Fisher 正確確率検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

* : 病変発現例数 / 検査動物数、** : 精巣上部尾部 g 重量当たりの精子数、*** : 精子約 200 個中の精子数。

N は検査対象外を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世 代		親 : P1		児 : F1			親 : F1		児 : F2			
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000	
検査動物数 (腹数)		25	24	27	25	21	29	27	29	26	29	
児動物	総出産児数 ^B	344	305	369	350	279	425	423	473	403	465	
	平均出産児数 ^B	13.8	12.7	13.7	14.0	13.3	14.6	15.7	16.3	15.5	16.0	
	平均死産児数 ^B	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	↑0.4	
	平均出生児数 ^B	13.7	12.7	13.5	14.0	13.3	14.6	15.6	16.1	15.5	↑15.6	
	哺育1日性比 ^B (雄%)	49.0	48.9	54.9	53.7	50.8	47.5	49.5	49.9	53.0	48.0	
	平均生存児数 [□]	1日	13.7	12.7	13.5	14.0	13.3	14.6	15.6	16.1	15.5	15.6
		5日 (調整前)	13.4	12.5	13.2	13.8	13.0	14.3	15.3	15.7	15.1	15.3
		5日 (調整後)	7.8	7.8	7.9	8.0	8.0	7.8	8.0	8.0	7.9	8.0
		8日	7.8	7.8	7.9	8.0	8.0	7.8	8.0	8.0	7.9	8.0
		15日	7.8	7.8	7.9	8.0	7.8	7.8	8.0	8.0	7.9	7.9
		22日	7.8	7.8	7.9	8.0	7.7	7.8	8.0	8.0	7.9	7.9
	死亡・喰殺児数 [□]	哺育1日	3/343	0/304	3/365	1/349	2/279	2/422	1/420	2/466	3/403	3/453
		哺育2-5日	5/340	4/304	6/362	2/348	5/277	5/420	5/419	9/464	8/400	5/450
		哺育6-8日	0/196	0/186	0/214	0/200	0/168	0/226	0/216	1/232	0/206	0/231
		哺育9-15日	0/196	0/186	0/214	0/200	↑3/168	0/226	1/216	0/231	0/206	1/231
		哺育16-22日	0/196	0/186	0/214	0/200	↑3/165	0/226	0/215	0/231	0/206	0/230
	一般状態 ^A (観察された腹数)	脱水症状	2/25	0/24	1/27	2/25	↑7/21	0/29	2/27	1/29	1/26	0/27
		体温低下	4/25	2/24	↓0/27	↓0/25	↓0/21	0/29	0/27	1/29	↑5/26	↑5/27
	平均体重 (g) [□]	1日	7.0	7.1	6.8	6.7	7.0	6.8	6.5	↓6.3	↓6.3	↓6.1
		5日 (調整前)	10.5	11.8	10.7	10.2	10.7	10.8	10.5	10.0	↓9.7	↓9.2
5日 (調整後)		10.7	12.0	10.8	10.3	10.9	11.0	10.7	10.3	↓9.9	↓9.6	
8日		16.7	18.5	16.8	16.7	16.6	18.2	17.8	↓16.7	↓16.7	↓15.5	
15日		34.7	35.7	32.8	33.7	↓31.0	37.5	37.1	↓35.0	↓34.7	↓32.4	
22日		56.7	57.5	53.4	53.6	↓49.0	59.7	57.6	↓55.9	↓55.4	↓50.7	
性成熟 [□]	包皮分離 (日)	48.3	47.8	47.9	47.9	49.3	N	N	N	N	N	
	膈開口 (日)	32.9	33.9	33.6	33.7	↑35.1	N	N	N	N	N	

A : 二項分布の等分散検定、B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↑ : p < 0.01
N は検査対象外を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

世 代		親 : P1		児 : F1			親 : F1		児 : F2				
投与量 (ppm)		0	20	200	2000	20000	0	20	200	2000	20000		
検査動物数 (腹数)		25	24	27	25	21	29	27	29	26	29		
児動物	臓器重量	雄	胸腺	絶対重量							↓85	↓81	
				対脳重量比									↓89
		脾臓	絶対重量							↓90		↓87	↓70
			対脳重量比							[90]		↓88	↓74
		副腎	絶対重量										[89]
			対脳重量比										[97]
		甲状腺	絶対重量			↓80	↓80	↓80		↓92	↓83		
			対脳重量比			↓80	↓82	↓85			↓86		
		脳	絶対重量					[97]		↓98	↓97	↓94	
		雌	胸腺	絶対重量				↓78				↓85	↓74
				対脳重量比				↓89	↓81				↓89
		脾臓	絶対重量				[87]	↓73		↓87		↓87	↓73
			対脳重量比				↓87	↓76		↓87		↓87	↓75
		副腎	絶対重量										↓80
			対脳重量比										[84]
		甲状腺	絶対重量									↑108	
			対脳重量比									↑114	
		脳	絶対重量					↓95		↓98	↓97	↓94	
肉眼的病理検査 ^F		異常なし											

B : Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 順位和検定、F : Fisher 正確確率検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

[] 内は統計学的有意差なし。

[申請者注：離乳児の子宮重量について

本試験では、エストロゲン様作用の評価項目のひとつである離乳児の子宮重量が測定されていない。しかし、そのほかのエストロゲン様作用に関する評価項目（性成熟の指標として膣開口日、繁殖項目の指標として着床率、妊娠率及び産児数、並びに免疫能の指標として胸腺重量）は測定されていることから、エストロゲン様作用について十分に評価されている（いずれも検体投与による影響なし）。よって、試験の妥当性は担保されていると考えられる。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける催奇形性試験

(資料 毒 15)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2009 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系妊娠ラット (9 週齢)、1 群 22 匹

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、20、100、300 及び 1000mg/kg の投与レベルで妊娠後 6 日から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロースを同様に投与した。交配日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重は毎日測定し、摂餌量は妊娠 4 日から 20 日までの偶数日及び妊娠 21 日目に測定した。妊娠 21 日目に帝王切開し、胸部及び腹部内臓を観察、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；全胎児の体重を測定し、性別及び外表異常を観察した。内臓異常の有無については各同腹児の約半数を検査した。胎児の頭部はブアン固定後連続切片作成法により検査した。また全ての胎児をアルコール固定し、アリザリンレッドで染色し、全ての胎児の骨格及び半数の胎児の頭蓋について検査した。

結果： 概要を次表に示した。

親動物； 一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数に検体投与による毒性影響は認められなかった。投与 1 週目において、1000 及び 300mg/kg/日投与群の親動物の平均体重が対照群と比較し統計学的に有意な低値を示した。また、投与開始直後の 1 日間は、1000、300 及び 100mg/kg/日投与群において親動物の平均体重増加量の抑制 (対照群と比較し統計学的有意) が認められた。しかし、平均体重の減少は対照群平均値の 4% 以内であったこと、また影響は一過性であり、投与 2 日後の体重増加量は試験群を通して同等であり、平均体重は投与 2 週目には対照群と同等のレベルまで回復していたこと、さらにこれらの減少は累積体重増加量及び最終体重に対して影響を及ぼさなかったことから、これらの変化は検体投与に関連すると考えられたが、毒性影響ではないと判断された。投与開始直後の 2、3 日の間、1000 及び 300mg/kg/日投与群の摂餌量が対照群と比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

較し統計学的有意に低い値を示した。しかし、減少は一過性であり、摂餌量は投与 1 週目の終了時には試験群間で同等であり、さらにこの減少は投与期間を通じた摂餌量には影響を及ぼさなかったことから、この減少は検体投与に関連すると考えられたが、毒性影響ではないと判断された。

生存胎児；体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表、内臓、頭部及び骨格検査において、投与の影響と考えられる奇形及び変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの親動物及び胎児動物における無毒性量は最高用量の 1000mg/kg/日であった。また本用量でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	20	100	300	1000			
1 群当り動物数		22	22	22	22	22			
親動物	一般状態 (例数)	NAD	NAD	NAD	脱毛 (1)	NAD			
	死亡数	0	0	0	0	0			
	妊娠数	22	22	21	21	21			
	体重*	妊娠 7 日					↓97		
		妊娠 8 日				↓97	↓97		
		妊娠 9 日				↓97			
		妊娠 10 日					↓97		
		妊娠 11 日				↓97	↓97		
		妊娠 12 日				↓97	↓96		
		妊娠 13 日				↓97	↓97		
	体重増加量*	妊娠 6~7 日			↓55	↓65	↓45		
	体重増加量 (g)	妊娠 6~21 日	165.1	157.8	162.0	157.1	160.8		
	摂餌量*	妊娠 6~8 日				↓91	↓92		
		妊娠 8~10 日				↓91	↓92		
	摂餌量 (g/日)	妊娠 6~21 日	29.9	28.9	29.6	28.7	28.8		
	流産数		0	0	0	0	0		
	早産数		0	0	0	0	0		
	全胎児吸収数		0	0	0	0	0		
	腹数		22	22	21	21	21		
	着床所見	平均黄体数	13.4	13.6	13.3	13.5	14.4		
着床数/腹		12.7	12.7	12.9	12.7	13.7			
生存胎児数		273	277	260	255	278			
生存胎児数/腹		12.4	12.6	12.4	12.1	13.2			
死亡胎児数		0	0	0	0	0			
早期吸収胚数/腹		0.32	0.14	0.48	0.57	0.48			
後期吸収胚数/腹		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			
総吸収胚数/腹	0.32	0.14	0.48	0.57	0.48				
平均体重 (g)	雄	5.97	5.79	6.02	5.80	5.86			
	雌	5.74	5.54	5.64	5.51	5.54			
	全体	5.86	5.65	5.83	5.67	5.69			
性比 (雄/全胎児)		0.49	0.47	0.48	0.54	0.49			
胎児動物	外形	検査動物数 (腹数)	273(22)	277(22)	260(21)	255(21)	278(21)		
		体表異常	体幹 : 腹壁破裂 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
			四肢	小肢症 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
				短指症 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		頭部	舌突出 (腹数)	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	
			口蓋裂 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	内臓異常	検査動物数 (腹数)	132(22)	134(22)	126(21)	122(21)	135(21)		
		腎臓 : 肥大腎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)		
	骨格異常	検査動物数 (腹数)	273(22)	277(22)	260(21)	255(21)	278(21)		
		四肢	脛骨短縮	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	腓骨短縮		1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		

* : 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)			0	20	100	300	1000	
胎児動物	内臓異常	検査動物数 (腹数)	132(22)	134(22)	126(21)	122(21)	135(21)	
		尿管 拡張	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	
		肝臓 奇形	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	
	骨格異常	検査動物数 (腹数)	141(22)	143(22)	134(21)	133(21)	143(21)	
		頭蓋	前頭骨骨化遅延	0(0)	0(0)	0(0)	3(1)	0(0)
			頬骨骨化遅延	1(1)	1(1)	2(2)	3(1)	0(0)
			頭頂間骨骨化遅延	1(1)	1(1)	1(1)	5(2)	1(1)
			上後頭骨骨化遅延	1(1)	0(0)	0(0)	7(3)	0(0)
			頭頂骨骨化遅延	2(2)	1(1)	4(3)	5(2)	0(0)
		骨盤	恥骨骨化遅延	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			坐骨骨化遅延	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
		椎骨	頸椎弓骨化遅延	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			腰椎中心位置異常	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
			胸部中心二分骨化	2(2)	9(6)	5(4)	8(4)	2(2)
		肋骨	短縮	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
			頸肋	4(3)	0(0)	4(3)	0(0)	0(0)
			過剰肋骨	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			過剰肋骨 (短縮)	3(2)	2(2)	1(1)	5(5)	4(2)
			過剰骨化	13(6)	5(3)	10(4)	20(8)	10(8)
		胸骨分節	未骨化	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
			位置異常	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
			癒合	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
			二分骨化	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
骨化遅延	0(0)		0(0)	0(0)	0(0)	1(1)		

NAD : 異常なし

Dunnett 多重比較検定または Kruskal-Wallis 検定及び Dunn 順位和検定 : 母体体重、母体体重変化量、母体摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数

Cochran-Armitage 検定 : 妊娠率、母体死亡率、総吸収がみられた母体数、早産数

Bonferroni-Holm 補正を用いた Mann-Whitney の直接検定 : 異常胎児の発生数

Dunnett-Hsu 検定またはノンパラメトリックの共分散検定 : 胎児体重、性比

↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$