

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。

#### 4. 急性神経毒性試験

<試験成績提出除外>

急性及び90日間反復神経毒性試験で神経毒性に関する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。下記に、急性及び90日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び、急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

##### 1. 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見なし。

##### 2. ラットの90日間反復経口毒性試験

ラットの90日間反復経口毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。概要は以下のとおり。

詳細な状態の観察及び機能検査；

投与開始前、投与5、9及び13週間時に各群雌雄各10匹を対象として、以下の項目の測定を行った。

###### 1) 体重

###### 2) FOB

飼育ケージ内；眼瞼閉鎖、ライジング、旋回、噛み付き、異常発声、姿勢の異常な変化。

飼育ケージ外；被毛の状態、取り出し易さ、取り扱い易さ、立毛の有無、噛み跡、眼瞼閉鎖、流涙、流涎。

オープンフィールド；活動レベルの異常な反応（覚醒など）、毛づくろい、運動協調性、自発運動、歩行、正向反射、痙攣/振せん、眼瞼閉鎖、努力呼吸、排便、排尿、知覚反応（指を鳴らすまたは尾を摘んだ際の反応）

その他； 瞳孔の収縮、前肢及び後肢の握力、着地時の開脚幅

###### 3) 自発運動量

3000ppm 投与群の雌雄の体重が対照群と比較し有意に減少した。同群雄では9週時及び/または13週時の着地時の開脚幅及び相対前肢握力が減少したが、対照群と比較し有意差は無く、これらは体重減少の影響と考えられ、神経毒性の影響ではないと判断された。

病理組織学的検査結果；

神経毒性評価として以下の組織についても病理標本を作製し、検鏡した。

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。

脳、骨髄、腓腹筋、背部神経節根、背及び腹側根線維、坐骨神経、頸骨神経、  
ガッサー（三叉）神経節

検体投与に関連した病理組織学的変化は観察されなかった（VIII-24 頁参照）。

3. 既知神経毒性物質との化学構造との相関について

現在の科学的知見において、本農薬シモキサニルは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の結果から、シモキサニルの急性神経毒性試験は省略可能と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

## 5. 急性遅発性神経毒性試験

<試験成績提出除外>

シモキサニルの急性遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)-⑧-ア

具体的理由：

コリンエステラーゼ阻害性を有さないため。

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。

## 6. 90日間反復経口投与毒性

### ① ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料-8)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Crl:CD@BR ラット、開始時約38日齢

1群雌雄各20匹（反復経口投与毒性試験群；1群雌雄各10匹、神経毒性試験群；1群雌雄各10匹）

投与期間： 90日間（1990年12月21日～1991年4月12日）

投与方法： 検体を0、100、750、1500及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、90日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。

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。

試験期間中いずれの動物にも検体投与に起因した臨床症状はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量 (ppm) |   | 0 | 100 | 750 | 1500 | 3000 |
|-----------|---|---|-----|-----|------|------|
| 死亡率(%)    | 雄 | 0 | 0   | 0   | 0    | 0    |
|           | 雌 | 0 | 0   | 5   | 0    | 0    |

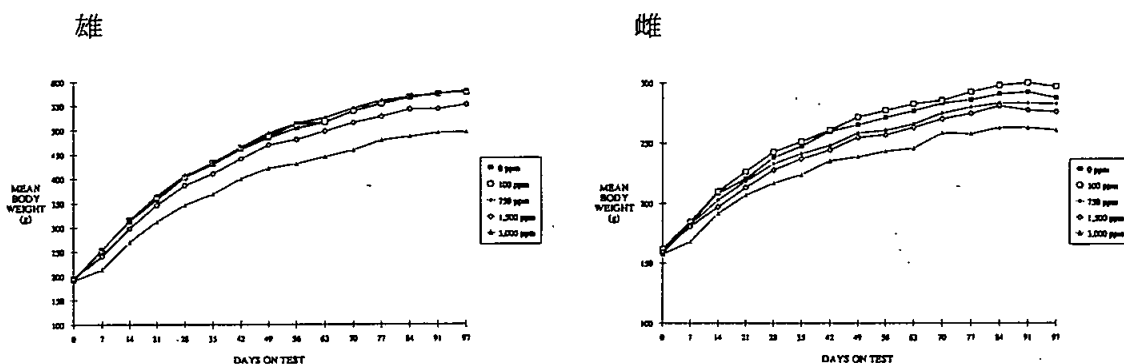
Fisher 検定 有意差なし [申請者による検定]

試験42日に750ppm投与群の雌が1例死亡した。死亡の原因は不明であったが、検体投与には起因しないと考えられた。その他の群では全ての動物が試験終了時まで生存した。

体重変化； 試験期間中1週間に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。

投与期間中の平均体重変化を下図に示す。



1500ppm 投与群雌雄で試験初期において平均体重及び平均体重増加量の減少が散見された。3000ppm 投与群では試験期間中における平均体重が雄で 15%、雌で 9%減少し、体重増加量は雄で 22%、雌で 20%減少した。100 及び 750ppm 投与群雌雄では体重及び体重増加量共に対照群と同等であった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は、3000ppm 投与群雌で対照群に比べ統計学的有意に増加 (26 %) し、1500ppm 投与群雌では有意差はないものの増加 (9%) がみられた。

投与期間中の食餌効率を下表に示す。

| 投与量 (ppm) |   | 100 | 750 | 1500 | 3000 |
|-----------|---|-----|-----|------|------|
| 食餌効率      | 雄 | 97  | 101 | ↓92  | ↓81  |
|           | 雌 | 102 | 98  | ↓83  | ↓65  |

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05

表中の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。

食餌効率は 1500ppm 以上の投与群雌雄で減少がみられた。その他の投与群の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) | 検体摂取量(mg/kg/日) |      |
|----------|----------------|------|
|          | 雄              | 雌    |
| 100      | 6.54           | 8.00 |
| 750      | 47.6           | 59.9 |
| 1500     | 102            | 137  |
| 3000     | 224            | 333  |

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。

詳細な状態の観察及び機能検査；投与開始前、投与 5、9 及び 13 週間時に各群雌雄各 10 匹（神経毒性試験群動物）を対象として、以下の項目の測定を行った。

- 1) 体重
- 2) FOB
  - 飼育ケージ内；眼瞼閉鎖、ライジング、旋回、嘔み付き、異常発声、姿勢の異常な変化
  - 飼育ケージ外；被毛の状態、取り出し易さ、取り扱い易さ、立毛の有無、嘔み跡、眼瞼閉鎖、流涙、流涎
  - オープンフィールド；活動レベルの異常な反応（覚醒など）、毛づくろい、運動協調性、自発運動、歩行、正向反射、痙攣/振せん、眼瞼閉鎖、努力呼吸、排便、排尿、知覚反応（指を鳴らすまたは尾を摘んだ際の反応）
  - その他； 瞳孔の収縮、前肢及び後肢の握力、着地時の開脚幅
- 3) 自発運動量

3000ppm 投与群の雌雄の体重が対照群と比較し有意に減少した。同群雄では 9 週時及びまたは 13 週時の着地時の開脚幅及び相対前肢握力が減少したが、対照群と比較し統計学的有意差は無く、これらは体重増加抑制の影響と考えられ、神経毒性の影響ではないと判断された。

血液学的検査；投与約 45 日及び 90 日後（雄；52 及び 96 日、雌；53 日及び 97 日後）に反復経口投与毒性試験群の動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球色素濃度

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。

| 性 別       | 雄    |    |     |    |      |     |      |     | 雌   |    |     |      |      |    |      |     |
|-----------|------|----|-----|----|------|-----|------|-----|-----|----|-----|------|------|----|------|-----|
|           | 100  |    | 750 |    | 1500 |     | 3000 |     | 100 |    | 750 |      | 1500 |    | 3000 |     |
| 投与群(ppm)  | 45   | 90 | 45  | 90 | 45   | 90  | 45   | 90  | 45  | 90 | 45  | 90   | 45   | 90 | 45   | 90  |
| 検査時期 (日)  | 45   | 90 | 45  | 90 | 45   | 90  | 45   | 90  | 45  | 90 | 45  | 90   | 45   | 90 | 45   | 90  |
| 赤血球       |      |    | ↓93 |    | ↓93  |     |      | ↓94 |     |    |     | ↑106 |      |    |      |     |
| ヘモグロビン量   |      |    | ↓95 |    |      |     |      | ↓96 |     |    |     | ↑104 |      |    |      |     |
| ヘマトクリット値  |      |    | ↓96 |    | ↓96  |     |      |     |     |    |     | ↑106 |      |    |      |     |
| 平均赤血球色素濃度 | ↑103 |    |     |    |      |     |      |     |     |    |     |      |      |    |      | ↓97 |
| 白血球       |      |    |     |    | ↓73  | ↓71 | ↓78  | ↓63 |     |    |     |      |      |    |      |     |
| リンパ球      |      |    |     |    |      | ↓69 |      | ↓63 |     |    |     |      |      |    |      |     |
| 単球        | ↓60  |    | ↓59 |    | ↓47  |     |      | ↓39 | ↓36 |    |     |      |      |    |      |     |
| 好酸球       |      |    |     |    |      |     |      |     |     |    |     | ↑275 |      |    |      |     |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05

Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : p<0.05

1500 及び 3000ppm 投与群雄で試験 45 及び 90 日目に白血球数が減少した。

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。

これは主にリンパ球数及び（リンパ球数ほど重要ではないものの）単球数が減少したためである。検体投与と白血球数の変化の関係は不明である。リンパ球数の減少は検体投与に直接起因している可能性があるが、脾臓、リンパ節、胸腺及び骨髄に形態学的変化がみられなかったことは、検体投与による影響が直接的でないことを支持している。更にげっ歯類におけるリンパ球数減少の最も一般的な原因は内因性糖質コルチコイドの放出増加である<sup>注1)</sup>。従って、本試験でみられた白血球減少は、リンパ球の循環血液中からリンパ組織への再分布を引き起こす内因性糖質コルチコイドの放出を含むストレスに関連した二次的影響を表していると考えられた。

注1) Jensen, M.M. (1969). Changes in Leukocyte Counts Associated with Various Stressors, *J.Reticuloendothel.Soc.*, 6, 457-465  
 Brondeau, M.T., Bonnet, P., Guenier, J. P., Simon, P., deCeurritz, J. (1990). Adrenal-dependent Leucopenia after Short-term Exposure to Various Airborne Irritations in Rats, *J. Appl. Toxol.*, 10, 83-86

投与群雌雄で観察されたその他の有意な増減は、正常な生物学的差異の範囲内と考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査で得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、尿素窒素、総タンパク、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、総ビリルビン、コレステロール、ブドウ糖、カルシウム、ナトリウム、カリウム、リン酸、塩素

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。

| 性 別      | 雄    |    |      |      |      |    |      |      | 雌    |      |      |      |      |      |      |      |       |
|----------|------|----|------|------|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
|          | 100  |    | 750  |      | 1500 |    | 3000 |      | 100  |      | 750  |      | 1500 |      | 3000 |      |       |
| 投与群(ppm) | 45   | 90 | 45   | 90   | 45   | 90 | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   |       |
| 検査時期 (日) | 45   | 90 | 45   | 90   | 45   | 90 | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   | 45   | 90   |       |
| ALT      |      |    |      |      |      |    |      | ↓ 83 |      |      |      |      |      |      |      |      |       |
| AST      |      |    | ↓ 85 |      | ↓ 85 |    | ↓ 75 | ↓ 83 |      |      |      |      |      |      |      |      | ↓ 66  |
| カルシウム    |      |    | ↓ 96 |      | ↓ 96 |    | ↓ 94 | ↓ 95 |      | ↓ 97 |      | ↓ 97 |      | ↓ 97 |      |      |       |
| リン酸      |      |    |      |      |      |    | ↓ 82 |      |      |      |      |      |      |      |      |      | ↑ 111 |
| コレステロール  |      |    |      | ↓ 74 |      |    |      | ↓ 71 |      |      |      |      |      |      |      |      |       |
| クレアチニン   |      |    |      |      |      |    | ↓ 88 |      |      |      |      |      |      |      |      |      | ↓ 90  |
| 総タンパク    | ↓ 96 |    | ↓ 93 |      | ↓ 93 |    | ↓ 90 | ↓ 94 | ↓ 94 |      | ↓ 94 |      | ↓ 92 | ↓ 94 | ↓ 94 | ↓ 94 |       |
| アルブミン    |      |    |      |      |      |    |      |      |      |      |      |      |      | ↓ 88 |      |      | ↓ 90  |
| グロブリン    |      |    | ↓ 92 |      | ↓ 87 |    | ↓ 84 | ↓ 92 |      |      |      | ↓ 92 |      | ↓ 92 |      |      |       |
| ナトリウム    |      |    |      |      | ↓ 99 |    | ↓ 99 |      |      |      | ↓ 99 |      |      | ↓ 99 |      |      |       |
| カリウム     |      |    |      |      |      |    |      |      |      |      |      |      |      | ↓ 93 |      |      |       |

Dunnnett 検定 ↑ ↓: p<0.05      Mann-Whitency 検定 ↑ ↓: p<0.05

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

投与群雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼや総タンパクの減少等の有意な変化が認められたが、この変化は用量相関性がなく、主に 45 日時のみにみられ、ばらつきの範囲内であり、生物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デュポン株式会社にある。

尿検査； 反復試験投与毒性群の動物の絶食期間中に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、浸透圧、ウロビリノーゲン、pH、ヘモグロビンまたは潜血、ブドウ糖、タンパク質、ビリルビン、ケトン、色、透明度、尿沈渣

雄ラットで対照群と比べて尿量に有意差が認められたが用量相関性はなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与終了時に全ての生存動物を対象に検査した。

100ppm 投与群の雌 1 例、750ppm 投与群の雄 3 例に瘻または角膜表面の血管新生がみられたが、これらは眼窩静脈叢採取による病変であり、検体投与によるものではなかった。

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

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳、副腎、精巣

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。

| 性 別      |      | 雄   |     |      |      | 雌   |     |      |      |
|----------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| 投与量(ppm) |      | 100 | 750 | 1500 | 3000 | 100 | 750 | 1500 | 3000 |
| 体 重      |      |     |     | ↓90  | ↓84  |     |     |      | ↓88  |
| 肝臓       | 重 量  |     |     |      |      |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     |      |      |     |     |      | ↑113 |
| 腎臓       | 重 量  |     |     |      |      |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     | ↑111 | ↑118 |     |     |      |      |
| 心臓       | 重 量  |     |     |      | ↓85  |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     |      |      |     |     |      |      |
| 脾臓       | 重 量  |     |     |      |      |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     |      |      |     |     |      | ↑121 |
| 脳        | 重 量  |     |     |      |      |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     | ↑112 | ↑115 |     |     |      |      |
| 精巣       | 重 量  |     |     |      |      |     |     |      |      |
|          | 対体重比 |     |     | ↑118 | ↑116 |     |     |      |      |

Dunnett 検定:  $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1500 及び 3000ppm 投与群雄及び 3000ppm 投与群雌の体重は対照群に比べ有意に減少した。これは検体投与に起因したものであると判断された。

3000ppm 投与群雄で心重量が減少、1500 及び 3000ppm 投与群雄で精巣、腎臓及び脳の相対重量が増加した。これらの変動は体重減少によると考えられる。

3000ppm 投与群雌で肝及び脾臓の相対重量が増加した。相対脾臓重量の生物学的意義は不明であるが、相対肝重量の増加は検体投与に起因したものであると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[申請者注] 3000ppm 群雌の脾臓について、組織学的病理検査において変化はみられなかったものの、相対重量の増加は検体投与の影響を否定できないと判断された。

肉眼的病理学的検査及び病理組織学的検査；反復経口投与毒性試験群の途中死亡及び試験終了時生存動物について剖検を行い、以下の組織について病理標本を作製した。高用量群及び対照群については全て検鏡し、低・中用量群については肝臓、腎臓、肺、精巣及び肉眼的病変部の検鏡を行った。

皮膚、骨髄、リンパ節（腸間膜及び顎下）、胸腺、脾臓、大動脈、心臓、鼻、気管、肺、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、膣、頸部、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、骨、筋肉（大腿）、眼、涙腺、ハーダー腺及び全ての肉眼的病変部について病理学的検査を行った。

また、神経毒性評価として神経毒性試験群動物の以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、骨髄、腓腹筋、背部神経節根、背及び腹側根線維、坐骨神経、頸骨神経、ガッサー（三叉）神経節

検体投与に関連した肉眼的病理所見は観察されなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた病理組織学的病変を次表に示す。

| 検査時期  | 性別    |                 | 雄  |     |     |      |      | 雌  |     |     |      |      |
|-------|-------|-----------------|----|-----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
|       | 臓器    | 投与量 (ppm)<br>所見 | 0  | 100 | 750 | 1500 | 3000 | 0  | 100 | 750 | 1500 | 3000 |
| 投与終了時 | 検査動物数 |                 | 10 | 0   | 0   | 0    | 10   | 10 | 0   | 0   | 0    | 10   |
|       | 心臓    | 心筋症             | 8  | -   | -   | -    | ↓3   | 0  | -   | -   | -    | 0    |
|       | 検査動物数 |                 | 10 | 0   | 2   | 1    | 10   | 10 | 0   | 0   | 0    | 10   |
|       | 鼻腔    | 炎症/壊死(歯)        | 1  | 0   | 0   | 0    | 0    | 0  | 0   | 0   | 0    | ↑4   |
|       | 検査動物数 |                 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10   | /  |     |     |      |      |
|       | 精巣    | 長円形精子細胞変性       | 1  | 0   | 3   | 5    | ↑7   |    |     |     |      |      |
|       | 検査動物数 |                 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10   |    |     |     |      |      |
|       | 精巣上体  | 細胞残屑            | 0  | 0   | 0   | 1    | ↑6   | /  |     |     |      |      |
| 精子減少  |       | 0               | 0  | 0   | 0   | ↑4   |      |    |     |     |      |      |

Fisherの直接確立法 ↑ ↓:p<0.05

雄の精巣において長円形精子細胞変性の増加がみられ、3000ppm 投与群で対照群と比較し統計学的に有意であった。本所見は、精細管の管腔部分に濃縮核及び好酸性顆粒状細胞質を持つ円形細胞であり、精子形成サイクルのステージVII～XIV及びI～IVで影響がみられた。但し、正常な長円形精子細胞と変性細胞が混在しており、全ての細胞が影響を受けているわけではなく、変性の程度は軽微から軽度であり、精巣構造は正常であった。

精巣上体において管腔内の細胞残屑及び精子減少がみられ、各々3000ppm 投与群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

で統計学的に有意であった。程度は全て軽微であった。1500ppm 以上の投与群でみられたこれらの精巣及び精巣上体における所見は検体投与による影響に関連していると考えられる。

また、3000ppm 投与群雄でみられた心筋症の有意な減少、同群雌でみられた歯周囲の炎症/壊死の有意な増加については、本系統のラットで一般的にみられる所見であり、生物学的または毒性学的に有意ではないと判断された。

神経系または骨格筋に関する病理組織学検査において病変はみられなかった。

以上の結果から、本剤の 90 日間混餌投与によるラットへの影響として、1500 及び 3000ppm 投与群雌雄で体重及び食餌効率の減少、さらに雄では精巣及び精巣上体への影響がみられた。したがって雌雄ラットにおける 90 日間反復経口投与に関する最大無作用量 (NOEL) は 750ppm (雄 47.6mg/kg/日、雌 59.9mg/kg/日) であると判断される。

また、神経反応及び病理学的結果から、本剤に神経毒性はないと判断された。

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。

② マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料-9)

試験機関：  
報告書番号：  
報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： CrI:CD®-1(ICR)BR マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 52 日齢

投与期間： 90 日間 (1990 年 12 月 6 日～1991 年 3 月 20 日)

投与方法： 検体を 0、50、500、1750、3500 及び 7000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日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。

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。

7000ppm 投与群で蒼白や円背位が統計学的に有意に増加し、試験 15 日までに全ての動物が死亡あるいは切迫屠殺された。1750ppm 群の雌雄各 1 匹、3500ppm の雄 2 匹でも死亡例がみられたが検体投与によるものではなかった。3500ppm 以下の投与群の一般状態に異常はみられなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 0 | 50 | 500 | 1750 | 3500 | 7000  |
|----------|---|---|----|-----|------|------|-------|
| 死亡率 (%)  | 雄 | 0 | 0  | 0   | 10   | 20   | ↑ 100 |
|          | 雌 | 0 | 0  | 0   | 10   | 0    | ↑ 100 |

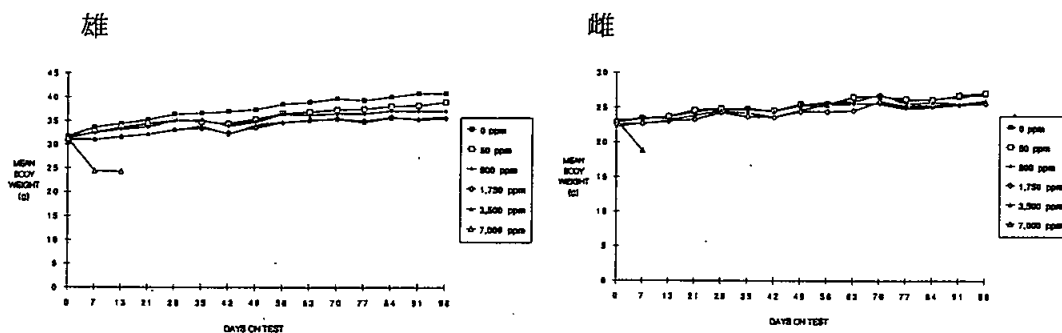
Fisher 検定 ↓ ↑ : p<0.01[申請者による検定]

[申請者注]1750ppm 群の雄 1 匹及び 3500ppm 群の雄 2 匹の死因は軽微な炎症を伴う軽度のび慢性肺浮腫であり、1750ppm 群の雌 1 匹は採血手技による眼球後方の膿瘍のため切迫屠殺された。これらの所見の発生には用量相関性がなく、最高用量群ではみられなかったことから、検体投与に起因しないと判断された。

体重変化；投与期間中 1 週間に 1 回すべ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。

投与期間中の平均体重変化を下図に示す。



7000ppm 投与群の雌雄では体重が著しく減少した。500～3500ppm 投与群雄では体重及び体重増加量ともに対照群と比較し有意に減少し、50ppm 投与群の雄は有意ではないが体重増加量の減少が認められた。また 500～3500ppm 投与群雌でも対照群と比べ有意な体重変化はみられなかったものの体重増加量の減少傾向が認められた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は、7000ppm 投与群（試験 0～7 日）で対照群と比較し有意に減少した。

投与期間中の食餌効率を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 50  | 500 | 1750 | 3500 | 7000 |
|----------|---|-----|-----|------|------|------|
| 食餌効率     | 雄 | 87  | 60  | 60   | 47   | —    |
|          | 雌 | 100 | 86  | 71   | 71   | —    |

—：7000ppm 群では試験 15 日までに全動物が死亡/切迫屠殺されたため、食餌効率は求められなかった。

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの統計検定は実施せず

3500ppm 投与群の雄で食餌効率の減少がみられた。他の投与群では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) | 検体摂取量(mg/kg/日) |      |
|----------|----------------|------|
|          | 雄              | 雌    |
| 50       | 8.25           | 11.3 |
| 500      | 82.4           | 121  |
| 1750     | 294            | 433  |
| 3500     | 566            | 846  |
| 7000*    | 1306           | 1130 |

\*雄では試験 0～13 日、雌では試験 0～7 日の平均値

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。

血液学的検査；雄は投与 41 及び 88 日後、雌は投与 42 及び 89 日後に全生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血漿タンパク

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。

| 性別       | 雄  |     |     |      |      |    |      |      | 雌  |    |     |    |      |    |      |    |      |
|----------|----|-----|-----|------|------|----|------|------|----|----|-----|----|------|----|------|----|------|
|          | 50 |     | 500 |      | 1750 |    | 3500 |      | 50 |    | 500 |    | 1750 |    | 3500 |    |      |
| 投与群(ppm) | 45 | 90  | 45  | 90   | 45   | 90 | 45   | 90   | 45 | 90 | 45  | 90 | 45   | 90 | 45   | 90 |      |
| MCH      |    |     |     | ↑100 |      |    |      | ↑106 |    |    |     |    |      |    |      |    |      |
| MCHC     |    |     |     |      |      |    |      |      |    |    |     |    |      |    |      |    | ↓97  |
| 血小板      |    | 75↓ | 74↓ |      |      |    | ↓73  | ↓66  |    |    |     |    |      |    |      |    |      |
| 好酸球      |    |     |     |      |      |    |      | ↓14  |    |    |     |    |      |    |      |    |      |
| 白血球      |    |     |     |      |      |    | (71) | (63) |    |    |     |    |      |    |      |    | ↓58  |
| 好中球      |    |     |     |      |      |    | (57) | (42) |    |    |     |    |      |    |      |    |      |
| リンパ球     |    |     |     |      |      |    | (76) | (69) |    |    |     |    |      |    |      |    | ↓59  |
| 血漿タンパク   |    |     |     |      |      |    |      |      |    |    |     |    |      |    |      |    | ↑105 |

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05 Mann-Whitney 検定 ↓ ↑: p<0.05、( )内の数値は有意差無し

3500ppm 投与群雌でリンパ球及び白血球数の有意な減少がみられ (試験 90 日)、同群雄でも主に試験 90 日において、有意差はないものの白血球、好中球及びリンパ球数の僅かな減少がみられた。それ以外の統計学的有意な変動は、生物学的変動の範囲内であり、毒性学的に重要ではないと判断された。

[申請者注] MCH、MCHC、血小板数、好酸球、血漿タンパクにおける変動は、用量相関性がないか、時期における一貫性がないか、または及び片性だけの変動であるため毒性学的に重要でないと判断された。

眼科学的検査；試験前期間及び試験終了時にすべての生存動物を対象として検査した。

検体投与に関連した異常はみられなかった。

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、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣

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。

| 性別 | 雄    |     |      |      | 雌    |     |      |      |
|----|------|-----|------|------|------|-----|------|------|
|    | 50   | 500 | 1750 | 3500 | 50   | 500 | 1750 | 3500 |
| 体重 |      |     | ↓86  | ↓87  |      |     |      |      |
| 肝臓 | 重量   |     |      |      |      |     |      | ↑119 |
|    | 対体重比 |     | ↑108 | ↑112 | ↑125 |     | ↑116 | ↑123 |
| 腎臓 | 重量   |     |      |      |      |     |      |      |
|    | 対体重比 |     |      |      | ↓86  |     |      |      |
| 脾臓 | 重量   |     |      |      |      |     |      | ↑133 |
|    | 対体重比 |     |      |      | ↑131 |     |      | ↑136 |

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05

表中の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。

雌雄の肝重量の変化は毒性学的に有意であると考えられたが、病理組織学的な変化はなかった。3500ppm 投与群の雄または雌で腎臓及び/または脾臓重量の変動がみられたが、関連する病理組織学的変化はみられず、毒性学的意義は不明であった。

肉眼的病理学的検査及び病理組織学的検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行い、以下の組織について病理標本を作製した。高用量群及び対照群については全て検鏡し、中間用量群については肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変部の検鏡を行った。

皮膚、骨髄、リンパ節（腸間膜及び顎下）、胸腺、脾臓、大動脈（胸部）、心臓、気管、肺、唾液腺、食道、胃、胆嚢、肝臓、膵臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、膣、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、骨、筋肉（大腿）、眼、涙腺、ハーダー腺、全ての肉眼的病変部

検体投与に関連した肉眼的病理所見は観察されなかった。対照群と比べ統計学的有意差の認められた病理組織学的病変及び主要な病理組織学的病変を下表に示す。

| 性 別         |                       | 雄  |    |     |      |      |      | 雌  |    |     |      |      |      |
|-------------|-----------------------|----|----|-----|------|------|------|----|----|-----|------|------|------|
| 臓器          | 投与量 (ppm)             | 0  | 50 | 500 | 1750 | 3500 | 7000 | 0  | 50 | 500 | 1750 | 3500 | 7000 |
|             | 所見                    |    |    |     |      |      |      |    |    |     |      |      |      |
| 検査動物数       |                       | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   |
| 膵           | 腺房細胞変性/壊死             | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑7   | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑7   |
|             | 腺房細胞有糸分裂像増加<br>末梢膵管増生 | 0  | -  | -   | 0    | 0    | 1    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | 0    |
| 検査動物数       |                       | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   |
| 腸間膜<br>リンパ節 | リンパ節炎                 | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑6   | 0  | -  | -   | 0    | 1    | ↑8   |
| 検査動物数       |                       | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   |
| 脾臓          | 萎縮                    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | 3    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑7   |
| 検査動物数       |                       | 9  | 0  | 0   | 1    | 10   | 8    | 10 | 0  | 0   | 1    | 9    | 10   |
| 胸腺          | 萎縮                    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑5   | 0  | -  | -   | 0    | 1    | ↑10  |
| 検査動物数       |                       | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   | 10 | 0  | 0   | 1    | 10   | 10   |
| 脳           | 出血                    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | 0    | 0  | -  | -   | 0    | 0    | ↑4   |

Fisher 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↓ ↑ : p<0.01 [申請者による検定]

7000ppm 投与群雌雄各 7 匹の膵臓において、巣状または斑状〜び慢性的の腺房細胞変性/壊死が認められ、しばしば腸間膜リンパ節の炎症を伴っていた。そのうち雄 1 匹では回復過程を示す腺房細胞における有糸分裂像増加及び末梢膵管増生がみられた。膵臓への影響はマウスの瀕死及び死亡の主因と考えられた。なお、膵臓の内分泌腺には変化はみられなかった。同群雌の 4 匹で軽微から軽度の脳出血が認められ、検体投与に起因すると考えられた。その他の所見はいずれも自然発生的変化であり、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。

[申請者注] 7000ppm 群雌雄で認められた脾臓及び胸腺の萎縮は、致死量の検体投与による二次的な反応と考えられる。

脾臓の腺房細胞変性・壊死、腸間膜リンパ節のリンパ節炎及び脳における出血のメカニズムはいずれも不明であったが、腸間膜リンパ節炎は脾臓の所属リンパ節であることから、脾臓腺房細胞変性・壊死と関係している可能性があると考えられた。また脳出血が認められた動物はいずれも切迫屠殺あるいは死亡動物であったことから、脳出血は死戦期における反応の可能性があると考えられた。

以上の結果から、7000ppm 投与群雌雄では一般状態の悪化、死亡、体重及び摂餌量の減少、リンパ球及び白血球の減少、肝重量の増加が認められた。また病理組織学的には脾臓腺房細胞壊死及び脳出血が認められた。50ppm 以上の投与群雄及び 500ppm 以上の投与群雌では体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は雄では求められず、雌では 50ppm (11.3mg/kg/日) と判断された。

[申請者注]

本報告書では雄に対する最大無作用量 (NOEL) は得られなかったが、50ppm 投与群雄でみられた影響は有意差のない体重増加量の僅かな減少のみであり、その他には機能的及び組織病理学的異常がみられなかったことから、雄の無毒性量 (NOAEL) は 50ppm(8.25 mg/kg/日) であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料-10)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 6 ヶ月齢

投与期間： 90 日間 (1992 年 3 月 31 日～7 月 2 日)

投与方法： 検体を 0、100、200、250 (2 週間後から 500、以下 250-500 と記載) ppm の濃度で飼料に混入し、90 日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。

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 1 日 2 回観察した。

250-500ppm 投与群の雌 1 例 (動物番号 1343) を試験 10 週目に切迫屠殺した。この動物は屠殺前に活動低下、体重低下 (体重は試験開始時と比較し 3.5kg 減少し、投与開始時の 43%であった)、排便量の減少及び脱水による皮膚の弾性低下がみられた。この動物の死因は検体投与に関連していると考えられた。同様の臨床所見は試験終了時まで生存した 250-500ppm 投与群の動物においても観察された。

体重変化； 投与期間中 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。

試験終了時の体重を下表に示す。

| 性 別      | 雄   |     |         | 雌   |     |         |
|----------|-----|-----|---------|-----|-----|---------|
|          | 100 | 200 | 250-500 | 100 | 200 | 250-500 |
| 投与群(ppm) | 100 | 200 | 250-500 | 100 | 200 | 250-500 |
| 体重       | 100 | 100 | ↓68     | 88  | 80  | ↓58     |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の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。

試験期間中の体重増加量を下表に示す。

| 性別       | 雄    |      |      |         | 雌    |      |     |         |
|----------|------|------|------|---------|------|------|-----|---------|
|          | 0    | 100  | 200  | 250-500 | 0    | 100  | 200 | 250-500 |
| 投与群(ppm) |      |      |      |         |      |      |     |         |
| 体重増加量(g) | 2127 | 2431 | 1618 | ↓-2019  | 2573 | 1246 | ↓-6 | ↓-2097  |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

試験期間を通して、250-500ppm 投与群の雌雄で体重増加量及び体重の減少が認められた。200ppm 投与群の雄では0~2週時に体重増加量が減少したが、統計学的に有意ではなく、その後は対照群と同等に推移した。同群雌では試験期間の大部分で体重増加量が低く、体重は0~2週時に減少した。100ppm 投与群の雌では試験期間中、有意差は認められないものの体重増加量の低下がみられた。

摂餌量及び食餌効率；各動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた摂餌量を下表に示す。

| 性別       | 雄   |     |         | 雌   |     |         |
|----------|-----|-----|---------|-----|-----|---------|
|          | 100 | 200 | 250-500 | 100 | 200 | 250-500 |
| 投与群(ppm) |     |     |         |     |     |         |
| 0~1週     |     |     | ↓66     | ↓72 | ↓58 | ↓47     |
| 1~2週     |     |     | ↓48     |     | ↓54 | ↓49     |
| 2~3週     |     |     | ↓31     |     | ↓60 | ↓26     |
| 3~4週     |     |     | ↓34     |     | ↓62 | ↓26     |
| 4~5週     |     |     | ↓51     |     | ↓63 | ↓41     |
| 5~6週     |     |     | ↓52     |     | ↓63 | ↓40     |
| 6~7週     |     |     | ↓56     |     | ↓61 | ↓43     |
| 7~8週     |     |     | ↓52     | ↓74 | ↓63 | ↓46     |
| 8~9週     |     |     | ↓61     | ↓75 | ↓59 | ↓44     |
| 9~10週    |     |     | ↓57     | ↓74 | ↓64 | ↓44     |
| 10~11週   |     |     | ↓58     |     | ↓68 | ↓50     |
| 11~12週   |     |     |         |     |     | ↓44     |
| 12~13週   |     |     |         |     |     | ↓59     |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

表中の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

対照群と比較し統計学的有意差の認められた食餌効率を下表に示す。

| 性別       | 雄     |     |     |         | 雌    |     |        |         |
|----------|-------|-----|-----|---------|------|-----|--------|---------|
|          | 0     | 100 | 200 | 250-500 | 0    | 100 | 200    | 250-500 |
| 投与群(ppm) |       |     |     |         |      |     |        |         |
| 0~1週     | 0.60  |     |     | ↓-1.43  | 1.27 |     | ↓-1.46 | ↓-2.47  |
| 1~2週     | 0.62  |     |     | ↓-3.13  | 0.62 |     |        |         |
| 2~3週     | 1.05  |     |     | ↓-6.50  | 0.54 |     |        | ↓-7.96  |
| 3~4週     | -0.01 |     |     | ↓-4.42  | 0.23 |     |        | ↓-5.73  |
| 10~11週   | 0.61  |     |     |         | 0.31 |     |        | ↓-0.99  |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

投与期間中を通して、250-500ppm 投与群の雌雄及び200ppm 投与群の雌の摂餌量は対照群と比較し統計学的有意に減少した。100ppm 投与群の雌の摂餌量は投与期間中数回統計学的有意に減少したが、200及び100ppm 投与群の雄では変化

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。

しなかった。食餌効率も摂餌量と同様の傾向であった。

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)       | 0~2 週 (3~13 週) | 100 (100) | 200 (200) | 250 (500) |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| 検体摂取量(mg/kg/日) | 雄              | 3(3)      | 5(5)      | 5(11)     |
|                | 雌              | 3(3)      | 5(5)      | 5(11)     |

血液学的検査；投与開始前、投与後 7 及び 13 週時に全動物を対象として頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積(MCV)、平均血球色素量(MCH)、平均血球色素濃度(MCHC)、網状赤血球数、血小板数、赤血球形態、分葉好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、非分葉好中球、プロトロンビン活性化時間(Pro Time)、トロンボプラスチン活性化時間(APTT)

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性 別      | 雄    |      |    |     |   |      |         |       |       |
|----------|------|------|----|-----|---|------|---------|-------|-------|
|          | 100  |      |    | 200 |   |      | 250-500 |       |       |
| 投与量(ppm) |      |      |    |     |   |      |         |       |       |
| 検査時期 (週) | -1   | 6    | 12 | -1  | 6 | 12   | -1      | 6     | 12    |
| 赤血球数     |      |      |    |     |   | ↓ 84 |         |       | ↓ 77  |
| ヘモグロビン   |      |      |    |     |   | ↓ 83 |         |       | ↓ 76  |
| ヘマトクリット値 |      |      |    |     |   | ↓ 85 |         |       | ↓ 76  |
| MCV      | ↓ 96 |      |    |     |   |      |         |       |       |
| MCH      |      | ↓ 94 |    |     |   |      |         |       |       |
| Pro Time |      |      |    |     |   |      |         | ↓ 92  | ↓ 94  |
| APTT     |      |      |    |     |   |      |         | ↑ 116 | ↑ 121 |

| 性 別      | 雌    |   |    |     |   |      |         |       |       |
|----------|------|---|----|-----|---|------|---------|-------|-------|
|          | 100  |   |    | 200 |   |      | 250-500 |       |       |
| 投与量(ppm) |      |   |    |     |   |      |         |       |       |
| 検査時期 (週) | -1   | 6 | 12 | -1  | 6 | 12   | -1      | 6     | 12    |
| 赤血球数     |      |   |    |     |   |      |         |       | ↓ 74  |
| ヘモグロビン   |      |   |    |     |   |      |         |       | ↓ 78  |
| ヘマトクリット値 |      |   |    |     |   |      |         |       |       |
| MCV      |      |   |    |     |   |      |         |       | ↑ 108 |
| MCHC     | ↓ 98 |   |    |     |   | ↓ 97 |         |       |       |
| Pro Time |      |   |    |     |   |      | (103)   | (95)  | (94)  |
| APTT     |      |   |    |     |   |      |         | ↑ 127 |       |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

( )内は統計学的有意差なし

200ppm 投与群の雄及び 250-500ppm 投与群の雌雄で 12 週時に赤血球に関する値 (赤血球数、ヘモグロビン及びまたはヘマトクリット値) に減少が認められた。雄は雌よりも減少が著しかった。また 250-500ppm 投与群では、APTT の延長が雌雄で、MCV の高値が雌で認められた。プロトロンビン時間の短縮が 250-500ppm 投与群雌雄でみられたが (雌は統計学的有意差なし)、これは毒性の症状として

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

は知られておらず、対照群との差も 10%以内であり、切迫屠殺したイヌ 1 例の検査では同検査結果はみられなかった。その他にみられた統計学的有意差のある検査値は、用量相関性がなく、変動幅が小さいため検体投与に関連しないと考えられた。

なお、試験 10 週目に切迫屠殺した雌動物（動物番号 1343）では、剖検時の血液学的検査において、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少と APTT の延長が認められた。

〔申請者注：本試験で認められた貧血のメカニズムは不明であった。貧血の認められた 250-500ppm 群雌雄では体重増加抑制がみられており、その体重増加抑制が赤血球検査項目に影響した可能性があるものの、体重増加抑制がほとんど認められなかった 200ppm 群雄においても、貧血を示唆する血液学的所見が認められており、検体投与による直接的な影響である可能性も否定できなかった。〕

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期に、全動物を対照として、その血清について以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、塩化物、カルシウム、グロブリン、A/G 比、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、総コレステロール、総タンパク、リン、アルブミン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄   |   |    |       |   |       |         |   |      |
|----------|-----|---|----|-------|---|-------|---------|---|------|
|          | 100 |   |    | 200   |   |       | 250-500 |   |      |
| 投与量(ppm) | -1  | 6 | 12 | -1    | 6 | 12    | -1      | 6 | 12   |
| 検査時期 (週) | -1  | 6 | 12 | -1    | 6 | 12    | -1      | 6 | 12   |
| アルブミン    |     |   |    |       |   |       |         |   | ↓ 75 |
| コレステロール  |     |   |    |       |   | ↑ 127 |         |   |      |
| カルシウム    |     |   |    | ↑ 106 |   |       |         |   | ↓ 91 |
| 塩化物      |     |   |    |       |   | ↓ 96  |         |   | ↓ 91 |
| リン       |     |   |    | ↑ 117 |   |       |         |   | ↓ 84 |

| 性別                | 雌   |   |    |     |   |       |         |   |       |
|-------------------|-----|---|----|-----|---|-------|---------|---|-------|
|                   | 100 |   |    | 200 |   |       | 250-500 |   |       |
| 投与量(ppm)          | -1  | 6 | 12 | -1  | 6 | 12    | -1      | 6 | 12    |
| 検査時期 (週)          | -1  | 6 | 12 | -1  | 6 | 12    | -1      | 6 | 12    |
| アルブミン             |     |   |    |     |   |       |         |   | ↓ 71  |
| 総タンパク             |     |   |    |     |   |       |         |   | ↓ 78  |
| A/G 比             |     |   |    |     |   | ↓ 83  |         |   | ↓ 81  |
| アルカリホスファターゼ       |     |   |    |     |   |       | ↓ 48    |   | ↓ 51  |
| ガンマグルタミルトランスフェラーゼ |     |   |    |     |   |       |         |   | ↑ 300 |
| カルシウム             |     |   |    |     |   |       | ↓ 93    |   | ↓ 87  |
| 塩化物               |     |   |    |     |   |       |         |   | ↓ 94  |
| リン                |     |   |    |     |   | ↑ 118 |         |   |       |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

250-500ppm 投与群の雌雄でカルシウム、アルブミン、塩化物、雄でリン、雌で総タンパク、A/G 比の低下、ガンマグルタミルトランスフェラーゼの増加が観察された。これらは検体投与に起因したものであると考えられた。

250-500ppm 投与群雌でみられたアルカリホスファターゼの低下は、毒性の症状としては知られていない。また、200ppm 投与群雄でみられた塩化物の低下は投与開始前とほぼ同じであることから投与に関連していないと考えられた。その他にみられた統計学的有意差のある検査値は、その差が小さく、片方の性でしか観察されず、及びまたは用量相関性がみられなかった。

なお、試験 10 週目に切迫屠殺した雌動物（動物番号 1343）では、剖検時の血液生化学的検査において尿素窒素の増加、アルブミン、総タンパク、グロブリン、グルコース、カルシウム、血清アルカリホスファターゼ、塩化物及びリンが減少していた。

尿検査； 上記の血液学的及び血液生化学的検査と同時期に尿について以下の項目を検査した。

尿量、色、外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、白血球、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性 別      | 雄    |       |       |       |      |      |         |       |       |
|----------|------|-------|-------|-------|------|------|---------|-------|-------|
|          | 100  |       |       | 200   |      |      | 250-500 |       |       |
| 投与量(ppm) |      |       |       |       |      |      |         |       |       |
| 検査時期(週)  | -1   | 6     | 12    | -1    | 6    | 12   | -1      | 6     | 12    |
| 比重       |      |       |       |       |      |      |         | ↑ 102 | ↑ 102 |
| pH       | (83) | (113) | (101) | (82)  | (91) | (84) | (101)   | (95)  | (91)  |
| 性 別      | 雌    |       |       |       |      |      |         |       |       |
|          | 100  |       |       | 200   |      |      | 250-500 |       |       |
| 投与量(ppm) |      |       |       |       |      |      |         |       |       |
| 検査時期(週)  | -1   | 6     | 12    | -1    | 6    | 12   | -1      | 6     | 12    |
| 比重       |      |       |       | ↑ 102 |      |      |         | ↑ 102 | ↑ 102 |
| pH       | (92) | (80)  | (77)  | (88)  | (81) | (80) | (98)    | (84)  | ↓ 77  |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の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

200ppm 投与群雌及び 250-500ppm 投与群雌雄で 6 週及びまたは 12 週時にケトン体が増加し比重が有意に上昇した。この変化は検体投与によるものであると考えられた。

250-500ppm 投与群雌の 12 週時に pH の低下がみられたが、平均 pH は全ての群で変化しており、対照群と投与群の間に大きな差はみられないことから、検体投与によるものではないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週後に行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群と比し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     |     |         |
|----------|------|------|------|---------|-------|-----|---------|
| 投与群(ppm) |      | 100  | 200  | 250-500 | 100   | 200 | 250-500 |
| 体重       |      |      |      | ↓ 68    |       |     | ↓ 56    |
| 脳        | 重量   |      |      |         |       |     |         |
|          | 対体重比 |      |      | ↑ 146   |       |     | ↑ 166   |
| 精巣       | 重量   | (96) | (98) | (64)    |       |     |         |
|          | 対体重比 | (94) | (97) | (90)    |       |     |         |
| 精巣上体     | 重量   |      |      | ↓ 52    |       |     |         |
|          | 対体重比 |      |      | ↓ 76    |       |     |         |
| 腎臓       | 重量   |      |      |         |       |     | ↓ 71    |
|          | 対体重比 |      |      |         |       |     | ↑ 128   |
| 肝臓       | 重量   |      |      |         |       |     | ↓ 64    |
|          | 対体重比 |      |      | ↑ 121   |       |     |         |
| 甲状腺      | 重量   |      |      |         |       |     | ↓ 61    |
|          | 対体重比 |      |      |         |       |     |         |
| 卵巣       | 重量   |      |      |         | ↑ 163 |     |         |
|          | 対体重比 |      |      |         |       |     | ↑ 186   |

Dunnnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

( )内は統計学的有意差なし

250-500ppm 投与群雄の精巣上体の重量及び対体重比重量は対照群に比べて有意に減少し、検体投与による影響と考えられた。

その他に検体投与による臓器重量の変動はみられなかった。250-500ppm 投与群雌の腎臓、肝臓、甲状腺の絶対重量は低かったが、対体重比では影響はなく（腎臓重量は有意に高く）、関連した病理所見が認められなかった。また 250-500ppm 投与群雌雄の脳、雄の肝臓、雌の腎臓の対体重比が高かったが、体重が減少したことによる影響と考えられた。100ppm 投与群における卵巣重量が増加したが、用量相関性がなく、検体投与との関係は明らかでなかった。

[申請者注] 統計学的有意差はないものの、250-500ppm 投与群雄の精巣上体の絶対重量が対照群と比べ減少したが、これはこの群における顕著な体重減少に起因する精巣の発達の遅延によるものと考えられる。

肉眼的病理学的検査；切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

切迫屠殺動物（動物番号 1343）の主な肉眼的病理所見を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

| 性 別      |         | 雄 |     |     |         | 雌 |     |     |         |
|----------|---------|---|-----|-----|---------|---|-----|-----|---------|
| 投与群(ppm) |         | 0 | 100 | 200 | 250-500 | 0 | 100 | 200 | 250-500 |
| 臓器       | 検査動物数   | 0 | 0   | 0   | 0       | 0 | 0   | 0   | 1       |
| 胃        | 暗赤色内容物  | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
| 盲腸       | 暗赤色内容物  | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
|          | 粘膜赤色化   | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
| 回腸       | 暗赤色内容物  | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
| 肺        | 白色泡状内容物 | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
|          | 斑点      | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |
| 脾臓       | 蒼白化     | — | —   | —   | —       | — | —   | —   | 1       |

切迫屠殺した 250-500ppm 投与群の雌（動物番号 1343）では、消化管に暗赤色の内容物及び赤色化した粘膜、脾臓の蒼白化、肺に斑点及び白色泡状の内容物等が認められた。消化管で確認された暗赤色内容物は明らかに血液であったことから、本動物で認められた赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下と関連した。また尿素窒素の上昇も消化管からの血液の吸収に起因する可能性があると考えられた。脾臓の蒼白化の理由も上記の状態に起因する可能性があるものの、病理組織学的検査の項目で後述するとおり脾臓または他のいずれの臓器においても病理組織学的検査で投与に関連した所見はみられなかった。

試験終了時まで生存した動物の主な肉眼的病理所見を下表に示す。

| 性 別      |       | 雄 |     |     |         | 雌 |     |     |         |
|----------|-------|---|-----|-----|---------|---|-----|-----|---------|
| 投与群(ppm) |       | 0 | 100 | 200 | 250-500 | 0 | 100 | 200 | 250-500 |
| 臓器       | 検査動物数 | 4 | 4   | 4   | 4       | 4 | 4   | 4   | 3       |
| 精巣       | 小型化   | 0 | 0   | 0   | 1       | — | —   | —   | —       |

250-500ppm 投与群の雄 1 匹の精巣の小型化がみられたが、これは性成熟期に体重増加が抑制された際にみられる現象である。その他の所見は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。

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

副腎、大動脈、骨（骨軟骨接合部、骨髄を含む）、骨髄塗沫標本、脳（前脳、中脳、後脳）、眼球（視神経を含む）、大腿骨、胆嚢、食道、胃（噴門、胃底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、心臓、腎臓、肝臓、全病巣部、肺（気管支を含む）、リンパ節（腸間膜及び咽頭上部）、卵巣（卵管を含む）、膵臓、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、骨格筋（内側広筋）、皮膚（乳腺を含む）、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、脾臓、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（膈を含む）

切迫屠殺した 250-500ppm 投与群の雌（動物番号 1343）では、検体投与に関連する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。

[申請者注] 本動物では、病理組織学的検査において明確な検体投与による所見が観察されなかったものの、瀕死の状態となった原因は検体投与に起因し、直接的な原因としては肉眼的病理検査で確認された消化管内における出血によると考察される。

試験終了時まで生存した動物の主な病理組織学的所見を下表に示す。

| 性別       |       | 雄   |     |     |         | 雌 |     |     |         |
|----------|-------|-----|-----|-----|---------|---|-----|-----|---------|
| 投与群(ppm) |       | 0   | 100 | 200 | 250-500 | 0 | 100 | 200 | 250-500 |
| 臓器       | 検査動物数 | 4   | 4   | 4   | 4       | 4 | 4   | 4   | 3       |
| 精巣       | 無精子症  | 軽度  | 0   | 0   | 0       | 1 | —   | —   | —       |
|          |       | 中等度 | 0   | 0   | 0       | 1 | —   | —   | —       |

250-500ppm 投与群の雄 2 匹の精巣において無精子症が観察されたが、この群における顕著な体重減少に起因する精巣の発達の遅延によるものと考えられる。

その他の所見は生物学的に意義のあるものではなく、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

以上の結果より、250-500ppm 投与群の雌雄では死亡（雌）、一般状態の悪化、体重増加及び摂餌量の減少、赤血球に関する値の減少、血液生化学的及び尿検査値の変化、精巣の発達抑制がみられた。200ppm 投与群の雌では体重増加、摂餌量の減少、雄で赤血球数やヘモグロビン濃度の赤血球に関する値が減少した。100ppm 投与群の雌では体重増加量と摂餌量が僅かに減少したことから、雄に対する最大無作用量は 100ppm (3mg/kg/日) と判断され、雌に対する最大無作用量は求められなかった。

[申請者注]

本報告書では雌に対する最大無作用量 (NOEL) は得られなかったが、100ppm 投与群雌でみられた影響は体重増加量と摂餌量の僅かな減少のみであった。体重増加量の違いは、対照群の 1 匹が対照群の他の動物や 100ppm 群の動物よりも体重増加量が大きかったことによることが大きい。また個体別摂餌量は、対照群及び 100ppm 群の動物でそれぞれ重なり合っている。以上のことに加え、その他に 100ppm 群雌には機能的及び病理組織学的影響がみられなかったことから、雌に対する最大無毒性量 (NOAEL) は 100ppm (3mg/kg/日) であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

④ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

< 試験成績提出除外 >

シモキサニルの28日間反復投与遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)-⑬

具体的理由：

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要があるため。



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。

## 7. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験  
(資料-11)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: CrI:CD®BR ラット、

発がん性群: 1 群雌雄各 72 匹、

衛星群: 1 群雌雄各 10 匹 (投与 12 ヶ月時に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。)

投与期間: 発がん性群: 23 ヶ月 (1991 年 7 月 22 日~1993 年 7 月 1 日)

衛星群: 12 ヶ月 (1991 年 7 月 22 日~1992 年 6 月 20 日)

投与方法: 検体を 0, 50, 100, 700 及び 2000ppm の濃度で飼料に混入し 23 ヶ月にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

700 及び 2000ppm 群雄で検体投与に関連した過剰反応及び/または攻撃性の発現頻度の増加が認められた。雌では検体投与に起因した影響は認められなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
|----------|---|----|----|-----|-----|------|
| 死亡率 (%)  | 雄 | 74 | 71 | 76  | 55  | 66   |
|          | 雌 | 79 | 66 | 66  | 73  | 60   |

Cochran Armitage 検定: 有意差なし

雌雄とも生存率が低下したため、24 ヶ月時の計画屠殺を待たずに屠殺し試験を終了した。死亡率については用量に相関した影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

体重変化； 投与開始 15 週後までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

各投与群における平均体重及び試験期間中の体重増加量を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 50 |    |    | 100 |     |      | 700 |     |     | 2000 |     |     |
|----------|---|----|----|----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| 検査時期(月)  |   | 3  | 12 | 23 | 3   | 12  | 23   | 3   | 12  | 23  | 3    | 12  | 23  |
| 体重       | 雄 |    |    |    |     | ↓94 |      | ↓93 | ↓88 | ↓85 | ↓87  | ↓81 | ↓76 |
|          | 雌 |    |    |    |     |     | ↑120 |     |     |     | ↓92  | ↓84 |     |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

| 投与量(ppm) |   | 50 | 100 | 700 | 2000 |
|----------|---|----|-----|-----|------|
| 体重増加量    | 雄 |    |     | ↓78 | ↓64  |
|          | 雌 |    |     |     | ↓74  |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

700ppm 群雄及び 2000ppm 群雌雄で検体投与に起因した体重及び体重増加量の減少が認められた。

100ppm 群の雄でみられた体重の減少は試験 147~414 日の間における一時的な変動であり、減少率も 3.9~5.8%の範囲内であり、かつその他のパラメータにおける変動とは関連がなかったため、検体投与による影響ではないと判断された。

摂餌量及び食餌効率； 投与開始 15 週後までは週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

700ppm 群雄及び 2000ppm 群雌雄で検体投与に起因した摂餌量の減少及び食餌効率の低下が認められた。

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)           |   | 50   | 100  | 700  | 2000 |
|--------------------|---|------|------|------|------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 雄 | 1.98 | 4.08 | 30.3 | 90.1 |
|                    | 雌 | 2.71 | 5.36 | 38.4 | 126  |

血液学的検査； 投与開始後 3、6、12、18 及び 23 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球型別百分率（好中球、好中球杆状核、リンパ球、異型リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血小板数、ヘモグロビン濃度（Hb）、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）

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。

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。

| 投与量(ppm) |        | 50   |      |    |      |    | 100  |   |    |      |    |
|----------|--------|------|------|----|------|----|------|---|----|------|----|
| 検査時期(月)  |        | 3    | 6    | 12 | 18   | 23 | 3    | 6 | 12 | 18   | 23 |
| 雄        | 赤血球数   |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | MCV    |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | MCH    |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | MCHC   |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | 好中球    |      | ↓ 63 |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | 単球     |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
| 雌        | Hb     |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | MCV    |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | MCHC   |      |      |    | ↓ 97 |    |      |   |    | ↓ 94 |    |
|          | 血小板数   |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | 好中球    | ↓ 65 |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | リンパ球   |      |      |    |      |    |      |   |    |      |    |
|          | 異型リンパ球 | ↓ 37 |      |    |      |    | ↓ 11 |   |    |      |    |

| 投与量(ppm) |        | 700 |      |       |      |    | 2000  |       |       |    |    |
|----------|--------|-----|------|-------|------|----|-------|-------|-------|----|----|
| 検査時期(月)  |        | 3   | 6    | 12    | 18   | 23 | 3     | 6     | 12    | 18 | 23 |
| 雄        | 赤血球数   |     |      |       |      |    | ↓ 92  |       |       |    |    |
|          | MCV    |     |      |       |      |    | ↑ 106 | ↑ 106 |       |    |    |
|          | MCH    |     |      |       |      |    | ↑ 105 |       |       |    |    |
|          | MCHC   |     | ↓ 97 |       |      |    |       |       |       |    |    |
|          | 好中球    |     |      |       |      |    |       | ↓ 55  |       |    |    |
|          | 単球     |     |      |       |      |    | ↓ 37  |       |       |    |    |
| 雌        | Hb     |     |      |       |      |    |       |       | ↓ 90  |    |    |
|          | MCV    |     |      |       |      |    | ↑ 104 |       |       |    |    |
|          | MCHC   |     |      |       | ↓ 97 |    |       |       |       |    |    |
|          | 血小板数   |     |      |       |      |    |       |       | ↑ 119 |    |    |
|          | 好中球    |     |      |       |      |    |       |       |       |    |    |
|          | リンパ球   |     |      | ↑ 135 |      |    |       |       |       |    |    |
|          | 異型リンパ球 |     |      |       |      |    |       |       |       |    |    |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05、Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の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。

雄では試験 3 ヶ月時に 2000ppm 群で赤血球数の有意な減少や MCV の有意な増加等が認められた。また雌では 3 ヶ月時に 2000ppm 群で MCV の有意な増加や、12 ヶ月時にヘモグロビン濃度の有意な減少等が認められた。しかし、これらを含めた統計学的に有意差のある変化には、用量または時間相関性がなく、及び/または変動が軽微であることから、毒性学的意義はないと判断された。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期及び動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

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)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチンキナーゼ (CK)、ビリルビン (BILRN)、コレステロール (CHOL)、総タンパク (TPROT)、アルブミン、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、リン酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、グロブリン

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。

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。

| 投与量(ppm) |       | 50   |       |    |       |    | 100  |       |       |    |      |
|----------|-------|------|-------|----|-------|----|------|-------|-------|----|------|
| 検査時期(月)  |       | 3    | 6     | 12 | 18    | 23 | 3    | 6     | 12    | 18 | 23   |
| 雄        | AST   |      | ↑ 124 |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | BILRN |      |       |    |       |    | ↓ 56 |       |       |    |      |
|          | CHOL  | ↓ 81 |       |    |       |    | ↓ 72 | ↓ 70  |       |    |      |
|          | TPROT |      |       |    |       |    | ↓ 94 |       |       |    |      |
|          | グロブリン |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | クレアチン |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | リン酸   |      |       |    |       |    | ↓ 91 |       |       |    |      |
|          | カルシウム |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | ナトリウム |      |       |    |       |    |      |       | ↑ 102 |    |      |
|          | カリウム  | ↓ 92 |       |    |       |    | ↓ 93 |       |       |    |      |
| 雌        | 塩素    |      |       |    | ↑ 103 |    |      | ↑ 104 |       |    |      |
|          | ALP   |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | CK    |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | CHOL  |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | TPROT |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | アルブミン |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | グロブリン |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | 尿素窒素  |      |       |    |       |    |      |       |       |    | ↓ 43 |
|          | クレアチン |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
|          | カルシウム |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
| ナトリウム    |       |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |
| 塩素       |       |      |       |    |       |    |      |       |       |    |      |

| 投与量(ppm) |       | 700  |       |      |       |       | 2000  |       |      |       |       |
|----------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| 検査時期(月)  |       | 3    | 6     | 12   | 18    | 23    | 3     | 6     | 12   | 18    | 23    |
| 雄        | AST   |      |       |      | ↓ 48  |       | ↑ 104 |       |      | ↓ 41  |       |
|          | BILRN | ↓ 69 |       | ↓ 71 |       |       | ↓ 56  |       | ↓ 71 |       |       |
|          | CHOL  | ↓ 64 | ↓ 66  |      |       |       | ↓ 74  | ↓ 70  |      |       |       |
|          | TPROT | ↓ 94 |       |      |       |       | ↓ 91  |       |      |       |       |
|          | グロブリン |      |       |      |       |       | ↓ 86  |       |      |       |       |
|          | クレアチン | ↓ 88 |       |      | ↓ 77  |       | ↓ 88  |       | ↓ 60 |       |       |
|          | リン酸   | ↓ 90 |       |      |       | ↑ 108 | ↓ 92  |       |      |       | ↑ 111 |
|          | カルシウム | ↓ 94 |       |      |       |       | ↓ 92  |       |      |       |       |
|          | ナトリウム | ↓ 99 |       |      |       | ↓ 99  | ↓ 99  |       |      |       |       |
|          | カリウム  | ↓ 93 |       |      |       |       | ↓ 90  |       |      |       |       |
| 雌        | 塩素    |      | ↑ 103 |      |       |       |       | ↑ 103 |      |       | ↓ 97  |
|          | ALP   |      |       |      |       |       |       |       |      | ↑ 211 |       |
|          | CK    |      |       |      |       |       |       | ↓ 38  |      |       |       |
|          | CHOL  |      |       |      |       |       |       |       |      | ↓ 62  |       |
|          | TPROT |      | ↓ 93  |      | ↓ 88  |       |       |       |      | ↓ 88  |       |
|          | アルブミン |      |       |      |       |       |       |       |      | ↓ 81  |       |
|          | グロブリン |      | ↓ 88  |      | ↓ 74  |       |       |       |      |       | ↑ 128 |
|          | 尿素窒素  |      |       |      |       | ↓ 50  |       |       |      |       |       |
|          | クレアチン |      |       |      |       |       | ↓ 88  |       |      |       |       |
|          | カルシウム |      |       |      | ↑ 106 |       |       |       |      |       |       |
| ナトリウム    |       |      |       |      |       |       |       |       | ↓ 92 |       |       |
| 塩素       |       |      |       |      |       |       |       |       | ↓ 94 |       |       |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05、Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

投与期間中、血液生化学的パラメータに統計学的に有意な変動が散見されたが、それらの変化には用量または時間相関性がなく、及び/または変動が軽微である

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

ことから、毒性学的意義はないと判断された。

尿検査； 投与開始後 3、6、9、12、18 及び 23 ヶ月時に血液学的及び血液生化学的検査に供した同一動物について、以下の項目を検査した。

尿量、重量オスモル濃度(OSMOL)、ウロビリノーゲン(UROBL)、pH、ヘモグロビンまたは潜血、糖、タンパク、ビリルビン、ケトン、色、透明度、沈渣

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。

| 投与量(ppm) |       | 50 |   |    |       |    | 100 |   |    |       |    |
|----------|-------|----|---|----|-------|----|-----|---|----|-------|----|
| 検査時期(月)  |       | 3  | 6 | 12 | 18    | 23 | 3   | 6 | 12 | 18    | 23 |
| 雄        | 尿量    |    |   |    |       |    |     |   |    | ↓ 33  |    |
|          | OSMOL |    |   |    |       |    |     |   |    |       |    |
|          | UROBL |    |   |    |       |    |     |   |    | ↑ 333 |    |
| 雌        | OSMOL |    |   |    | ↑ 132 |    |     |   |    |       |    |
|          | UROBL |    |   |    |       |    |     |   |    |       |    |

| 投与量(ppm) |       | 700 |   |    |       |    | 2000 |   |    |       |    |
|----------|-------|-----|---|----|-------|----|------|---|----|-------|----|
| 検査時期(月)  |       | 3   | 6 | 12 | 18    | 23 | 3    | 6 | 12 | 18    | 23 |
| 雄        | 尿量    |     |   |    | ↓ 49  |    |      |   |    |       |    |
|          | OSMOL |     |   |    | ↑ 192 |    |      |   |    |       |    |
|          | UROBL |     |   |    |       |    |      |   |    |       |    |
| 雌        | OSMOL |     |   |    |       |    |      |   |    |       |    |
|          | UROBL |     |   |    |       |    |      |   |    | ↑ 300 |    |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05、Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ :p<0.05

表中の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。

各投与群雌雄で尿量、重量オスモル濃度、ウロビリノーゲンに統計学的有意な変化が散見されたが、用量相関性は認められず、検体投与には関連しないと考えられた。

眼科的検査；投与開始前、投与開始約 12 及び 23 ヶ月後にすべての生存動物を対象に検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与開始後 12 ヶ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣

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。

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。

| 性 別      |      | 雄  |    |     |    |     |    |      |      |
|----------|------|----|----|-----|----|-----|----|------|------|
| 投与量(ppm) |      | 50 |    | 100 |    | 700 |    | 2000 |      |
| 検査時期(月)  |      | 12 | 23 | 12  | 23 | 12  | 23 | 12   | 23   |
| 体 重      |      |    |    |     |    |     |    | ↓86  | ↓78  |
| 肝臓       | 対体重比 |    |    |     |    |     |    |      | ↑129 |
| 腎臓       | 対体重比 |    |    |     |    |     |    | ↑114 | ↑148 |
| 心臓       | 対体重比 |    |    |     |    |     |    |      | ↑132 |
| 副腎       | 重量   |    |    | ↓82 |    |     |    | ↓84  |      |
| 精巣       | 対体重比 |    |    |     |    |     |    |      | ↑131 |
| 脳        | 対体重比 |    |    |     |    |     |    |      | ↑127 |

| 性 別      |      | 雌  |    |     |     |     |    |      |      |
|----------|------|----|----|-----|-----|-----|----|------|------|
| 投与量(ppm) |      | 50 |    | 100 |     | 700 |    | 2000 |      |
| 検査時期(月)  |      | 12 | 23 | 12  | 23  | 12  | 23 | 12   | 23   |
| 体 重      |      |    |    |     |     |     |    | ↓80  | ↓84  |
| 肝臓       | 対体重比 |    |    |     |     |     |    | ↑120 | ↑114 |
| 心臓       | 対体重比 |    |    |     | ↓80 |     |    | ↑115 |      |
| 脾臓       | 重量   |    |    |     |     |     |    |      | ↑125 |
|          | 対体重比 |    |    |     |     |     |    | ↑151 | ↑142 |
|          | 対脳重比 |    |    |     |     |     |    |      | ↑132 |
| 脳        | 重量   |    |    |     |     |     |    |      | ↓95  |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05、Dunn の多重比較検定 ↑ ↓ :p<0.05

2000ppm 投与群の雌で、脾臓の絶対及び相対（対体重及び対脳重量）重量が増加した。脾重量の増加は、この群において病理組織学的検査で認められた僅かな髄外造血を反映していると考えられる。

その他に観察された肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣及び脳の絶対または相対重量の変動は、対応する病理組織学的所見がなく、用量相関性がないか、あるいは体重の減少によるものであることから検体投与による影響ではないと判断された。

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

雄では、中間屠殺及び最終屠殺時に検体に関連した肉眼的病変は認められなかった。

雌では、中間屠殺時の 2000ppm 群で、腸間膜リンパ節の肥大が認められ、病理組織学的にはリンパ濾胞萎縮が観察された。最終屠殺時には、700 及び/または 2000ppm 群の腸、腸間膜血管及び肺に肉眼的病変が認められた。腸間膜リンパ節の肥大/嚢胞/拡張及び変色は、組織学的にはリンパ節濾胞萎縮及び腸間膜血管の多発性動脈炎と関連した。小腸及び大腸の肥厚は、組織学的には腸壁の慢性活動性炎症に関連した。肺の変色は組織学的には組織球症及び肉芽腫性炎症を含む病理変化に関連していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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

0、2000ppm 投与群の全動物、途中死亡、切迫屠殺動物；

皮膚、骨髄（胸骨及び大腿骨）、リンパ節（腸間膜及び顎下）、脾臓、胸腺、大動脈、心臓、気管、肺、鼻、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、陰、脳、脊髄、末梢神経（坐骨）、骨格筋（大腿）、大腿骨（膝関節を含む）、胸骨、眼、眼窩外涙腺、ハーダー腺、肉眼的病変部

50、100、700ppm 投与群の計画殺動物；

肝臓、腎臓、肺、肉眼的病変部

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

中間屠殺時における検体投与に関連する病変として、次の所見が観察された。

- 眼：700ppm 群雄及び 2000ppm 群雌雄における網膜萎縮。
- 精巣・精巣上体：700 及び 2000ppm 群雄の精巣における長円形精子細胞変性。2000ppm 投与群雄の精巣上体における多核精細胞の出現頻度の増加。

以下の病変は中間屠殺時にはいずれの投与群にも統計学的有意差は認められなかったが、試験終了時の検査において頻度及びまたは程度が増大していたため、毒性学的に意義のある所見と判断された。

- 肺：組織球症
- 腸間膜リンパ節：リンパ濾胞萎縮
- 小腸：慢性活動性炎症
- 骨髄：造血亢進

なお、2000ppm 投与群の雄において小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化がみられたが、試験終了時の病理組織学的検査では同所見に統計学的有意差は認められなかったことから、これらは生体異物投与に対する肝の早期の代謝変化を反映している（Greaves, P., 1992）可能性がある。

[申請者注] 100 及び 700ppm 投与群の雄において小葉中心性脂肪化が 3/10 例ずつ認められたが、肝臓の脂肪化は小葉中心性だけでなくその他の異なるパターン（び漫性、限局性、葉間切痕部、門脈域）でも認められており、それらを合計すると投与用量との相関性はなかった。また小葉中心性脂肪化は上記のとおり、生体異物の暴露に対する一時的な代謝反応を表していると考えられることから、本変化は毒性影響ではないと判断された。

[申請者注] 2000ppm 群雌において脾臓の髓外造血の亢進が認められ、中間屠殺時における雌の脾臓重量増加と関連すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験終了時における検体投与に関連する病変として、次の所見が観察された。

- 眼：700 及び 2000ppm 群雌雄における網膜萎縮。
- 肺：2000ppm 群雌雄における肉芽腫性炎症、同群雌における組織球症、肺胞管腔／中隔炎症、胸膜線維化／炎症、肺胞壁の扁平上皮化生、Ⅱ型細胞過形成、多発性動脈炎（700ppm 群雌においても統計学的に有意）。  
なお、肺で認められた組織球症及び肉芽腫性炎症の特性を明らかにするため、電子顕微鏡検査を行ったところ、肺胞管腔内にミエリン構造が確認されたことから、これらの所見はリン脂質症によることが明らかとなった。
- 脾臓・腸・腸間膜リンパ節：2000ppm 群雌における炎症、多発性動脈炎及び濾胞萎縮（腸間膜リンパ節）。
- 精巣：700 及び 2000ppm 群雄における長円形精細胞変性ならびにその二次的変化である多核精細胞。
- 坐骨神経：700 及び 2000ppm 群雌における軸索／ミエリン変性。  
（なお本所見は加齢性変化として一般的にみられる変化であるため、加齢性変化が悪化したものと考えられる。本試験ではこの病変に関連する末梢神経障害を示唆する臨床症状は認められず、本剤の 90 日間反復経口投与毒性試験においては、神経毒性もしくは神経病理学変化はみられなかった。）
- [申請者注] 脾臓：2000ppm 群雌における髄外造血亢進。対照群と比較し統計学的有意差はなかったが、脾臓重量の増加と関連すると考えられた。

上記の病変について、メカニズムを考察する。

- 網膜萎縮

試験終了時の病理組織学的所見で認められた網膜萎縮の発生例数及び程度を以下に示す。

| 臓器 | 性別             |    | 雄  |    |     |     |      | 雌   |    |     |     |      |
|----|----------------|----|----|----|-----|-----|------|-----|----|-----|-----|------|
|    | 投与量 (ppm)      |    | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0   | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 網膜 | 検査動物数          | 程度 | 45 | 46 | 46  | 46  | 54   | 55  | 54 | 48  | 52  | 55   |
|    | 萎縮（視細胞層及び外顆粒層） |    | 合計 | 10 | 18  | 19  | 35*  | 52* | 33 | 34  | 28  | 47*  |
|    |                | P  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0   | 0  | 0   | 0   | 0    |
|    |                | 1  | 3  | 11 | 9   | 6   | 2    | 19  | 8  | 7   | 4   | 0    |
|    |                | 2  | 3  | 3  | 2   | 9   | 3    | 2   | 11 | 4   | 13  | 4    |
|    |                | 3  | 2  | 4  | 7   | 4   | 5    | 9   | 10 | 11  | 12  | 4    |
|    |                | 4  | 2  | 0  | 1   | 16  | 42   | 3   | 5  | 6   | 18  | 46   |

Fisher の直接確立法：：  $p < 0.05$

P：病変あり、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：重度

2000 及び 700ppm 投与群の雌雄で網膜萎縮の発生数が統計学的有意に増加した。網膜萎縮は自然発生性病変であり、本試験においても対照群を含む全ての群で認められた。本試験でみられた萎縮は両側性及び片側性のどちらもあり、程度



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。

は限局性の病巣から視細胞及び外顆粒層の完全な喪失まで幅広いものであった。本病変はアルビノラットにおける加齢性及び光誘発性の視細胞萎縮の典型であったが、形態学的には遺伝性あるいは化学物質誘発性の萎縮との鑑別はできない (Lai Y. L., 1978)。しかしながら、病変の程度は 700 及び 2000ppm 投与群において用量依存性を伴って悪化したことから、本試験で認められた網膜萎縮は加齢性病変が検体投与により直接的あるいは間接的に増悪されたと考えられた。

なお、本検体を投与したマウス発がん性試験 (資料 12) 及びイヌの 1 年間反復経口投与毒性試験 (資料 13) においては網膜萎縮が認められなかったことから、本検体は特異的な網膜毒性を有するとは考えられない。

▪ 多発性動脈炎

試験終了時の病理組織学的所見で認められた多発性動脈炎の発生例数を以下に示す。

| 臓器  | 性別                   |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|-----|----------------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|     | 投与量 (ppm)            |    | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| その他 | 検査動物数                | 程度 | 41 | 36 | 37  | 32  | 42   | 14 | 11 | 12  | 11  | 31   |
|     | 多発性動脈炎<br>(ひとつ以上の臓器) | 合計 | 8  | 2  | 4   | 4   | 17*  | 3  | 3  | 3   | 2   | 21*  |

\* : Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$

2000ppm 投与群雌雄において、ひとつ以上の臓器に多発性動脈炎を有した動物の発生数の統計学的有意な増加が認められた。影響を受けた血管は拡張し、好中球の浸潤を伴う中膜の類線維素壊死が認められ、より慢性的な病変では内皮細胞増生、血栓、線維化及び炎症性細胞浸潤が認められた。多発性動脈炎の発生原因は解明されていない。免疫複合体及び血圧の上昇の関与している可能性が報告されているものの (Pathology of the Fisher Rat, 1990)、本試験の原因は不明である。

[申請者注] 検体を用いたラット及びマウスの免疫毒性試験 (資料 T-1、T-2) の結果、いずれの投与量においても免疫毒性は認められなかった。また、生体機能影響試験 (資料 24) において、ウサギを用いた循環器系に対する影響試験を実施したところ 10mg/kg の静脈内注射において血圧の低下が認められた (上記の文献では血圧の上昇の関与が報告されている)。従って、本剤における多発性動脈炎の発生原因は不明であった。

一方、次の所見は検体投与には関連しないと判断された。

- 膵臓：限局性腺房細胞好塩基性化の発現頻度には、用量相関性が見られなかったことから、検体投与には関連しないと考えられた。
- 肝臓・膀胱・胃・皮膚：炎症の頻度が増加したが、頻度は比較的低いことから検体との決定的な関連性はないと判断された。膀胱の移行上皮過形成

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。

は炎症による二次的変化である。肝臓における小肉芽腫の発現頻度に用量相関性はみられなかった。

- 骨髄：造血亢進は検体に関連した炎症の二次的変化であると考えられた。
- 眼窩外涙腺：炎症は眼窩静脈叢からの採血に起因する。
- 下顎リンパ節：形質細胞増多症の増加は眼窩外涙腺の炎症の二次的変化である。

#### [腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。中間屠殺及び最終屠殺時に腫瘍を有する動物または特定の腫瘍の合計発現頻度に有意な増加はみられず、検体投与による影響はなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する慢性毒性・発がん性試験の影響として、雌については 700ppm 群で多発性動脈炎及び炎症、網膜萎縮、坐骨神経変性の発現頻度の増加、雄については 700ppm 群で平均体重、平均体重増加量、摂餌量、食餌効率の低下、長円形精子細胞変性及び網膜萎縮の発現頻度の増加が認められた。従って、最大無作用量は雌雄とも 100ppm (雄 4.08 mg/kg/日、雌 5.36 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表1. [非腫瘍性病変] (中間屠殺)

| 検査時期 | 臓器      | 性別                |    | 雄 |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------|---------|-------------------|----|---|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|      |         | 投与量 (ppm)         | 所見 | 0 | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺 | 肝臓      | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10 | 10 | 10  | 10  | 10   |
|      |         | 小葉中心性肝細胞肥大        |    | 0 | 0  | 0   | 1   | 3*   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      |         | 小葉中心性肝細胞脂肪化       |    | 0 | 0  | 3   | 3   | 4*   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      |         | び慢性肝細胞脂肪化         |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|      |         | 限局性肝細胞脂肪化         |    | 0 | 1  | 1   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      |         | 葉間切痕部肝細胞脂肪化       |    | 4 | 0  | 4   | 1   | 2    | 3  | 5  | 2   | 2   | 4    |
|      |         | 門脈域肝細胞脂肪化         |    | 0 | 0  | 1   | 0   | 0    | 1  | 1  | 1   | 3   | 2    |
|      |         | 多発性動脈炎/血管内血栓      |    | 0 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|      | 胃       | 検査動物数             |    | 9 | 0  | 0   | 0   | 10   | 10 | 0  | 0   | 0   | 10   |
|      |         | 多発性動脈炎            |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | 十二指腸    | 検査動物数             |    | 9 | 0  | 0   | 0   | 10   | 10 | 0  | 0   | 0   | 10   |
|      |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張      |    | 0 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|      | 盲腸      | 検査動物数             |    | 9 | 0  | 0   | 0   | 10   | 10 | 0  | 0   | 0   | 10   |
|      |         | 多発性動脈炎            |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | 肺       | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10 | 10 | 10  | 10  | 10   |
|      |         | 組織球症              |    | 3 | 2  | 2   | 0   | 2    | 1  | 1  | 2   | 0   | 4    |
|      | 腸間膜リンパ節 | 検査動物数             |    | 9 | 0  | 0   | 0   | 10   | 10 | 0  | 0   | 1   | 10   |
|      |         | 濾胞萎縮              |    | 0 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    |
|      | 精巣      | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   |    |    |     |     |      |
|      |         | 長円形精子細胞変性         |    | 1 | 0  | 0   | 4*  | 5*   |    |    |     |     |      |
|      | 精巣上体    | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   |    |    |     |     |      |
|      |         | 多核精細胞             |    | 0 | 0  | 0   | 0   | 3*   |    |    |     |     |      |
|      |         | 多発性動脈炎            |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    |    |    |     |     |      |
|      | 網膜      | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10 | 10 | 10  | 10  | 10   |
|      |         | 萎縮 (視細胞層及び外顆粒層)   |    | 1 | 1  | 1   | 4*  | 9*   | 3  | 3  | 5   | 3   | 9*   |
|      | 骨髄      | 検査動物数             |    | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   | 10 | 10 | 10  | 10  | 10   |
|      |         | 造血亢進 (混合細胞型)      |    | 0 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    |
|      | 脾臓      | 検査動物数             |    | 9 | 4  | 2   | 1   | 10   | 10 | 1  | 0   | 1   | 10   |
|      |         | 髓外造血              |    | 0 | 2  | 0   | 1   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 3    |
|      |         | 多発性動脈炎            |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | その他     | 検査動物数             |    | 4 | 0  | 2   | 0   | 2    | 0  | 1  | 0   | 0   | 2    |
|      |         | 多発性動脈炎 (1種類以上の臓器) |    | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |

\*: 全用量群で病理組織学的検査が行われている場合、Cochran-Armitage の傾向検定:  $p < 0.05$

全用量群で病理組織学的検査が行われていない場合、Fisher の直接確立法:  $p < 0.05$

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. 〔非腫瘍性病変〕 (中間屠殺を除く全動物)

| 検査時期       | 臓器      | 性別            |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|---------|---------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |         | 投与量 (ppm)     | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | 肝臓      | 検査動物数         |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   | 62 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |         | 門脈炎症          |    | 4  | 0  | 1   | 2   | 4    | 0  | 0  | 1   | 0   | 4*   |
|            |         | 炎症/壊死/線維化/出血  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 9  | 3  | 7   | 14* | 15*  |
|            |         | 小肉芽腫          |    | 14 | 10 | 15  | 15  | 22*  | 21 | 21 | 18  | 27  | 28   |
|            |         | 小葉中心性肝細胞脂肪化   |    | 6  | 4  | 5   | 9   | 9    | 4  | 1  | 4   | 0   | 0    |
|            |         | び慢性肝細胞脂肪化     |    | 3  | 3  | 3   | 1   | 1    | 1  | 1  | 7   | 5   | 1    |
|            |         | 限局性肝細胞脂肪化     |    | 4  | 4  | 4   | 3   | 0    | 6  | 1  | 3   | 4   | 4    |
|            |         | 葉間切痕部肝細胞脂肪化   |    | 13 | 11 | 12  | 11  | 11   | 13 | 21 | 22  | 16  | 13   |
|            |         | 門脈域肝細胞脂肪化     |    | 8  | 9  | 11  | 5   | 2    | 17 | 19 | 23  | 22  | 18   |
|            | 脾臓      | 検査動物数         |    | 62 | 51 | 50  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |         | 限局性腺房細胞好塩基性変化 |    | 2  | 1  | 2   | 0   | 4    | 3  | 4  | 6   | 13* | 7*   |
|            |         | 炎症/線維化/色素沈着   |    | 10 | 10 | 12  | 8   | 10   | 12 | 7  | 9   | 16  | 25*  |
|            |         | 多発性動脈炎        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 2  | 0  | 2   | 0   | 11*  |
|            |         | 漿膜炎           |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 8*   |
|            | 胃       | 検査動物数         |    | 62 | 49 | 49  | 32  | 62   | 62 | 42 | 42  | 47  | 62   |
|            |         | 漿膜/大網炎症       |    | 6  | 5  | 9   | 6   | 4    | 7  | 3  | 2   | 3   | 15*  |
|            | 十二指腸    | 検査動物数         |    | 59 | 43 | 45  | 32  | 60   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 15*  |
|            | 空腸      | 検査動物数         |    | 54 | 39 | 41  | 29  | 57   | 60 | 60 | 61  | 61  | 62   |
|            |         | 多発性動脈炎        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 1  | 1  | 0   | 0   | 4*   |
|            |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 1   | 12*  |
|            | 回腸      | 検査動物数         |    | 47 | 34 | 39  | 26  | 55   | 56 | 62 | 61  | 60  | 61   |
|            |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 8*   |
|            |         | 多発性動脈炎        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2*   |
|            | 腸間膜リンパ節 | 検査動物数         |    | 61 | 46 | 47  | 32  | 62   | 59 | 61 | 61  | 59  | 61   |
|            |         | 濾胞萎縮          |    | 3  | 0  | 0   | 0   | 8    | 0  | 1  | 2   | 3   | 33*  |
|            | 盲腸      | 検査動物数         |    | 62 | 48 | 48  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |         | 多発性動脈炎        |    | 2  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 1   | 0   | 9*   |
|            |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 20*  |
|            | 結腸      | 検査動物数         |    | 58 | 48 | 48  | 33  | 62   | 61 | 61 | 62  | 60  | 62   |
|            |         | 多発性動脈炎        |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 7*   |
|            |         | 慢性活動性炎症/陰窩拡張  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 9*   |
| 直腸         | 検査動物数   |               | 62 | 47 | 47 | 33  | 61  | 62   | 61 | 62 | 62  | 62  |      |
|            | 慢性活動性炎症 |               | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 5*  |      |

\* : 全用量群で病理組織学的検査が行われている場合、Cochran-Armitage の傾向検定:  $p < 0.05$

全用量群で病理組織学的検査が行われていない場合、Fisher の直接確立法:  $p < 0.05$

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. [非腫瘍性病変] (中間屠殺を除く全動物) (続き)

| 検査時期       | 臓器     | 性別                |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|--------|-------------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |        | 投与量 (ppm)         | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | 肺      | 検査動物数             |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 61   | 62 | 62 | 62  | 62  | 62   |
|            |        | 出血                |    | 0  | 1  | 2   | 0   | 6*   | 3  | 15 | 19  | 18  | 10   |
|            |        | 組織球症              |    | 14 | 16 | 19  | 15  | 19   | 15 | 20 | 27  | 24  | 39*  |
|            |        | 肺血管腔/中隔炎症         |    | 4  | 3  | 3   | 6   | 7    | 7  | 5  | 7   | 4   | 16*  |
|            |        | 肉芽腫性炎症            |    | 6  | 3  | 3   | 4   | 11*  | 1  | 6  | 9   | 6   | 15*  |
|            |        | 胸膜線維化/炎症          |    | 4  | 3  | 1   | 1   | 3    | 0  | 0  | 0   | 1   | 5*   |
|            |        | 扁平上皮化生 (肺胞壁)      |    | 0  | 0  | 1   | 0   | 1    | 0  | 0  | 3   | 0   | 4*   |
|            |        | II型細胞過形成          |    | 0  | 1  | 2   | 2   | 1    | 0  | 2  | 3   | 3   | 9*   |
|            |        | 多発性動脈炎            |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2*   |
|            | 膀胱     | 検査動物数             |    | 63 | 47 | 48  | 32  | 61   | 58 | 60 | 62  | 62  | 62   |
|            |        | 炎症                |    | 7  | 3  | 5   | 4   | 6    | 1  | 0  | 0   | 1   | 7*   |
|            |        | 移行上皮過形成           |    | 4  | 2  | 2   | 1   | 5    | 0  | 0  | 0   | 0   | 5*   |
|            | 骨髄     | 検査動物数             |    | 63 | 49 | 48  | 31  | 61   | 60 | 39 | 41  | 44  | 62   |
|            |        | 造血亢進 (混合細胞型)      |    | 25 | 24 | 22  | 18  | 33   | 30 | 20 | 24  | 28  | 47*  |
|            | 脾臓     | 検査動物数             |    | 62 | 51 | 50  | 35  | 62   | 61 | 42 | 41  | 46  | 62   |
|            |        | 髄外造血亢進            |    | 31 | 28 | 18  | 15  | 20   | 32 | 20 | 29  | 27  | 40   |
|            | 下顎リンパ節 | 検査動物数             |    | 60 | 49 | 47  | 32  | 61   | 60 | 41 | 41  | 43  | 62   |
|            |        | 形質細胞増多症/洞拡張       |    | 14 | 10 | 12  | 13  | 29*  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |        | 形質細胞増多症/リンパ過形成    |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 23 | 24 | 18  | 21  | 32   |
|            | 精巣     | 検査動物数             |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   |    |    |     |     |      |
|            |        | 長円形精細胞変性          |    | 7  | 5  | 4   | 17* | 29*  |    |    |     |     |      |
|            |        | 多核精細胞             |    | 1  | 5  | 1   | 3   | 8*   |    |    |     |     |      |
|            | 坐骨神経   | 検査動物数             |    | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 61   |
|            |        | 軸索/ミエリン変性         |    | 17 | 7  | 10  | 10  | 20   | 10 | 9  | 14  | 22* | 28*  |
|            | 網膜     | 検査動物数             |    | 45 | 46 | 46  | 46  | 54   | 55 | 54 | 48  | 52  | 55   |
|            |        | 萎縮 (視細胞層及び外顆粒層)   |    | 10 | 18 | 19  | 35* | 52*  | 33 | 34 | 28  | 47* | 54*  |
|            | 皮膚     | 検査動物数             |    | 63 | 51 | 51  | 40  | 62   | 62 | 41 | 40  | 48  | 62   |
|            |        | 炎症/過角化/過形成        |    | 2  | 4  | 1   | 2   | 4    | 0  | 0  | 2   | 3   | 5*   |
|            | 眼窩外涙腺  | 検査動物数             |    | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 62 | 41 | 41  | 45  | 62   |
|            |        | 炎症                |    | 21 | 11 | 16  | 13  | 38*  | 7  | 2  | 1   | 4   | 8    |
|            | その他    | 検査動物数             |    | 41 | 36 | 37  | 32  | 42   | 14 | 11 | 12  | 11  | 31   |
|            |        | 多発性動脈炎 (1種類以上の臓器) |    | 8  | 2  | 4   | 4   | 17*  | 3  | 3  | 3   | 2   | 21*  |

\*: 全用量群で病理組織学的検査が行われている場合、Cochran-Armitageの傾向検定:  $p < 0.05$   
 全用量群で病理組織学的検査が行われていない場合、Fisherの直接確立法:  $p < 0.05$

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] (中間屠殺)

| 検査時期 | 臓器                | 性別        | 雄 |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------|-------------------|-----------|---|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|      |                   | 投与量 (ppm) | 0 | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺 | 脾臓                | 検査動物数     | 9 | 4  | 2   | 1   | 10   | 10 | 1  | 0   | 1   | 10   |
|      |                   | 間質性肉腫(M)  | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | 下垂体               | 検査動物数     | 9 | 1  | 0   | 1   | 10   | 10 | 0  | 6   | 2   | 10   |
|      |                   | 前葉腺腫(B)   | 3 | 1  | 0   | 1   | 2    | 3  | 0  | 4   | 2   | 1    |
|      | 精巣                | 検査動物数     | 9 | 10 | 10  | 10  | 10   | -  | -  | -   | -   | -    |
|      |                   | 間細胞腫(B)   | 0 | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | 乳腺                | 検査動物数     |   |    |     |     |      | 10 | 1  | 3   | 1   | 10   |
|      |                   | 線維腺腫(B)   |   |    |     |     |      | 0  | 0  | 2   | 0   | 0    |
|      |                   | 腺癌(M)     |   |    |     |     |      | 0  | 0  | 1   | 1   | 2    |
|      | 皮膚                | 検査動物数     | 9 | 0  | 0   | 0   | 10   | 10 | 0  | 0   | 0   | 10   |
|      |                   | 棘細胞腫(B)   | 0 | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|      | 原発性腫瘍を有する動物数 (合計) |           | 3 | 1  | 1   | 1   | 3    | 3  | 0  | 5   | 2   | 2    |
|      | 良性腫瘍を有する動物数 (合計)  |           | 3 | 1  | 1   | 1   | 3    | 3  | 0  | 4   | 2   | 0    |
|      | 悪性腫瘍を有する動物数 (合計)  |           | 1 | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 1   | 2    |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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2. [腫瘍性病変] (中間屠殺を除く全動物)

| 検査時期       | 臓器       | 性別           |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|----------|--------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |          | 投与量 (ppm)    | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | 肝臓       | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   | 62 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |          | 肝細胞腺腫(B)     |    | 2  | 1  | 1   | 3   | 1    | 0  | 2  | 1   | 3   | 1    |
|            |          | 肝細胞癌(M)      |    | 2  | 0  | 2   | 2   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |          | 胆管腫(B)       |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|            | 膵臓       | 検査動物数        |    | 62 | 51 | 50  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |          | 腺房細胞腺腫(B)    |    | 1  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | 島細胞腺腫(B)     |    | 4  | 3  | 2   | 3   | 2    | 1  | 1  | 2   | 1   | 0    |
|            |          | 腺房細胞腺癌(M)    |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | 島細胞癌(M)      |    | 1  | 1  | 0   | 0   | 1    | 0  | 1  | 0   | 3   | 0    |
|            | 食道       | 検査動物数        |    | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 62 | 41 | 41  | 45  | 62   |
|            |          | 線維腫(B)       |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            | 十二指腸     | 検査動物数        |    | 59 | 43 | 45  | 32  | 60   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |          | 平滑筋腫(B)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|            | 盲腸       | 検査動物数        |    | 62 | 48 | 48  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |          | 平滑筋腫(B)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|            | 肺        | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 61   | 62 | 62 | 62  | 62  | 62   |
|            |          | 細気管支・肺胞腺腫(B) |    | 1  | 1  | 0   | 0   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            | 腎臓       | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   | 62 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|            |          | 尿細管腺腫(B)     |    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            | 膀胱       | 検査動物数        |    | 63 | 47 | 48  | 32  | 61   | 58 | 60 | 62  | 62  | 62   |
|            |          | 移行上皮乳頭腫(B)   |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 1   | 0   | 0    |
|            | 骨髓       | 検査動物数        |    | 63 | 49 | 48  | 31  | 61   | 60 | 39 | 41  | 44  | 62   |
|            |          | 顆粒球性白血病(M)   |    | 2  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | 幹細胞性白血病(M)   |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|            | 脾臓       | 検査動物数        |    | 62 | 51 | 50  | 35  | 62   | 61 | 42 | 41  | 46  | 62   |
|            |          | 血管肉腫(M)      |    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | リンパ性白血病(M)   |    | 0  | 1  | 3   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | 間質性肉腫(M)     |    | 0  | 1  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |          | 組織球性肉腫(M)    |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|            | 胸腺       | 検査動物数        |    | 52 | 37 | 36  | 25  | 55   | 55 | 32 | 26  | 37  | 55   |
| リンパ肉腫(M)   |          |              | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |
| 腸間膜リンパ節    | 検査動物数    |              | 61 | 46 | 47 | 32  | 62  | 59   | 61 | 61 | 59  | 61  |      |
|            | 血管肉腫(M)  |              | 1  | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   |      |
|            | リンパ肉腫(M) |              | 1  | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |
| 下垂体        | 検査動物数    |              | 62 | 56 | 55 | 35  | 61  | 61   | 56 | 55 | 54  | 62  |      |
|            | 前葉腺腫(B)  |              | 26 | 30 | 28 | 19  | 19  | 46   | 45 | 40 | 43  | 39  |      |
|            | 前葉腺癌(M)  |              | 2  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 1  | 1  | 0   | 0   |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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2. 「腫瘍性病変」 (中間屠殺を除く全動物)

| 検査時期       | 臓器        | 性別              |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|-----------|-----------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |           | 投与量 (ppm)       | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | 副腎        | 検査動物数           |    | 63 | 52 | 49  | 34  | 62   | 61 | 46 | 46  | 46  | 62   |
|            |           | 皮質腺腫(B)         |    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 1  | 1   | 0   | 2    |
|            |           | 褐色細胞腫 (両側性) (B) |    | 3  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 1    |
|            |           | 褐色細胞腫 (片側性) (B) |    | 3  | 2  | 0   | 1   | 4    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |           | 皮質癌(M)          |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 1  | 1  | 1   | 1   | 0    |
|            | 甲状腺       | 検査動物数           |    | 62 | 49 | 49  | 33  | 61   | 59 | 39 | 40  | 44  | 62   |
|            |           | C細胞腺腫(B)        |    | 5  | 1  | 1   | 0   | 1    | 1  | 3  | 2   | 2   | 5    |
|            |           | 濾胞細胞腺腫(B)       |    | 1  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|            |           | C細胞癌(M)         |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |           | 濾胞細胞癌(M)        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|            | 上皮小体      | 検査動物数           |    | 56 | 42 | 45  | 30  | 51   | 50 | 34 | 27  | 37  | 51   |
|            |           | 腺腫(B)           |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            | 精巣        | 検査動物数           |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   |    |    |     |     |      |
|            |           | 間細胞腫(B)         |    | 1  | 1  | 1   | 4   | 1    |    |    |     |     |      |
|            |           | 悪性中皮腫(M)        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |    |    |     |     |      |
|            | 卵巢        | 検査動物数           |    |    |    |     |     |      | 60 | 43 | 46  | 47  | 61   |
|            |           | 性索/間質腫瘍(M)      |    |    |    |     |     |      | 1  | 0  | 2   | 2   | 2    |
|            | 子宮        | 検査動物数           |    |    |    |     |     |      | 59 | 44 | 46  | 48  | 62   |
|            |           | 子宮内膜間質ポリープ(B)   |    |    |    |     |     |      | 4  | 1  | 3   | 1   | 3    |
|            |           | 線維平滑筋腫(B)       |    |    |    |     |     |      | 1  | 3  | 1   | 3   | 0    |
|            | 膣         | 検査動物数           |    |    |    |     |     |      | 59 | 42 | 41  | 45  | 62   |
|            |           | 線維平滑筋腫(B)       |    |    |    |     |     |      | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            | 乳腺        | 検査動物数           |    |    |    |     |     |      | 60 | 55 | 59  | 57  | 62   |
|            |           | 腺腫(B)           |    |    |    |     |     |      | 6  | 0  | 5   | 6   | 2    |
|            |           | 線維腺腫(B)         |    |    |    |     |     |      | 19 | 18 | 23  | 20  | 23   |
|            |           | 線維腺腫 (多病巣性) (B) |    |    |    |     |     |      | 12 | 13 | 9   | 17  | 20   |
|            |           | 線維腫(B)          |    |    |    |     |     |      | 2  | 4  | 3   | 0   | 1    |
|            |           | 腺癌(M)           |    |    |    |     |     |      | 12 | 8  | 10  | 11  | 11   |
| 未分化癌(M)    |           |                 | 0  |    |    |     |     |      | 0  | 0  | 1   | 0   |      |
| 線維肉腫(M)    |           |                 | 0  |    |    |     |     |      | 0  | 1  | 1   | 0   |      |
| 脳          | 検査動物数     |                 | 63 | 53 | 55 | 37  | 62  | 62   | 50 | 48 | 49  | 62  |      |
|            | 星状膠細胞腫(M) |                 | 1  | 1  | 1  | 1   | 1   | 0    | 1  | 2  | 0   | 0   |      |
|            | 脳室上衣腫(M)  |                 | 0  | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |
|            | 骨肉腫(M)    |                 | 0  | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |
|            | 顆粒細胞腫(B)  |                 | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 1   |      |
| 脊髄         | 検査動物数     |                 | 63 | 50 | 47 | 32  | 60  | 61   | 40 | 41 | 44  | 62  |      |
|            | 星状膠細胞腫(M) |                 | 1  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)



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 2. [腫瘍性病変] (中間屠殺を除く全動物) (続き)

| 検査時期       | 臓器 | 性別           | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|----|--------------|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |    | 投与量 (ppm)    | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | 皮膚 | 検査動物数        | 63 | 51 | 51  | 40  | 62   | 62 | 41 | 40  | 48  | 62   |
|            |    | 腺腫(乳腺)(B)    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 基底細胞腫(B)     | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 線維腺腫(乳腺)(B)  | 1  | 1  | 3   | 2   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 線維腫(B)       | 3  | 3  | 5   | 2   | 4    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |    | 血管腫(B)       | 0  | 0  | 1   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 棘細胞腫(B)      | 1  | 3  | 2   | 2   | 4    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 脂肪腫(B)       | 1  | 0  | 1   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|            |    | 神経稜腫瘍(B)(耳介) | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 神経線維腫(B)     | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |    | 脂腺腺腫(B)      | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 扁平上皮性乳頭腫(B)  | 0  | 1  | 1   | 1   | 2    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |    | 基底扁平上皮癌(M)   | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 線維肉腫(M)      | 2  | 1  | 2   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |    | 組織球形肉腫(M)    | 0  | 0  | 0   | 2   | 1    | 2  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |    | 扁平上皮癌(M)     | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | ジンバル腺癌(M)    | 0  | 1  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |    | 良性毛嚢上皮腫(B)   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |    | 良性毛包上皮腫(B)   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|            |    | 基底細胞癌(M)     | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |    | 皮下リンパ肉腫(M)   | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
| 未分化癌(M)    | 0  | 0            | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   |     |      |
| 骨格筋        | 筋  | 検査動物数        | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 62 | 41 | 41  | 45  | 62   |
|            |    | 線維肉腫(M)      | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |    | 横紋筋肉腫(M)     | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性(原発性) X=悪性(転移/多中心性)

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2. [腫瘍性病変] (中間屠殺を除く全動物) (続き)

| 検査時期       | 臓器  | 性別                    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------|-----|-----------------------|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|            |     | 投与量 (ppm)             | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物 | その他 | 検査動物数                 | 41 | 36 | 37  | 32  | 42   | 14 | 11 | 12  | 11  | 31   |
|            |     | 線維腫(B) (腹部)           | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 未分化癌(M) (乳腺)          | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 線維肉腫(M) (腸間膜)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 線維肉腫(M) (鼻)           | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 血管肉腫(M)<br>(原発部位不明)   | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 組織球性肉腫(M)<br>(原発部位不明) | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | リンパ肉腫(M)<br>(原発部位不明)  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 1   | 1    |
|            |     | 骨肉腫(M)                | 0  | 0  | 1   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 扁平上皮癌(M) (鼻腔)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    |
|            |     | 扁平上皮癌(M) (口腔)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|            |     | 腺癌(M) (原発部位不明)        | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|            |     | 癌(M) (原発部位不明)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|            |     | 悪性中皮腫(M) (腹部)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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 2. [腫瘍性病変] (中間屠殺を除く全動物) (続き)

| 検査時期             | 臓器        | 性別                  | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------------|-----------|---------------------|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|                  |           | 投与量 (ppm)           | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 中間屠殺を除く全動物       | 転移 / 多中心性 | 未分化癌(X) (乳腺)        | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 癌 (X) (原発部位不明)      | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|                  |           | 腺癌(X) (乳腺)          | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|                  |           | 腺癌(X) (原発部位不明)      | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|                  |           | 副腎皮質癌(X)            | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 組織球肉腫(X) (皮膚)       | 1  | 0  | 0   | 2   | 0    | 2  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|                  |           | 組織球肉腫(X) (脾臓)       | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|                  |           | 組織球肉腫(X) (原発部位不明)   | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 顆粒球性白血病 (X)         | 2  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | リンパ球性白血病 (X)        | 0  | 1  | 3   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | リンパ肉腫(X) (原発部位不明)   | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|                  |           | 中皮腫(X) (腹部)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|                  |           | 中皮腫(X) (精巣)         | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 線維肉腫(X) (皮膚、その他の部位) | 1  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 骨肉腫(X) (膝関節)        | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |           | 原発性腫瘍を有する動物数 (合計)   |    | 48 | 40  | 44  | 34   | 39 | 58 | 57  | 58  | 56   |
| 良性腫瘍を有する動物数 (合計) |           | 39                  | 36 | 38 | 33  | 34  | 53   | 55 | 54 | 55  | 56  |      |
| 悪性腫瘍を有する動物数 (合計) |           | 15                  | 9  | 11 | 8   | 13  | 20   | 13 | 20 | 18  | 21  |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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2. [腫瘍性病変] (全動物)

| 検査時期    | 臓器            | 性別           |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|---------|---------------|--------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|         |               | 投与量 (ppm)    | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 全動物     | 肝臓            | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   | 62 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|         |               | 肝細胞腺腫(B)     |    | 2  | 1  | 1   | 3   | 1    | 0  | 2  | 1   | 3   | 1    |
|         |               | 肝細胞癌(M)      |    | 2  | 0  | 2   | 2   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|         |               | 胆管腫(B)       |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|         | 膵臓            | 検査動物数        |    | 62 | 51 | 50  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|         |               | 腺房細胞腺腫(B)    |    | 1  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         |               | 島細胞腺腫(B)     |    | 4  | 3  | 2   | 3   | 2    | 1  | 1  | 2   | 1   | 0    |
|         |               | 腺房細胞腺癌(M)    |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 食道            | 検査動物数        |    | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 62 | 41 | 41  | 45  | 62   |
|         |               | 線維腫(B)       |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 十二指腸          | 検査動物数        |    | 59 | 43 | 45  | 32  | 60   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|         |               | 平滑筋腫(B)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|         | 盲腸            | 検査動物数        |    | 62 | 48 | 48  | 32  | 62   | 61 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|         |               | 平滑筋腫(B)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|         | 肺             | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 61   | 62 | 62 | 62  | 62  | 62   |
|         |               | 細気管支・肺胞腺腫(B) |    | 1  | 1  | 0   | 0   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 腎臓            | 検査動物数        |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   | 62 | 62 | 62  | 61  | 62   |
|         |               | 尿細管腺腫(B)     |    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 膀胱            | 検査動物数        |    | 63 | 47 | 48  | 32  | 61   | 58 | 60 | 62  | 62  | 62   |
|         |               | 移行上皮乳頭腫(B)   |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 1   | 0   | 0    |
|         | 骨髄            | 検査動物数        |    | 63 | 49 | 48  | 31  | 61   | 60 | 39 | 41  | 44  | 62   |
|         |               | 顆粒球性白血病(M)   |    | 2  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         |               | 幹細胞性白血病(M)   |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|         | 脾臓            | 検査動物数        |    | 62 | 51 | 50  | 35  | 62   | 61 | 42 | 41  | 46  | 62   |
|         |               | 血管肉腫(M)      |    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         |               | リンパ性白血病(M)   |    | 0  | 1  | 3   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         |               | 間質性肉腫(M)     |    | 1  | 1  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 胸腺            | 検査動物数        |    | 52 | 37 | 36  | 25  | 55   | 55 | 32 | 26  | 37  | 55   |
|         |               | リンパ肉腫(M)     |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|         | 腸間膜リンパ節       | 検査動物数        |    | 61 | 46 | 47  | 32  | 62   | 59 | 61 | 61  | 59  | 61   |
|         |               | リンパ肉腫(M)     |    | 1  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|         | 下垂体           | 検査動物数        |    | 62 | 56 | 55  | 35  | 61   | 61 | 56 | 55  | 54  | 62   |
| 前葉腺腫(B) |               |              | 29 | 31 | 28 | 20  | 21  | 49   | 45 | 44 | 45  | 40  |      |
| 前葉腺癌(M) |               |              | 2  | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 1  | 1  | 0   | 0   |      |
| 副腎      | 検査動物数         |              | 63 | 52 | 49 | 34  | 62  | 61   | 46 | 46 | 46  | 62  |      |
|         | 皮質腺腫(B)       |              | 0  | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 1  | 0   | 2   |      |
|         | 褐色細胞腫(両側性)(B) |              | 3  | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 1   |      |
|         | 褐色細胞腫(片側性)(B) |              | 3  | 2  | 0  | 1   | 4   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |
|         | 皮質癌(M)        |              | 0  | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    | 1  | 1  | 1   | 0   |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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 2. 「腫瘍性病変」 (全動物) (続き)

| 検査時期 | 臓器          | 性別            |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |   |
|------|-------------|---------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|---|
|      |             | 投与量 (ppm)     | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |   |
| 全動物  | 甲状腺         | 検査動物数         |    | 62 | 49 | 49  | 33  | 61   | 59 | 39 | 40  | 44  | 62   |   |
|      |             | C細胞腺腫(B)      |    | 5  | 1  | 1   | 0   | 1    | 1  | 3  | 2   | 2   | 5    |   |
|      |             | ろ胞細胞腺腫(B)     |    | 1  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 1 |
|      |             | C細胞癌(M)       |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0 |
|      |             | ろ胞細胞癌(M)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0 |
|      | 上皮小体        | 検査動物数         |    | 56 | 42 | 45  | 30  | 51   | 50 | 34 | 27  | 37  | 51   |   |
|      |             | 腺腫(B)         |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0 |
|      | 精巣          | 検査動物数         |    | 63 | 62 | 62  | 56  | 62   |    |    |     |     |      |   |
|      |             | 間細胞腫(B)       |    | 1  | 1  | 2   | 4   | 1    |    |    |     |     |      |   |
|      |             | 悪性中皮腫(M)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |    |    |     |     |      |   |
|      | 卵巣          | 検査動物数         |    |    |    |     |     |      | 60 | 43 | 46  | 47  | 61   |   |
|      |             | 性索/間質腫瘍(M)    |    |    |    |     |     |      | 1  | 0  | 2   | 2   | 2    |   |
|      | 子宮          | 検査動物数         |    |    |    |     |     |      | 59 | 44 | 46  | 48  | 62   |   |
|      |             | 子宮内膜間質ポリープ(B) |    |    |    |     |     |      | 4  | 1  | 3   | 1   | 3    |   |
|      |             | 線維平滑筋腫(B)     |    |    |    |     |     |      | 1  | 3  | 1   | 3   | 0    |   |
|      | 膣           | 検査動物数         |    |    |    |     |     |      | 59 | 42 | 41  | 45  | 62   |   |
|      |             | 線維平滑筋腫(B)     |    |    |    |     |     |      | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |   |
|      | 乳腺          | 検査動物数         |    |    |    |     |     |      | 60 | 55 | 59  | 57  | 62   |   |
|      |             | 腺腫(B)         |    |    |    |     |     |      | 6  | 0  | 5   | 6   | 2    |   |
|      |             | 線維腺腫(B)       |    |    |    |     |     |      | 19 | 18 | 25  | 20  | 23   |   |
|      |             | 線維腺腫(多病巣性)(B) |    |    |    |     |     |      | 12 | 13 | 9   | 17  | 20   |   |
|      |             | 線維腫(B)        |    |    |    |     |     |      | 2  | 4  | 3   | 0   | 1    |   |
|      |             | 腺癌(M)         |    |    |    |     |     |      | 12 | 8  | 11  | 12  | 13   |   |
|      |             | 未分化癌(M)       |    |    |    |     |     |      | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |   |
|      |             | 線維肉腫(M)       |    |    |    |     |     |      | 0  | 0  | 1   | 1   | 0    |   |
|      | 脳           | 検査動物数         |    | 63 | 53 | 55  | 37  | 62   | 62 | 50 | 48  | 49  | 62   |   |
|      |             | 星状膠細胞腫(M)     |    | 1  | 1  | 1   | 1   | 1    | 0  | 1  | 2   | 0   | 0    |   |
|      |             | 脳室上衣腫(M)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |   |
|      |             | 骨肉腫(M)        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |   |
|      |             | 顆粒細胞腫(B)      |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |   |
|      | 脊髄          | 検査動物数         |    | 63 | 50 | 47  | 32  | 60   | 61 | 40 | 41  | 44  | 62   |   |
|      |             | 星状膠細胞腫(M)     |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |   |
| 皮膚   | 検査動物数       |               | 63 | 51 | 51 | 40  | 62  | 62   | 41 | 40 | 48  | 62  |      |   |
|      | 腺腫(B)(乳腺)   |               | 1  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |   |
|      | 基底細胞腫(B)    |               | 1  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |   |
|      | 線維腺腫(B)(乳腺) |               | 1  | 1  | 3  | 2   | 2   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |   |
|      | 線維腫(B)      |               | 3  | 3  | 5  | 2   | 4   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   |      |   |
|      | 血管腫(B)      |               | 0  | 0  | 1  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |   |
|      | 棘細胞腫(B)     |               | 1  | 3  | 2  | 2   | 5   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   |      |   |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 : p<0.05 及び Fisher の直接確立法 : p<0.05

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性(原発性) X=悪性(転移/多中心性)

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2. [腫瘍性病変] (全動物) (続き)

| 検査時期          | 臓器         | 性別                    |    | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|---------------|------------|-----------------------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|               |            | 投与量 (ppm)             | 所見 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 全動物           | 皮膚<br>(続き) | 脂肪腫(B)                |    | 1  | 0  | 1   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|               |            | 神経稜腫瘍(B) (耳介)         |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 神経線維腫(B)              |    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|               |            | 脂腺腺腫(B)               |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 扁平上皮性乳頭腫 (B)          |    | 0  | 1  | 1   | 1   | 2    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|               |            | 基底扁平上皮癌(M)            |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 線維肉腫(M)               |    | 2  | 1  | 2   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|               |            | 組織球性肉腫(M)             |    | 0  | 0  | 0   | 2   | 1    | 2  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|               |            | 扁平上皮癌(M)              |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | ジンバル腺癌(M)             |    | 0  | 1  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|               |            | 良性毛嚢上皮腫(B)            |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|               |            | 良性毛包上皮腫(B)            |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 1  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 基底細胞癌(M)              |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|               |            | 皮下リンパ肉腫(M)            |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|               | 未分化癌(M)    |                       | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   |      |
|               | 骨格筋        | 検査動物数                 |    | 63 | 50 | 48  | 32  | 62   | 62 | 41 | 41  | 45  | 62   |
|               |            | 線維肉腫(M)               |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|               |            | 横紋筋肉腫(M)              |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|               | その他        | 検査動物数                 |    | 41 | 36 | 37  | 32  | 42   | 14 | 11 | 12  | 11  | 31   |
|               |            | 線維腫 (B) (腹部)          |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 未分化癌(M) (乳腺)          |    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 線維肉腫(M) (腸間膜)         |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 線維肉腫(M) (鼻)           |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 血管肉腫(M)<br>(原発部位不明)   |    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 組織球性肉腫(M)<br>(原発部位不明) |    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | リンパ肉腫(M)<br>(原発部位不明)  |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 1   | 1    |
|               |            | 骨肉腫(M)                |    | 0  | 0  | 1   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 扁平上皮癌(M) (鼻腔)         |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    | 0  | 0  | 0   | 0   | 2    |
|               |            | 扁平上皮癌(M) (口腔)         |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|               |            | 腺癌(M) (原発部位不明)        |    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
| 癌(M) (原発部位不明) |            |                       | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 1   | 0   |      |
| 悪性中皮腫(M) (腹部) |            | 0                     | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   |     |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B = 良性 ; M = 悪性 (原発性) X = 悪性 (転移/多中心性)

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2. [腫瘍性病変] (全動物) (続き)

| 検査時期             | 臓器              | 性別                      | 雄  |    |     |     |      | 雌  |    |     |     |      |
|------------------|-----------------|-------------------------|----|----|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|
|                  |                 | 投与量 (ppm)               | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 | 0  | 50 | 100 | 700 | 2000 |
| 全動物              | 転移/<br>多中<br>心性 | 未分化癌(X) (乳腺)            | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 癌(X) (原発部位不明)           | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|                  |                 | 腺癌(X) (乳腺)              | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|                  |                 | 腺癌(X) (原発部位不明)          | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    |
|                  |                 | 副腎皮質癌(X)                | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 組織球肉腫(X) (皮膚)           | 1  | 0  | 0   | 2   | 0    | 2  | 0  | 0   | 1   | 0    |
|                  |                 | 組織球肉腫(X) (脾臓)           | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|                  |                 | 組織球肉腫(X)<br>(原発部位不明)    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 顆粒球性白血病 (X)             | 2  | 1  | 0   | 0   | 0    | 1  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | リンパ球性白血病 (X)            | 0  | 1  | 3   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | リンパ肉腫(X)<br>(原発部位不明)    | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 1   | 1    |
|                  |                 | 中皮腫(X) (腹部)             | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 1   | 0   | 0    |
|                  |                 | 中皮腫(X) (精巣)             | 0  | 0  | 0   | 0   | 1    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 線維肉腫 (X)<br>(皮膚、その他の部位) | 1  | 0  | 1   | 0   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 骨肉腫(X) (膝関節)            | 0  | 0  | 0   | 1   | 0    | 0  | 0  | 0   | 0   | 0    |
|                  |                 | 原発性腫瘍を有する動物数 (合計)       |    |    | 51  | 41  | 45   | 35 | 42 | 61  | 57  | 63   |
| 良性腫瘍を有する動物数 (合計) |                 |                         | 42 | 37 | 39  | 34  | 37   | 56 | 55 | 58  | 57  | 56   |
| 悪性腫瘍を有する動物数 (合計) |                 |                         | 16 | 9  | 11  | 8   | 13   | 20 | 13 | 21  | 19  | 23   |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$  及び Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

注 : 腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料-12)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Crl:CD-1@BR 系マウス、試験開始時 56 日齢  
発がん性群；1 群雌雄各 90 匹、  
衛星群；1 群雌雄各 5 匹（生化学測定）、対照群及び 3000ppm 群雌雄各 10 匹  
（細胞増殖）

投与期間： 発がん性群；18 ヶ月（1992 年 3 月 30 日～1993 年 10 月 14 日）  
衛星群；1 ヶ月（1992 年 3 月 30 日～1992 年 4 月 30 日）

投与方法： 検体を 0, 30, 300, 1500 及び 3000ppm の濃度で飼料に混入し 18 ヶ月にわたって  
摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

雄では検体投与に起因した臨床症状の発生頻度の増加は認められなかった。  
3000ppm 投与群雌では、蒼白、衰弱、円背位等の発現頻度が有意に増加し、検  
体投与に起因したものであると考えられた。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量(ppm)   |   | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
|------------|---|----|----|-----|------|------|
| 死亡率<br>(%) | 雄 | 33 | 30 | 22  | 35   | 27   |
|            | 雌 | 31 | 24 | 22  | 26   | 43*  |

\*:Cochran-Armitage 傾向検定  $p<0.05$

3000ppm 群雌で統計学的に有意な死亡の増加が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

体重変化； 投与開始後 3 ヶ月までは週 1 回、以後 2 週に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

各投与群における平均体重及び体重増加量を下表に示す。

| 投与量(ppm) |   | 30 |    |    | 300 |    |    | 1500 |     |     | 3000 |     |     |
|----------|---|----|----|----|-----|----|----|------|-----|-----|------|-----|-----|
| 検査時期(月)  |   | 3  | 12 | 18 | 3   | 12 | 18 | 3    | 12  | 18  | 3    | 12  | 18  |
| 体 重      | 雄 |    |    |    |     |    |    | ↓96  | ↓93 | ↓93 | ↓93  | ↓89 | ↓89 |
|          | 雌 |    |    |    |     |    |    |      | ↓91 | ↓94 | ↓96  | ↓88 | ↓91 |

| 投与量(ppm) |   | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
|----------|---|----|-----|------|------|
| 体重増加量    | 雄 |    |     | ↓66  | ↓52  |
|          | 雌 |    |     | ↓85  | ↓73  |

Dunnet 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

1500 及び 3000ppm 群雌雄の体重及び体重増加量は対照群と比較し統計学的有意に減少した。

摂餌量及び食餌効率； 投与開始後 3 ヶ月までは週 1 回、以後は 2 週に 1 回、群毎の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

3000ppm 群雌では投与 2 週後に摂餌量が減少した。それ以外の群の摂餌量は対照群と同様であった。

1500 及び 3000ppm 群雌雄では試験期間中の体重増加量の減少により、食餌効率が低下した。

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)           |   | 30   | 300  | 1500 | 3000 |
|--------------------|---|------|------|------|------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 雄 | 4.19 | 42.0 | 216  | 446  |
|                    | 雌 | 5.83 | 58.1 | 298  | 582  |

眼科的検査； 投与開始前及び試験終了時に全生存動物の検査を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始後 3, 6, 12, 及び 18 ヶ月時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球百分率(好中球比、好中球杆状核、リンパ球、異型リンパ球、単球、好塩基球)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血漿タンパク濃度

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別 | 投与量(ppm) | 30      |   |     | 300  |     |      | 1500 |     |      | 3000 |     |      |
|----|----------|---------|---|-----|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|
|    |          | 検査時期(月) | 3 | 12  | 18   | 3   | 12   | 18   | 3   | 12   | 18   | 3   | 12   |
| 雄  | 赤血球数     |         |   |     |      |     |      |      |     |      |      |     | ↓78  |
|    | Hb       |         |   |     |      |     |      |      |     |      |      |     | ↓85  |
|    | Ht       |         |   |     | ↑109 |     |      |      |     |      |      |     |      |
|    | MCV      | ↑104    |   |     | ↑104 |     | ↑102 | ↑104 |     | ↑106 | ↑106 |     | ↑111 |
|    | MCH      | ↑106    |   |     |      |     |      |      |     |      | ↑106 |     |      |
|    | 血小板数     | ↓83     |   |     | ↓79  |     |      | ↓83  |     |      | ↓80  |     |      |
|    | 好中球比     | ↓43     |   |     | ↓49  |     |      |      | ↓77 |      |      |     |      |
|    | リンパ球     |         |   | ↓59 |      |     | ↓59  |      |     |      |      |     | ↓61  |
| 雌  | MCHC     |         |   |     |      |     |      |      |     |      |      |     | ↓97  |
|    | 血小板数     |         |   |     |      |     |      |      |     |      |      | ↓72 |      |
|    | 白血球数     |         |   |     |      |     |      | ↓72  |     |      | ↓65  | ↓66 |      |
|    | リンパ球     |         |   |     |      |     |      |      |     |      | ↓68  |     |      |
|    | 単球数      | ↓37     |   |     | ↓45  | ↓58 |      |      |     |      | ↓39  |     |      |

Dunnett 検定 ↑ ↓ :p<0.05    Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ :p<0.05

18ヶ月時に3000ppm群の雄で平均赤血球容積の上昇を伴った赤血球、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が認められた。これはヘマトクリット値を除き有意差が認められ、検体投与に起因したものであると考えられた。その他毒性学的に意味のある変化は認められなかった。

300, 1500 及び 3000ppm 群雌で投与後0~12ヶ月間に白血球パラメーター(白血球数及びリンパ球数)の軽度の減少が認められたが、これは体重増加量の抑制を伴うストレスの影響であると考えられた。各群雌雄で血漿タンパク濃度の有意な変化は認められなかった。

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

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣

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。

以下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  |     |      |      |
|----------|------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
| 投与群(ppm) |      | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
| 体 重      |      |    |     | ↓92  | ↓88  |    |     | ↓93  | ↓89  |
| 肝臓       | 重 量  |    |     |      |      |    |     | ↑110 | ↑113 |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     | ↑118 | ↑127 |
|          | 対脳重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
| 腎臓       | 重 量  |    |     | ↓92  | ↓87  |    |     | ↓92  | ↓86  |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
|          | 対脳重比 |    |     |      |      |    |     |      | ↓92  |
| 心臓       | 重 量  |    |     |      | ↓88  |    |     | ↓94  | ↓91  |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
|          | 対脳重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
| 精巢       | 重 量  |    |     |      | ↓80  |    |     |      |      |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
|          | 対脳重比 |    |     |      | ↓87  |    |     |      |      |
| 副腎       | 重 量  |    |     |      |      |    |     | ↓86  | ↓86  |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
|          | 対脳重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |
| 脳        | 重 量  |    |     | ↓96  | ↓92  |    |     | ↓95  | ↓93  |
|          | 対体重比 |    |     |      |      |    |     |      |      |

Dunnet 検定 ↑ ↓: p<0.05

3000ppm 群雄での精巢の絶対重量及び対脳重量比の有意な減少は肉眼的、病理組織学的所見と関連していたことから、検体投与による影響と考えられた。1500 及び 3000ppm 投与群雌で肝重量の増加が認められ、病理学的所見と関連していたが、生体異物投与に対する肝の薬理学的反応であり、有害なものではないと考えられる。それ以外の変化は食餌効率の減少に起因するものであり、検体投与による影響ではないと判断された。

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

3000ppm 群雄で精巢の小型化及び軟化の合計発現頻度が増加した。病理学的には精細管萎縮に関連した。

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

0、3000ppm 投与群の全動物、途中死亡、切迫屠殺動物；

皮膚(腹部)、骨髓(胸骨及び大腿骨)、リンパ節(腸間膜及び顎下)、胸腺、脾臓、大動脈(胸部)、心臓、鼻、気管、肺、唾液腺、食道、胃、胆嚢、肝臓、膵臓、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巢、精巢上体、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、腔、脳、脊髄、末梢神経(坐骨)、骨(胸骨及び大腿骨)、筋肉(大腿)、眼、外眼窩涙腺、ハーダー腺及び肉眼的病変部

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。

30、300、1500ppm 投与群の計画殺動物；

胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膵臓(雌のみ)、精巣、精巣上体

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体投与に関連する病変として、次の所見が観察された。

- 精巣上体；300ppm 群以上における、頭部精細管拡張及び精子嚢胞/嚢胞性拡張。1500ppm 群以上における乏精子症及び精子肉芽腫。
- 精巣；3000ppm 群における精細管萎縮。
- 肝臓；300ppm 群以上の雄及び 1500ppm 群以上の雌における、アポトーシス、色素沈着マクロファージ、肉芽腫。
- 胃・小腸；1500ppm 群以上の雄及び 300ppm 以上の雌における過形成性胃疾患及び嚢胞性腸症。
- 膵臓；3000ppm 群雌の腺房細胞壊死。

次の所見は検体投与には関連しないと考えられた。

- 肝臓；小葉中心性肥大は、生体異物投与に対する薬理学的反応であることから、毒性ではない。
- 脾臓及び胸腺萎縮頻度の増加は、死亡/切迫屠殺した動物(11匹)における重度のストレスによる。これらの動物を除外すると、対照群との間に有意差は認められない。
- 3000ppm 群雌雄における骨髓の鬱血頻度の増加はストレス及び循環不全状態を示す結果であり、検体自体の毒性影響ではない。

その他の病理組織学的所見は、いずれも病変の重度及び発現頻度に用量相関性が認められず、この系統の加齢マウスで一般的に認められる病変であるため、検体投与による影響ではないと判断された。

[腫瘍性病変]；

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

雌雄とも、腫瘍性病変の発現頻度に検体投与に関連した増加は認められなかった。

細胞増殖；投与後 1 ヶ月時に細胞増殖の増加の測定を行った。対照群及び 3000ppm 投与群各 5 匹から採取した肝臓について細胞増殖(S-期細胞)を評価した。

対照群と 3000ppm 投与群の雌雄で肝細胞標識指数(検査細胞数に対する S-期細胞数)に差は認められず、肝細胞増殖に影響はなかった。

生化学検査；投与後 1 ヶ月時に各群 5 匹を屠殺し、肝ペルオキシソーム  $\beta$ -酸化活性及びチトクローム P-450 濃度を測定した。

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。

肝臓の $\beta$ -酸化速度及びチトクローム P-450 濃度共に検体に関連した変化は認められず、肝臓における各酵素の誘導はされなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入投与試験における影響として 1500 及び 3000ppm では、雌雄ともに平均体重及び平均体重増加量の減少が認められた。また、300, 1500 及び 3000ppm 群雄で精巣上体の嚢胞性拡張や精細管拡張、300ppm 群雌及び 1500ppm 及び 3000ppm 群雌雄で嚢胞性腸症が認められたため、最大無作用量(NOEL)は、雌雄とも 30ppm(雄 4.19mg/kg/日、雌 5.83mg/kg/日)であると判断される。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. [非腫瘍性病変]

| 臓器   | 性別                    | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|------|-----------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|      | 投与量 (ppm)             | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
|      | 所見                    |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      |
|      | 検査動物数                 | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   | 80 | 80 | 80  | 81   | 88   |
| 肝臓   | アポトーシス/色素/肉芽腫 (小葉中心性) | 1  | 1  | 8*  | 32*  | 38*  | 18 | 15 | 24  | 42*  | 43*  |
|      | 肝細胞肥大 (小葉中心性/びまん性)    | 29 | 31 | 45* | 63*  | 68*  | 1  | 0  | 3   | 12*  | 20*  |
|      | 検査動物数                 | 80 | 79 | 80  | 80   | 81   | 79 | 79 | 79  | 81   | 88   |
| 胃    | 嚢胞/拡張 (腺胃)            | 47 | 50 | 60  | 58   | 52   | 67 | 64 | 66  | 65   | 52   |
|      | 過形成性胃疾患               | 10 | 8  | 18  | 13   | 15   | 11 | 11 | 23* | 30*  | 36*  |
|      | 扁平上皮化生/嚢胞 (腺胃)        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 3  | 4   | 6    | 2    |
|      | 検査動物数                 | 80 | 80 | 80  | 79   | 80   | 78 | 77 | 79  | 81   | 86   |
| 十二指腸 | 腺嚢胞/拡張 (嚢胞性腸症)        | 1  | 0  | 0   | 0    | 5    | 0  | 0  | 2*  | 3*   | 21*  |
|      | 検査動物数                 | 80 | 80 | 80  | 80   | 80   | 79 | 79 | 78  | 81   | 86   |
| 空腸   | 腺嚢胞/拡張 (嚢胞性腸症)        | 0  | 0  | 0   | 2*   | 11*  | 0  | 0  | 0   | 9*   | 25*  |
|      | 検査動物数                 | 79 | 24 | 19  | 28   | 80   | 79 | 19 | 17  | 24   | 86   |
| 盲腸   | 腺嚢胞/拡張                | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|      | 検査動物数                 | 80 | 25 | 19  | 29   | 81   | 79 | 79 | 79  | 81   | 86   |
| 膵臓   | 腺房細胞壊死                | 0  | 0  | 0   | 1    | 1    | 1  | 0  | 0   | 0    | 5    |
|      | 検査動物数                 | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   | 79 | 78 | 80  | 81   | 88   |
| 肺    | 限局性細気管支・肺泡過形成         | 4  | 4  | 5   | 4    | 4    | 8  | 2  | 1   | 3    | 2    |
|      | 限局性細気管支・肺泡巣状過形成 (多発性) | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|      | 検査動物数                 | 80 | 33 | 29  | 38   | 81   | 79 | 27 | 23  | 33   | 88   |
| 脾臓   | 萎縮 (びまん性)             | 1  | 0  | 0   | 1    | 6    | 1  | 1  | 1   | 3    | 8↑   |
|      | 検査動物数                 | 80 | 25 | 17  | 29   | 81   | 79 | 18 | 17  | 24   | 88   |
| 骨髄   | うっ血                   | 2  | 1  | 0   | 1    | 6    | 0  | 0  | 0   | 0    | 9↑   |
|      | 検査動物数                 | 79 | 23 | 19  | 28   | 77   | 78 | 24 | 22  | 24   | 84   |
| 胸腺   | 萎縮                    | 0  | 0  | 0   | 1    | 4    | 0  | 0  | 1   | 1    | 10↑  |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

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. [非腫瘍性病変] (続き)

| 臓器       | 性 別                                    | 雄  |    |     |      |      | 雌 |    |     |      |      |
|----------|--|----|----|-----|------|------|---|----|-----|------|------|
|          | 投与量 (ppm)                              | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 0 | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
|          | 所見                                     |    |    |     |      |      |   |    |     |      |      |
|          | 検査動物数                                  | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   |   |    |     |      |      |
| 精巣       | 精細管萎縮 (両側性)                            | 18 | 27 | 24  | 30   | 40*  |   |    |     |      |      |
|          | 検査動物数                                  | 80 | 80 | 80  | 79   | 81   |   |    |     |      |      |
| 精巣上<br>体 | 頭部精巣上体管拡張<br>(限局性/びまん性)                | 0  | 1  | 5*  | 8*   | 14*  |   |    |     |      |      |
|          | リンパ球集簇亢進                               | 1  | 2  | 6*  | 8*   | 10*  |   |    |     |      |      |
|          | 乏精子症 (両側性)                             | 6  | 3  | 9   | 14*  | 24*  |   |    |     |      |      |
|          | 乏精子症 (片側性)                             | 4  | 6  | 6   | 8    | 19*  |   |    |     |      |      |
|          | 頭部精巣上体管の嚢胞状拡張<br>及び精子貯留/嚢胞性拡張<br>(限局性) | 0  | 1  | 5*  | 9*   | 21*  |   |    |     |      |      |
|          | 精子肉芽腫                                  | 0  | 1  | 0   | 7*   | 10*  |   |    |     |      |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

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]

| 臓器    | 性別               | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |
|-------|------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
|       | 投与量 (ppm)<br>所見  | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 |
| 検査動物数 |                  | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   | 80 | 80 | 80  | 81   | 88   |
| 肝臓    | ひとつ以上の肝細胞腫       | 9  | 13 | 15  | 19   | 13   | 0  | 1  | 2   | 2    | 0    |
|       | B 肝細胞腺腫          | 5  | 4  | 7   | 10   | 9    | 0  | 1  | 0   | 2    | 0    |
|       | B 肝細胞腺腫 (多発性)    | 0  | 1  | 3   | 4    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|       | B 血管腫            | 1  | 3  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|       | B 血管腫 (多発性)      | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|       | M 肝細胞癌           | 4  | 9  | 4   | 7    | 5    | 0  | 0  | 2   | 0    | 0    |
|       | M 肝細胞癌 (多発性)     | 0  | 0  | 2   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|       | M 血管肉腫           | 1  | 2  | 1   | 2    | 2    | 0  | 1  | 1   | 3    | 0    |
|       | M 組織球性肉腫         | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 検査動物数 |                  | 80 | 79 | 80  | 80   | 81   | 79 | 79 | 79  | 81   | 88   |
| 胃     | B 血管腫            | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |
|       | B 扁平上皮乳頭腫        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
|       | M 基底細胞癌/扁平上皮細胞   | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 検査動物数 |                  | 80 | 80 | 80  | 79   | 80   | 78 | 77 | 79  | 81   | 86   |
| 十二指腸  | M 腺癌             | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |
| 検査動物数 |                  | 80 | 80 | 80  | 80   | 80   | 79 | 79 | 78  | 81   | 86   |
| 空腸    | M 腺癌             | 0  | 1  | 0   | 1    | 2    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    |
| 検査動物数 |                  | 79 | 24 | 19  | 28   | 80   | 79 | 19 | 17  | 24   | 86   |
| 盲腸    | M 印環細胞癌          | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |
| 検査動物数 |                  | 80 | 25 | 19  | 29   | 80   | 79 | 19 | 17  | 24   | 86   |
| 結腸    | M 腺癌 (粘液嚢胞性)     | 1  | 0  | 1   | 1    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |
| 検査動物数 |                  | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   | 79 | 78 | 80  | 81   | 88   |
| 肺     | ひとつ以上の細気管支・肺泡腫瘍  | 18 | 16 | 23  | 15   | 12   | 14 | 13 | 11  | 11   | 6    |
|       | B 細気管支・肺泡腺腫      | 13 | 10 | 7   | 3    | 4    | 4  | 4  | 4   | 3    | 3    |
|       | B 細気管支・肺泡腺腫(多発性) | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    |
|       | M 細気管支・肺泡癌       | 3  | 7  | 13  | 9    | 8    | 8  | 8  | 7   | 8    | 4    |
|       | M 細気管支・肺泡癌(多発性)  | 2  | 1  | 4   | 3    | 1    | 2  | 0  | 1   | 0    | 1    |
| M 骨肉腫 | 0                | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    |      |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性)



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2. [腫瘍性病変] (続き)

| 臓器     | 性 別       |           | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |    |    |    |    |    |
|--------|-----------|-----------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|----|----|----|----|
|        | 投与量 (ppm) | 所見        | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 80 | 80  | 80   | 81   | 80 | 80 | 81  | 81   | 88   |    |    |    |    |    |
| 腎臓     | B         | 尿管腺腫      | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 33 | 29  | 38   | 81   | 79 | 27 | 23  | 33   | 88   |    |    |    |    |    |
| 脾臓     | M         | 血管肉腫      | 0  | 0  | 2   | 0    | 0    | 0  | 1  | 2   | 2    | 1    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 顆粒球性白血病   | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | リンパ腫      | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 1    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 25 | 17  | 29   | 81   | 79 | 18 | 17  | 24   | 88   |    |    |    |    |    |
| 骨髄     | M         | 顆粒球性白血病   | 1  | 0  | 0   | 1    | 0    | 1  | 0  | 1   | 0    | 2    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 79 | 30 | 24  | 32   | 80   | 79 | 24 | 19  | 27   | 87   |    |    |    |    |    |
| 腸間膜リンパ | M         | リンパ腫      | 0  | 0  | 1   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 79 | 23 | 19  | 28   | 77   | 78 | 24 | 22  | 24   | 84   |    |    |    |    |    |
| 胸腺     | M         | リンパ腫      | 1  | 0  | 2   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 26 | 17  | 29   | 80   | 79 | 18 | 17  | 24   | 88   |    |    |    |    |    |
| 副腎皮質   | B         | 腺腫        | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 74 | 24 | 15  | 23   | 72   | 78 | 17 | 14  | 23   | 83   |    |    |    |    |    |
| 下垂体    | B         | 中間部腺腫     | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | B         | 前葉腺腫      | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 78 | 24 | 18  | 28   | 80   | 76 | 18 | 18  | 25   | 87   |    |    |    |    |    |
| 甲状腺    | B         | 濾胞細胞腺腫    | 0  | 0  | 0   | 1    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | B         | 嚢胞性濾胞細胞腺腫 | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 濾胞性癌      | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 25 | 18  | 29   | 81   | 79 | 19 | 17  | 25   | 88   |    |    |    |    |    |
| 骨格筋    | M         | 血管肉腫      | 0  | 0  | 0   | 0    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     | 80 | 80 | 80  | 79   | 81   | /  |    |     |      |      |    |    |    |    |    |
| 精巣上体   | M         | 線維肉腫      | 0  | 0  | 4   | 1    | 1    |    |    |     |      |      |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数     |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 79 | 46 | 59 | 54 | 88 |
| 卵巣     | B         | 線維腫       |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 0  | 2  | 0  | 0  | 0  |
|        | B         | 神経節神経腫    |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  |
|        | B         | 黄体腫       |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  |
|        |           | 検査動物数     |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 75 | 19 | 16 | 23 | 82 |
| 乳腺     | M         | 腺癌        |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性)

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 2. [腫瘍性病変] (続き)

| 臓器     | 性別        |                  | 雄  |    |     |      |      | 雌  |    |     |      |      |    |    |    |    |    |
|--------|-----------|------------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|----|----|----|----|
|        | 投与量 (ppm) | 所見               | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 | 0  | 30 | 300 | 1500 | 3000 |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数            | /  |    |     |      |      | 79 | 46 | 59  | 54   | 88   |    |    |    |    |    |
| 子宮     | B         | 平滑筋腫             |    |    |     |      |      | /  |    |     |      |      | 1  | 0  | 0  | 0  | 1  |
|        | B         | 子宮内膜間質ポリープ       |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 2  | 2  | 0  | 1  | 1  |
|        | B         | 平滑筋肉腫            |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 0  | 1  | 2  | 0  | 1  |
|        | M         | 間質性肉腫            |    |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 4  | 1  | 2  | 0  | 2  |
|        |           | 検査動物数            | /  |    |     |      |      |    |    |     |      |      | 79 | 17 | 17 | 25 | 88 |
| 膈      | B         | 線維腫              |    |    |     |      |      | 0  | 0  | 1   | 0    | 1    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数            | 80 | 31 | 29  | 36   | 81   | 79 | 25 | 22  | 25   | 87   |    |    |    |    |    |
| 皮膚     | M         | 線維肉腫             | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    | 1  | 1  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 血管肉腫             | 0  | 0  | 0   | 2    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | B         | 乳頭腫              | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 1  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数            | 80 | 27 | 24  | 34   | 80   | 79 | 20 | 20  | 26   | 88   |    |    |    |    |    |
| ハーダー腺  | B         | 腺腫               | 7  | 2  | 4   | 5    | 6    | 2  | 3  | 2   | 4    | 1    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数            | 79 | 25 | 18  | 29   | 80   | 79 | 18 | 17  | 24   | 88   |    |    |    |    |    |
| 眼窩外涙腺  | B         | 神経線維腫            | 0  | 0  | 0   | 1    | 1    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        |           | 検査動物数            | 39 | 20 | 26  | 18   | 35   | 22 | 15 | 12  | 18   | 19   |    |    |    |    |    |
| その他    | M         | 線維肉腫 (脚/会陰部)     | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 組織球肉腫 (腹膜)       | 1  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | リンパ腫 (リンパ組織)     | 5  | 1  | 5   | 2    | 3    | 13 | 7  | 2   | 6    | 6    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 骨肉腫 (骨)          | 0  | 3  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 線維肉腫 (腹腔)        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |    |    |    |    |    |
|        | M         | 骨肉腫 (脚/骨盤)       | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    | 1  | 0  | 0   | 0    | 1    |    |    |    |    |    |
| 転移多中心性 | X         | 顆粒球性白血病(骨髄/脾)    | 1  | 0  | 0   | 1    | 0    | 1  | 1  | 1   | 0    | 2    |    |    |    |    |    |
|        | X         | 組織球肉腫(腹膜/精巣上体)   | 1  | 0  | 1   | 0    | 0    | /  |    |     |      |      |    |    |    |    |    |
|        | X         | リンパ腫 (リンパ組織)     | 5  | 1  | 6   | 2    | 4    |    |    |     |      |      | 13 | 7  | 2  | 7  | 5  |
|        | X         | 血管肉腫 (脾)         | 0  | 0  | 1   | 0    | 0    |    |    |     |      |      | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  |
|        | X         | 細気管支・肺胞癌 (肺)     | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |     |      |      | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  |
|        | X         | 骨肉腫 (脚/骨盤)       | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |     |      |      | 1  | 0  | 0  | 0  | 1  |
|        | X         | 内膜間質肉腫 (子宮)      | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |     |      |      | 2  | 0  | 1  | 0  | 1  |
|        | X         | 基底細胞癌 (胃)        | 0  | 0  | 0   | 0    | 0    |    |    |     |      |      | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|        |           | 原発性腫瘍有する動物数 (合計) | 38 | 32 | 45  | 39   | 32   |    |    |     |      |      | 38 | 31 | 25 | 29 | 22 |
|        |           | 良性腫瘍を有する動物数 (合計) | 23 | 17 | 18  | 23   | 21   | 12 | 14 | 7   | 10   | 9    |    |    |    |    |    |
|        |           | 悪性腫瘍を有する動物数 (合計) | 19 | 20 | 35  | 24   | 20   | 29 | 21 | 21  | 22   | 18   |    |    |    |    |    |

\*Cochran-Armitage の傾向検定 :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ Fisher の直接確立法 :  $p < 0.05$

腫瘍コード : B=良性 ; M=悪性 (原発性) X=悪性 (転移/多中心性)

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。

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-13)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各5匹、開始時6ヶ月齢

投与期間： 1年間 (1992年10月14日～1993年10月14日)

投与方法： 検体を雄に0、50、100、200ppm、雌に0、25、50、100ppmの濃度で飼料に混入し、1年間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回観察した。

いずれの投与群においても、検体投与に関連した症状は認められなかった。  
投与期間中、死亡例は認められなかった。

体重変化； 投与開始1週間前から投与終了時まで、1週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

200ppm投与群の雄及び100ppm投与群の雌で体重の減少が認められたが、全ての群で対照群との間に有意差は認められなかった。200ppm投与群雄では投与後0週～10週目までの間体重増加量は低かった。100ppm投与群雌でも投与後1週目までの体重増加量は低かった。その後は対照群と同じであった。その他の投与群では検体の投与に関連した変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

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。

投与後 0~2 週時に、200ppm 投与群雄の摂餌量が有意に低下し、2~11 週時にもやや低下した。100ppm 投与群雌では 0~1 週時に有意に、1~2 週時にやや低かった。食餌効率は 200ppm 投与群雄及び 100ppm 投与群雌の 0~1 週時に対照群と比べて有意に低かったが、その他はいずれも有意差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量(ppm)           |   | 25  | 50  | 100 | 200 |
|--------------------|---|-----|-----|-----|-----|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 雄 |     | 1.8 | 3.0 | 5.7 |
|                    | 雌 | 0.7 | 1.6 | 3.1 |     |

血液学的検査；投与前 2 週時、投与後 12, 25 及び 51 週時に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。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、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、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、赤血球形態、血小板推定値、白血球百分比（好中球分葉核、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、好中球非分葉核）、プロトロンビン時間(Pro Time)、活性化部分トロンボプラスチン時間、網赤血球数

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。

| 性別       | 雄  |      |    |    |     |      |       |      |      |      |      |       |
|----------|----|------|----|----|-----|------|-------|------|------|------|------|-------|
|          | 50 |      |    |    | 100 |      |       |      | 200  |      |      |       |
| 投与群(ppm) | 50 |      |    |    | 100 |      |       |      | 200  |      |      |       |
| 検査時期(週)  | -2 | 12   | 25 | 51 | -2  | 12   | 25    | 51   | -2   | 12   | 25   | 51    |
| 白血球      |    |      |    |    |     |      | ↑ 121 |      |      |      |      |       |
| 赤血球      |    |      |    |    |     |      |       |      |      | ↓ 82 | ↓ 90 |       |
| ヘモグロビン濃度 |    |      |    |    |     |      |       |      | ↓ 89 | ↓ 81 | ↓ 89 |       |
| ヘマトクリット値 |    |      |    |    |     |      |       |      |      | ↓ 83 |      |       |
| MCV      |    |      |    |    |     |      |       |      |      |      |      | ↑ 104 |
| MCHC     |    |      |    |    |     |      |       | ↓ 97 |      |      |      | ↓ 97  |
| 網赤血球数    |    | ↓ 40 |    |    |     |      |       |      |      | ↓ 60 |      |       |
| 性別       | 雌  |      |    |    |     |      |       |      |      |      |      |       |
|          | 25 |      |    |    | 50  |      |       |      | 100  |      |      |       |
| 投与群(ppm) | 25 |      |    |    | 50  |      |       |      | 100  |      |      |       |
| 検査時期(週)  | -2 | 12   | 25 | 51 | -2  | 12   | 25    | 51   | -2   | 12   | 25   | 51    |
| Pro Time |    |      |    |    |     | ↓ 91 | ↓ 92  | ↓ 91 |      | ↓ 92 |      |       |

Dunnnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05    ↑ ↓ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

200ppm 投与群雄で 12 及び/または 25 週時に平均赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値は対照群と比べて低かった。イヌの 90 日間経口投与毒性試験においても、これらの値は低下しており、検体投与によるものと考えられた。また、200ppm 投与群雄の 51 週時に MCV 値の増加及び MCHC 値の低下がみられ、これらの変化は赤血球産生に対する補償効果と一致していることから検体投与に起因した影響であると考えられた。

その他にみられた変動は、用量/時間相関性がないことから、検体投与に起因した影響ではないと判断された。

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。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、塩素、カルシウム、グロブリン、A/G 比、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、血清アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、リン、アルブミン、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄  |    |      |       |     |    |       |    |     |    |       |      |
|----------|----|----|------|-------|-----|----|-------|----|-----|----|-------|------|
| 投与群(ppm) | 50 |    |      |       | 100 |    |       |    | 200 |    |       |      |
| 検査時期(週)  | -2 | 12 | 25   | 51    | -2  | 12 | 25    | 51 | -2  | 12 | 25    | 51   |
| カリウム     |    |    |      |       |     |    |       |    |     |    |       | ↓ 88 |
| ナトリウム    |    |    |      |       |     |    | ↑ 101 |    |     |    | ↑ 101 |      |
| 性別       | 雌  |    |      |       |     |    |       |    |     |    |       |      |
| 投与群(ppm) | 25 |    |      |       | 50  |    |       |    | 100 |    |       |      |
| 検査時期(週)  | -2 | 12 | 25   | 51    | -2  | 12 | 25    | 51 | -2  | 12 | 25    | 51   |
| カリウム     |    |    | ↓ 88 |       |     |    |       |    |     |    |       |      |
| ナトリウム    |    |    |      | ↑ 101 |     |    |       |    |     |    |       |      |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05      ↑ ↓ : p<0.01

100 及び 200ppm 投与群雄、25ppm 投与群雌で散発的に統計学的有意差が認められたが、用量相関性はなく、検体の投与に関連したもの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測定した。

尿量、色、外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸、白血球、沈渣

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。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄  |      |    |    |     |    |      |    |     |      |    |    |
|----------|----|------|----|----|-----|----|------|----|-----|------|----|----|
| 投与群(ppm) | 50 |      |    |    | 100 |    |      |    | 200 |      |    |    |
| 検査時期(週)  | -2 | 12   | 25 | 51 | -2  | 12 | 25   | 51 | -2  | 12   | 25 | 51 |
| 尿量       |    | ↑371 |    |    |     |    |      |    |     |      |    |    |
| 比重       |    |      |    |    |     |    |      |    |     |      |    |    |
| 性別       | 雌  |      |    |    |     |    |      |    |     |      |    |    |
| 投与群(ppm) | 25 |      |    |    | 50  |    |      |    | 100 |      |    |    |
| 検査時期(週)  | -2 | 12   | 25 | 51 | -2  | 12 | 25   | 51 | -2  | 12   | 25 | 51 |
| 尿量       |    |      |    |    |     |    | ↑223 |    |     | ↑431 |    |    |
| 比重       |    | ↓98  |    |    |     |    |      |    |     |      |    |    |

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p<0.05      ↑ ↓ : p<0.01

50ppm 投与群雄及び 50ppm, 100ppm 投与群雌で尿量の増加がみられたが、投与との関連性を示唆する傾向が認められず、変動の大きいパラメータであることから、生物学的変動と考えられた。また 25ppm 投与群雌で比重の低下が認められたが、用量相関性がなく検体投与によるものではなかった。その他検体投与に起因した影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前及び投与後 52 週時に全ての生存動物を対象に検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

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、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)。

臓器重量及び対体重比は対照群と比較して統計学的有意差は認められず、全ての投与群で検体投与に起因した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 投与終了時の全生存動物を対象として、検査を行なった。

検査したいずれの臓器あるいは組織においても、検体投与に起因していると考えられる病変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、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。病変の発生率については一元配置の分散分析及び Dunnett の多重比較検定を用いて有意差検定(対照群との比較)を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

副腎、大動脈、骨髓を含む骨（胸骨、大腿骨）、骨髓塗抹標本、脳（前脳、中脳、後脳）眼神経を含む眼、胆嚢、食道、胃（噴門胃、胃底及び幽門胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、心臓、腎臓、肝臓、全ての肉眼的病変部、肺〔気管支を含む〕、リンパ節（腸間膜及び咽頭上）、輸卵管を含む卵巣、膵臓、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎）、骨格筋（内側広筋）、乳腺を含む皮膚、脊髄（中胸部、頸部、腰部）、脾臓、精巣上体を含む精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、陰を含む子宮

〔非腫瘍性病変〕認められた全ての非腫瘍性病変を表1に示す。

100及び200ppm投与群雄と25,50及び100ppm投与群雌で肺に肉芽腫性炎が認められたが、これは対照群にもみられた上、肺の異物によるとも考えられ、検体投与による影響ではないと判断された。その他前立腺の非化膿性炎症や肺のリンパ球性浸潤等が認められたが、対照群でも認められる変異や用量相関性のないのであり、検体の投与に起因するものとは考えられない。

〔腫瘍性病変〕認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

いずれの投与群においても、検体投与に関連した腫瘍は認められなかった。

〔申請者注〕 200ppm群雄1例において前立腺腺腫が認められたが、前立腺過形成は対照群を含む高用量群以外の全群で1例ずつ認められていること、また腺腫発生例は1例のみであることから、本所見は自然発生性と考えられ、検体投与には関連しないと判断される。

以上の結果より、本剤の1年間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、200ppm投与群雄及び100ppm投与群雌で、体重、体重増加量及び摂餌量の減少、また200ppm投与群雄で平均赤血球数、ヘモグロビン濃度の低下等が認められたことから、本試験における最大無作用量(NOEL)は雄で100ppm(3.0mg/kg/日)、雌で50ppm(1.6mg/kg/日)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]

| 検査時期  | 臓器      | 性別            |   | 雄 |    |     |     | 雌 |    |    |     |
|-------|---------|---------------|---|---|----|-----|-----|---|----|----|-----|
|       |         | 投与群(ppm)      |   | 0 | 50 | 100 | 200 | 0 | 25 | 50 | 100 |
|       |         | 所見            |   |   |    |     |     |   |    |    |     |
| 投与終了時 | 検査動物数   |               | 5 | 5 | 5  | 5   | 5   | 5 | 5  | 5  | 5   |
|       | 副腎      | 副副腎           | 0 | 1 | 0  | 0   | 1   | 1 | 0  | 1  |     |
|       | 脳       | 化膿性炎症         | 0 | 0 | 0  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 盲腸      | 出血            | 0 | 0 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  |     |
|       | 十二指腸    | 陰窩拡張          | 0 | 0 | 0  | 2   | 1   | 0 | 0  | 1  |     |
|       |         | 鬱血            | 0 | 0 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  |     |
|       | 咽頭上リンパ節 | 外因性色素沈着       | 2 | 2 | 2  | 2   | 1   | 2 | 1  | 1  |     |
|       |         | 鬱血            | 0 | 0 | 0  | 0   | 0   | 0 | 1  | 0  |     |
|       |         | リンパ濾胞過形性      | 0 | 0 | 0  | 0   | 0   | 0 | 0  | 1  |     |
|       | 精巣上体    | 動脈周囲炎         | 0 | 0 | 0  | 1   |     |   |    |    |     |
|       | 食道      | リンパ球浸潤        | 0 | 1 | 0  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 心臓      | リンパ球浸潤        | 0 | 1 | 1  | 0   | 0   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 回腸      | 出血            | 0 | 1 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  |     |
|       | 腎臓      | 尿細管上皮鉍質沈着     | 1 | 3 | 3  | 1   | 5   | 1 | 4  | 3  |     |
|       |         | 尿細管拡張         | 0 | 1 | 0  | 0   | 1   | 1 | 1  | 1  |     |
|       |         | リンパ球浸潤(腎盂)    | 0 | 0 | 1  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 肝臓      | 非化膿性炎症        | 5 | 5 | 5  | 5   | 5   | 5 | 5  | 5  |     |
|       |         | 細胞質空胞化        | 0 | 0 | 0  | 0   | 0   | 0 | 0  | 1  |     |
|       | 腸間膜リンパ節 | 鬱血            | 4 | 3 | 1  | 3   | 3   | 3 | 3  | 3  |     |
|       | 肺       | リンパ球浸潤(血管周囲)  | 2 | 2 | 2  | 3   | 1   | 1 | 2  | 3  |     |
|       |         | リンパ球浸潤(気管支周囲) | 0 | 1 | 4  | 3   | 1   | 1 | 2  | 3  |     |
|       |         | 平滑筋肥大         | 1 | 0 | 0  | 0   | 0   | 0 | 0  | 0  |     |
|       |         | 肉芽腫性炎         | 0 | 0 | 1  | 1   | 1   | 1 | 1  | 3  |     |
|       |         | 大食細胞浸潤        | 0 | 0 | 1  | 0   | 0   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 脾臓      | リンパ球浸潤        | 0 | 0 | 0  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  |     |
|       | 上皮小体    | 嚢胞            | 1 | 0 | 0  | 0   | 0   | 0 | 0  | 1  |     |
|       | 下垂体     | 嚢胞(前葉)        | 3 | 1 | 2  | 0   | 3   | 0 | 0  | 3  |     |
|       | 前立腺     | 非化膿性炎症        | 4 | 2 | 1  | 4   |     |   |    |    |     |
| 腺房過形成 |         | 1             | 1 | 1 | 0  |     |     |   |    |    |     |

Dunnett 検定: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。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

| 検査時期      | 臓器   | 性別       |       | 雄 |    |     |     | 雌 |    |    |     |   |   |
|-----------|------|----------|-------|---|----|-----|-----|---|----|----|-----|---|---|
|           |      | 投与群(ppm) |       | 0 | 50 | 100 | 200 | 0 | 25 | 50 | 100 |   |   |
|           |      | 所見       |       |   |    |     |     |   |    |    |     |   |   |
| 投与終了時     |      |          | 検査動物数 |   | 5  | 5   | 5   | 5 | 5  | 5  | 5   | 5 | 5 |
|           | 脊髄   | 出血       |       | 0 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 |   |
|           | 脾臓   | 被膜線維化    |       | 1 | 0  | 1   | 0   | 1 | 1  | 1  | 0   | 0 |   |
|           | 胃    | 鉍質沈着     |       | 1 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 |   |
|           |      | リンパ過形成   |       | 0 | 1  | 1   | 3   | 3 | 2  | 3  | 2   |   |   |
|           | 精巣   | 精上皮減少    |       | 1 | 0  | 0   | 0   |   |    |    |     |   |   |
|           | 胸腺   | 出血       |       | 2 | 0  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   | 0 |   |
|           | 甲状腺  | C細胞過形成   |       | 4 | 1  | 1   | 3   | 3 | 2  | 0  | 5   |   |   |
|           |      | リンパ球浸潤   |       | 0 | 2  | 1   | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |   |   |
|           | 気管   | リンパ球浸潤   |       | 0 | 0  | 0   | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |   |   |
|           | 膣    | リンパ球浸潤   |       |   |    |     |     | 1 | 0  | 0  | 0   |   |   |
|           |      |          | 検査動物数 |   | 3  | 3   | 2   | 2 | 3  | 3  | 2   | 1 |   |
|           | リンパ節 | うっ血      |       | 1 | 0  | 1   | 1   | 0 | 1  | 2  | 0   |   |   |
|           |      | 出血       |       | 0 | 0  | 0   | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   |   |   |
| ヘモジデリン沈着症 |      | 0        | 2     | 1 | 1  | 2   | 2   | 0 | 1  |    |     |   |   |

Dunnett 検定:有意差なし

表 2. [腫瘍性病変]

| 検査時期      | 臓器  | 性別       |       | 雄 |    |     |     |   |
|-----------|-----|----------|-------|---|----|-----|-----|---|
|           |     | 投与群(ppm) |       | 0 | 50 | 100 | 200 |   |
|           |     | 所見       |       |   |    |     |     |   |
| 終了時<br>投与 |     |          | 検査動物数 |   | 5  | 5   | 5   | 5 |
|           | 前立腺 | 腺腫 (B)   |       | 0 | 0  | 0   | 1   |   |

B=良性

Dunnett 検定:有意差なし