

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(2) マウスを用いた発がん性試験

(資料 毒性-18)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Cri:CD-1 @BR 系マウス、約 7 週齢

開始時体重範囲 雄 23.8~35.7g 雌 16.1~25.7g

1 群雌雄各 80 匹(投与 2 週後及び 9 か月後に実施した細胞増殖試験及び生化学検査に使用した 1 群雌雄各 10 匹を含む)

投与期間： 18 か月()

投与方法： 検体を飼料中に 0、5、50、700 及び 2000ppm の濃度で混合し、18 か月間自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。投与 2 週後及び 9 か月後に各群から雌雄各 10 匹を選び、5 匹を細胞増殖測定に、残りの 5 匹を P-450 活性及びペルオキシゾーム増殖などの生化学検査に供した。

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。

検体投与終了時点の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	50	700	2000
生存率 (%)	雄	70	70	73	75	68
	雌	78	83	72	72	72

検体投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

体重変化； 全ての生存動物について、試験開始3 か月は毎週1回、それ以後は2週間に1回体重を測定した。

次表に各群の最終平均体重及び平均体重増加量（0-546日）を示す。

投与量 (ppm)		5	50	700	2000
最終平均体重	雄	104	105	100	98
	雌	102	102	103	102
平均体重増加量	雄	114	125	105	101
	雌	106	108	108	101

分散分析及びDunnnettの検定 ↑↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動値(%)

体重増加量の増加または減少が散発的にみられたが投与期間または用量との関連がみられないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

飼料摂取量及び飼料効率；試験開始3 か月は毎週1回、それ以後は2週間に1回測定し、1日1匹当たりの平均飼料摂取量及び飼料効率を算出した。

飼料摂取量及び飼料効率に検体投与による影響はみられなかった。次表に試験期間を通しての平均飼料摂取量及び飼料効率を示す。

投与量 (ppm)		5	50	700	2000	
平均飼料摂取量	雄	0-91日	100	102	102	102
		0-266日	100	100	102	100
		0-546日	98	100	98	96
	雌	0-91日	102	107↑	102	102
		0-266日	102	105	104	105
		0-546日	104	107↑	102	109↑
平均飼料効率	雄	0-91日	115	123↑	115	100
		0-266日	100	100	88	88
		0-546日	100	100	100	100
	雌	0-91日	100	92	108	158↑
		0-266日	100	100	117	100
		0-546日	100	100	100	100

分散分析及びDunnnettの検定 ↑↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動値(%)

飼料摂取量の有意な増加が50ppm群雌で0-91日及び0-546日に、2000ppm群雌で0-546日にみられた。飼料効率の有意な増加が50ppm群雄及び2000ppm群雌で0-91日にみられた。これらの増加は散発的であり、用量との関連もみられず、平均体重にも変化がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

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。

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

投与量 (ppm)		5	50	700	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.701	6.78	95.6	274
	雌	0.956	9.84	130	392

血液学的検査及び血清タンパク；投与 13、26、52 及び 78 週に、各群雌雄 10 例について眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

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)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比、血清タンパク

統計学的に有意差のみられた検査項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
検査項目	週	投与量 (ppm)							
		5	50	700	2000	5	50	700	2000
赤血球数	13								
	26			87↓					
	53								
	78								88↓
Hb	13					107↑			
	26			90↓					
	53								
	78								
Ht	13								
	26			88↓					
	53								
	78								
MCV	13								
	26								
	53								
	78					107↑		109↑	109↑
MCH	13								
	26								
	53								
	78							106↑	106↑
血小板数	13						78↓		
	26								
	53		63↓		67↓				
	78								
白血球数	13					59↓	59↓	59↓	62↓
	26								
	53								
	78				57↓				
好中球数	13					45↓	52↓	57↓	47↓
	26								
	53					387↑			
	78				43↓			43↓	

(続き)

検査項目	週	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		5	50	700	2000	5	50	700	2000
リンパ球数	13					61↓	61↓	59↓	63↓
	26								
	53				62↓				
	78				60↓				
単球数	13								
	26								
	53	283↑							
	78								
好酸球数	13				4↓				
	26								
	53	472↑							
	78								
血清タンパク	13								
	26								
	53								
	78	114↑							

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

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

いくつかの検査項目で対照と比べ有意差が見られたが、以下の理由により毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

700ppm 群雄の 26 週で赤血球数、Hb 及び Ht の有意な減少、13 週での 5ppm 雌の Hb、50ppm 群雌の血小板数の有意な増加あるいは減少、53 週の 50ppm 群雄の血小板数の有意な減少、5ppm 群雌の 53 週及び 700ppm 群雌の 78 週での好中球の有意な増加あるいは減少、5ppm 群雄の 53 週での単球数及び好酸数の有意な増加に関しては最高投与の 2000ppm 群で有意な変化がみられないことから検体投与の影響とは考えられなかった。2000ppm 群雌の 78 週での赤血球数の有意な減少は Ht 及び Hb に有意な変化がみられないことから重要とは考えられなかった。5、700 及び 2000ppm 群雌の 78 週での MCV あるいは MCH の有意な増加は赤血球数、Ht 及び Hb に毒性学的に意味のある変化を伴わないことから重要とは考えられなかった。2000ppm 群雄の 53 週での血小板数の有意な減少はその程度が軽度($12 \times 10^3 \text{mm}^3$)であり、文献データ(原文報告書 74 頁、参考文献 17(Baseline Hematology and Clinical Chemistry Values as a Function of Sex and Age for Charles River Outbred Mice:CrI:CD-1®(ICR)BR. Charles River Laboratories Bulletin 1986))の範囲内 ($10 \sim 14 \times 10^3 \text{mm}^3$)であること、その他の検査時期にはみられないこと及び雌にはみられないことから重要とは考えられなかった。雌の 13 週の検査時期で全ての検体投与群でみられた白血球数、好中球数及びリンパ球数の有意な減少は対照群が通常値より高いためであり検体投与の影響とは考えられなかった。2000ppm 群雄でみられた 13 週での好酸球の有意な減少、53 及び 78 週でのリンパ球の有意な減少、78 週での白血球数及び好中球数の有意な減少はその程度が軽度であることから重要とは考えられなかった。5ppm 群雄の 78 週での血清タンパクの有意な増加は高用量群で変化がみられないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前、投与 263 日（38 週）及び 526 日（75 週）に、対照群及び投与群の全ての生存動物について、その両眼を間接検眼鏡を用いて検査した。

各群の投与 38 週及び 75 週の検査でみられた主な所見を次表に示す。

時期 検査	性別 所見	雄					雌				
		投 与 量 (ppm)									
		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
38 週	検査動物数	67	69	69	69	68	68	68	68	66	69
	白内障			1	1			1	1		
	全眼球炎			1							
	眼球癆			2	1						
	網膜変性	1	4	3	1	4	2	1	4	2	
75 週	検査動物数	43	43	45	50	43	47	48	49	43	44
	白内障			1						3	1
	角膜白濁	2			1		1		1		2
	眼球癆	1		2	2		1				
	網膜変性		2								
	網膜蒼白				1						

Cochran-Armitage 検定

表中の数字は出現動物数を示す（空欄は病変がみられなかったことを示す）

白内障を含むいくつかの病変が観察されたが、いずれの病変も用量との関連性がみられず検体投与の影響とは考えられなかった。すべての病変は加齢に伴う病変か、血液学的検査のため眼窩静脈叢から採血した際に生じた傷が原因と考えられた。

臓器重量；投与終了時に、全ての生存動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣

統計学的に有意であった検査項目を次表に示す。

性別	検査項目	雄				雌			
		投 与 量 (ppm)							
		5	50	700	2000	5	50	700	2000
肝 臓	絶対重量			116↑	128↑		112↑	135↑	155↑
	対体重比			118↑	130↑			128↑	152↑
	対脳重比			118↑	130↑			136↑	157↑
腎 臓	絶対重量								111↑
	対体重比								109↑
	対脳重比								113↑
脾 臓	絶対重量								137↑
	対体重比								
	対脳重比								136↑
精 巣	絶対重量								
	対体重比								
	対脳重比				112↑				

Dunnett 検定、Dunn の多重比較検定 ↑↓ : p<0.05、表中の数値は対照群に対する変動率(%)

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

検体投与に起因する変化として雌雄の肝臓重量増加がみられた。変化は用量との関連性がみられ、雄より雌で顕著であった。雄では 700ppm 群以上で絶対重量及び相対重量（対体重比及び対脳重量比）が有意に増加した。雌では 50ppm 群以上で絶対重量が有意に増加したが、相対重量（対体重比及び対脳重量比）は 700ppm 群以上で有意に増加した。50ppm 群雌及び 700ppm 群雌雄でみられた肝臓重量増加は検体投与による肝細胞内の代謝酵素誘導による肝細胞肥大によると考えられたが、これは肝臓の薬理学的な代償性反応であり、生物学的悪影響とは考えられなかった。2000ppm 群雄でみられた精巣の相対重量（対脳重量比）の有意な増加及び 2000ppm 群雌でみられた腎臓の絶対重量及び相対重量（対体重比及び対脳重量比）の有意な増加は病理組織学的検査において関連する変化がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。2000ppm 群雌でみられた脾臓の絶対重量及び相対重量（対脳重量比）の有意な増加は、肉眼的病理検査において脾臓の大型化頻度の増加がみられたものの病理組織学的検査及び血液学的検査において関連する変化がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡例及び投与終了時の全ての生存動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

検体投与と関連すると考えられる所見を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓器	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	所見										
肝臓	大型化	0	1	0	1	6↑	2	2	1	3	7
脾臓	大型化	9	12	8	13	16	9	13	12	12	22↑

Fisher の直接確率検定（申請者が実施） ↑↓ : p<0.05

2000ppm 群雌雄でみられた肝臓の大型化頻度の増加は病理組織学的検査における肝細胞肥大と関連する変化と考えられる。2000ppm 群雌でみられた脾臓の大型化頻度の増加については脾臓の絶対重量及び相対重量（対脳重量比）の有意な増加と相関しているが、病理組織学的検査において関連する変化がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；途中死亡例及び投与終了時の全ての生存動物について以下の臓器を保存した。最高投与群、対照群及び途中死亡例については全ての組織について検査を実施した。5、50 及び 700ppm 群の計画屠殺動物については肝臓、腎臓、肺及び肉眼的病変を検査した。

皮膚、骨髓（胸骨及び大腿骨）、リンパ節（腸間膜及び下顎）、脾臓、胸腺、大動脈、心臓、気管、肺、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、小腸（十二指腸、回腸及び空腸）、大腸（盲腸、結腸及び直腸）、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、精囊腺、乳腺、卵巣、子宮、陰、脳、脊髄、坐骨

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

神経、骨格筋、大腿骨（膝関節を含む）、胸骨、眼球、外涙腺、ハ
ーダー腺、その他肉眼的に異常のみられた病変部

[非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

次表に検体投与に関連したと考えられた肝臓の変化を示す。

性 別	雄					雌				
	0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
所見										
小葉中心性肝細胞肥大				35↑	56↑	1		2	23↑	17↑
全小葉性肝細胞肥大				3				1	16↑	30↑
び慢性脂肪化				1	4↑					
限局性壊死	6	5	4	8	14↑	9	5	9	12	12
クッパー細胞色素沈着	9	8	5	12	26↑	26	32	24	27	43↑
好酸性変異細胞巣		2	2	8↑	6↑	1	1			1
アポトーシス	1	1	1	3	2	1	1	2	1	6↑
類洞拡張										2↑
小葉中心性肝細胞壊死	1		1	3	1					2↑

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓:p<0.05

表中の数値は出現動物数（空欄は病変がみられなかったことを示す）

検体投与に関連した変化が700及び2000ppm群の雌雄の肝臓で観察された。700及び2000ppm群雌雄で肝細胞肥大の発生数が統計学的有意に増加した。肥大のパターンとしては、雄では小葉中心性が主であり、雌では2000ppm群で全小葉性の発生数が顕著であることに対して、700ppm群では小葉中心性肝細胞肥大の発生が多かった。

肥大は肝細胞内の代謝酵素誘導の結果であり、肝臓の薬理的な代償性反応であることから、生物学的悪影響とは考えられなかった。2000ppm群雄でび慢性脂肪化が有意に増加したが、発生頻度の増加はわずかであり、変化の程度も軽度であることから生物学的悪影響については不明である。2000ppm群雌雄でクッパー細胞の色素沈着が有意に増加したが、この色素はマロリー染色陽性であり、パール鉄染色で軽度に染色されたことより、リポフスチンとごく少量のヘモジデリンが含有されていると考えられた。リポフスチン増加は自己組織消化過程を示唆する変化と考えられた。ヘモジデリンの増加は血液学的検査で異常がみられないことから重要な変化とは考えられなかった。2000ppm群雌ではアポトーシスが有意に増加した。以上のように2000ppm群では雄のび慢性脂肪化及び限局性壊死、雌のアポトーシス、雌雄のリポフスチンが有意に増加したことから、2000ppmでは軽度の肝毒性が生じたと考えられた。700及び2000ppm群雄の肝臓で好酸性変異細胞巣が有意に増加したが、700ppm群よりも2000ppm群での発生頻度が低く、肝細胞腫瘍発生に検体投与の影響がみられないことから好酸性変異細胞巣の発生頻度の増加は代謝性の肝細胞性変化であり、生物学的悪影響とは考えられなかった
[申請者注；700及び2000ppm群雄でみられた好酸性変異細胞巣の有意

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

な増加に関する考察は一般的に支持される理論ではないので、申請者が再度考察した。統計学的有意差がみられ、背景対照データ範囲 0~5% より逸脱していることから、検体投与の影響と考えられる。発生の原因として、700 及び 2000ppm 群では雌雄動物で総 P-450 量及び β -酸化活性値の増加がみられており、好酸性変異細胞巢発生頻度の増加はこれらの変化に関連している可能性がある。好酸性変異細胞巢は前癌病変と推定されているが、まだ腫瘍との関連性は明らかではない。検体は、本試験及び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 毒性-17）のいずれでも発がん性はみられなかった。以上より、マウス発がん性試験の高濃度投与群雄でみられた好酸性変異細胞巢の発生頻度増加は検体投与の影響と考えられる。しかしながら、発生機序が明らかではないが、生物学的悪影響とは考えられず、毒性的に重要な変化とは考えられなかった。]

2000ppm 群雌でみられた類洞拡張及び小葉中心性肝細胞壊死の有意な増加は発生頻度が軽度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

肝臓以外の検体投与に起因する変化として、2000ppm 群雌で次表に示す臓器においてアミロイド沈着の発生頻度が有意に増加した。

アミロイド沈着の発生頻度

臓器	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
胃	7/60	3/24	5/21	6/17	3/60	4/60	4/13	4/18	4/18	15/60	↑	
十二指腸	7/59	3/18	5/16	6/15	3/60	4/60	5/13	4/17	3/18	14/60	↑	
空腸	6/59	2/17	5/16	6/15	3/60	4/60	5/13	4/18	3/18	15/60	↑	
回腸	9/60	2/17	4/15	6/16	3/59	4/59	5/12	4/18	4/18	18/57	↑	
盲腸	8/60	1/18	4/14	6/15	3/60	3/60	2/13	3/18	3/18	14/59	↑	
結腸	4/60	1/19	2/17	3/15	3/59	2/59	1/14	2/18	2/18	10/60	↑	
唾液腺	6/60	3/19	6/16	5/15	2/60	4/60	2/13	4/18	2/18	13/60	↑	
膵臓	0/60	0/20	0/16	1/15	1/60	0/60	0/13	1/18	2/18	8/60	↑	
心臓	6/60	4/19	5/16	6/16	1/60	3/60	3/13	4/18	3/18	12/60	↑	
腎臓	8/60	5/60	10/60	8/60	3/60	4/60	6/60	6/61	7/60	13/60	↑	
脾臓	4/60	4/26	4/23	5/22	2/60	2/60	2/20	5/25	3/23	8/60	↑	
下顎リンパ節	3/58	1/19	3/18	4/16	1/57	1/56	0/11	1/18	1/16	12/57	↑	
腸間膜リンパ節	6/58	2/21	2/14	6/16	1/59	2/60	2/14	2/21	1/19	15/59	↑	
甲状腺	6/59	4/19	5/16	6/15	3/60	3/58	3/13	4/18	4/18	13/60	↑	
上皮小体	2/44	0/12	3/11	3/9	2/39	1/42	3/8	3/14	4/13	9/50	↑	
副腎	6/59	4/19	5/16	6/15	2/60	5/58	4/13	4/18	4/18	11/60	↑	
卵巣						2/58	3/42	5/43	4/45	11/58	↑	
子宮						0/60	1/24	2/37	3/32	12/60	↑	
皮膚	1/60	0/23	0/25	0/22	0/60	0/60	0/17	0/24	1/19	7/60	↑	
外涙腺	7/60	4/19	5/16	6/15	3/60	3/60	4/13	4/18	4/18	12/60	↑	

Cochran-Armitage の傾向検定

↑↑:p<0.05

2000ppm 群雌でのアミロイド沈着の有意な増加は検体投与により生理的恒常性が変化したものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

その他有意差のみられた変化を次表に示す。

臓器	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
肺	所見											
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		肺胞組織球症	2	2	8↑	4	9↑	8	7	6	5	3
精巣	検査動物数		60	25	25	23	60					
	精細管変性/萎縮	両側	21	5	10	6	7					
		片側	10	4	1	5	19↑					
腎臓	検査動物数		60	60	60	60	60	60	61	60	60	
	嚢胞		7	17	10	14	11	7	12	2	8	17↑
	水腎症	両側	3	2		2	3		1	1	1	5↑
骨髄	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	60
	顆粒球性過形成		20	6	4	9	17	5	2	1	6	13↑

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は出現動物数（空欄は病変がみられなかったことを示す）

50 及び 2000ppm 群雄でみられた肺胞組織球症はその程度が軽微であり、用量との関連性がないことから検体投与の影響とは考えられなかった。2000ppm 群雄の精巣で精細管の片側性変性/萎縮が有意に増加したが、検体投与に関連する考えられる両側性変性/萎縮は逆に減少していることから毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。2000ppm 群雄の腎臓で嚢胞及び両側性水腎症が有意に増加したが、嚢胞の多くは単発性で変化の程度の増加はみられず、その他に嚢胞と関連する変化がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。両側性水腎症はその変化の程度は軽度であることから、毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。2000ppm 群雄の骨髄で顆粒球性過形成が有意に増加したが、検体投与に関連する炎症性病変がみられないことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

次表に示すように 2000ppm 群雄の悪性リンパ腫が有意に増加した。

性 別	雌				
	0	5	50	700	2000
投与量 (ppm)					
検査動物数	60	60	60	60	60
所見					
悪性リンパ腫	1(1.7)	2(3.3)	2(3.3)	0(0.0)	6(10.0)↑

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は出現動物数（ ）内は%

2000ppm 群雄にみられた悪性リンパ腫の有意な増加は次表に示すように試験実施機関の背景対照データの範囲内であることから検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

試験実施機関の雌の対照群における悪性リンパ腫の発生頻度

報告書番号	悪性リンパ腫発生頻度 (%)
354-94	0/80 (0)
677-93	3/60 (5)
725-93	7/80 (8.8)
336-93	19/80 (23.8)
529-92	9/80 (11.3)
66-92	2/60 (3.3)
35-92	0/80 (0)

[申請者注]700ppm 群雄の計画屠殺動物及び全動物で肝細胞腺腫が有意に増加したが、最高投与群である 2000ppm 群における発生頻度は対照群と同程度であることから検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

細胞増殖活性測定；投与後、2 週及び約 9 か月に各投与群より雌雄各 5 匹を選び、0.5N の炭酸水素ナトリウム緩衝液に 20mg/mL 濃度に溶解した 5-bromo-2'-deoxy-uri-dine(BrdU) を皮下に処理した。処理 3 日後に動物を殺し、組織を摘出して中性緩衝ホルマリン固定した。肝臓の病理組織標本を作製し、DNA への BrdU の取り込みを免疫組織学分析を行って測定した。なお、標識率の測定は雄については全ての投与群について行い、雌は対照群及び最高投与群のみについて行った。

いずれの検査時期でも BrdU 標識率の有意な増加はみられなかった。

生化学検査；投与後、2 週及び約 9 か月(40 週)に各投与群より雌雄各 5 匹を選び、肝臓を摘出してホモジナイズした。肝ホモジネートを遠心しペルオキシゾーム画分及びミクロソーム画分に分画した。ペルオキシゾーム画分は β -酸化活性を、ミクロソーム画分はチトクローム P-450 濃度を測定した。また、両画分のタンパク量も測定した。

次表に統計学的に有意であった β -酸化活性及び総 P-450 量を示す。

検査項目	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		週	5	50	700	2000	5	50	700
β -酸化活性	2			175↑	231↑				201↑
	40				178↑			185↑	197↑
総 P-450 量	2			206↑	209↑	191↑	251↑	262↑	
	40				196↑			240↑	236↑

統計学的検体法；分散分析 または Dunnett 検定 $\uparrow p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

試験結果より検体は肝ペルオキシゾーム及び肝チトクローム P-450 をマウス肝臓に誘導すると考えられた。2000ppm 群雌雄の β -酸化活性及び P-450 量の増加は、肝臓の組織及び肉眼的病理所見、肝臓重量の増加及び肝細胞増殖に関連していると考えられた。700ppm 群雌雄でみられた β -酸化活性及び P-450 量の増加は、肝細胞肥大と関連していたが、肥大

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

は可逆的な薬理反応であることから、700ppm 群では悪影響を生じたとは考えられなかった。

以上のように、2000ppm 群雄では、臓器重量測定において肝臓重量が有意に増加し、また、肉眼的病理検査において、肝臓の大型化頻度が有意に増加した。病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、び慢性脂肪化、限局性壊死、クッパー細胞色素沈着、好酸性変異細胞巣などの変化が有意に増加した。肝臓の生化学的検査においてペルオキシゾーム活性及び P-450 活性の有意な増加がみられた。

2000ppm 群雌では、臓器重量測定において肝臓重量が有意に増加した。病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、全小葉性肝細胞肥大、クッパー細胞色素沈着、アポトーシス、類洞拡張、小葉中心性肝細胞壊死などの変化及び種々の臓器でアミロイド沈着が有意に増加した。また、肝臓の生化学的検査においてペルオキシゾーム活性及び P-450 活性が有意に増加した。

700ppm 以下の投与群では検体投与に起因する毒性学的に重要な変化はみられなかった。

したがって、本試験条件における検体の無毒性量は雌雄いずれも 700ppm(雄 95.6mg/kg/日、雌 130mg/kg/日) と判断された。また、検体の発がん性はないと考えられた。

[申請者注]

原報告書では、700ppm 群雌雄でみられた肝臓の絶対重量及び相対重量（対体重比及び対脳重量比）の有意な増加、病理組織学的検査でみられた肝細胞肥大の発生頻度の有意な増加並びに肝臓における β 酸化活性及びチトクローム P-450 量の有意な増加を検体投与による肝臓細胞の薬理的な代償性反応であるとして生物学的悪影響とは考えなかった。また、700ppm 群雄でみられた好酸性変異細胞巣発生頻度の有意な増加も肝細胞腫瘍発生に検体投与の影響がみられないことから生物学的悪影響とは考えなかった。以上の考察から、原報告書では雌雄いずれも 700ppm(雄 95.6mg/kg/日、雌 130mg/kg/日) を無毒性量と判断した。しかしながら、申請者は、上記の変化のみられない 50ppm (雄 6.78mg/kg/日、雌 9.84mg/kg/日) を無毒性量とした。なお、50ppm 群雌における肝臓の絶対重量の有意な増加は、相対重量に影響がみられない軽度な変化であることから検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【途中死亡例】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
	臓 器	剖検動物数	18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
途中死亡		肝 臓	検査動物数	18	19	16	15	21	15	13	18	18
	アミロイド沈着		5	4	6	6	2	4	4	4	4	10
	アポトーシス			1		1	2	1	1	1	1	2
	小葉中心性脂肪化		1	1			3	2				
	び慢性脂肪化						1					
	好塩基性変異細胞巢		1		1	1						
	好酸性変異細胞巢											
	随外造血亢進		3	4	2	5	7	2	1	2	5	
	小葉中心性肝細胞肥大					2	17↑	1			5	4
	全小葉性肝細胞肥大					1					1	3
	亜急性/慢性炎症		2	2	1	3	2	4	6	3	5	1
	有糸分裂像増加						1		1	1	1	
	細胞質内封入体										1	1
	限局性肝細胞壊死		2	2	1	1	6	2	3	4	6	4
	中心性肝細胞壊死	1		1	3	1					2	
	クッパー細胞色素沈着	4	1		2	5	2	5	4	3	8	
	胆 嚢	検査動物数	17	18	15	14	20	15	11	16	17	18
		アミロイド沈着			1			1	1			3
	食 道	検査動物数	18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
		アミロイド沈着	2	1	2	1			1	1		
胃	検査動物数	18	18	16	15	21	15	13	18	18	19	
	アミロイド沈着	5	3	5	6	2	3	4	4	4	10	
十 指 腸	検査動物数	17	18	16	15	21	15	13	17	18	19	
	アミロイド沈着	5	3	5	6	2	3	5	4	3	10	
空 腸	検査動物数	17	17	16	15	21	15	13	18	18	19	
	アミロイド沈着	4	2	5	6	2	3	5	4	3	10	
回 腸	検査動物数	18	17	15	15	20	15	12	18	18	17	
	アミロイド沈着	6	2	4	6	2	3	5	4	3	9	
盲 腸	検査動物数	18	18	14	15	21	15	13	18	18	18	
	アミロイド沈着	6	1	4	6	2	3	2	3	3	8	
結 腸	検査動物数	18	18	16	15	20	14	13	18	18	19	
	アミロイド沈着	3	1	2	3	2	2	1	2	2	8	
直 腸	検査動物数	18	18	16	15	21	15	13	17	18	17	
	アミロイド沈着				2				1	1	1	
唾 液 腺	検査動物数	18	19	16	15	21	15	13	18	18	19	
	アミロイド沈着	5	3	6	5	1	3	2	4	2	10	
脾 臓	検査動物数	18	18	16	15	21	15	13	18	18	19	
	アミロイド沈着				1	1			1	2	7↑	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施) ↓↓ : p<0.05 ↑↑ : p<0.01

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【途中死亡例】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓 器	剖検動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	所見名											
心 臓	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		5	4	5	6	1	3	3	4	3	10
	心筋症		2	2	1		3	2	3		1	2
肺	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		4	3	3	6	1	1	2	2	2	5
	肺胞組織球症		2	3	2		5	2	1	2	1	
気 管	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		1		2	3	1		1			1
腎 臓	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		7	4	8	6	2	3	4	4	5	10
	嚢胞			1		1	2		2	1	1	5
	水腎症	片側	2			1	1			1		2
		両側	4	4	2	3	3			1	1	3
慢性進行性腎症		3	7	3	6	7	8	2	7	10	5	
膀 胱	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	17
	アミロイド沈着		1							1	1	
脾 臓	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		3	3	3	3	2	1	2	4	3	7
	髄外造血亢進		9	8	8	7	17	8	7	3	11	14
胸 腺	検査動物数		15	15	15	13	17	14	10	14	15	17
	萎縮		12	14	12	12	14	13	8	8	12	12
下顎 リンパ節	検査動物数		17	16	14	14	18	13	11	17	16	16
	アミロイド沈着		3	1	3	4		1		1	1	7↑
	髄外造血亢進		3	4	2	4	6	2	1	1	4	2
	リンパ球/形質細胞過形成		2	2	3	3	6		1		3	3
腸間膜 リンパ節	検査動物数		16	18	13	14	21	15	13	18	16	18
	アミロイド沈着		5	2	2	5	1	2	2	2	1	8
	リンパ球枯渇		10	2	4	4	4	6	3	8	7	6
	髄外造血亢進		4	6	2	5	6	4	1	2	3	
骨 髄	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	顆粒球過形成		6	6	4	9	12	4	2	1	6	5
甲状腺	検査動物数		17	19	16	15	21	14	13	18	18	19
	アミロイド沈着		5	4	5	6	2	3	3	4	4	9
上 皮 小 体	検査動物数		12	12	11	9	12	7	8	14	13	14
	アミロイド沈着		2		3	3	1	1	3	3	4	8
副 腎	検査動物数		18	19	15	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		5	4	5	6	2	3	4	4	4	10

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施) ↑↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-1 主要非腫瘍性病変【途中死亡例】—続き—

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓器	剖検動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
	所見名											
精巣	検査動物数		18	19	16	15	21	/				
	アミロイド沈着		5	3	3	6	1					
	細精管変性 /萎縮	片側	10	4	5	4	2					
		両側		1		1	2					
精巣上体	検査動物数		18	19	16	15	21	/				
	アミロイド沈着		3		1	1	1					
	乏精子症/精原細胞 残渣		8	1	5	6	3					
卵巣	検査動物数		/					14	13	18	17	18
	アミロイド沈着							2	2	4	3	9
	嚢胞							9	8	8	11	8
子宮	検査動物数		/					15	13	18	18	19
	アミロイド沈着								1	2	3	10 [†]
皮膚	検査動物数		18	18	16	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着		1							1	5	
眼球	検査動物数		18	19	15	15	21	15	13	18	18	19
	アミロイド沈着			1								
	白内障		2			1	5	6	3	4	8	4
	急性炎症		1	1		1	2					
	角膜症					1		1	1		2	
外涙腺	検査による眼球裂傷							1		1		
	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19
アミロイド沈着		5	4	5	6	2	3	4	4	4	10	

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

††: p<0.01

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変【計画屠殺例（78週）】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000	
臓 器	剖検動物数		42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
	所見名												
計 画 屠 殺 の 7 8 週 U	肝 臓	検査動物数	42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
		アミロイド沈着	1	1	2	2		1	2	2		3	
		アポトーシス	1		1	2	2			1			4↑
		類洞拡張											2
		小葉中心性脂肪化	4	5	4	1					1	1	3
		び漫性脂肪化				1	3						
		好塩基性変異細胞巢	4	4	3	8	7	1		1	1	1	1
		好酸性変異細胞巢		2	2	8↑	6↑	1	1				1
		髓外造血亢進	7	2	4	5	2	1	3	3	3	3	6
		小葉中心性肝細胞肥大				33↑	39↑	1		2	18↑	13↑	
		全小葉性肝細胞肥大				2				1	15↑	27↑	
		亜急性/慢性炎症	27	31	32	31	23	43	43	37	41	30	
		有糸分裂像増加			1								1
		限局性肝細胞壊死	4	3	3	7	8	7	2	5	6	8	
		中心性肝細胞壊死											
クッパー細胞色素沈着	5	7	5	10	21↑	24	27	20	24	35↑			
胃	検査動物数	42	6	5	2	39	45	3	3	2	41		
	アミロイド沈着	2				1	1				5		
十 二 指 腸	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	2	-	-	-	1	1	-	-	-	4		
空 腸	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	2	-	-	-	1	1	-	-	-	5		
回 腸	検査動物数	42	0	0	1	39	44	0	0	0	40		
	アミロイド沈着	3	-	-		1	1	-	-	-	9↑		
盲 腸	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	2	-	-	-	1		-	-	-	6↑		
結 腸	検査動物数	42	1	1	0	39	45	1	0	0	41		
	アミロイド沈着	1			-	1		-	-	-	2		
直 腸	検査動物数	41	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	1	-	-	-	1		-	-	-	2		
唾 液 腺	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	1	-	-	-	1	1	-	-	-	3		
脾 臓	検査動物数	42	2	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着			-	-			-	-	-	1		
心 臓	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41		
	アミロイド沈着	1	-	-	-			-	-	-	2		
	心筋症	6	-	-	-		3	-	-	-	1		

Fisher の直接確率検定（申請者が実施） ↑↓：p<0.05 ↑↑：p<0.01

空欄は「0」を示す

-：実施なし

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-2 主要非腫瘍性病変【計画屠殺例（78 週）】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓 器	剖検動物数		42	41	44	45	39	45	47	43	42	41
	所見名											
肺	検査動物数		42	41	44	45	39	45	47	43	42	41
	アミロイド沈着		1		1				2		1	2
	肺胞組織球症				6↑	4	4↑	6	6	4	4	3
腎 臓	検査動物数		42	41	44	45	39	45	47	43	42	41
	アミロイド沈着		1	1	2	2	1	1	2	2	2	3
	嚢胞		7	16	10	13	9	7	10	1	7	12
	水腎症	片側	1	2		1	2		1			2
		両側	1		1							
慢性進行性腎症		39	37	38	42	36	33	35	25	34	33	
脾 臓	検査動物数		42	7	7	7	39	45	7	7	5	41
	アミロイド沈着			1	1	2		1		1		1
	髓外造血亢進		34	4	4	6	39	31	5	6	4	31
胸 腺	検査動物数		38	1	0	1	33	41	1	1	2	37
	萎縮		38		—		33	30		1		30
下顎 リンパ節	検査動物数		41	3	4	2	39	43	0	1	0	41
	アミロイド沈着						1		—		—	5
	髓外造血亢進		4	2	1	1	3	2				5
腸間膜 リンパ節	検査動物数		42	3	1	2	38	45	1	3	3	41
	アミロイド沈着		1			1	1					7
	髓外造血亢進		7	1	1		2	5		1	1	7
骨 髄	検査動物数		42	0	0	0	39	45	0	0	0	41
	顆粒球過形成		14	—	—	—	5↓	1	—	—	—	8↑
甲状腺	検査動物数		42	0	0	0	39	44	0	0	0	41
	アミロイド沈着		1	—	—	—	1		—	—	—	4
上 皮 小 体	検査動物数		32	0	0	0	27	35	0	0	0	36
	アミロイド沈着			—	—	—	1		—	—	—	1
副 腎	検査動物数		41	0	0	0	39	45	0	0	0	41
	アミロイド沈着		1	—	—	—			—	—	—	1
精 巢	検査動物数		42	6	9	8	39					
	アミロイド沈着		1									
	細精管変性/ 萎縮	片側	11	2	5	2	5					
		両側	10	3	1	4	17					
細精管拡張			1	1								
精 巢 上 体	検査動物数		42	0	0	1	39					
	乏精子症/精原細胞残渣		5	—	—	1	3					
卵 巢	検査動物数							44	29	25	28	40
	アミロイド沈着								1	1	1	2
	嚢胞							41	29	25	28	31
子 宮	検査動物数							45	11	19	14	41
	アミロイド沈着											2
眼 球	検査動物数		42	0	1	0	39	45	0	1	2	41
	白内障		20	—	1	—	21	22	—	1	1	17
	急性炎症			—		—	1	1	—			
	角膜症		6	—		—	1	2	—	1	1	5
外涙腺	検査動物数		42	0	0	0	39	45	0	0	0	41
	アミロイド沈着		2	—	—	—	1		—	—	—	2

Fisher の直接確率検定（申請者が実施） †↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓 器	剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
	所見名											
全動物	肝 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
		アミロイド沈着	6	5	8	8	2	5	6	6	4	13
		アポトーシス	1	1	1	3	2	1	1	2	1	6↑
		小葉中心性脂肪化	5	6	4	1	3	2		1	1	3
		び慢性脂肪化				1	4↑					
		好酸性変異細胞巢		2	2	8↑	6↑	1	1			1
		好塩基性変異細胞巢	5	4	4	9	7	1		1	1	1
		髓外造血亢進	10	6	6	10	9	3	4	5	8	6
		小葉中心性肝細胞肥大				35↑	56↑	1		2	23↑	17↑
		全小葉性肝細胞肥大				3				1	16↑	30↑
		亜急性/慢性炎症	29	33	33	34	25	47	49	40	46	31
		有糸分裂像増加			1		1		1	1	1	1
		限局性肝細胞壊死	6	5	4	8	14↑	9	5	9	12	12
		中心性肝細胞壊死	1		1	3	1					2↑
	クッパー細胞色素沈着	9	8	5	12	26↑	26	32	24	27	43↑	
	類洞拡張										2↑	
	胆 嚢	検査動物数	59	18	15	14	58	60	11	16	17	58
		アミロイド沈着			1			1	1			3
	食 道	検査動物数	60	19	16	15	60	60	13	18	18	60
		アミロイド沈着	2	1	2	1			1	1		
胃	検査動物数	60	24	21	17	60	60	13	18	18	60	
	アミロイド沈着	7	3	5	6	3	4	4	4	4	15↑	
十 二 指 腸	検査動物数	59	18	16	15	60	60	13	17	18	60	
	アミロイド沈着	7	3	5	6	3	4	5	4	3	14↑	
空 腸	検査動物数	59	17	16	15	60	60	13	18	18	60	
	アミロイド沈着	6	2	5	6	3	4	5	4	3	15↑	
回 腸	検査動物数	60	17	15	16	59	59	12	18	18	57	
	アミロイド沈着	9	2	4	6	3	4	5	4	3	18↑	
盲 腸	検査動物数	60	18	14	15	60	60	13	18	18	59	
	アミロイド沈着	8	1	4	6	3	3	2	3	3	14↑	
	浮腫			1	3		3	2	1		1	
結 腸	検査動物数	60	19	17	15	59	59	14	18	18	60	
	アミロイド沈着	4	1	2	3	3	2	1	2	2	10↑	
直 腸	検査動物数	59	18	16	15	60	60	13	17	18	58	
	アミロイド沈着	1			2	1			1	1	3	
唾液腺	検査動物数	60	19	16	15	60	60	13	18	18	60	
	アミロイド沈着	6	3	6	5	2	4	2	4	2	13↑	

Cochran-Armitage 傾向検定 ↑↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000	
	臓 器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60	
脾 臓		検査動物数		60	20	16	15	60	60	13	18	18	60
	アミロイド沈着					1	1			1	2	8↑	
心 臓	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	60	
	アミロイド沈着		6	4	5	6	1	3	3	4	3	12↑	
	心筋症		8	2	1		3	5	3		1	3	
肺	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	61	60	60	
	アミロイド沈着		5	3	4	6	1	1	4	2	3	7	
	肺泡組織球症		2	3	8	4	9↑	8	7	6	5	3	
気 管	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	60	
	アミロイド沈着		1		2	3	1		1			1	
腎 臓	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	61	60	60	
	アミロイド沈着		8	5	10	8	3	4	6	6	7	13↑	
	嚢胞		7	17	10	14	11	7	12	2	8	17↑	
	水腎症	片側		3	2		2	3			1		2
		両側		5	4	3	3	3		1	1	1	5↑
慢性進行性腎症		42	44	41	48	43	41	37	32	44	38		
膀 胱	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	55	
	アミロイド沈着		1							1	1		
脾 臓	検査動物数		60	26	23	22	60	60	20	25	23	60	
	アミロイド沈着		4	4	4	5	2	2	2	5	3	8↑	
	髓外造血亢進		43	12	12	13	46	39	12	15	15	45	
胸腺	検査動物数		53	16	15	14	50	55	11	15	17	54	
	萎縮		50	14	12	12	47	43	8	9	12	42	
下顎リンパ節	検査動物数		58	19	18	16	57	56	11	18	16	57	
	アミロイド沈着		3	1	3	4	1	1		1	1	12↑	
	髓外造血亢進		7	6	3	5	9	4	1	1	4	7	
腸間膜リンパ節	検査動物数		58	21	14	16	59	60	14	21	19	59	
	アミロイド沈着		6	2	2	6	2	2	2	2	1	15↑	
	髓外造血亢進		11	7	3	5	8	9	1	3	4	7	
骨 髄	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	60	
	顆粒球過形成		20	6	4	9	17	5	2	1	6	13↑	
甲状腺	検査動物数		59	19	16	15	60	58	13	18	18	60	
	アミロイド沈着		6	4	5	6	3	3	3	4	4	13↑	
上皮小体	検査動物数		44	12	11	9	39	42	8	14	13	50	
	アミロイド沈着		2		3	3	2	1	3	3	4	9	
副 腎	検査動物数		59	19	16	15	60	58	13	18	18	60	
	アミロイド沈着		6	4	5	6	2	3	4	4	4	11↑	

Cochran-Armitage 傾向検定 ↑↓ : p<0.05

空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1-3 主要非腫瘍性病変【全動物】—続き—

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓器	剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
	所見名											
精巣	検査動物数		60	25	25	23	60					
	アミロイド沈着		6	3	3	6	1					
	精管変性/ 萎縮	片側	21	6	10	6	7					
		両側	10	4	1	5	19↑					
卵巣	検査動物数							58	42	43	45	58
	アミロイド沈着							2	3	5	4	11↑
	嚢胞							50	37	33	39	39
子宮	検査動物数							60	24	37	32	60
	アミロイド沈着								1	2	3	12↑
膣	検査動物数							60	13	18	18	59
	アミロイド沈着											4
皮膚	検査動物数		60	23	25	22	60	60	17	24	19	60
	アミロイド沈着		1							1	5↑	
眼球	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	19	20	60
	アミロイド沈着			1								
	白内障		22		1	1	26	28	3	5	9	21
	急性炎症		1	1		1	3	1				
	角膜症		6			1	1	3	1	1	3	5
	検査による眼球裂傷								1		1	
外涙腺	検査動物数		60	19	16	15	60	60	13	18	18	60
	アミロイド沈着		7	4	5	6	3	3	4	4	4	12↑

Cochran-Armitage 傾向検定 †† : p<0.05
 空欄は「0」を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変【途中死亡】

検査時期	性別		雄					雌								
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000				
	剖検動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
臓器	所見名															
肝臓	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	B	肝細胞腺腫	1	1		1	1									
	M	血管肉腫							1		1	1				
肺	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	B	細気管支・肺胞腺腫	1		4		2	2	2	1	1					
	M	肺気管支・肺胞癌	2	2	1	1	2									
脾臓	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	M	血管肉腫						1	2		1					
腸間膜リンパ節	検査動物数		16	18	13	14	21	60	14	21	19	59				
	B	血管腫								1						
骨髄	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	M	血管肉腫						1		1						
脳	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	M	悪性髄膜腫								1						
卵巣	検査動物数							14	13	18	17	18				
	B	血管腫													1	1
子宮	検査動物数							15	13	18	18	19				
	B	血管腫												1		1
	B	平滑筋腫										1				
	B	子宮内膜ポリープ											1	1		
	M	血管肉腫											1			
	M	子宮内膜間質肉腫											1			
膺	検査動物数							1	1	1	1	2				
	M	血管肉腫											1			
皮膚	検査動物数		18	18	16	15	21	15	13	18	18	19				
	B	扁平上皮乳頭腫							1							
	M	基底細胞癌			1											
	M	線維肉腫			1											
ハダカ腺	検査動物数		18	19	16	15	21	15	13	18	18	19				
	B	腺腫		1		1	1									
	M	腺癌	1													
全身性	検査動物数		6	8	7	4	6	3	4	4	2	6				
	X	悪性リンパ腫	1	2			1	1	1	2		4				
	X	組織球性肉腫	1		1	1	2	1	2		1	2				
	X	白血病					1			1	1					
	X	悪性線維性組織球腫		1												

M：悪性 B：良性 X：全身性悪性

空欄は「0」を示す

Fisher の直接確率検定（申請者が実施）

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変【計画屠殺例（78 週）】

検査時期	性 別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000	
	臓 器	剖検動物数	42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
所見名													
計画屠殺 78 週	肝 臓	検査動物数	42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
		B 肝細胞腺腫	5	9	8	15↑	6			1	1		
		B 血管腫		1		1							
		M 肝細胞癌	1	1	2	4	3						
		M 血管肉腫		1			1	1	1			2	
	盲 腸	検査動物数	42	0	0	0	39	45	0	0	0	41	
		B 平滑筋腫						2					
	結 腸	検査動物数	42	1	1	0	39	45	1	0	0	41	
		M 癌	2	1	1				1				
	肺	検査動物数	42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
		B 細気管支・肺胞腺腫	10	4	6	5	6	7	7	8	4	2	
		M 肺気管支・肺胞癌	1	1	1	2	1						
	腎 臓	検査動物数	42	41	44	45	39	45	47	43	42	41	
		M 尿管細胞癌	1										
	脾 臓	検査動物数	42	7	7	7	39	45	7	7	5	41	
		B 血管腫			1								
		M 血管肉腫	2										
	胸 腺	検査動物数	38	1	0	1	23	41	1	1	2	37	
		M 悪性胸腺腫				1							
	腸間膜リンパ節	検査動物数	42	3	1	2	38	45	1	3	3	41	
		M 血管肉腫	1										
		B 血管腫						3		1		2	
	骨 髄	検査動物数	42	0	0	0	38	45	0	0	0	41	
		M 血管肉腫					1						
	下垂体	検査動物数	39	0	0	0	38	43	1	0	2	41	
		B 前葉腺腫									1		
	骨格筋	検査動物数	42	0	0	1	39	45	0	0	0	41	
		M 血管肉腫	1										
卵 巢	検査動物数						44	29	25	28	40		
	B 性索/性腺間質腺腫							1			2		
	B 奇形腫						1	1					

M：悪性 B：良性

空欄は「0」を示す

Fisher の直接確率検定（申請者が実施）

↑↓：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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変【計画屠殺例（78 週）】—続き—

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
臓器	剖検動物数		42	41	44	45	39	45	47	43	42	41
	臓器	所見名										
計画屠殺 78週 U	子宮	検査動物数						45	11	19	14	41
		B 線維腫									1	
		B 血管腫						1				
		B 平滑筋腫						2		1		1
		B 子宮内膜ポリープ						1	1		3↑	2
		B 良性顆粒細胞腫										1
		M 腺癌								2		
		M 血管肉腫							1		1	
		M 子宮内膜間質肉腫									1	
		M 組織球性肉腫							1	1		
		乳腺	検査動物数						45	0	1	1
M 癌								1	1	1		
皮膚	検査動物数	42	5	9	7	39	45	4	6	1	41	
	B 扁平上皮乳頭腫	1										
	M 基底細胞癌								1			
	M 血管肉腫			1								
ハート腺	検査動物数	42	1	3	2	39	45	0	0	0	41	
	B 腺腫	5	1	1	2	1	2				1	
	M 腺癌						1					
全身性	検査動物数	5	2	2	0	0	3	2	1	0	2	
	X 組織球性肉腫	1		2					1			
	X 悪性リンパ腫							1			2	

M：悪性 B：良性 X：全身性悪性

空欄は「0」を示す

Fisher の直接確率検定（申請者が実施）

↑↓：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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変【全動物】

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000
	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
全動物		肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60
	B 肝細胞腺腫		6	10	8	16↑	7			1	1	
	B 血管腫			1		1						
	M 肝細胞癌		1	1	2	4	3					
	M 血管肉腫			1			1	1	2		3	1
	盲腸	検査動物数	60	18	14	15	60	60	13	18	18	58
		B 平滑筋腫						2				
	結腸	検査動物数	60	19	17	15	59	59	14	18	18	60
		M 癌	2	1	1				1			
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
		B 細気管支・肺腺腫	11	4	10	5	8	9	9	9	5	2
		M 肺気管支・肺胞癌	3	3	2	3	3					
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60
		M 尿管細胞癌	1									
	脾臓	検査動物数	60	26	23	22	60	60	20	25	23	60
		B 血管腫			1							
		M 血管肉腫	2					1	2		1	
	胸腺	検査動物数	53	16	15	14	50	55	11	15	17	54
		M 悪性胸腺腫				1						
	腸間膜リンパ節	検査動物数	58	21	14	16	59	60	14	21	19	59
		B 血管腫						3		2		2
		M 血管肉腫	1									
	骨髄	検査動物数	60	19	16	15	60	60	13	18	18	60
		M 血管肉腫					1	1		1		
	下垂体	検査動物数	56	19	15	15	58	57	12	16	20	60
		B 前葉腺腫									1	
	脳	検査動物数	60	19	16	15	60	60	13	18	18	60
		M 悪性髄膜腫								1		
骨格筋	検査動物数	60	19	16	16	60	60	13	18	18	60	
	M 血管肉腫	1										

M : 悪性 B : 良性

空欄は「0」を示す

Fisher の直接確率検定 (申請者が実施)

↑↓ : 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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2-3 腫瘍性病変【全動物】－続き－

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	700	2000	0	5	50	700	2000	
臓器	剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	61	60	60	
	所見名												
全動物	卵巣	検査動物数	/					58	42	43	45	58	
		B 血管腫									1	1	
		B 性索/性腺間質腺腫										1	2
		B 奇形腫									1	1	
	子宮	検査動物数						60	24	37	32	60	
		B 線維腫									1		
		B 血管腫							1		1	1	
		B 平滑筋腫							3		1	1	
		B 子宮内膜ホリブ							1	2	1	3	2
		B 良性顆粒細胞腫											1
		M 腺癌									2		
		M 血管肉腫								2		1	
	腫	検査動物数						60	13	18	18	59	
		M 血管肉腫								1			
	乳腺	検査動物数						59	13	19	19	59	
		M 癌								1	1	1	
	皮膚	検査動物数						60	23	25	22	60	
		B 扁平上皮乳頭腫						1					
		B 毛包上皮腫										1	
M 基底細胞癌				1		1							
M 線維肉腫				1									
ハタゲ腺	検査動物数	60	20	19	17	60							
	B 腺腫	5	2	1	3	2							
	M 腺癌	1				1							
その他	検査動物数	11	10	9	4	6							
	M 骨肉腫、NPT						1						
全身性	X 悪性リンパ腫	1	2			1	1	2	2		6↑		
	X 組織球性肉腫	1		3	1	2	1	2	1	1	2		
	X 悪性線維性組織球腫		1										
	X 白血病					1			1	1			
合計	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	61	60	60		
	腫瘍数	良 性	30	26	30	38	27	22	13	15	12	12	
		悪 性	25	33	19	14	33	23	32	76	23	70	
	担腫瘍動物数	良 性	21	16	18	23	14	18	13	13	11	12	
悪 性		13	8	10	9	11	6	11	12	7	10		
担腫瘍動物数合計		26	24	24	25	21	22	21	25	17	19		

M：悪性 B：良性 X：全身性悪性

空欄は「0」を示す

NPT：プロトコルによって採取が定められていない部位

Cochran-Armitage傾向検定

↑↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

(3) マウスを用いた発がん性試験 (高用量追加試験)

(資料 毒性-31)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Cri:CD-1® (ICR) BR系マウス、約7週齢
開始時体重範囲 雄 27.5~35.5g 雌 21.2~29.3g
1群雌雄各50匹

投与期間 : 18ヶ月()

投与方法 : 検体を飼料中に0、2000及び7000ppmの濃度で混合し、18か月間自由摂食させた。検体を混入した飼料は隔週で調製した。

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。試験開始3か月は毎週1回、それ以後は2週間に1回詳細な臨床状態を実施し、以下の項目について観察した。

被毛、皮膚、眼球、粘膜、分泌物及び排泄物の有無、自立神経系の活性(流涙、立毛、異常呼吸パターン)、異常歩行、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性・常同性または異様な行動の有無

7000ppm群雄において、蒼白及び被毛/皮膚の汚れの発生数が統計学的有意に増加し、脱毛の発生数が有意に減少した。同群雌では、耳及び頸部の創傷並びに耳の奇形の発生数が有意に減少した。先行して実施されたマウスの90日間反復投与毒性試験において、7000ppmを投与した雌雄マウスに軽度のハインツ小体を伴う貧血が認められたことから、蒼白は検体投与に関連する可能性があるが、本試験では赤血球項目を評価していないため、その意義は不明であった。また、雌では蒼白の発生数の増加はみられなかった。

その他にみられた所見は、病理組織学的所見がみられないか、または発生数の減少を示すものであることから、毒性ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

検体投与終了時点の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	2000	7000
生存率 (%)	雄	69	76	64
	雌	68	73	78

Cochran-Armitage 傾向検定 有意差なし

生存率に検体投与に関連する変化は無かった。

体重変化； 試験開始3 か月は毎週1回、それ以後は2週間に1回全ての生存動物の体重を測定した。

次表に主要な時期の平均体重及び平均体重増加量を示す。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		2000	7000	2000	7000
平均体重	39週	97	94↓	99	96
	78週	99	93↓	100	99
平均体重増加量	0~39週	89	80↓	96	83↓
	0~78週	98	80↓	104	94

Jonckheere-Terpstra 傾向検定 ↑↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動値(%)

7000ppm 群の雄では、試験17週から試験終了まで対照群と比較しほぼ統計学的有意な体重の低下を示し、体重増加抑制も散見された。同群雌では試験0~39週の体重増加量において統計学的に有意な減少を示したものの、付随する有意な平均体重の低下がみられず、可逆的であり、かつ個々の動物の1~2週間の体重変化は、対照群の体重増加と比較し増加あるいは低下の混在したパターンを示していたことから毒性とは考えられなかった。2000ppm 群の雌雄に検体投与に関連する変化はみられなかった。

摂餌量及び飼料効率；試験開始3 か月は毎週1回、それ以後は2週間に1回測定し、1日1匹当たりの平均飼料摂取量及び飼料効率を算出した。

次表に摂餌量及び飼料効率を示す。

投与量 (ppm)		雄		雌	
		2000	7000	2000	7000
平均飼料摂取量	0~13週	104	102	102	103
	0~39週	102	102	103	110↑
	0~78週	102	102	102	109↑
平均飼料効率	0~13週	84	89	91	82
	0~39週	80	80↓	100	83↓
	0~78週	100	80↓	100	75

Jonckheere-Terpstra 傾向検定 ↑↓: p<0.05

表中の数字は対照群に対する変動値(%)

いずれの投与群においても、摂餌量に検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

7000ppm 群雌の摂餌量は対照群と比較し有意に増加し、これは検体投与に関連した可能性があるが、飼料効率の低下を代償する適応反応であることから毒性ではないと考えられた。

7000ppm 群雄の食餌効率は、対照群と比較し統計学的有意な低下がみられた。同群雌では投与 0~39 週でのみ統計学的有意な低下がみられたが、差が軽微であり、試験の大半で有意ではなく、一貫した体重増加抑制のパターンを示さなかったことから毒性ではないと考えられた。なお、マウスは摂餌量を増加させることで飼料効率の低下を代償することができるため、平均体重は有意な低下を示さなかった。

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)		2000	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	246	887
	雌	348	1298

血液学的検査；投与 52 週目及び 78 週目の生存動物及び全ての切迫屠殺動物を対象として血液塗抹標本作製し、対照群及び 7000ppm 群の型別白血球数について検査した。生存動物は眼窩静脈叢から、切迫動物は後大静脈から血液を採取した。

型別白血球数に、検体投与に関連する変化は無かった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

統計学的に有意であった検査項目を次表に示す。

性別		雄		雌	
投与量		2000	7000	2000	7000
肝臓	絶対重量	151↑	150↑	146↑	167↑
	対体重比	151↑	159↑	148↑	170↑
	対脳重比	152↑	149↑	147↑	169↑
副腎	絶対重量		125↑		
	対体重比		150↑		
	対脳重比		140↑		
脾臓	絶対重量				181↑
	対体重比				187↑
	対脳重比				185↑

Dunnett 検定、Dunn の多重比較検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

検体投与に起因する変化として、2000 及び 7000ppm 群雌雄の肝臓重量増加がみられた。

その他に、7000ppm 群雄の副腎の重量（絶対重量及び相対重量）がみられたが、関連する病理組織学的所見が見られないことから、毒性学的な意義はないと考えられた。また同群雌において、脾臓重量（絶対重量及び相対重量）の増加がみられたが、これは 2 匹における腫瘍が原因であった。本試験には腫瘍の影響はみられなかったことから、脾臓重量の増加に毒性学的な意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡例及び投与終了時の全生存動物を対象に剖検を行った。

検体投与と関連すると考えられる所見を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
臓器	検査動物数	50	50	50	50	50	50
	所見						
肝臓	大型化	0	2	3	1	3	3
腎臓	褪色	4	2	15	8	7	10

2000 及び 7000ppm 群雌雄でみられた肝臓の大型化頻度の増加は病理組織学的検査における肝細胞肥大に起因した。

7000ppm 群雄でみられた腎臓の褪色は、関連する病理組織学的所見がみられなかったことから、見かけ上の所見であって、毒性学的意義はないと考えられた。

その他に認められた肉眼的剖検所見は全て、この齢及び系統のマウスにおいて広く観察される自然発生性及び/または偶発所見であった。

病理組織学的検査；途中死亡例及び投与終了時の全生存物について以下の組織について病理標本を作製した。対照群及び 7000ppm 群の全動物、並びに 2000ppm 群の途中死亡動物については全ての組織について検鏡し、2000ppm 群の最終屠殺動物については肝臓及び肉眼的病変部を検鏡した。

皮膚、骨髓（胸骨及び大腿骨）、リンパ節（腸間膜及び下顎）、脾臓、胸腺、大動脈、心臓、気管、肺、鼻、咽頭、喉頭、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、小腸（十二指腸、回腸及び空腸）、大腸（盲腸、結腸及び直腸）、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、脳（大脳、小脳、延髄/橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋、大腿骨（膝関節を含む）、胸骨、眼球（視神経を含む）、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。

検体投与に関連した変化が 2000 及び 7000ppm 群の雌雄の肝臓で観察された。

次表に検体投与に関連したと考えられた肝臓の所見を示す。

性 別	雄			雌		
	0	2000	7000	0	2000	7000
投与量 (ppm)						
検査動物数	50	50	50	50	48	48
所見						
肝細胞肥大	0	45*	47#	0	41*	45#
クッパー細胞色素沈着増加	3	5	21#	4	11	13#
単細胞性肝細胞壊死	0	2	7#	0	5	1
小葉中心性肝細胞壊死	0	0	3#	0	0	1
肝細胞赤血球貪食	0	8*	2	0	1	1
有糸分裂像増加	0	2	3	0	4	7#
び慢性脂肪化	0	1	0	0	2	8#

Cochran-Armitage の傾向検定 # : p<0.05

Fischer 正確検定 * : p<0.05

表中の数値は出現動物数

2000 及び 7000ppm 群雌雄で肝細胞肥大がみられ、肥大のパターンは雄では小葉中心性であり、雌ではび慢性であった。肥大は肝細胞内の代謝酵素誘導の結果である可能性が極めて高く、適応反応であり、有害ではないと考えられた。

クッパー細胞における黄褐色の色素沈着増加が 7000ppm (統計学的有意) 及び 2000ppm 群雌雄で認められた。本試験に先行して実施されたマウスを用いた発がん性試験 (資料 毒性-18) でも同所見が認められ、特殊染色からリポフスチンであることが示された。リポフスチンは進行性の過酸化により生じる不均一な化合物群であり、タンパク質及びその他の自己酸化の最終産物から構成される。肝臓におけるリポフスチン蓄積増加は、何らかの自触反応が生じていることを示唆する。

単細胞性肝細胞壊死が 7000ppm 群雄で統計学的有意に増加し、その他の群では有意ではないが検体投与関連性の所見として認められた。本病変は単細胞壊死に伴い炎症性細胞浸潤が認められるタイプと、アポトーシスの 2 種類で構成された。

小葉中心性肝細胞壊死が 7000ppm 群雄で統計学的有意に増加し、検体投与関連性の所見として認められた。

肝細胞赤血球貪食が 2000ppm 群雄で統計学的有意に増加した。これは肝細胞質内に赤血球が 2、3 個～多数まで存在した。肝細胞内における赤血球の存在は、肝細胞の低酸素症、化学物質誘発性の肝毒性または肝細胞機能の変化に関連することが推測されている。

[申請者註]肝細胞赤血球貪食は、原文では「Intrahepatocellular erythrocytic inclusion」と記載されていたが、低酸素状態等で肝細胞の細胞膜が陥入して血漿成分等を取り込む一般的な所見と捉え、「肝細胞赤血球貪食」と訳した。

有糸分裂像の増加が 7000ppm 群雌で統計学的有意に増加した。本所見は検体投与に関連し、おそらく肝細胞壊死に続く細胞の代謝亢進に関連すると考えられる。

肝細胞のび慢性脂肪化が 7000ppm 群雌において統計学的有意に増加し

た。脂肪化は毒性物質に対する反応である可能性があり、本検体を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（毒性-15）においても 3500 及び 7000ppm 群雌雄でも同所見の増加がみられた。

以上の所見は、2000 及び 7000ppm 群における肝毒性を示唆すると考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

肝細胞腫瘍を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	0	2000	7000	0	2000	7000
投与量 (ppm)						
検査動物数	50	50	50	50	48	48
所見						
肝細胞腺腫(多発性を含む)	6	12	1	0	0	2
肝細胞癌	1	2	1	0	0	0

Cochran-Armitage の傾向検定及び Fisher 直接検定 有意差なし

当該試験実施機関におけるバックグラウンドデータ（雄）を下表に示す。

性 別	雄		
	1996 年	1996 年	1998 年
試験終了時期			
検査動物数	60	70	65
所見			
肝細胞腺腫（多発性を含む）	7	10	12
肝細胞癌	0	0	1

肝細胞腺腫の発生数が 2000ppm 群雄で増加し、これは当該試験実施機関のバックグラウンドデータを逸脱するものであったが、以下の理由より検体投与には関連しないと考えられた。

1. 肝細胞腺腫または腺腫及び癌合計のいずれの発生数も、Fisher の直接検定または Cochran-Armitage 傾向検定において統計学的有意ではなかった。
2. 7000ppm 群における腫瘍発生率は対照群よりも低い値であり、用量関連性が認められなかった。なお、7000ppm 群に、用量反応性が認められないことを説明付ける生存率低下または体重低下などの軽減要因はなかった。
3. 対照群に比して 2000ppm 群雄に、肝細胞巢（推定される前がん病変）の増加あるいは肝細胞癌の増加は認められなかった。
4. いずれの投与群においても、統計学的有意な肝腫瘍の増加はなかった。
5. 先行して実施されたマウス発がん性試験において、2000ppm 群雄における肝腫瘍の発生数は本試験の対照群と同等であった。
6. バックグラウンドデータは 3 試験のみから構成されている（当該試験期間では 1998 年以降マウスの発がん性試験が実施されていないため）。

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

以上より、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験において、7000ppm 群雄において体重、体重増加量及び飼料効率に対する影響がみられた。さらに 2000 または 7000ppm 群雌雄において肝臓に色素沈着増加、肝細胞壊死、肝細胞赤血球貪食、有糸分裂像増加、び慢性肝細胞脂肪化（雌のみ）が認められたため、無毒性量は求められなかった。この結果は先行して実施されたマウス発がん性試験（資料 毒性－No.18）の結果と一致し、無毒性量は 700ppm（雄 95.6mg/kg/日、雌 130mg/kg/日）と判断される。

(申請者注)

申請者は、資料 No.18 の発がん性試験において記載したとおり、無毒性量は 50ppm（雄 6.78mg/kg/日、雌 9.8mg/kg/日）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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000	
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11	
		肝臓	(17)	(12)	(19)	(18)	(13)	(9)	
		所見/検査動物数							
		著変なし	6	0	0	5	1	0	
		クッパー細胞色素沈着増加	1	3	11	2	3	3	
		単細胞性肝細胞壊死	0	1	1	0	3	1	
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	3	0	0	0	
		限局性肝細胞壊死	4	2	4	2	2	2	
		有糸分裂像増加	0	0	0	0	0	1	
		炎症 (亜急性/慢性)	3	5	8	7	2	3	
		肝細胞肥大	0	7	16	0	6	7	
		髓外造血	7	1	4	2	2	2	
		好酸性変異肝細胞	0	1	1	0	0	0	
		び慢性脂肪化	0	0	0	0	1	1	
		小葉中心性脂肪化	0	1	1	0	0	0	
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	
		類洞拡張	1	0	0	0	0	0	
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	0	0	1	1	
		胆嚢	所見/検査動物数	(15)	(11)	(13)	(12)	(12)	(9)
			著変なし	15	11	12	11	11	9
			水腫	0	0	0	0	1	0
			アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	4	2	2	2	2
		膵臓	所見/検査動物数	(15)	(12)	(19)	(18)	(11)	(9)
			著変なし	14	11	17	16	8	7
			髓外造血	0	0	1	0	1	0
			水腫	1	0	0	1	0	0
			アミロイド沈着	0	0	1	0	0	1
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	2	0	0	3	0
		食道	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(13)	(11)
			著変なし	17	12	19	17	13	11
			炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	1	0	0
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	1	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	胃	所見/検査動物数	(15)	(11)	(19)	(18)	(14)	(9)
		著変なし	13	9	18	13	11	7
		角質嚢胞	0	0	0	1	1	0
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	1	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	2	4	3	0
	十二指腸	所見/検査動物数	(14)	(10)	(18)	(17)	(10)	(9)
		著変なし	12	10	17	15	10	8
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	3	4	1	1
	空腸	所見/検査動物数	(13)	(9)	(18)	(17)	(9)	(10)
		著変なし	12	8	17	15	9	9
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	2	3	1	3
	回腸	所見/検査動物数	(15)	(10)	(18)	(16)	(11)	(10)
		著変なし	14	9	17	14	11	9
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	3	3	2	2
	盲腸	所見/検査動物数	(15)	(10)	(19)	(17)	(10)	(8)
		著変なし	14	9	17	12	7	8
		壊死	0	0	0	1	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	2	0	0
		出血	0	0	0	1	0	0
		水腫	1	0	1	2	2	0
		アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	3	3	3	1	1
	結腸	所見/検査動物数	(17)	(11)	(19)	(18)	(11)	(10)
		著変なし	17	11	19	18	9	10
		水腫	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	1	2	1	2	0
	直腸	所見/検査動物数	(17)	(11)	(19)	(18)	(11)	(11)
		著変なし	17	11	19	18	11	11
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	2	0	3	1

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査時期	性別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000	
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11	
		唾液腺							
		所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)	
		著変なし	17	11	19	16	12	9	
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	1	1	0	
		萎縮	0	0	0	1	0	0	
		アミロイド沈着	0	0	1	1	0	1	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	1	0	0	2	2	
		腎臓							
			所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)
			著変なし	4	6	8	5	3	3
			慢性腎症	9	3	8	9	8	7
			壊死	1	1	2	0	0	0
			炎症 (亜急性/慢性)	1	1	1	0	0	0
			梗塞	0	1	0	0	0	1
			尿細管過形成/肥大	0	0	0	1	0	0
			片側性水腎症	2	0	2	3	1	1
			両側性水腎症	1	0	2	1	0	1
			硝子滴増加	1	1	0	3	0	0
			尿細管変性	0	0	0	1	0	0
			嚢胞	0	0	0	4	1	1
			アミロイド沈着	2	0	1	4	0	1
			リンパ球集簇増加	0	2	1	0	0	0
			被膜癒着	0	1	0	0	0	0
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	3	3	0	4	3
		膀胱							
			所見/検査動物数	(15)	(11)	(18)	(16)	(12)	(11)
			著変なし	14	9	18	16	11	10
			結石	0	1	0	0	0	0
			炎症 (亜急性/慢性)	1	1	0	0	0	0
			移行上皮単純性過形成	1	0	0	0	0	0
			水腫	1	0	0	0	0	0
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	1	1	2	3
		肺							
			所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)
			著変なし	13	8	12	9	8	9
			血栓	1	0	0	0	0	0
			炎症 (亜急性/慢性)	1	1	5	4	1	1
			細気管支/肺胞上皮過形成	0	0	0	1	2	0
			肺胞組織球症	0	0	1	1	1	0
			出血	0	0	0	0	2	0
			リンパ球集簇増加	0	0	1	0	0	0
		胸膜癒着	0	1	1	0	0	0	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	0	2	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	気管	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(14)	(11)
		著変なし	17	12	19	18	13	11
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	0	0	1	0
	咽頭/喉頭	所見/検査動物数	(17)	(11)	(19)	(17)	(15)	(11)
		著変なし	16	11	19	16	12	11
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	0	1	0
		水腫	0	0	0	1	0	0
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	0	2	0
		鼻	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)
	鼻	著変なし	15	10	17	17	11	11
		歯牙異形成	1	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0
		炎症 (亜急性/慢性)	1	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0
		骨折/仮骨	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	2	0	0	3	3
		心臓	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)
	心臓	著変なし	14	11	17	16	12	10
		心筋症	1	0	0	0	0	0
		血栓	2	0	0	1	1	1
		多発性動脈炎	0	0	1	0	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	1	1	0	0
		アミロイド沈着	1	0	0	1	0	1
		心外膜癒着	0	0	1	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	0	0	0	0
		大動脈	所見/検査動物数	(17)	(10)	(18)	(18)	(13)
	大動脈	著変なし	17	10	18	18	13	11
		脾臓	所見/検査動物数	(16)	(11)	(19)	(18)	(13)
	脾臓	著変なし	5	2	2	6	6	1
		リンパ組織過形成	0	1	0	0	0	0
		髓外造血増加	10	5	18	7	4	6
被膜線維化		0	3	2	1	0	0	
リンパ球枯渇		0	1	1	0	1	1	
アミロイド沈着		1	0	1	1	0	1	
自己融解 (剖検・鏡検実施)		1	1	1	1	2	1	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	臓 器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	胸腺	所見/検査動物数	(16)	(12)	(19)	(16)	(13)	(10)
		著変なし	3	5	3	2	4	3
		リンパ組織過形成	4	0	2	2	0	0
		萎縮	7	5	13	9	5	5
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	2
	下顎 リンパ 節	所見/検査動物数	(13)	(10)	(16)	(17)	(11)	(8)
		著変なし	7	5	11	15	7	6
		リンパ球/形質細胞過形成	5	2	4	1	1	0
		髓外造血	3	1	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ 節	所見/検査動物数	(15)	(10)	(14)	(14)	(9)	(9)
		著変なし	10	6	10	8	4	6
		多発性動脈炎	1	0	0	1	0	0
		壊死	0	1	0	1	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	1	2	0	0
		リンパ球/形質細胞過形成	0	0	1	1	0	1
		髓外造血	1	2	1	0	1	0
		水腫	1	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	1	2	1	2
	腋窩 リンパ 節	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		リンパ球/形質細胞過形成	1	0	0	0	0	0
	骨髄	所見/検査動物数	(16)	(11)	(19)	(18)	(13)	(9)
		著変なし	7	5	8	14	8	7
		顆粒球系過形成	9	5	11	3	2	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	1	1	1
	縦隔 リンパ 節	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		リンパ球/形質細胞過形成	0	1	0	0	0	0
	リンパ 節	所見/検査動物数	(1)	(2)	(1)	(2)	(2)	(1)
		リンパ球/形質細胞過形成	0	1	1	0	0	0
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↓↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↑: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	臓 器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
		下垂体						
		所見/検査動物数	(15)	(11)	(16)	(18)	(13)	(11)
		著変なし	15	10	16	18	12	11
		前葉過形成	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	0
		甲状腺						
		所見/検査動物数	(15)	(11)	(19)	(18)	(13)	(11)
		著変なし	13	10	18	10	11	10
		濾胞性嚢胞	2	1	0	6	1	0
		アミロイド沈着	0	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	1	1	1	1
		上皮 小体						
		所見/検査動物数	(10)	(8)	(15)	(11)	(10)	(9)
		著変なし	10	8	13	10	9	9
		アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	2	0
		副腎						
		所見/検査動物数	(16)	(12)	(19)	(18)	(14)	(11)
		著変なし	11	11	16	3	1	3
		限局性皮質肥大/嚢胞状変性	0	1	0	0	0	1
		被膜下細胞過形成	4	0	3	14	11	4
		脂肪化	0	0	0	0	0	1
		セロイド増加	1	0	0	5	4	5
		アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	0	0	2	3
		脳						
		所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)
		著変なし	15	10	19	18	13	10
		壊死	1	0	0	0	0	1
		炎症 (亜急性/慢性)	1	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	0	0	1	0
	脊髄							
	所見/検査動物数	(16)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)	
	著変なし	16	12	19	18	15	11	
	炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	0	0	0	
	坐骨 神経							
	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)	
	著変なし	17	12	19	18	15	11	
	自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	1	0	
	骨格筋							
	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)	
	著変なし	17	12	18	18	15	11	
	炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↑: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	大腿骨・膝関節	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)
		著変なし	17	12	19	18	15	11
		線維性骨性病変	0	0	0	1	0	0
		線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
	胸骨	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(14)	(10)
		著変なし	17	12	19	18	14	10
		線維性骨性病変	0	0	0	0	0	1
		線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
	長管骨	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		著変なし	0	0	0	1	0	0
	精巢	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	14	9	18	-	-	-
		多発性動脈炎	1	0	0	-	-	-
		精細管拡張	1	0	0	-	-	-
		片側性精細管変性/萎縮	0	1	0	-	-	-
		両側性精細管変性/萎縮	1	2	1	-	-	-
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	0	-	-	-
	精巢上体	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	15	10	19	-	-	-
		片側性精子減少/胚細胞残屑	1	1	0	-	-	-
		両側性精子減少/胚細胞残屑	1	0	1	-	-	-
		精子肉芽腫	0	1	0	-	-	-
	前立腺	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	15	11	16	-	-	-
		炎症 (亜急性/慢性)	1	1	2	-	-	-
		水腫	1	0	1	-	-	-
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	1	-	-	-
	精嚢	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	15	11	17	-	-	-
		炎症 (亜急性/慢性)	1	1	2	-	-	-
		水腫	1	0	0	-	-	-
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	2	-	-	-
	尿道球腺	所見/検査動物数	(0)	(2)	(0)	(-)	(-)	(-)
		うっ血, 勃起組織	0	2	0	-	-	-

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 一続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
		陰茎	所見/検査動物数	(1)	(0)	(4)	(-)	(-)
		著変なし	0	0	1	-	-	-
		炎症 (亜急性/慢性)	1	0	3	-	-	-
	包皮腺	所見/検査動物数	(1)	(1)	(2)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	0	0	1	-	-	-
		導管拡張/炎症	1	1	1	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(18)	(12)	(8)
		著変なし	-	-	-	5	3	4
		血液嚢胞	-	-	-	2	0	2
		嚢胞	-	-	-	9	7	2
		萎縮	-	-	-	9	5	3
		血管拡張	-	-	-	1	0	0
		アミロイド沈着	-	-	-	2	0	0
		膿瘍	-	-	-	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	-	-	-	0	1	0
		子宮	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(18)	(14)
	著変なし		-	-	-	7	7	2
	子宮内膜嚢胞性過形成		-	-	-	7	5	7
	アミロイド沈着		-	-	-	0	0	1
	血腫		-	-	-	1	0	1
	所見/検査動物数		(-)	(-)	(-)	(18)	(14)	(10)
	子宮蓄膿症		-	-	-	1	1	0
	自己融解 (剖検・鏡検実施)		-	-	-	0	2	0
	膣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(1)	(1)	(0)
		著変なし	-	-	-	0	0	0
		子宮蓄膿症からの滲出物	-	-	-	1	0	0
	乳腺 (雌)	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(16)	(12)	(11)
		著変なし	-	-	-	15	11	10
		炎症 (亜急性/慢性)	-	-	-	0	0	0
		小葉性過形成	-	-	-	1	1	0
		表皮封入体/類表皮嚢胞	-	-	-	0	0	0
		アミロイド沈着	-	-	-	0	0	1
	皮膚	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(14)	(11)
		著変なし	7	10	15	13	11	10
		炎症 (亜急性/慢性)	8	2	4	1	0	0
		びらん/潰瘍	7	2	4	1	0	0
		水腫	2	0	0	3	2	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	0	1	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	臓 器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	眼 球 及 び 視 神 經	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(14)	(11)
		著変なし	14	8	18	17	12	8
		視神経なし	1	2	9	6	5	5
		角膜症	1	2	1	1	0	3
		炎症 (亜急性/慢性)	1	0	0	0	0	0
		網膜ひだ/ロゼット形成	0	0	0	0	0	0
		白内障	1	0	0	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	5	5	6	5	5	4
		ハーダ ー 腺	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	口 腔	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	胸 腔	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	腹 腔	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	下 顎	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
		膿瘍	0	0	0	0	1	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最 終 屠 殺	臓 器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
	肝臓	所見/検査動物数	(33)	(38)	(31)	(32)	(35)	(39)
		著変なし	7	0	1	5	0	0
		クッパー細胞色素沈着増加	2	2	10	2	8	10
		単細胞性肝細胞壊死	0	1	6	0	2	0
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1
		限局性肝細胞壊死	6	3	1	2	3	7
		有糸分裂像増加	0	2	3	0	4	6
		炎症 (亜急性/慢性)	18	15	15	25	20	19
		肝細胞赤血球貪食	0	8	2	0	1	1
		肝細胞肥大	0	38	31	0	35	38
		髓外造血	0	0	2	2	2	3
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0
		好酸性変異肝細胞	1	0	1	0	0	1
		明細胞性変異肝細胞	0	1	0	0	0	0
		好塩基性変異肝細胞	3	2	0	0	0	0
		び慢性脂肪化	0	1	0	0	1	7
		小葉中心性脂肪化	0	1	2	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	1	1
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	1	1	0
	胆嚢	所見/検査動物数	(30)	(0)	(30)	(32)	(0)	(38)
		著変なし	30	0	30	31	0	38
	膵臓	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(37)
		著変なし	31	0	31	29	0	37
		炎症 (亜急性/慢性)	2	0	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	0	1	0	0
		水腫	0	0	0	1	0	0
	食道	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	32	0	39
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	1	1	0
	胃	所見/検査動物数	(33)	(1)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	1	30	31	0	37
		憩室	0	0	0	0	0	1
		角質嚢胞	0	0	0	0	0	2
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	0	0	0
		粘膜過形成	0	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↑: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最終屠殺	臓 器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
	十二指腸	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(1)	(39)
		著変なし	33	0	31	32	0	39
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0
		嚢胞性膵管	0	0	0	0	1	0
	空腸	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	31	0	39
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0
	回腸	所見/検査動物数	(33)	(0)	(30)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	30	31	0	38
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	1
	盲腸	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	30	30	0	38
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
		粘膜過形成	0	0	1	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	0	1	0	0	0
		水腫	0	0	0	1	0	1
	結腸	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	32	0	39
	直腸	所見/検査動物数	(31)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	31	0	31	32	0	39
	唾液腺	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	31	0	28	29	0	38
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
		萎縮	2	0	0	1	0	1
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(33)	(4)	(31)	(32)	(3)	(39)
		著変なし	3	1	1	4	0	3
		尿細管色素沈着増加	0	0	2	0	0	2
		慢性腎症	26	2	27	25	3	33
		尿細管過形成/肥大	1	0	0	1	0	0
		片側性水腎症	1	1	2	0	1	1
		両側性水腎症	1	0	2	0	0	0
		嚢胞	9	0	10	7	3	12
	アミロイド沈着	0	0	0	2	1	1	
	膀胱	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	30	32	0	39
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
		移行上皮単純性過形成	0	0	1	0	0	0
		水腫	0	0	1	0	0	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 一続き

検査時期	性 別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000	
最終屠殺	臓器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39	
		肺	所見/検査動物数	(33)	(7)	(31)	(32)	(5)	(39)
		著変なし	14	2	22	22	0	25	
		炎症 (亜急性/慢性)	4	0	1	5	1	0	
		細気管支/肺胞上皮過形成	2	0	3	2	0	2	
		肺胞組織球症	5	1	2	1	0	5	
		リンパ球集簇増加	4	1	3	0	1	0	
		胸膜癒着	1	1	1	1	0	0	
		気管	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
			著変なし	33	0	31	32	0	39
		咽頭/喉頭	所見/検査動物数	(33)	(0)	(29)	(32)	(0)	(34)
			著変なし	33	0	29	31	0	34
		鼻	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
			著変なし	32	0	30	32	0	38
			歯牙異形成	1	0	1	0	0	0
			線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
		心臓	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
			著変なし	30	0	28	29	0	39
			血栓	0	0	0	1	0	0
			多発性動脈炎	3	0	1	0	0	0
			炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	1	0	0
			アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0
		大動脈	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
			著変なし	33	0	31	32	0	39
		脾臓	所見/検査動物数	(32)	(0)	(31)	(32)	(2)	(39)
			著変なし	23	0	22	26	0	28
			リンパ組織過形成	0	0	0	0	1	3
			髄外造血増加	6	0	7	8	1	7
			被膜線維化	3	0	1	0	0	0
		胸腺	所見/検査動物数	(28)	(0)	(29)	(29)	(3)	(36)
			著変なし	10	0	14	7	0	8
			リンパ組織過形成	14	0	13	19	3	25
			萎縮	5	0	2	3	0	3
		下顎リンパ節	所見/検査動物数	(31)	(0)	(27)	(31)	(0)	(38)
			著変なし	27	0	24	28	0	36
			リンパ球/形質細胞過形成	4	0	3	1	0	0
			洞赤血球増加症/ 赤血球食現象	0	0	0	0	0	1
			アミロイド沈着	0	0	0	1	0	1

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査時期	性 別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000	
最終屠殺	臓器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39	
		腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(32)	(0)	(30)	(32)	(3)	(37)
			著変なし	30	0	27	30	0	32
			多発性動脈炎	0	0	0	0	0	1
			壊死	1	0	0	1	1	1
			炎症 (亜急性/慢性)	2	0	1	1	1	1
			リンパ球/形質細胞過形成	0	0	0	0	2	0
			髄外造血	0	0	1	0	1	2
			洞赤血球増加症/赤血球食現象	0	0	0	0	0	1
	骨髄	所見/検査動物数	(33)	(1)	(31)	(32)	(0)	(39)	
		著変なし	31	1	30	29	0	37	
		壊死	0	0	0	0	0	1	
		顆粒球系過形成	2	0	0	3	0	1	
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	
	リンパ節	所見/検査動物数	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(1)	
		髄外造血	0	0	0	0	0	1	
		洞赤血球増加症/赤血球食現象	0	0	0	0	0	1	
	下垂体	所見/検査動物数	(31)	(0)	(31)	(32)	(0)	(38)	
		著変なし	31	0	31	32	0	38	
	甲状腺	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)	
		著変なし	20	0	25	21	0	25	
		濾胞性嚢胞	13	0	6	10	0	14	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	
	上皮小体	所見/検査動物数	(27)	(0)	(27)	(30)	(0)	(33)	
		著変なし	27	0	27	29	0	33	
	副腎	所見/検査動物数	(32)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)	
		著変なし	19	0	18	2	0	3	
		限局性皮質肥大/嚢胞状変性	0	0	2	1	0	1	
		被膜下細胞過形成	9	0	11	29	0	36	
		限局性皮質過形成	0	0	0	1	0	0	
		セロイド増加	6	0	1	1	0	3	
		アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	
		脳	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
	脊髄	著変なし	33	0	31	31	0	39	
		所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)	
		著変なし	33	0	30	32	0	39	
			炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最終屠殺	臓器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
	坐骨神経	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	32	0	39
	骨格筋	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	32	0	39
	大腿骨・膝関節	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	33	0	31	31	0	39
	胸骨	所見/検査動物数	(32)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		著変なし	32	0	31	32	0	37
	精巣	所見/検査動物数	(33)	(1)	(31)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	28	0	26	-	-	-
		片側性精細管変性/萎縮	2	1	1	-	-	-
		両側性精細管変性/萎縮	3	0	4	-	-	-
	精巣上体	所見/検査動物数	(33)	(2)	(31)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	29	0	27	-	-	-
		片側性精子減少/胚細胞残屑	2	0	1	-	-	-
		両側性精子減少/胚細胞残屑	2	0	2	-	-	-
	前立腺	精子肉芽腫	1	0	1	-	-	-
		所見/検査動物数	(33)	(0)	(30)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	32	0	28	-	-	-
	精囊	炎症(亜急性/慢性)	1	0	2	-	-	-
		所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(-)	(-)	(-)
	陰茎	著変なし	33	0	31	-	-	-
		所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(-)	(-)	(-)
	卵巢	著変なし	0	0	1	-	-	-
		所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(32)	(19)	(38)
		著変なし	-	-	-	9	0	10
		嚢胞	-	-	-	16	19	19
		萎縮	-	-	-	20	6	18
		血管拡張	-	-	-	1	0	0
	子宮	アミロイド沈着	-	-	-	1	0	1
		所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(32)	(29)	(39)
		著変なし	-	-	-	7	0	8
	子宮内膜嚢胞性過形成	-	-	-	24	29	29	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最 終 屠 殺	臓 器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
		腫	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(1)	(1)
		著変なし	-	-	-	1	1	0
	乳腺 (雌)	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(31)	(1)	(38)
		著変なし	-	-	-	30	0	38
		炎症 (亜急性/慢性)	-	-	-	1	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(33)	(2)	(31)	(31)	(0)	(39)
		著変なし	30	1	29	30	0	39
		炎症 (亜急性/慢性)	3	0	1	1	0	0
		びらん/潰瘍	1	0	1	1	0	0
		水腫	0	0	0	1	0	0
	眼球 及び 視神経	所見/検査動物数	(33)	(2)	(31)	(32)	(1)	(39)
		著変なし	14	0	24	22	1	26
		視神経なし	5	0	2	4	1	3
		眼球ろう	1	0	0	1	0	1
		角膜症	7	1	7	7	0	12
		炎症 (亜急性/慢性)	3	0	0	0	0	0
		網膜ひだ/ロゼット形成	1	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	1	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	1	0	0	0
		白内障	8	1	0	2	0	0
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	0	0	0
口腔	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	0	0	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全動物	臓器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	肝臓	所見/検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(48)	(48)
		著変なし	13	0	1	10	1	0
		クッパー細胞色素沈着増加	3	5	21↑	4	11	13↑
		単細胞性肝細胞壊死	0	2	7↑	0	5	1
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	3↑	0	0	1
		限局性肝細胞壊死	10	5	5	4	5	9
		有糸分裂像増加	0	2	3	0	4	7↑
		炎症 (亜急性/慢性)	21	20	23	32	22	22
		肝細胞赤血球貪食	0	8↑	2	0	1	1
		肝細胞肥大	0	45↑	47↑	0	41↑	45↑
		髓外造血	7	1	6	4	4	5
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0
		好酸性変異肝細胞	1	1	2	0	0	1
		明細胞性変異肝細胞	0	1	0	0	0	0
		好塩基性変異肝細胞	3	2	0	0	0	0
		び慢性脂肪化	0	1	0	0	2	8↑
		小葉中心性脂肪化	0	2	3	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	1	1
		血管拡張	0	0	0	0	1	1
		類洞拡張	1	0	0	0	0	0
	アミロイド沈着	1	0	2	3	1	1	
	自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	0	0	1	1	
	胆嚢	所見/検査動物数	(45)	(11)	(43)	(43)	(12)	(47)
		著変なし	45	11	42	43	11	47
		水腫	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	4	2	2	2	2
	膵臓	所見/検査動物数	(48)	(12)	(50)	(50)	(11)	(48)
		著変なし	45	11	48	46	8	44
		炎症 (亜急性/慢性)	2	0	0	0	0	1
		髓外造血	0	0	1	1	1	0
		水腫	1	0	0	2	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	2	0	0	0	0
	食道	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(13)	(50)
		著変なし	50	12	50	49	13	50
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	0	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	1	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. -続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	胃	所見/検査動物数	(48)	(12)	(50)	(50)	(14)	(48)
		著変なし	46	10	48	44	11	44
		憩室	0	0	0	0	0	1
		角質嚢胞	0	0	0	1	1	2
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		粘膜過形成	0	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	2	4	3	0
	十二指 腸	所見/検査動物数	(47)	(10)	(49)	(49)	(10)	(48)
		著変なし	45	10	48	46	10	47
		アミロイド沈着	1	0	1	3	0	1
		嚢胞性膵管	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	3	4	1	1
	空腸	所見/検査動物数	(46)	(9)	(49)	(49)	(9)	(49)
		著変なし	45	8	48	46	9	48
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	3	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	2	3	1	3
	回腸	所見/検査動物数	(47)	(10)	(48)	(48)	(11)	(49)
		著変なし	46	9	47	45	11	47
		炎症 (亜急性/慢性)	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	3	0	2
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	3	3	2	2
	盲腸	所見/検査動物数	(48)	(10)	(50)	(49)	(10)	(47)
		著変なし	47	9	47	42	7	46
		壊死	0	0	0	1	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	2	0	0
		粘膜過形成	0	0	1	0	0	0
		びらん/潰瘍	0	0	1	0	0	0
		出血	0	0	0	1	0	0
		水腫	1	0	1	3	2	1
		アミロイド沈着	0	0	1	2	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	3	3	3	1	1
	結腸	所見/検査動物数	(50)	(11)	(50)	(50)	(11)	(49)
		著変なし	50	11	50	50	9	49
		水腫	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	1	2	1	2	0

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↑: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全動物	臓器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	直腸	所見/検査動物数	(48)	(11)	(50)	(50)	(11)	(50)
		著変なし	48	11	50	49	11	50
		水腫	0	0	0	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	2	0	0	1
	唾液腺	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	47	11	47	45	12	47
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	2	1	1	0
		萎縮	2	0	0	2	0	1
		アミロイド沈着	0	0	1	2	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	1	0	0	2	2
		腎臓	所見/検査動物数	(50)	(16)	(50)	(50)	(18)
	著変なし		7	7	9	9	3	6
	尿細管色素沈着増加		0	0	2	0	0	2
	慢性腎症		35	5	35	34	11	40
	壊死		1	1	2	0	0	0
	炎症 (亜急性/慢性)		1	1	1	0	0	0
	梗塞		0	1	0	0	0	1
	尿細管過形成/肥大		1	0	0	2	0	0
	片側性水腎症		3	1	4	3	2	2
	両側性水腎症		2	0	4	1	0	1
	硝子滴増加		1	1	0	3	0	0
	尿細管変性		0	0	0	1	0	0
	嚢胞		9	0	10	11	4	13
	アミロイド沈着		2	0	1	6	1	2
	リンパ球集簇増加		0	2	1	0	0	0
	被膜癒着		0	1	0	0	0	0
	自己融解 (剖検・鏡検実施)		2	3	3	0	4	3
	膀胱		所見/検査動物数	(48)	(11)	(49)	(48)	(12)
		著変なし	47	9	48	48	11	49
		結石	0	1	0	0	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	1	1	1	0	0	0
		移行上皮単純性過形成	1	0	1	0	0	0
		水腫	1	0	1	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	1	1	2	3
	肺	所見/検査動物数	(50)	(19)	(50)	(50)	(20)	(50)
		著変なし	27	10	34	31	8	34
		血栓	1	0	0	0	0	0
		炎症 (亜急性/慢性)	5	1	6	9	2	1

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. ー続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	肺	所見／検査動物数	(50)	(19)	(50)	(50)	(20)	(50)
		細気管支／肺胞上皮過形成	2	0	3	3	2	2
		肺胞組織球症	5	1	3	2	1	5
		出血	0	0	0	0	2	0
		リンパ球集簇増加	4	1	4	0	1	0
		胸膜癒着	1	2	2	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	2	0
	気管	所見／検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(14)	(50)
		著変なし	50	12	50	50	13	50
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	0	0	1	0
	咽頭 / 喉頭	所見／検査動物数	(50)	(11)	(48)	(49)	(15)	(45)
		著変なし	49	11	48	48	12	45
		炎症 (亜急性／慢性)	0	0	0	0	1	0
		水腫	0	0	0	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	0	2	0
	鼻	所見／検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	47	10	47	49	11	49
		歯牙異形成	2	1	1	0	0	0
		出血	0	0	0	0	1	0
		炎症 (亜急性／慢性)	1	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0
		骨折／仮骨	0	0	0	0	1	0
		線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	3	2	0	0	3	3
	心臓	所見／検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	44	11	45	45	12	49
		心筋症	1	0	0	0	0	0
		血栓	2	0	0	2	1	1
		多発性動脈炎	3	0	2	0	0	0
		炎症 (亜急性／慢性)	0	1	2	2	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	2	0	1
		心外膜癒着	0	0	1	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	0	0	0	0
	大動脈	所見／検査動物数	(50)	(10)	(49)	(50)	(13)	(50)
		著変なし	50	10	49	50	13	50

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	脾臓	所見／検査動物数	(48)	(11)	(50)	(50)	(15)	(48)
		著変なし	28	2	24	32	6	29
		リンパ組織過形成	0	1	0	0	1	3
		髄外造血増加	16	5	25	15	5	13
		被膜線維化	3	3	3	1	0	0
		リンパ球枯渇	0	1	1	0	1	1
		アミロイド沈着	1	0	1	1	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	1	0	2	1
	胸腺	所見／検査動物数	(44)	(12)	(48)	(45)	(16)	(46)
		著変なし	13	5	17	9	4	11
		リンパ組織過形成	18	0	15	21	3	25
		萎縮	12	5	15	12	5	8
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	2
	下顎 リンパ節	所見／検査動物数	(44)	(10)	(43)	(48)	(11)	(46)
		著変なし	34	5	35	43	7	42
		リンパ球／形質細胞過形成	9	2	7	2	1	0
		洞赤血球増加症／赤血球食現象	0	0	0	0	0	1
		髄外造血	3	1	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	1	0	2
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	所見／検査動物数	(47)	(10)	(44)	(46)	(11)	(46)
		著変なし	40	6	37	38	4	38
		多発性動脈炎	1	0	0	1	0	1
		壊死	1	1	0	2	1	1
		炎症 (亜急性／慢性)	2	1	2	3	1	1
		リンパ球／形質細胞過形成	0	0	1	1	2	1
		髄外造血	1	2	2	0	2	2
		洞赤血球増加症／赤血球食現象	0	0	0	0	0	1
		水腫	1	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	1	0	1	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	1	2	1	2
腋窩 リンパ節	所見／検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	リンパ球／形質細胞過形成	1	0	0	0	0	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	骨 髄	所見/検査動物数	(49)	(12)	(50)	(50)	(13)	(48)
		著変なし	38	6	38	43	8	44
		壊死	0	0	0	0	0	1
		顆粒球系過形成	11	5	11	6	2	2
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	1	1	1
	縦隔 リンパ節	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)
		リンパ球/形質細胞過形成	0	1	0	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	(2)	(3)	(2)	(2)	(2)	(2)
		リンパ球/形質細胞過形成	0	1	1	0	0	0
		髄外造血	0	0	0	0	0	1
		血液嚢胞	0	0	0	1	0	0
		洞赤血球増加症/赤血球食現象	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	(46)	(11)	(47)	(50)	(13)	(49)
		著変なし	46	10	47	50	12	49
		前葉過形成	0	0	0	0	1	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	1	0	0	1	0
	甲状腺	所見/検査動物数	(48)	(11)	(50)	(50)	(13)	(50)
		著変なし	33	10	43	31	11	35
		濾胞性嚢胞	15	1	6	16	1	14
		アミロイド沈着	0	0	1	3	0	1
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	2	1	1	1	1
	上皮小体	所見/検査動物数	(37)	(8)	(42)	(41)	(9)	(42)
		著変なし	37	8	40	40	9	42
		アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	2	0
	副腎	所見/検査動物数	(48)	(12)	(50)	(50)	(14)	(50)
		著変なし	30	11	34	5	1	6
		限局性皮質肥大/嚢胞状変性	0	1	2	1	0	2
被膜下細胞過形成		13	0	14	43	11	40	
限局性皮質過形成		0	0	0	1	0	0	
脂肪化		0	0	0	0	0	1	
セロイド増加		7	0	1	6	4	8	
アミロイド沈着		1	0	0	2	0	0	
自己融解 (剖検・鏡検実施)		2	2	0	0	2	3	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. - 続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	脳	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	48	10	50	49	13	49
		壊死	1	0	0	0	0	1
		炎症 (亜急性/慢性)	1	0	0	0	0	0
		出血	1	0	0	0	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	1	0	0	1	0
	脊髄	所見/検査動物数	(49)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	49	12	49	50	15	50
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	坐骨神経	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	50	12	50	50	15	50
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	0	0	0	0	1	0
	骨格筋	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	50	12	49	50	15	50
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	大腿 骨・ 膝関節	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	50	12	50	49	15	49
		線維性骨性病変	0	0	0	1	0	0
		線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
	胸骨	所見/検査動物数	(49)	(12)	(50)	(50)	(14)	(49)
		著変なし	49	12	50	50	14	47
		線維性骨性病変	0	0	0	0	0	1
		線維性骨異栄養症	0	0	0	0	0	1
	長管骨	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
		著変なし	0	0	0	1	0	0
	精巢	所見/検査動物数	(50)	(13)	(50)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	42	9	44	-	-	-
		多発性動脈炎	1	0	0	-	-	-
		精細管拡張	1	0	0	-	-	-
		片側性変性/萎縮, 精細管	2	2	1	-	-	-
		両側性変性/萎縮, 精細管	4	2	5	-	-	-
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	0	-	-	-
	精巢上体	所見/検査動物数	(50)	(14)	(50)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	44	10	46	-	-	-
		片側性精子減少/胚細胞残屑	3	1	1	-	-	-
		両側性精子減少/胚細胞残屑	3	0	3	-	-	-
		精子肉芽腫	1	1	1	-	-	-
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	1	0	-	-	-

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. 一続き

検査 時期	性 別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000	
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50	
		前立腺	所見/検査動物数	(50)	(12)	(49)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	47	11	44	-	-	-	
		炎症 (亜急性/慢性)	2	1	4	-	-	-	
		水腫	1	0	1	-	-	-	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	1	-	-	-	
		精囊	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(-)	(-)	(-)
		著変なし	48	11	48	-	-	-	
		炎症 (亜急性/慢性)	1	1	2	-	-	-	
		水腫	1	0	0	-	-	-	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	2	2	2	-	-	-	
		尿道球腺	所見/検査動物数	(0)	(2)	(0)	(-)	(-)	(-)
			うっ血, 勃起組織	0	2	0	-	-	-
		陰茎	所見/検査動物数	(1)	(0)	(5)	(-)	(-)	(-)
			著変なし	0	0	2	-	-	-
			炎症 (亜急性/慢性)	1	0	3	-	-	-
		包皮腺	所見/検査動物数	(1)	(2)	(2)	(-)	(-)	(-)
			著変なし	0	0	1	-	-	-
			導管拡張/炎症	1	1	1	-	-	-
		卵巣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(50)	(31)	(46)
			著変なし	-	-	-	14	3	14
			血液嚢胞	-	-	-	2	0	2
			嚢胞	-	-	-	25	27	21
			萎縮	-	-	-	29	11	21
			血管拡張	-	-	-	2	0	0
			アミロイド沈着	-	-	-	3	0	1
			膿瘍	-	-	-	0	1	0
			自己融解 (剖検・鏡検実施)	-	-	-	0	1	0
		子宮	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(50)	(43)	(49)
			著変なし	-	-	-	14	7	10
			子宮内膜嚢胞性過形成	-	-	-	31	34	36
			アミロイド沈着	-	-	-	0	0	1
			血腫	-	-	-	1	0	1
		子宮蓄膿症	-	-	-	1	1	0	
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	-	-	-	0	2	0	
	膣	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(1)	(1)	(0)	
		著変なし	-	-	-	0	0	0	
		子宮蓄膿症からの滲出物	-	-	-	1	0	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 1. -続き

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全 動 物	臓 器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	乳腺 (雌)	所見/検査動物数	(-)	(-)	(-)	(47)	(13)	(49)
		著変なし	-	-	-	45	11	48
		炎症 (亜急性/慢性)	-	-	-	1	0	0
		小葉性過形成	-	-	-	1	1	0
		表皮封入体/類表皮嚢胞	-	-	-	1	0	0
		アミロイド沈着	-	-	-	0	0	1
	皮膚	所見/検査動物数	(50)	(14)	(50)	(49)	(14)	(50)
		著変なし	37	11	44	43	11	50
		炎症 (亜急性/慢性)	11	2	5	2	0	0
		びらん/潰瘍	8	2	5	2	0	0
		水腫	2	0	0	4	2	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	1	0	0	0	1	0
	眼球及び 視神経	所見/検査動物数	(50)	(14)	(50)	(50)	(15)	(50)
		著変なし	28	8	42	39	13	34
		視神経なし	6	2	11	10	6	8
		眼球ろう	1	0	0	1	0	1
		角膜症	8	3	8	8	0	15
		炎症 (亜急性/慢性)	4	0	0	0	0	0
		網膜ひだ/ロゼット形成	1	0	0	0	0	0
		びらん/潰瘍	1	0	0	0	0	0
		水腫	0	0	1	0	0	0
		白内障	9	1	0	2	0	0
		自己融解 (剖検・鏡検実施)	5	5	6	5	5	4
	ハーダー 腺	所見/検査動物数	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	口腔	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	胸腔	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	腹腔	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		炎症 (亜急性/慢性)	0	0	1	0	0	0
	下顎	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
膿瘍		0	0	0	0	1	0	

(): 組織検査動物数, -: 該当なし

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

病変発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	17	12	19	18	15	11
	肝臓	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(13)	(9)
		肝細胞腺腫 [B]、多発性	0	1	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	0	1	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	1
		肝細胞癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見/検査動物数	(14)	(10)	(18)	(17)	(10)	(9)
		腺癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(17)	(12)	(19)	(18)	(15)	(11)
		細気管支・肺泡腺腫 [B]	1	1	0	1	0	0
		細気管支・肺泡腺癌 [M]	0	1	1	2	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(16)	(12)	(19)	(16)	(13)	(10)
		血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	(18)	(12)	(8)
		血管腫 [B]	-	-	-	1	0	0
		腺腫 [B]	-	-	-	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	(18)	(14)	(10)
		内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	0	0	1
		内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	2	0	0
		血管肉腫 [M]	-	-	-	1	0	0
		腺癌 [M]	-	-	-	1	0	0
	膣	所見/検査動物数	-	-	-	(1)	(1)	(0)
		血管腫 [B]	-	-	-	0	1	0
	口腔	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	-	-	-
		扁平上皮癌 [M]	0	1	0	-	-	-
	全身性	リンパ腫 [M]	2	2	1	3	3	2
		組織球性肉腫 [M]	1	0	0	0	1	0
		顆粒球性白血病 [M]	0	0	0	0	1	0
	転移性	腺癌 [M]	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	2	1	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

腫瘍発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. ー続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最終屠殺	臓器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
	肝臓	所見/検査動物数	(33)	(38)	(31)	(32)	(35)	(39)
		肝細胞腺腫 [B]、多発性	1	3	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	5	7	0	0	0	2
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	0	2	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	0	1	1	1
	腎臓	所見/検査動物数	(33)	(4)	(31)	(32)	(3)	(39)
		腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(33)	(7)	(31)	(32)	(5)	(39)
		細気管支・肺胞腺腫 [B]	7	2	2	1	2	5
		細気管支・肺胞腺癌 [M]	4	2	1	2	2	3
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(32)	(0)	(30)	(32)	(2)	(37)
		血管腫 [B]	0	0	0	0	0	1
	脳	所見/検査動物数	(33)	(0)	(31)	(32)	(0)	(39)
		顆粒細胞腫 [B]	0	0	0	1	0	0
	精巣	所見/検査動物数	(33)	(1)	(31)	-	-	-
		血管肉腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	精巣上体	所見/検査動物数	(33)	(2)	(31)	-	-	-
		リンパ腫 [M]	0	1	0	-	-	-
		悪性線維性組織球腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	包皮腺	所見/検査動物数	(0)	(1)	(0)	-	-	-
		悪性線維性組織球腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	(32)	(19)	(38)
		性索間質性腫瘍 [B]	-	-	-	2	0	2
		血管腫 [B]	-	-	-	0	0	1
		腺腫 [B]	-	-	-	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	(32)	(29)	(39)
		内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	0	3	0
		血管腫 [B]	-	-	-	0	0	2
		内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	0	1	2
		腺癌 [M]	-	-	-	1	2	0

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

腫瘍発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. ー続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
最終屠殺	臓器	剖検動物数	33	38	31	32	35	39
	乳腺(雌)	所見/検査動物数	-	-	-	(31)	(1)	(38)
		癌腫 [M]	-	-	-	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	(33)	(2)	(31)	(31)	(0)	(39)
		乳頭腫 [B]、扁平上皮	1	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		基底細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	-	-	-
		腺癌 [M]	1	0	0	-	-	-
	全身性	リンパ腫 [M]	1	0	2	1	0	0
組織球性肉腫 [M]		0	0	0	0	0	1	
転移性	血管肉腫 [M]、転移性	0	0	0	0	0	1	
全動物	臓器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	肝臓	所見/検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(48)	(48)
		肝細胞腺腫 [B]、多発性	1	4	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 [B]	5	8	1	0	0	2
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	1	2	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	1	1	1	2
	十二指腸	所見/検査動物数	(47)	(10)	(49)	(49)	(10)	(48)
		腺癌 [M]	1	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(50)	(16)	(50)	(50)	(18)	(50)
		腺癌 [M]	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(50)	(19)	(50)	(50)	(20)	(50)
		細気管支・肺胞腺腫 [B]	8	3	2	2	2	5
		細気管支・肺胞腺癌 [M]	4	3	2	4	2	3
	胸腺	所見/検査動物数	(44)	(12)	(48)	(45)	(16)	(46)
		血管肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	(47)	(10)	(44)	(46)	(11)	(46)
		血管腫 [B]	0	0	0	0	0	1

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: $P < 0.05$, Fisher の正確検定 ↑↓: $P < 0.05$

腫瘍発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. - 続き

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全動物	臓器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	脳	所見/検査動物数	(50)	(12)	(50)	(50)	(15)	(50)
		顆粒細胞腫 [B]	0	0	0	1	0	0
	精巣	所見/検査動物数	(50)	(13)	(50)	-	-	-
		血管肉腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	精巣上体	所見/検査動物数	(50)	(14)	(50)	-	-	-
		悪性線維性組織球腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	包皮腺	所見/検査動物数	(1)	(2)	(2)	-	-	-
		悪性線維性組織球腫 [M]	0	1	0	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	(50)	(31)	(46)
		性索間質性腫瘍 [B]	-	-	-	2	0	2
		血管腫 [B]	-	-	-	1	0	1
		腺腫 [B]	-	-	-	0	0	2
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	(50)	(43)	(49)
		内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	0	3	1
		血管腫 [B]	-	-	-	0	0	2
		内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	2	1	2
		血管肉腫 [M]	-	-	-	1	0	0
	膈	所見/検査動物数	-	-	-	(1)	(1)	(0)
		血管腫 [B]	-	-	-	0	1	0
	乳腺(雌)	所見/検査動物数	-	-	-	(47)	(13)	(49)
		癌腫 [M]	-	-	-	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	(50)	(14)	(50)	(49)	(14)	(50)
		乳頭腫 [B]、扁平上皮	1	0	0	0	0	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0
		基底細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(1)	(0)	(1)	-	-	-
腺癌 [M]		1	0	0	-	-	-	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

腫瘍発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. ー続き

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		0	2000	7000	0	2000	7000
全動物	臓器	剖検動物数	50	50	50	50	50	50
	口腔	所見/検査動物数	(0)	(1)	(1)	-	-	-
		扁平上皮癌 [M]	0	1	0	-	-	-
	全身性	リンパ腫 [M]	3	2	3	4	3	2
		組織球性肉腫 [M]	1	0	0	0	1	1
		顆粒球性白血病 [M]	0	0	0	0	1	0
	転移性	子宮内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	2	1	0
		腺癌 [M]	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	1
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	15	16	5	6	6	16
		悪性*	12	12	7	15	12	10
	腫瘍総数		27	28	12	21	18	26
	担腫瘍動物数	良性	14	16	5	5	5	15
		悪性	10	11	6	12	13	10
担腫瘍動物総数		23	24	11	17	16	23	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、- : 該当せず、() : 組織検査動物数

* 転移性腫瘍は集計しなかった

Cochran-Armitage の傾向検定 ↑↓: P<0.05, Fisher の正確検定 ↑↓: P<0.05

腫瘍発生率について、Cochran-Armitage の傾向検定を行い、傾向の認められない場合には Bonferroni の調整を行った Fisher の正確検定を用いて対照群との有意差を検定した

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

