

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 ラットを用いた飼料混入投与による2年反復経口投与毒性/発がん性併合試験  
(資料 毒13)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CD®[CrI:CD®(SD)]系ラット、投与開始時約7週齢

発がん性群：1群雌雄各60匹

中間屠殺群：1群雌雄各10匹（投与12ヵ月時に中間屠殺群を計画解剖した。）

投与期間： 発がん性群：約24ヵ月（2010年6月29日～2012年6月27日）

中間屠殺群：約12ヵ月（2010年6月29日～最終投与日は報告書に記載無し）

投与方法： 検体を0、500、2000、6000または18000ppmの濃度で飼料に混入し、投与開始から3週間投与した。その後、米国EPAの指示により（最高用量群が死亡率の上昇等により評価ができなくなった場合を考慮し）6000ppm投与群の投与用量を7500ppmに変更し、投与4週から105週まで随時摂取させた（以下6000/7500ppm群と記載する）。検体を混入した飼料は毎週調製し、使用時まで室温で保存した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；死亡及び一般状態について投与52週までは1日2回、投与53週以降は1日3回観察した。

投与終了時の生存動物数及び生存率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	500	2000	6000/7500	18000
生存動物数/ 供試動物数 (生存率)	雄	21/60 (35%)	28/60 (47%)	26/60 (43%)	26/60 (43%)	25/60 (42%)
	雌	20/60 (33%)	21/60 (35%)	17/60 (28%)	16/60 (27%)	22/60 (37%)

対数順位検定 (p<0.05 で有意差なし)

いずれの投与群においても、投与期間の生存率に対して検体投与による影響は認

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。

められなかった。また検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与 13 週までは毎週 1 回、投与 14 週～32 週までは 2 週間に 1 回、投与 34 週以降は毎週 1 回、詳細な状態の観察として以下の項目について検査した。

皮膚、被毛、眼、耳、鼻、口腔、胸部、腹部、外部生殖器、四肢、呼吸及び循環器系に対する影響、自律神経系に対する影響（流涎等）、神経系に対する影響（振戦、痙攣、ハンドリングに対する反応、異様な行動）、腫瘍の有無等。

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響は認められなかった。検体投与に関連した腫瘍の増加も認められなかった。

体重変化；投与開始から投与 13 週までは毎週 1 回、投与 14 週から投与終了までは 2 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた測定週及び投与最終週における体重を次表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
測定週								
1								↓97
5						↓97		
14								↓96
42		↓95						
98						↑112		
102	↓92	↓91				↑113		
104	(94)	(93)	(102)	(97)	(104)	(113)	(105)	(105)

群の対比較（Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t）↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

（ ）内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与 1～13 週、1～52 週、1～104 週における体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
測定週								
1～13	97	95	98	102	99	98	103	96
1～52	94	93	99	103	96	98	100	98
1～104	91	89	102	95	105	119	107	108

群の対比較（Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t）p<0.05でいずれも有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの投与群にも検体投与に関連する体重及び体重増加量の変化はなかった。投与期間中の体重及び1週毎に算出した体重増加量において、対照群と比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、いずれも一時的または用量との関係性がないことから検体投与に関連しないと判断された。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は投与13週までは毎週1回、投与14週から投与終了時まで2週間に1回測定し、食餌効率も算出した。

投与1～13週、1～52週、1～104週における摂餌量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
投与量(ppm)								
測定週								
1～13	(100)	(98)	(101)	↑103	(97)	↓96	↓95	↓94
1～52	(101)	↓97	(102)	↑104	(98)	(97)	(96)	(97)
1～104	(99)	(99)	(102)	↑105	(96)	(100)	(93)	(94)

群の対比較 (Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

投与1～13週、1～52週、1～104週における食餌効率を次表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
投与量(ppm)								
測定週								
1～13	(97)	(98)	(97)	(99)	(101)	(101)	↑107	(101)
1～52	(95)	(96)	(98)	(99)	(98)	(100)	(102)	(99)
1～104	(93)	(90)	(101)	(92)	(104)	(115)	(108)	(108)

順位変換及びDunnett検定↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

投与期間を通じて、摂餌量に検体投与の影響と考えられる変動は認められなかった。投与期間中の摂餌量及び食餌効率において、対照群と比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、いずれも一時的または用量との間に関係性がないことから検体投与に関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量(ppm)			500	2000	6000/7500	18000
検体摂取量 (mg/kg/日)	1年目	雄	23.7	92.5	346.1	845.8
		雌	32.2	127.9	460.2	1147.0
	2年間	雄	20.7	84.3	309.3	735.2
		雌	27.2	109.2	378.0	957.5

血液学的検査（中間屠殺群）；投与後 6 及び 12 ヶ月時に中間屠殺群の各群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目について測定した。投与後 6 ヶ月後では舌下静脈から血液を採取し、投与 12 ヶ月後では中間屠殺時に大静脈から血液を採取した。臨床病理検査に用いる動物は採血前日より一晩絶食させた。

白血球数（総白血球数及び型別白血球絶対数）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、網赤血球数、血小板数、血球形態

血液学的検査において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
検査項目	検査時 (月)								
赤血球数	6			↓95					
ヘモグロビン量	6			↓96					
好塩基球数	12		↓65	↓73	↓76				
その他の血球数*	12		↓56						
MCH	12							↑106	

群の対比較（Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t） ↓↑ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は観察されなかった。

赤血球数、ヘモグロビン量、好塩基球数、その他の血球数\*及び MCH において対照群との間に統計学的有意差が認められたが、いずれもその差が僅かであるか、偶発的な発生か、及びまたは用量との間に関係性が無いために検体投与と関連しないと判断された。全ての群平均値及び個体値は生物学的変動及び検査手技上のばらつきの許容範囲内と考えられた。

〔\*申請者注：「その他の血球」とは、自動血球計数装置にて血球の大きさや特徴から通常的好中球やリンパ球等の白血球の分類に入らなかった未分類の血球を示す。〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

血液塗抹検査：試験 6 ヶ月の中間屠殺群の各群雌雄各 10 匹、試験 12 ヶ月及び 24 ヶ月時の全生存動物、並びに全ての切迫屠殺動物を対象として剖検時あるいは舌下静脈から血液を採取し血液塗抹標本を作製した。

〔申請者注：データは報告書改訂 1 を参照〕

血液塗抹標本検査において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
検査項目	検査時 (月)								
白血球数	12						↓89		
単球数	24	↑277	↑315	↑322			↑187	↑172	
好酸球数	24		↑177	↑164					
好塩基球数	24	↑0.024*	↑0.033*	↑0.041*	0.000**	↑0.021*	↑0.017*	↑0.019*	0.000**
その他の 血球数	12		↓76						
	24	↑0.056*	↑0.070*	↑0.084*	0.000**	↑0.058*	↑0.068*	↑0.065*	0.000**

群の対比較 (Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

\* : 対照群の値が 0.000 であったため、平均値を記載した。

\*\* : サンプル数が少なかったため、統計学的解析を実施できなかった。

〔申請者注：データは報告書改訂 1 を参照。検査 12 ヶ月時について 10 例のみを記載したオリジナルの報告書に対して、改訂版では全例が記載されている。〕

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響はみられなかった。

以下の統計学的に有意な変化はいずれも対照群との差が僅かであり、総合的な生体学的関連性が低く、用量との間に関係性がなく、かつ病理組織学的所見を伴わなかったことから検体投与に関連しないか、有意ではないと考えられた。

- 500、2000、6000/7500ppm 投与群雄及び 2000、6000/7500ppm 投与群の雌における単球数の増加。
- 2000 及び 6000/7500ppm 投与群雄における好酸球数の増加。
- 500、2000、6000/7500ppm 投与群雌雄における好塩基球数の増加。
- 500、2000、6000/7500ppm 投与群雌雄におけるその他の血球数の増加。

〔申請者注：改訂報告書には記載がないが、2000ppm 投与群雌における白血球数の低下についても用量との間に関係性がないことから検体投与に関連しないと判断される。〕

血液凝固検査；投与 6 及び 12 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹（中間屠殺群）から得られた血液を用いて活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びプロトロンビン時間 (PT) を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの検査時の血液凝固検査においても、対照群と比較し統計学的に有意な差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

血液生化学検査；投与 6 及び 12 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹（中間屠殺群）から得られた血液を用いて、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ（GGT）、ソルビトール脱水素酵素（SDH）、血中尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン及び A/G 比（計算値）、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、電解質（ナトリウム、カリウム、塩素）、カルシウム、リン、クレアチンキナーゼ

血液生化学検査において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
項目	検査時 (月)								
尿素窒素	12					↑140			
グロブリン	6								↑108
総コレステロール	6							↑137	↑145
	12								↑126

群の対比較 (Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t) ↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても検体投与に関連する影響は認められなかった。

雌では、6000/7500ppm 投与群の 6 ヶ月時及び 18000ppm 投与群の 6 及び 12 ヶ月時に対照群と比較し統計学的に有意な総コレステロールの増加が認められたが、その差が僅かであり、関連する病理組織学的変化がみられなかったことから毒性的な意義はないと考えられた。

〔申請者注：ラットを用いた試験におけるコレステロールの変化を以下にまとめる。これらのコレステロールの変化は（境界的な変化ではあるものの）検体投与に関連する可能性がある。しかしながら僅かなコレステロールの上昇は動物の健康に影響を与えないことが報告されていることから、毒性所見ではないと判断する<sup>1)</sup>。〕

- 14 日間強制胃内投与試験：300mg/kg/日以上投与群雌雄で平均コレステロール値が増加し、統計学的有意差は 1000mg/kg/日投与群雄にのみ認められた。
- 28 日間反復経口投与毒性試験：20000ppm 投与群雌でコレステロールの統計

<sup>1)</sup> Hall, R.L. (2001). Principles of Clinical Pathology for Toxicology Studies. In (A.W. Hayes, ed.), *Principles and Methods of Toxicology*, 4th Edition, pp 1030. Taylor & Francis, Philadelphia.

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。

学的有意な増加が認められた。

- 90日間反復経口投与毒性試験:2000ppm以上の投与群雌でコレステロールの僅かな増加がみられたが、用量との関連性はなく、統計学的有意差もなかった。
- 2年間反復経口投与毒性試験の6及び12ヶ月検査時では、6000/7500ppm以上の投与群雌で増加した。]

その他の、対照群との比較で統計学的有意差を伴った数値を含む全ての群平均値及び個体値は、生物学的変動及び検査手技上のばらつきの範囲内と考えられた。

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

尿量、比重、pH、色調及び外観、タンパク質、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣（顕微鏡観察）

尿検査において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
項目	検査時 (月)								
pH	12						↓90		↓92

順位変換及びDunnnett検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

いずれの投与群にも、毒性影響は認められなかった。

〔申請者注：2000ppm及び18000ppm投与群雌において、投与12ヶ月時にpHの低下が認められたが、投与用量との間に関係性がないことから検体投与に関連しないと考えられた。〕

雄の尿中タンパク質の個体別値を示す（表中の数値は個体数を示す。半定量的検査のため平均値は算出されなかった）。

性別			雄				
投与量 (ppm)			0	500	2000	6000/7500	18000
項目	検査時 (月)	量					
タンパク質 (TP/gm)	6	Trace*	0	1	0	0	0
		30	0	1	0	2	0
		100	6	3	8	1	2
		300	3	3	1	5	3
		≥1000	1	2	1	2	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

性別			雄				
投与量 (ppm)			0	500	2000	6000/7500	18000
項目	検査時 (月)	量					
タンパク質 (TP/√w)	12	QNS**	0	0	0	1	0
		100	2	4	0	3	2
		300	3	2	6	1	0
		≥1000	5	4	4	5	8

\*trace: 定量的検査のための十分な量が採取できなかった場合には、次の順で定性的な程度分けを行った (Negative < trace < small < moderate < large)。

\*\*QNS: 検査に必要な量を採取できず。

18000ppm 投与群雄において、投与 6 及び 12 ヶ月時に尿中タンパク質の軽度な増加傾向が認められた。雄は雌よりも尿中タンパク質がより多く排泄され、また加齢によって進行するという事実を考慮すると、本所見は検体投与に関連する可能性があった。しかし変化の程度が小さいことから、毒性影響ではないと考えられた。

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

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

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

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。



【発がん性群】

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		500	2000	6000 /7500	18000	500	2000	6000 /7500	18000
最終体重		(94)	(93)	(101)	(96)	(108)	(112)	(106)	(107)
腎臓	絶対重量	↓86							
	対脳重量比	↓87							
甲状腺	絶対重量							↑125	
	対脳重量比							↑122	

群の対比較 (Leven/ANOVA-Dunnett/Welch-t) ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

中間屠殺群及び発がん性群のいずれの投与群においても検体投与に関連した臓器重量の変化は認められなかった。

中間屠殺群では、対照群と比較し統計学的に有意な臓器重量の変化は認められなかった。

発がん性群において対照群と比較し統計学的有意差が認められた臓器 (腎臓及び甲状腺) は対照群との差が僅かであり、かつ用量との間に関係性が認められず、さらに関連する病理組織学的所見がなかったことから検体投与に関連しないと判断された。

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

中間屠殺群及び発がん性群のいずれの投与群においても検体投与に関連した所見は観察されなかった。観察された所見はいずれも本系統及び齢に一般的に認められる自然発生的な所見であった。

病理組織学的検査：中間屠殺群及び発がん性群の対照群及び 18000ppm 群の動物を対象として、以下の臓器・組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。なお肉眼的病変部及び腫瘤 (局所リンパ節を含む) については全投与群を対象とした。

副腎、大動脈、骨・骨髓 (大腿骨及び胸骨)、骨髓塗抹標本、脳 (大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、凝固線、精巣上部、眼 (網膜及び視神経を含む)、腸管関連リンパ組織 (GALT)、食道、胃 (前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣 (卵管を含む)、精巣、肉眼的病変部、ハーダー腺、心臓、膝関節、腎臓、涙腺 (眼窩外)、喉頭、肝臓、肺・気管支、下顎リンパ節、

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。

腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ作製）、鼻、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺及び精囊、唾液腺（下顎腺、耳下腺及び舌下腺）、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、腫瘤（及び局所リンパ節）、舌、気管、尿管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膈

[非腫瘍性病変－中間屠殺群]

主要な非腫瘍性病変を表 1-1（中間屠殺動物）に示す。

いずれの投与群にも検体投与に関連する所見はみられなかった。

[非腫瘍性病変－発がん性群]

主要な非腫瘍性病変を表 1-2（死亡・切迫屠殺動物）、表 1-3（最終屠殺動物）及び表 1-4（中間屠殺動物を除く全動物）に示す。

また、統計学的有意差を伴って増加した非腫瘍性病変を次表に示す。

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。

項目	投与量 (ppm)	雄					背景データ値	
		0	500	2000	6000/7500	18000		
全動物 (中間屠殺動物を除く)	副腎	検査動物数	60	35	38	36	60	
		類洞拡張症/嚢胞変性、 限局性、皮質	8 [13.3%]	7 [20.0%]	3 [7.9%]	7 [19.4%]	↑@18 [30.0%]	[7~36%]
		肥大、限局性、皮質	0 [0.0%]	1 [2.9%]	0 [0.0%]	1 [2.8%]	@4 [6.7%]	[0~47%]
		過形成、限局性、髄質	11 [18.3%]	3 [8.6%]	6 [15.8%]	8 [22.2%]	@19 [31.7%]	[3~32%]
	腎臓	検査動物数	60	32	39	34	60	
		過形成、移行上皮細胞	0 [0.0%]	1 [3.1%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	@4 [6.7%]	[0~20%]
	肺	検査動物数	60	32	35	38	60	
		組織球症、肺胞	19 [31.7%]	14 [12.5%]	14 [11.4%]	17 [44.7%]	@26 [43.3%]	[8~80%]
	下垂体	検査動物数	60	42	39	40	60	
		嚢胞	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	1 [2.5%]	@4 [6.7%]	[0~12%]

表中の値は病変が認められた動物数を示す。[ ]内は発生率を示す

Fisher の正確確率検定 ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、Cochran-Armitage の傾向検定 @ : p<0.05

いずれの投与群にも、検体投与に関連する所見は認められなかった。

18000ppmg 投与群雄で認められた対照群との統計学的有意差を伴う上記の所見は、いずれも背景データの範囲内であることから偶発的な所見であり、検体投与との関連性はないと判断された。

その他に観察された非腫瘍性病変はいずれも本系統及び齢に一般的に認められる自然発生的な所見であった。

#### [腫瘍性病変－中間屠殺群]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2-1 (中間屠殺動物) に示す。

いずれの投与群にも検体投与に関連する所見はみられなかった。

#### [腫瘍性病変－発がん性群]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2-2 (死亡・切迫屠殺動物)、表 2-3 (最終屠殺動物) 及び表 2-4 (中間屠殺動物を除く全動物) に示す。

また、高用量群に統計学的有意差がみられた所見を次表に示す。

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。

項目		投与量 (ppm)	雌					
			0	500	2000	6000/7500	18000	背景データ値
全動物 (中間屠殺動物 を除く)	膵臓	検査動物数	59	59	43	43	60	—
		ラ氏島細胞腺腫	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	1 [2.3%]	@4 [6.7%]	[0~8.3%]
		ラ氏島細胞腺癌	1 [1.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	1 [2.3%]	1 [1.7%]	報告書に 記載なし
		ラ氏島細胞腺腫及び 腺癌合計	1 [1.7%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]	2 [4.7%]	@5 [8.3%]	[0~10.8%]

表中の値は病変が認められた動物数を示す。[ ]内は発生率

Fisher の正確確率検定↑:  $p < 0.05$  (いずれも有意差なし)、Cochran-Armitage の傾向検定 @:  $p < 0.05$

いずれの投与群にも、検体投与に関連する所見は認められなかった。

18000ppm 投与群雌において膵臓のラ氏島細胞腺腫、ラ氏島腺腫腺腫及び腺癌の合計発生率が対照群と比較して Cochran-Armitage の傾向検定においてのみ統計学的有意に増加した。しかし Fisher 正確確率検定を用いた対比較では有意差は認められず、また発生率は当該試験実施機関の背景データの範囲内であり、かつラ氏島細胞腺癌の発生率の増加は認められなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

その他に観察された腫瘍性病変はいずれも本系統及び齢に一般的に認められる自然発生的な所見であった。

以上の結果から、本検体のラットに対する2年間反復経口投与毒性試験の結果、いずれの検査項目においても検体投与による毒性影響がみられなかったことから、無毒性量は雌雄とも18000ppm (雄: 735.2mg/kg/日、雌: 957.5mg/kg/日) と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1-1 [主要な非腫瘍性病変；中間屠殺動物]

項目		投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
中間 屠殺 動物		動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	検査動物数	10	1	2	1	10	10	0	1	1	10
		空胞化、限局性	0	0	↑2	0	0	0	—	1	0	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-2 [主要な非腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
副腎	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	類洞拡張症/嚢胞変性 限局性、皮質	3	5	3	7	6	36	↓27	36	39	32
	肥大、限局性、皮質	0	1	0	1	3	0	0	1	0	0
	過形成、限局性、髓質	7	3	6	8	8	4	5	2	↓0	3
眼 (網膜)	検査動物数	35	27	27	27	34	36	38	38	39	35
	変性/萎縮、網膜、片側性	0	2	0	0	1	2	1	0	0	2
	変性/萎縮、網膜、両側性	3	5	0	1	4	0	4	5	1	0
心臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	心筋症	34	26	28	31	31	25	16	22	18	↓14
腎臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	過形成、移行上皮細胞	0	1	0	0	2	2	1	1	1	0
	嚢胞	3	0	3	2	2	1	0	0	0	1
	鉍質沈着、尿細管	1	2	3	1	0	6	2	6	11	6
	慢性進行性腎症	31	26	24	21	27	13	9	8	10	12
肝臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	空胞化、限局性	2	0	1	1	4	1	1	0	1	2
	空胞化、門脈周囲	11	7	6	6	5	12	↓14	10	8	7
	過形成、胆管	18	11	18	10	17	12	8	15	15	14
	単核細胞浸潤	16	14	16	13	15	14	12	14	8	14
	変異細胞巣、明細胞性	2	2	0	0	1	3	0	1	1	0
肺	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	組織球症、肺胞	9	4	3	14	14	8	10	14	↑21	14
	尿毒症肺炎	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	39	32	34	34	35	40	38	43	44	38
	洞拡張	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
リンパ節	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	リンパ球/形質細胞過形成、 髓質	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	3	2	1	2	3	40	39	43	44	38
	過形成、小葉	3	2	0	2	2	30	31	32	33	29
坐骨 神経	検査動物数	39	32	34	34	34	40	39	43	44	38
	変性、軸索/ミエリン鞘	12	5	7	8	9	6	3	2	5	3
鼻腔 バ MA	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	炎症、毛包/表皮	1	0	1	0	↑6	1	2	0	1	1
鼻腔 バ MB	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	炎症、毛包/表皮	2	0	1	2	1	0	↑5	0	2	1
卵巣	検査動物数						40	39	43	44	38
	嚢胞						7	6	7	6	4

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-2 [主要な非腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
空腸	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	拡張、腺/内腔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	39	32	34	34	35	20	10	14	12	22
	過形成、限局性、前葉	7	5	2	7	9	3	1	2	0	4
	嚢胞	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	38
	髓外造血亢進	6	6	6	6	7	18	13	14	18	14
腺胃	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	38
	炎症	2	2	0	2	0	3	0	0	1	0
前胃	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	38
	びらん/潰瘍	3	3	2	4	2	2	2	1	1	2
	炎症	6	4	2	6	3	3	2	1	1	4
精巣	検査動物数	39	32	34	33	35	/				
	変性/萎縮、精細管、片側	0	1	2	1	0					
	変性/萎縮、精細管、両側	5	4	1	4	2					
	過形成、間細胞	1	1	1	0	1					
胸腺	検査動物数	38	32	34	34	33	39	39	43	43	38
	リンパ系細胞枯渇、全細胞型	36	28	28	30	30	35	35	38	40	37
	過形成、上皮細胞	0	0	0	0	0	15	12	9	13	18
甲状腺	検査動物数	39	32	34	33	35	40	39	43	43	38
	過形成、C細胞、限局性	2	6	3	3	4	2	6	2	2	3
膀胱	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	38
	拡張	0	1	3	2	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	過形成、単層移行細胞	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
子宮(頸部含む)	検査動物数	/					40	39	43	43	38
	拡張、腺/内腔						3	1	0	0	1

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-3 [主要な非腫瘍性病変；最終屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
動物数		21	17	17	18	25	20	19	17	14	22
副腎	検査動物数	21	3	4	2	25	20	6	6	3	22
	類洞拡張症/嚢胞変性 限局性、皮質	5	2	0	0	12	18	6	6	2	0
	肥大、限局性、皮質	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	過形成、限局性、髄質	4	0	0	0	11	2	0	0	0	1
眼 (網膜)	検査動物数	21	0	2	1	25	20	1	1	0	22
	変性/萎縮、網膜、片側性	1	—	—	—	2	2	0	1	—	1
	変性/萎縮、網膜、両側性	3	—	—	—	5	1	0	0	—	3
心臓	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	心筋症	21	—	—	—	25	15	—	—	—	14
腎臓	検査動物数	21	0	5	0	25	20	1	2	0	22
	過形成、移行上皮細胞	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
	嚢胞	4	0	14	0	1	2	0	0	0	2
	鉍質沈着、尿細管	1	0	0	0	0	6	0	0	0	11
	慢性進行性腎症	20	0	4	0	25	10	0	1	0	12
肝臓	検査動物数	21	3	1	4	25	20	0	1	0	22
	空胞化、限局性	4	0	0	1	2	1	—	0	—	4
	空胞化、門脈周囲	0	0	0	0	1	1	—	0	—	0
	過形成、胆管	14	0	0	10	17	4	—	0	—	8
	単核細胞浸潤	18	2	0	10	19	6	—	0	—	12
	変異細胞巣、明細胞性	11	1	1	1	6	3	—	0	—	5
肺	検査動物数	21	0	1	4	25	20	1	1	2	22
	組織球症、肺胞	10	0	1	3	12	9	1	1	2	9
	尿毒症肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	21	0	0	0	25	20	1	0	1	22
	洞拡張	0	—	—	—	0	0	0	—	11	0
リンパ節	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	11	0
	リンパ球/形質細胞過形成、 髄質	0	—	—	—	0	0	0	—	11	0
乳腺	検査動物数	2	0	1	2	4	20	12	13	11	22
	過形成、小葉	1	—	0	0	3	15	11	10	10	17
坐骨 神経	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	変性、軸索/ミエリン鞘	11	—	—	—	20	13	—	—	—	12
鼻腔 V&MA	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	炎症、毛包/表皮	0	—	—	—	0	0	—	—	—	2
鼻腔 V&MB	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	10	22
	炎症、毛包/表皮	0	—	—	—	1	1	—	—	—	1
卵巣	検査動物数						20	1	1	4	22
	嚢胞						7	1	0	14	8

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-3 [主要な非腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
	動物数	21	17	17	18	25	20	19	17	14	22
空腸	検査動物数	21	0	0	0	25	20	1	0	1	22
	拡張、腺/内腔	0	—	—	—	0	0	↑1	—	0	0
	びらん/潰瘍	0	—	—	—	0	0	↑1	—	0	0
下垂体	検査動物数	21	10	5	6	25	20	10	14	12	22
	過形成、限局性、前葉	6	0	0	0	5	3	1	2	0	4
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	21	0	0	0	1	20	0	0	0	22
	髓外造血亢進	1	0	0	1	1	7	—	—	—	8
腺胃	検査動物数	21	2	1	0	25	20	0	0	0	22
	炎症	0	0	↑1	—	0	0	—	—	—	0
前胃	検査動物数	21	0	0	1	25	20	2	0	0	22
	びらん/潰瘍	0	—	—	1	0	0	0	—	—	0
	炎症	0	—	—	1	0	0	0	—	—	0
精巣	検査動物数	21	2	3	2	25	/				
	変性/萎縮、精細管、片側	3	1	2	↑2	1					
	変性/萎縮、精細管、両側	1	0	1	1	2					
	過形成、間細胞	2	0	0	0	0					
胸腺	検査動物数	21	0	1	0	25	19	0	0	0	22
	リンパ系細胞枯渇、全細胞型	21	—	1	—	25	18	—	—	—	22
	過形成、上皮細胞	0	—	0	—	1	16	—	—	—	↓9
甲状腺	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	過形成、C細胞、限局性	0	—	—	—	1	5	—	—	—	1
膀胱	検査動物数	21	0	1	0	25	20	0	0	0	22
	拡張	0	—	↑1	—	0	0	—	—	—	0
	出血	0	—	↑1	—	0	1	—	—	—	0
	過形成、単層移行細胞	0	—	↑1	—	2	0	—	—	—	0
子宮(頸部含む)	検査動物数	/					20	2	2	2	22
	拡張、腺/内腔						2	1	↑2	1	3

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-4 [主要な非腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
副腎	検査動物数	60	35	38	36	60	60	45	49	47	60
	類洞拡張症/嚢胞変性 限局性、皮質	8	7	3	7	↑18	0	0	0	0	0
	肥大、限局性、皮質	0	1	0	1	4	0	0	1	0	0
	過形成、限局性、髓質	11	3	6	8	19	6	5	2	10	4
眼 (網膜)	検査動物数	56	27	29	28	56	56	39	39	39	57
	変性/萎縮、網膜、片側性	1	2	0	0	3	4	1	1	0	3
	変性/萎縮、網膜、両側性	6	5	0	1	9	1	4	15	1	3
心臓	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	心筋症	55	26	28	31	56	40	↓16	22	↓18	↓28
腎臓	検査動物数	60	32	39	34	60	60	40	45	44	60
	過形成、移行上皮細胞	0	1	0	0	4	4	1	1	1	0
	嚢胞	7	0	7	2	3	3	0	0	0	3
	鉍質沈着、尿細管	2	2	3	1	0	12	↓2	7	11	7
	慢性進行性腎症	51	26	28	↓21	52	23	9	9	10	24
肝臓	検査動物数	60	35	35	38	60	60	39	44	44	60
	空胞化、限局性	6	0	1	2	6	2	1	0	1	6
	空胞化、門脈周囲	11	7	6	6	6	13	4	10	8	7
	過形成、胆管	32	11	18	↓10	34	16	8	15	15	19
	単核細胞浸潤	34	16	16	↓13	34	20	12	14	8	26
	変異細胞巣、明細胞性	13	3	↓1	↓1	7	6	0	1	1	5
肺	検査動物数	60	32	35	38	60	60	40	44	46	60
	組織球症、肺胞	19	↓4	↓4	17	26	17	11	15	↑23	23
	尿毒性肺炎	0	↑3	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	45	60
	洞拡張	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
	リンパ球/形質細胞過形成、 髓質	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
乳腺	検査動物数	5	2	2	4	7	60	51	56	55	60
	過形成、小葉	4	2	0	2	5	45	32	32	33	46
坐骨 神経	検査動物数	60	32	34	34	59	60	39	43	44	60
	変性、軸索/ミエリン鞘	23	↓5	7	8	29	19	↓3	↓2	↓5	15
鼻腔 ⅠA	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	炎症、毛包/表皮	4	0	1	0	12	1	2	0	1	3
鼻腔 ⅠB	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	炎症、毛包/表皮	2	0	1	2	2	1	↑5	0	2	2
卵巣	検査動物数						60	40	44	48	60
	嚢胞						14	7	7	10	12

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : 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。

表 1-4 [主要な非腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]（つづき）

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000/ 7500	18000	0	500	2000	6000/ 7500	18000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
空腸	検査動物数	60	32	34	34	60	60	40	43	45	60
	拡張、腺/内腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	びらん/潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	検査動物数	60	43	39	40	60	60	49	57	56	60
	過形成、限局性、前葉	13	5	12	7	14	4	2	4	1	6
	嚢胞	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	60	32	34	35	60	60	39	43	43	60
	髓外造血亢進	7	6	6	7	8	25	13	14	18	22
腺胃	検査動物数	60	34	35	34	60	60	39	43	44	60
	炎症	2	2	1	2	0	3	0	0	0	1
前胃	検査動物数	60	32	34	35	60	60	41	43	44	60
	びらん/潰瘍	3	3	2	5	2	2	2	1	1	2
	炎症	6	4	2	7	3	3	1	1	1	4
精巣	検査動物数	60	34	37	35	60	/				
	変性/萎縮、精細管、片側	6	5	1	4	4					
	変性/萎縮、精細管、両側	3	2	4	3	1					
	過形成、間細胞	3	1	1	0	1					
胸腺	検査動物数	59	32	35	34	58	58	39	43	43	60
	リンパ系細胞枯渇、全細胞型	57	↓28	29	30	55	53	35	38	40	59
	過形成、上皮細胞	0	0	0	0	1	31	↓12	↓9	13	27
甲状腺	検査動物数	60	32	34	33	60	60	39	43	44	60
	過形成、C細胞、限局性	2	↑6	3	3	5	7	6	2	2	4
膀胱	検査動物数	60	32	35	34	60	60	39	42	44	60
	拡張	0	1	↑4	2	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	過形成、単層移行細胞	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0
子宮（頸部含む）	検査動物数	/					60	51	45	46	60
	拡張、腺/内腔						5	2	2	1	4

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisherの正確確率検定 ↑↓: 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。

表 2-1 [腫瘍性病変；中間屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
中間屠殺動物	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		尿管細胞癌 M	0	—	—	—	0	0	0	1	0
	乳腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺癌 M	1	↑3	0	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 B	0	0	0	↑2	0	0	0	↑2	0
	鼻腔 ヘルC	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫 B	0	—	—	—	1	0	—	—	0
	上皮 小体	検査動物数	8	10	10	10	8	6	10	10	7
		腺腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	1
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		前葉腺腫 B	0	—	1	—	1	0	0	0	↑3
	皮膚/ 皮下	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		骨肉腫 M	0	—	—	—	0	0	1	0	—
	胸腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		悪性胸腺腫 M	0	1	—	0	0	0	0	—	—
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		C細胞腺腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	1
	子宮/ 頸部	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		子宮内膜間質ポリープ B	0	—	—	—	0	0	—	1	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍、表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 ↑↓：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。

表 2-2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
副腎	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	皮質腺腫	B	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	皮質腺癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性褐色細胞腫	B	6	3	6	6	3	1	2	2	1
	悪性褐色細胞腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	星状膠細胞腫	M	0	0	2	0	1	0	1	0	1
	良性顆粒細胞腫	B	0	1	0	0	1	0	0	0	0
腹腔	検査動物数	2	1	2	2	2	2	0	3	1	1
	良性顆粒細胞腫	B	0	0	0	0	0	—	0	1	0
	良性褐色脂肪腺腫	B	0	0	0	0	0	—	0	0	0
	肉腫、未分化型	M	0	0	0	0	0	—	1	0	0
胸腔	検査動物数	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1
	癌、未分化型	M	1	—	—	—	0	—	—	—	0
陰核腺	検査動物数						0	0	1	0	0
	腺癌						M	—	—	1	—
精巣 上体	検査動物数	39	32	34	33	35					
	悪性中皮腫	M	0	0	0	0					
ハタゲ 腺	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	腺腫	B	0	0	1	0	1	0	0	0	0
心臓	所見/検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	良性中皮腫、房洞	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性シュワン細胞腫	M	2	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	腎芽腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	肝細胞腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	M	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	胆管癌	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	扁平上皮癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0

死亡・切迫殺動物

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
腸間膜リンパ節	検査動物数	39	32	34	34	35	40	38	43	44	38
	血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	3	2	1	2	3	40	39	43	44	38
	腺腫 B	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	腺癌 M	0	0	1	0	1	18	18	18	15	15
	線維腺腫 B	0	0	0	0	0	12	12	13	13	18
縦隔	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 M	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
口腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 M	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
卵巣	検査動物数						40	39	43	44	38
	性索/間質腫瘍 B						0	0	0	0	1
睪臓	検査動物数	39	32	33	33	35	39	39	43	43	38
	腺房細胞腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫 B	3	1	4	3	1	0	0	0	1	1
	ラ氏島細胞癌 M	2	0	1	1	1	0	0	0	1	1
上皮小体	検査動物数	35	27	29	29	35	35	31	33	37	30
	腺腫 B	1	0	0	2	1	2	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	前葉腺腫 B	22	20	16	19	15	33	35	33	39	30
	中間部腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前葉癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
包皮腺	検査動物数	1	0	1	0	0					
	扁平上皮癌 M	0	—	1	—	—					
前立腺	検査動物数	39	32	34	34	35					
	腺腫 B	0	0	0	0	0					
下顎腺	検査動物数	39	32	34	33	35	40	39	43	43	38
	悪性シュワン細胞腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿二頭筋	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	良性顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	基底細胞腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 M	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
	扁平上皮癌 M	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
皮膚/ 皮下 (計画 部位以 外)	検査動物数	8	4	3	4	9	0	3	1	2	2
	線維腫	B	2	2	0	1	2	—	0	0	0
	線維肉腫	M	1	0	0	1	4	—	2	1	0
	悪性線維性組織球腫	M	1	0	1	1	0	—	1	0	0
	血管肉腫	M	0	0	0	1	0	—	0	0	0
	脂肪腫	B	0	0	1	0	1	—	1	0	0
	脂肪肉腫	M	0	0	1	0	0	—	0	0	0
	良性シュワン細胞腫	B	0	0	0	0	0	—	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫	M	1	0	0	0	0	—	0	0	1
肉腫、未分化型	M	0	0	0	0	0	—	0	0	1	
十二 指腸	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	38
	腺癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	平滑筋腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	43	60
	血管肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前胃	検査動物数	39	32	34	34	35	40	39	43	44	38
	扁平上皮癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	39	32	34	33	35					
	間細胞腺腫	B	1	1	1	1					
胸腺	検査動物数	38	32	34	34	33	39	39	43	43	38
	悪性胸腺腫	M	0	0	0	1	1	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	39	32	34	33	35	40	39	43	44	38
	濾胞細胞腺腫	B	0	1	0	1	1	0	1	0	0
	C細胞腺腫	B	3	3	6	3	4	2	2	1	6
	C細胞癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0
舌	検査動物数	39	32	34	33	35	40	39	43	44	38
	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮/ 頸部	検査動物数						40	39	43	44	38
	腺癌						B	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫						B	2	1	1	2
	平滑筋肉腫						M	0	0	0	0
	子宮内膜間質ポリープ						B	2	1	0	1
	悪性シュワン細胞腫						M	0	1	0	0
膣	検査動物数						40	39	43	44	38
	良性顆粒細胞腫						B	0	1	0	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺動物] (つづき)

項目		投与量 (ppm)	雄					雌					
			0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000	
死亡・切迫殺動物	動物数		39	32	34	34	35	40	39	43	44	38	
	シソハム 腺	検査動物数	0	2	2	0	0	1	0	1	0	0	
		腺腫	B	—	0	1	—	—	0	—	0	—	—
		腺癌	M	—	2	1	—	—	1	—	1	—	—
	全身性	検査動物数		4	1	4	5	4	4	1	3	1	3
		大顆粒リンパ球性白血病	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫	M	0	1	1	3	2	3	0	2	1	0
		組織球性肉腫	M	3	0	3	2	2	1	1	1	0	3

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；最終屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		21	17	17	18	25	20	21	17	16	22
副腎	検査動物数	21	3	4	2	25	20	6	6	3	22
	皮質腺腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質腺癌 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性褐色細胞腫 B	7	2	2	2	9	0	0	1	↑2	2
	悪性褐色細胞腫 M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 M	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
脳	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	星状膠細胞腫 M	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	良性顆粒細胞腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0
腹腔	検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 B	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	良性褐色脂肪腺腫 B	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—
胸腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	癌、未分化型 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
陰核腺	検査動物数						0	0	0	0	1
	腺癌 M						—	—	—	—	—
精巣 上体	検査動物数	21	0	0	0	25					
	悪性中皮腫 M	1	—	—	—	0					
ハタゲ 腺	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	腺腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0
心臓	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	悪性中皮腫、房洞 M	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
	悪性シュワン細胞腫 M	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0
腎臓	検査動物数	21	0	5	0	25	20	1	2	0	22
	血管腫 B	0	—	0	—	1	0	0	0	—	0
	脂肪腫 M	1	—	0	—	0	0	0	0	—	0
	腎芽腫 B	0	—	0	—	0	0	0	0	—	0
肝臓	検査動物数	21	3	1	4	25	20	0	1	0	22
	肝細胞腺腫 B	0	0	↑1	1	0	0	—	0	—	0
	肝細胞癌 M	0	1	0	0	0	0	—	0	—	0
	胆管腫 B	0	0	0	0	0	0	—	↑1	—	0
肺	検査動物数	21	0	1	4	25	20	1	1	2	22
	扁平上皮細胞癌 M	0	—	0	0	0	0	0	0	0	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000	
動物数		21	17	17	18	25	20	21	17	16	22	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	21	0	0	0	25	20	1	0	1	22	
	血管肉腫 M	0	—	—	—	0	0	0	—	0	0	
乳腺	検査動物数	2	0	1	2	4	20	12	13	11	22	
	腺腫 B	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺癌 M	0	—	0	1	0	10	9	8	7	8	
	線維腺腫 B	1	—	1	1	1	11	6	11	10	14	
縦隔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性シュワン細胞腫 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
口腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
卵巢	検査動物数						20	1	1	4	21	
	性索/間質腫瘍 M						0	0	0	0	0	
膵臓	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22	
	腺房細胞腺腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0	
	ラ氏島細胞腺腫 B	3	—	—	—	4	0	—	—	—	3	
	ラ氏島細胞癌 M	1	—	—	—	0	1	—	—	—	0	
上皮 小体	検査動物数	19	0	0	0	25	18	0	0	0	19	
	腺腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1	
下垂体	検査動物数	21	10	5	6	25	20	10	14	12	22	
	前葉腺腫 B	12	↑10	5	6	19	16	9	12	11	18	
	中間部腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
包皮腺	検査動物数	1	0	0	0	0						
	扁平上皮癌 M	1	—	—	—	—						
前立腺	検査動物数	1	21	0	0	0	25					
	扁平上皮癌 M	0	—	—	—	1						
下顎腺	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22	
	悪性シュワン細胞腫 M	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0	
大腿 二頭筋	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22	
	良性顆粒細胞腫 B	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0	
皮膚	検査動物数	21	3	4	6	25	20	1	0	0	22	
	基底細胞腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	—	—	0	
	皮脂腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	—	—	0	
	基底細胞癌 M	0	1	0	0	0	0	0	—	—	0	
	扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	0	—	—	0	
	良性角化棘細胞腫 B	0	0	1	↑4	5	0	0	—	—	0	
	扁平上皮乳頭腫 B	1	0	1	2	0	0	↑1	—	—	0	

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		21	17	17	18	25	20	21	17	16	22
皮膚/皮下(計画部位以外)	検査動物数	4	4	1	2	0	0	0	1	0	1
	線維腫 B	4	3	0	1	10	—	—	0	—	0
	線維肉腫 M	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0
	悪性線維性組織球腫 M	0	0	0	1	0	—	—	0	—	1
	血管肉腫 M	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0
	脂肪腫 B	0	0	0	0	0	—	—	↑1	—	0
	脂肪肉腫 M	0	0	0	0	0	—	—	0	—	0
	悪性シュワン細胞腫 M	0	1	0	0	0	—	—	0	—	0
十二指腸	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	腺癌 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	0
空腸	検査動物数	21	0	0	0	25	20	1	0	1	22
	平滑筋腫 B	0	—	—	—	0	0	↑1	—	0	0
	平滑筋肉腫 M	0	—	—	—	0	0	0	0	↑1	0
脾臓	検査動物数	21	0	0	1	25	20	0	0	0	22
	血管肉腫 M	1	—	0	—	0	0	—	—	—	0
前胃	検査動物数	21	0	0	1	25	20	2	0	0	22
	扁平上皮癌 M	0	—	—	0	0	0	0	—	—	0
精巣	検査動物数	21	2	3	2	25	/				
	間細胞腺腫 B	1	0	1	1	2					
胸腺	検査動物数	21	0	1	0	25	19	0	0	0	22
	悪性胸腺腫 M	0	—	0	—	0	0	—	—	—	0
甲状腺	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	濾胞細胞腺腫 B	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	C細胞腺腫 B	4	—	—	—	5	4	—	—	—	2
	C細胞癌 M	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
舌	検査動物数	21	0	0	0	25	20	0	0	0	22
	扁平上皮乳頭腫 B	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—
子宮/頸部	検査動物数	/					20	2	2	2	22
	腺癌 M						1	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 B						0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫 M						0	1	0	0	1
	子宮内膜間質ホリブ B						1	1	0	1	2
	悪性シュワン細胞腫 M						0	0	0	0	1
膣	検査動物数	/					20	0	0	0	22
	良性顆粒細胞腫 B						0	—	—	—	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目		投与量 (ppm)		雄					雌					
				0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000	
最終屠殺動物	動物数			21	17	17	18	25	20	21	17	16	22	
	検査動物数			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	シソパル腺	腺腫	B		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		腺癌	M		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全身性	検査動物数			0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
		大顆粒リンパ球性白血病	M		0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
		悪性リンパ腫	M		0	0	1	0	0	1	—	—	—	—
		組織球性肉腫	M		0	0	0	1	0	0	—	—	—	—

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
検査動物数		60	35	38	36	60	60	45	49	47	60
副腎	皮質腺腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1
	皮質腺癌 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	良性褐色細胞腫 B	13	5	8	8	12	1	2	3	3	3
	悪性褐色細胞腫 M	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 M	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
脳	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	星状膠細胞腫 M	0	0	2	0	1	0	1	0	1	1
	良性顆粒細胞腫 B	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
腹腔	検査動物数	3	2	2	2	2	2	0	3	1	1
	良性顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	—	0	1	0
	良性褐色脂肪腺腫 M	0	1	0	0	0	0	—	0	0	0
	肉腫、未分化型 M	0	0	0	0	0	0	—	1	0	0
胸腔	検査動物数	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1
	肉腫、未分化型 M	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0
陰核腺	検査動物数						0	0	1	0	1
	腺癌、未分化型 M						—	—	1	—	0
精巣 上体	検査動物数	60	32	34	33	60					
	悪性中皮腫 M	1	0	0	0	0					
ハダ 腺	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	腺腫 B	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	良性中皮腫、房洞 B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	悪性シュワン細胞腫 M	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	60	32	39	34	60	60	40	45	44	60
	血管腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	腎芽腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	検査動物数	60	35	35	38	60	60	39	44	44	60
	肝細胞腺腫 B	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 M	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
肺	胆管腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	60	32	35	38	60	60	40	44	46	60
	扁平上皮細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]（つづき）

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腸間膜 リンパ節	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	45	60
	血管肉腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	5	2	2	4	7	60	51	56	55	60
	腺腫 B	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	腺癌 M	0	0	1	1	1	28	27	26	22	23
	線維腺腫 B	1	0	1	1	1	23	18	24	23	32
縦隔	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 M	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
口腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 M	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
卵巣	検査動物数						60	40	44	48	60
	性索/間質腫瘍 B						0	0	0	0	1
膵臓	検査動物数	60	32	33	33	60	59	39	43	43	60
	腺房細胞腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫 B	6	1	4	3	5	0	0	0	1	4
	ラ氏島細胞癌 M	3	0	1	1	1	1	0	0	1	1
上皮 小体	検査動物数	54	27	29	29	60	53	31	33	37	49
	腺腫 B	1	0	0	2	1	2	0	0	0	1
下垂体	検査動物数	60	42	39	40	60	60	49	57	56	60
	前葉腺腫 B	34	30	21	25	34	49	44	45	50	48
	中間部腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前葉癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
包皮腺	検査動物数	2	0	1	0	0					
	扁平上皮癌 M	1	-	1	-	-					
前立腺	検査動物数	60	32	34	34	60					
	腺腫 B	0	0	0	0	1					
下顎腺	検査動物数	60	32	34	33	60	60	39	43	43	60
	悪性シュワン細胞腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
大腿 二頭筋	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	44	60
	良性顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数	60	35	38	40	60	60	40	43	44	60
	基底細胞腺腫 B	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 M	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0
	扁平上皮癌 M	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	良性角化棘細胞腫 B	4	1	2	5	6	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 B	1	0	1	3	0	0	1	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]（つづき）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
皮膚/皮下(計画部位以外)	検査動物数	12	8	4	6	9	0	3	2	2	3
	線維腫 B	6	5	0	2	2	—	0	0	0	0
	線維肉腫 M	1	0	0	1	4	—	2	1	0	1
	悪性線維性組織球腫 M	1	0	1	2	0	—	1	0	0	1
	血管肉腫 M	0	0	0	1	0	—	0	0	0	0
	脂肪腫 B	0	0	1	0	1	—	1	1	0	0
	脂肪肉腫 M	0	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	肉腫、未分化型 M	0	0	0	0	0	—	0	0	1	0
	良性シュワン細胞腫 B	0	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 M	1	1	0	0	0	—	0	0	1	0
十二指腸	検査動物数	60	32	34	34	60	60	39	43	43	60
	腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	60	32	34	34	60	60	40	43	45	60
	平滑筋腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	60	32	34	35	60	60	39	43	43	60
	血管肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前胃	検査動物数	60	32	34	35	60	60	41	43	44	60
	扁平上皮癌 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	60	34	37	35	60					
	間細胞腺腫 B	2	1	2	2	2					
胸腺	検査動物数	59	32	35	34	58	58	39	43	43	60
	悪性胸腺腫 B	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	60	32	34	33	60	60	39	43	44	60
	濾胞細胞腺腫 B	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0
	C細胞腺腫 B	7	3	6	3	9	6	2	1	6	4
	C細胞癌 M	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌	検査動物数	60	32	34	33	35	60	39	43	44	60
	扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮/頸部	検査動物数						60	41	45	46	60
	腺癌 M						1	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫 B						2	2	1	2	0
	平滑筋肉腫 M						0	1	0	0	1
	子宮内膜間質ホリブ B						3	2	0	2	4
	悪性シュワン細胞腫 M						0	1	0	0	1
膣	検査動物数						60	39	42	44	60
	良性顆粒細胞腫 B						0	1	0	1	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変；全動物（中間屠殺動物を除く）]（つづき）

投与量 (ppm) 項目		雄					雌						
		0	500	2000	6000 /7500	18000	0	500	2000	6000 /7500	18000		
全動物 (中間屠殺動物を除く)	動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60		
	ジンバル 腺	検査動物数	0	2	2	0	0	1	0	1	0	0	
		腺腫	B	—	0	1	—	—	0	—	0	—	
		ジンバル腺癌	M	—	2	1	—	—	1	—	1	—	
	全身性	検査動物数	4	1	5	6	4	5	1	3	1	3	
		大顆粒リンパ球性白血病	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性リンパ腫	M	0	1	2	3	2	4	0	2	1	0
		組織球性肉腫	M	3	0	3	3	2	1	1	1	0	3
	合計	検査動物数	60	49	51	52	60	60	28	60	58	60	
		腫瘍数	良性	78	53	50	57	80	89	75	76	91	100
			悪性	15	5	12	15	13	32	34	32	27	31
		腫瘍総数		93	58	62	72	93	121	109	108	118	131
担腫瘍動物数		良性	47	39	36	38	44	56	51	51	55	54	
		悪性	18	5	16	18	15	35	32	32	28	30	
担腫瘍動物数		50	41	41	46	52	58	56	59	57	59		

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍 表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

① ラットを用いた二世世代繁殖毒性

(資料 毒 14)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年[GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: Crl:CD(SD)ラット、1群雌雄各30匹

投与開始時週齢; P世代 8週齢、F1世代及びF2世代 4週齢

投与開始時体重; P世代 雄 195.2~251.0 g、雌 154.3~221.6 g

F1世代 雄 41.8~78.7 g、雌 35.8~71.0 g

F2世代 雄 27.3~78.7 g

投与期間: P世代 雄; 育成開始からF1児受胎後の剖検終了までの約17週間

雌; 育成開始からF1児離乳日の剖検終了までの約17週間

F1世代 雄; 離乳時からF2児受胎後の剖検終了までの約18週間

雌; 離乳時からF2児離乳日の剖検終了までの約18週間

F2世代 雄; 離乳時から生後約60日の剖検終了までの約9週間

(2010年7月15日~2011年5月3日)

投与方法: 交尾前及び妊娠期間中は検体を0、500、1500、6000又は17000ppmの濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。哺育期間中(P及びF1成齢動物)及び生後42日まで(F1成齢動物雌雄及びF2成齢雄)は、目標の検体摂取量に近づけるため、一日投与濃度をそれぞれ、0、300、900、3500及び10000ppmに調製した。

用量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を下の表にまとめた。

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週)		生死を毎日 1 回以上観察。 一般状態及び外観を週 1 回観察。 体重、摂餌量を週 1 回測定。
	交配 (2 週)	雌雄 1 : 1 で交配。交尾は膣垢中の精子及び/あるいは膣栓で確認 (妊娠 0 日)。	雌は交配前 21 日間及び交尾が確認されるまで性周期を観察。 交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14、20 日に体重を測定。 妊娠 0、7、14、20 日に摂餌量を測定。
	出産 哺育 (3 週)	出産後 4 日目に各同腹児数を 8 匹 (原則として雌雄各 4 匹) に調整。	出産状況の観察。 同腹児数、生存児数、死産児数、性別の観察及び同腹生存児体重測定。 出産後 0、7、14、21 日に体重を測定。 出産後 0、7、14 日に摂餌量を測定。 哺育 0、4、7、14、21 日に児動物の体重測定。
F1	離乳	F1 親のための継代用に各群雌雄 30 匹ずつを無作為に選抜 (原則として 1 腹雌雄各 1 匹)。	F1 児哺育 21 日の離乳後、P 親動物を剖検。臓器重量測定、雄の精子検査。
	生育 (10 週) 交配 (2 週) 妊娠 (3 週)	(P 世代に準ずる)	性成熟の観察 (包皮分離、膣開口完了日)。 (P 世代に準ずる)
F2	出産		哺育 0 日に雌雄児の肛門生殖突起間距離を測定。
	哺育 (3 週)	(F1 世代に準ずる)	(F1 世代に準ずる)
	離乳	F2 雄親の性成熟の検査用に各腹 1 匹ずつの雄を無作為に選抜。	哺育 21 日に各腹 1 匹ずつの雄を除く F2 雌雄児全例及び F1 親動物を剖検。臓器重量測定、雄の精子検査。
	育成 (性成熟完了まで、生後約 60 日)		一般状態、体重、摂餌量を週 1 回記録。 性成熟の観察 (包皮分離完了日)。 (P、F1 世代に準ずる) 性成熟完了後、F2 雄親を剖検。臓器重量測定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

一般状態及び死亡率；全動物の生死及び一般状態を毎日観察した。

体重；それぞれ以下のとおり測定した。また体重増加量も算出した。

雄：投与開始日、育成期間中及び繁殖期間中（週1回）、剖検日

雌：投与開始日、育成期間中及び繁殖期間中（週1回）、妊娠0、7、14、20日、

哺育0、4、7、14、21日、剖検日

児動物：哺育0、4、7、14及び21日

交配及び妊娠の確認；動物は、約10週間投与後に同居を開始した。雌を無作為に選抜した同群の同腹でない雄と1対1で同居させ、膣垢中の精子及び/あるいは膣栓により交尾を確認し、確認された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；育成、交配、妊娠及び哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

発情周期 = 発情期、発情間期及び発情前期の日数の百分率、平均周期長

交尾率 (%) = (交尾動物数/交配に用いた動物数) × 100

交尾所要日数 = 雌雄を同居後、交尾が確認されるまでの日数

受胎率 (%) = (妊娠動物数/交尾動物数) × 100

出産率 (%) = (生存児出産雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 交尾確認日（妊娠0日）から分娩完了日（哺育0日）までの日数

着床数 = 剖検時に肉眼的に数えた子宮内の着床痕数

産児数 = 哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比 (%) = (総雄産児数/総産児数) × 100

着床後胚損失率 (%) = (着床痕数 - 出産児数) / 着床痕数 × 100

哺育0日生存率 (%) = (哺育0日の生存児数/出産児数) × 100

哺育4日生存率 (%)

= (哺育4日の調整前の生存児数/哺育0日の生存児数) × 100

哺育率 (%) = (哺育21日の生存児数/哺育4日の調整後の生存児数) × 100

腹生存率 (%) = (児を離乳できた腹数/生存児を出産した腹数) × 100

精子検査；全雄親動物について、精巣上体尾部精子の運動性、濃度及び形態並びに精巣の精子頭数数を測定した。

卵胞数；対照群及び17000 ppm 群のF1雌親動物10匹を対象として卵胞数を調べた。

発育に関する指標；

雄の包皮分離と雌の膣開口の日齢と完了日の体重（F1雌雄とF2雄）

肛門生殖突起間距離（雌雄のF2児について哺育0日に測定）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

臓器重量；以下の臓器について重量を測定した。

全親動物：脳、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、甲状腺、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺及び内容物を含む）、卵巣（卵管を含む）、子宮（頸部を含む）

児動物（腹あたり雌雄各1匹）；脳、脾臓、胸腺

病理組織学的検査；P及びF1親動物の対照群及び17000ppm群の雌雄各10例の下記の臓器・組織について病理組織学的検査を行った。

副腎、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺を含む）、卵巣（卵管を含む）、子宮（頸部を含む）、膈

交尾不成立、不妊、分娩異常等の繁殖性が低下したP及びF1親動物（それぞれ13組及び6組の雌雄）は生殖器官について病理組織学的検査を行った。F2雄親ラットについては、対照群と17000ppm投与群のすべての動物の生殖器官を病理組織学的に検査した。

結果： 概要を表2-1～2-4（親動物）及び表3（児動物）に示す。

〔親動物〕

一般状態及び死亡；試験期間中に認められた死亡及び途中切迫殺は、検体投与に関連するものではなかった。各世代のいずれの投与群においても、検体投与関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重及び体重増加量；各世代の親動物の体重に、検体投与の影響はみられなかった。体重増加量には対照群と比較して統計学的に有意な差が散見されたが、用量関連性がなく、偶発的な変化と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；各世代の親動物の摂餌量と食餌効率に、検体投与の影響はみられなかった。いくつかの摂餌量及び食餌効率の値には対照群と比較して統計学的に有意な差がみられたが、用量関連性がなく、偶発的な変化と考えられた。

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。

繁殖性に関する指標：発情周期、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、着床後胚損失率のいずれの項目にも、検体投与の影響はみられなかった。

P 世代の 17000ppm 投与群で着床後胚損失率 (14.8%) が対照群より有意に高く、過去 5 年間の背景対照値<sup>1)</sup>の範囲 (1.0 ~ 10.1%) 外であった。しかし発現に用量との関連性がなく、その他の繁殖指数に影響がなく、F1 世代において再現性が認められず、かつより高い用量 (20000ppm) を用いた用量設定試験 (資料 毒 14-用量設定) において着床後胚損失率に検体投与の影響がみられなかったことから、投与に関連しない変化と判断された。

精子検査； P 世代及び F1 世代の全ての投与群の精子評価項目に、投与に関連する影響はみられなかった。

17000ppm 投与群の F1 雄の精巣 1g あたりの精子数 ( $89.9 \times 10^6$ ) は対照群 ( $98.7 \times 10^6$ ) より有意に少なかったが、過去 5 年間の背景対照値<sup>1)</sup>の範囲 ( $89.2 \sim 113.2 \times 10^6$ ) 内であり、授精率にも生殖器の病理組織学的検査結果にも異常は認められず、さらに、より高い投与量 (20000ppm) で実施した用量設定試験 (資料 毒 14-用量設定) においては本項目に検体投与の影響がみられなかったことから、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

卵胞数； 対照群及び高用量群の各群 10 匹の哺育中の F1 雌 (計画屠殺まで生存) について、原始卵胞及び発育卵胞の定量的評価を行なったが、投与に関連する変化は認められなかった。

雄の包皮分離の日齢と完了日の体重； F1 雄親動物では、6000ppm 及び 17000ppm 投与群の包皮分離完了日齢 (43.5 日及び 43.9 日) が対照群 (41.5 日) よりも有意に遅かった。これらの群では包皮分離完了日の体重も対照群より高く、17000ppm 投与群には統計学的に有意な差も認められた。F2 雄親動物でも、6000ppm 及び 17000ppm 投与群の包皮分離完了日齢 (45.4 日及び 46.2 日) は対照群 (43.8 日) より遅く、17000ppm 投与群には有意な差が認められた。これらの群の包皮分離完了日体重は、いずれも対照群より有意に高かった。F2 動物のこれらの値は過去 5 年間の背景対照値<sup>1)</sup>の範囲 (42.7 ~ 44.6 日) 外であった。体重低下が包皮分離の遅延に影響することが知られていることから、17000ppm 投与群の F2 雄の生後 21 日における体重低値が、包皮分離の遅延に影響した可能性がある。

500ppm 及び 1500ppm 投与群の包皮分離完了日の日齢と体重は、いずれの世代においても対照群と同等であった。

<sup>1)</sup> DuPont Haskell historical control data. 17 studies. 2006 to present. 試験報告書 Appendix JJJJ (2203 頁) に記載されている。

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。

雌の膣開口の日齢と完了日の体重；いずれの投与群においても、F1 雌親動物の膣開口完了日の日齢と体重は対照群と同等であった。

肉眼的病理学検査；いずれの世代の動物においても、検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量； 雄親動物の臓器重量には、いずれの世代においても検体投与に関連した変化はみられなかった。

17000ppm 投与群では P 雄の前立腺の対体重比と F1 雄の下垂体対脳重量比並びに F2 雄の精巣対脳重量比に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられたが、いずれの臓器についても絶対重量と別の相対値に有意な差がみられず、肉眼的及び病理組織学的変化が伴わないこと、並びに他の世代の雄親動物に同様な変化が認められないことから、偶発性変化と考えられた。1500ppm 投与群の F2 雄親では脳と脾臓の重量の相対値に対照群と比較して統計学的に有意な差が散見されたが、6000ppm 及び 17000ppm 投与群に有意な変化がみられないことから、いずれも偶発的な変化と考えられた。

雌親動物では、1500 ppm 以上の投与群の副腎重量（絶対重量、対脳重量比び対体重比のいずれも）はいずれの世代においても対照群より有意に高値であった。P 雌での副腎重量は投与量との関連性はみられなかったが、F1 雌では僅かに増加の傾向を示した。雄ではいずれの世代においても同所見はみられなかった。副腎重量の変化はラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 8）及び 2 年間反復経口投与/発がん性併合試験（資料 毒 13）の最高用量（18000ppm）群、1 世代繁殖毒性試験（資料 毒 14-用量設定）の最高用量（20000ppm）群でも認められていない。試験対照群の副腎重量平均値は背景蓄積対照値よりもやや低い値であったが、1500ppm 以上の投与群の副腎重量平均値は背景蓄積対照値よりやや高い値であった（下表参照）。本変化は検体投与に関連すると考えられたが、肉眼的及び病理組織学的変化を伴わないことから、毒性影響ではなく、ストレスに関連する変化であると考えられた。

副腎重量の背景蓄積対照値との比較を下表に示す。

項目		投与量 (ppm)					背景蓄積 対照値	
		0	500	1500	6000	17000		
P 雌	検査動物数	30	30	29	30	30	122	
	最終体重 (g)	339.8 [100]	334.5 [98]	335.3 [99]	341.5 [101]	332.8 [98]	332.4	
	副腎	絶対重量 (g)	0.071 [100]	0.074 [104]	<u>0.082</u> [115]	<u>0.082</u> [115]	<u>0.082</u> [115]	0.077 (0.053~0.100)
		対脳重量比	3.745 [100]	3.906 [104]	<u>4.345</u> [116]	<u>4.358</u> [116]	<u>4.293</u> [115]	3.828
		対体重比	0.021 [100]	0.022 [105]	<u>0.025</u> [119]	<u>0.024</u> [114]	<u>0.025</u> [119]	0.024

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。

項目		投与量 (ppm)	0	500	1500	6000	17000	背景蓄積 対照値	
F1 雌	検査動物数		29	30	29	29	29	87	
	最終体重 (g)		348.0 [100]	351.6 [101]	356.3 [102]	364.3 [105]	358.3 [103]	335.9	
	副腎	絶対重量		0.076 [100]	0.076 [100]	<u>0.086</u> [113]	<u>0.092</u> [121]	<u>0.094</u> [124]	0.080 (0.048~0.106)
		対脳重量比		3.879 [100]	3.852 [99]	<u>4.391</u> [113]	<u>4.684</u> [121]	<u>4.804</u> [124]	3.968
		対体重比		0.022 [100]	0.022 [100]	<u>0.024</u> [109]	<u>0.025</u> [114]	<u>0.026</u> [118]	0.024

[ ]内は対照群を100とした場合の値を示したもの

Dunnett 多重比較検定 ↑↓: p < 0.05

下線は検体投与に関連すると考えられた所見

F1 雌親の腎臓に関しては、1500ppm 以上の投与群で絶対重量と対脳重量比がいずれも対照群より有意に高く、対体重比も 6000ppm 以上の投与群で有意に高かった。しかしながら、この世代の対照群の値(平均 2.562g)が背景対照データ(平均 2.672g)と比較して相対的に低値であったことと、明確な用量反応性と病理組織学的所見が伴わないこと、P 世代の雌親の腎臓重量に有意な変化が全くみられないこと、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 毒 8)及び 1 世代繁殖毒性試験(資料 毒 14-用量設定)において同様の所見がみられないことから、F1 雌親動物の腎臓重量の変化は検体投与に関連しないと考えられた。

17000ppm 投与群 P 雌親の卵巣と下垂体重量(絶対重量及び相対重量)に、対照群と比較して統計学的に有意な変化がみられたが、F1 世代で再現性がみられないこと、病理組織学的変化を伴わないこと、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 毒 8)及び 1 世代繁殖毒性試験(資料 毒 14-用量設定)において同様の所見がみられないことから、これらはいずれも偶発的な変化と考えられた。その他、F1 雌親の肝臓と卵巣の重量に、対照群との間に統計学的有意差を伴う変化が認められたが、用量との間に関係性がないことから偶発的所見と考えられた。

病理組織学的検査；検体投与に関連する所見は、いずれの世代の雌雄親動物にも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

#### 〔児動物〕

同腹児数；各群の同腹児数に検体投与の影響は認められなかった。

17000 ppm 投与群の哺育 0 日及び 4 日の生存児数 (12.2 及び 12.0) が対照群より有意に低値であり、この投与群に認められた着床後胚損失の直接的な結果と考えられた。しかし、出生児の生存率及び哺育率に影響はなく、F2 世代ではいずれの投与群にもそのような変化は認められず、また過去 5 年間の背景対照値<sup>1)</sup>の範囲内 (哺育 0 日：11.9～15.3、哺育 4 日：11.8～15.3) であり、かつより高い用量 (20000ppm) を用いた用量設定試験 (資料 毒 14-用量設定) において同様の変化はなかったことから検体投与には関連しない変化と考えられた。

F1 世代の 1500 ppm 投与群の産児数及び哺育 0 日及び 4 日の生存児数、並びに F2 世代の同群の性比における統計学的に有意な影響は、用量との関連性がないことから偶発的な所見と判断された。

一般状態；いずれの投与群の F1 または F2 児にも、検体投与に関連する臨床所見は認められなかった。

肛門生殖突起間距離；F1 雄親動物の発育指標 (包皮分離時期) に検体投与に関連する影響がみられたため、F2 児の肛門生殖突起間距離を哺育 0 日に測定したが、いずれの投与群の雌雄にも検体投与の影響はみられなかった。

生存率；各投与群の F1 及び F2 児の哺育 0 日、4 日及び 21 日における生存率に、対照群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

同腹生存児体重；6000ppm 以下の投与群では、F1 及び F2 児動物の哺育期間中の体重に検体投与の影響はみられなかった。

17000ppm 投与群の F2 児の哺育 21 日における体重は対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。先行して実施した 1 世代繁殖毒性試験 (資料 毒 14-用量設定) においても、哺育期間中に 20000ppm 投与群で平均体重の低値が認められたことから、本試験の 17000ppm 投与群における体重の低値は検体投与の影響と考えられた。

臓器重量；F1 及び F2 雌雄離乳児の臓器重量に、検体投与の影響はみられなかった。

500 ppm 及び 17000 ppm 投与群の F2 雄離乳児の脳重量の体重比が対照群と比較して有意に高かったが、脳重量の絶対値にはいずれも有意な差が認められず、F1 雄

<sup>1)</sup> DuPont Haskell historical control data. 17 studies. 2006 to present. 試験報告書 Appendix JJJJ (2203 頁) に収載されている。



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。

離乳児ではいずれの投与群にも変化がみられなかったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

17000 ppm 投与群の F1 雌離乳児に脾臓の絶対重量、対脳重量比及び対体重比の統計学的に有意な低下がみられたが、肉眼的に異常がみられなかったこと並びに F2 雌離乳児に同様な変化がみられなかったこと、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 8）及び 1 世代繁殖毒性試験（資料 毒 14-用量設定）において同様の所見がみられないことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

以上の結果より、当該試験条件下において、試験したいずれの用量の投与群にも投与に関連する有害な全身毒性はなく、繁殖結果に対する検体投与関連性の変化も認められなかった。1500ppm 以上の用量で雌親動物の副腎重量に有意な増加が認められたが、病理組織学的変化を伴わないことから有害ではなく、一過性と考えられる、ストレスに関連する変化であると解釈された。性成熟に対する検体投与の影響は 6000ppm 以上の用量の投与群に認められ、F1 及び F2 雄動物の包皮分離が有意に遅延した。児動物においては、17000ppm 投与群において F2 児の哺育 21 日における体重が対照群より有意に低かった。

従って、生殖機能及び全身毒性における無毒性量は 17000 ppm（P 雄：1013 mg/kg/日、P 雌：交尾前、妊娠及び哺育期間中にそれぞれ、1210、1113 及び 1374 mg/kg/日、F1 雄：1228（生後 42 日まで）及び 1196 mg/kg/日（生後 42～91 日）、F1 雌：交尾前、妊娠及び哺育期間中にそれぞれ、1243（生後 42 日まで）、1364（生後 42～91 日）、1149 及び 1417 mg/kg/日）であった。児動物における無毒性量は 1500ppm（F1 雄：108（生後 42 日まで）及び 104 mg/kg/日（生後 42 日以降）、F2 雄：111（生後 42 日まで）及び 131 mg/kg/日（生後 42 日以降）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株式会社にある。

表 2-1. 結果の概要—親動物

世代		親 : P					児 : F1						
投与量 (ppm)		0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
死亡数/切迫殺数	雄	0/0	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0		
	雌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	1/0	0/1		
一般状態	雄	検体投与に関連した変化は認められなかった。											
	雌												
体重	雄	統計学的に有意な変化は認められなかった。											
	雌												
親動物	体重増加量	雄	交配前	28-35 日		↑117							
			42-49 日				↑124						
		交配開始後		統計学的に有意な変化は認められなかった。									
		雌	交配前	14-21 日								↑112	
				21-28 日					↓47				
				63-70 日							↑153		
	妊娠期	0-7 日							↓80			↓83	
		14-20 日							↑106			↑118	
	哺育期	0-7 日									↑195		
	摂餌量	雄	交配前	42-49 日		↑108							
				49-56 日		↑109		↑108	↑109				
		雌	交配前	14-21 日					↑114				
56-63 日							↑114						
妊娠期		統計学的に有意な変化は認められなかった。											
哺育期		統計学的に有意な変化は認められなかった。											
食餌効率	雄	交配前	0-7 日				↑106						
			42-49 日				↑118						
	雌	交配前	21-28 日					↓42					
			妊娠期	0-7 日		↓79		↓86	↓81				
	哺育期		統計学的に有意な変化は認められなかった。										
検体摂取量	雄	交配前	0.00	29.16	86.37	346.09	1013.02	0.00	36.61	107.50	421.57	1227.98	
			0.00	34.30	105.60	429.91	1210.27	0.00	34.44	104.27	411.36	1195.60	
	雌	交配前	0.00	34.30	105.60	429.91	1210.27	0.00	37.08	108.91	425.60	1242.71	
			0.00	41.20	115.84	464.80	1364.09	0.00	41.20	115.84	464.80	1364.09	
妊娠期	0.00	31.39	95.13	382.66	1112.67	0.00	32.45	98.06	390.13	1148.68			
	0.00	40.93	119.09	483.26	1373.56	0.00	41.29	126.75	494.02	1416.83			

A : Dunnett 多重比較検定 ↑↓ : p < 0.05

数値は対照群を 100 とした場合の値。統計学的有意差を認めた項目のみを記載した (空欄は統計学的有意差なし)

B : mg/kg/日 ; F1 の交配前は上段が生後 42 日まで、下段がそれ以降の摂取量。

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 2-2. 結果の概要－親動物（続き）

世代		親：P					児：F1					
投与量 (ppm)		0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
発情期の日数 (%)		24	24	29	29	33	26	28	28	26	31	
発情間期の日数 (%)		70	69	65	65	63	68	67	65	66	64	
発情前期の日数 (%)		6	7	6	7	5	6	6	7	8	5	
発情周期長 (日)		4.2	4.1	4.4	4.5	4.2	4.2	4.5	4.5	4.3	4.1	
交尾率 (%)		29/30 (96.7)	28/30 (93.3)	30/30 (100.0)	30/30 (100.0)	30/30 (100.0)	30/30 (100.0)	29/30 (96.7)	29/30 (96.7)	30/30 (100.0)	29/30 (96.7)	
交尾所要日数 (日)		2.7	2.2	2.7	2.7	2.7	2.5	3.2	2.5	2.5	2.7	
受胎率 (%)		27/29 (93.1)	27/28 (96.4)	27/30 (90.0)	30/30 (100.0)	26/30 (86.7)	28/30 (93.3)	28/29 (96.6)	28/29 (96.6)	29/30 (96.7)	28/29 (96.6)	
出産率 (%) *		27/27 (100.0)	27/27 (100.0)	27/27 (100.0)	30/30 (100.0)	26/26 (100.0)	28/28 (100.0)	28/28 (100.0)	28/28 (100.0)	29/29 (100.0)	28/28 (100.0)	
妊娠期間 (日)		22.2	22.1	22.2	22.1	22.2	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	
着床数		14.7	15.3	13.6	14.5	14.7	14.6	15.0	15.7	14.8	15.3	
着床後胚損失率 (%) <sup>A</sup>		5.4	7.6	11.6	7.1	↑14.8	10.9	5.4	8.6	6.2	9.3	
精子検査	運動率 (%)	80.7	81.3	82.4	81.3	80.2	80.6	80.0	78.7	80.5	81.4	
	正常形態率 (%)	98.7	98.5	98.8	98.4	98.4	99.0	99.3	99.3	99.4	99.5	
	精巢上体尾部精子数 (×10 <sup>6</sup> /g)	725.7	706.4	725.1	805.0	689.9	831.2	820.7	767.6	767.3	766.5	
	精巢精子頭部数 (×10 <sup>6</sup> /g)	98.1	93.8	101.3	97.7	97.3	98.7	97.1	93.1	93.4	189.9	
卵胞数		斜線					160	斜線				
性成熟	雄	包皮分離完了	日齢				41.5	41.1	42.1	↑43.5	↑43.9	
		膈開口完了	体重 (g)				222.1	211.7	227.3	236.7	↑238.9	
	雌	膈開口完了	日齢				31.2	31.8	31.8	32.0	31.7	
		膈開口完了	体重 (g)				113.0	115.2	114.4	117.4	112.0	

A : Dunnett 多重比較検定 ↑↓ : p < 0.05

\* : 申請者による算出

斜線は測定なし

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 2-3. 結果の概要—親動物 (続き)

世 代		親 : P					児 : F1					
投与量 (ppm)		0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
剖検所見		検体投与に関連した変化は認められなかった。										
剖検日体重 (g)		雄	572.2	594.7	580.5	588.9	587.1	619.3	609.2	631.0	621.5	622.5
		雌	339.8	334.5	335.3	341.5	332.8	348.0	351.6	356.3	364.3	358.3
親動物 臓器重量 B,C	雄	下垂体	R <sub>1</sub>									↑110
		前立腺	R <sub>2</sub>				↓84					
	副腎	A			↑115	↑115	↑115			↑113	↑121	↑124
		R <sub>1</sub>			↑116	↑116	↑115			↑113	↑121	↑124
		R <sub>2</sub>			↑119	↑114	↑119			↑109	↑114	↑118
	腎臓	A								↑107	↑114	↑109
		R <sub>1</sub>								↑108	↑113	↑110
		R <sub>2</sub>									↑109	↑106
	肝臓	A									↑109	
		R <sub>1</sub>									↑108	
	卵巣	A					↑110			↑110		
		R <sub>1</sub>								↑111		
		R <sub>2</sub>					↑112					
	下垂体	A					↑123					
		R <sub>1</sub>					↑116					
		R <sub>2</sub>					↑125					
	病理組織学的所見		検体投与に関連した変化は認められなかった。									

B : Dunnett 多重比較検定 ↑↓ : p < 0.05

C : 数値は対照群を 100 とした場合の値。統計学的有意差を認めた項目のみを記載した。

A : 絶対重量、R<sub>1</sub> : 対脳重量比、R<sub>2</sub> : 対体重比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-4. 結果の概要－親動物（続き）

世 代			親：F2						
投与量 (ppm)			0	500	1500	6000	17000		
親動物	動物数		雄	28	26	27	29	28	
	死亡数/切迫殺数		雄	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
	一般状態		雄	検体投与に関連した変化は認められなかった。					
	体重		雄	統計学的に有意な変化は認められなかった。					
	体重増加量 <sup>A, B</sup>	雄	35-39日				↑113		
	摂餌量		雄	統計学的に有意な変化は認められなかった。					
	食餌効率 <sup>A, B</sup>	雄	28-35日				↑105		
			35-39日				↑111		
			0-39日				↑104		
	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0-21日	0.00	37.22	111.22	430.39	1277.58	
			21-39日	0.00	43.50	130.90	519.17	1519.34	
	性成熟 <sup>A</sup>	雄	包皮分離 完了	日齢	43.8	44.4	44.0	45.4	↑46.2
				体重 (g)	238.4	242.0	245.4	↑255.5	↑255.7
	剖検所見		雄	検体投与に関連した変化は認められなかった。					
	剖検日体重 (g)		雄	328.9	382.5	401.3	394.9	383.2	
臓器 重量 <sup>A, B</sup>	雄	脳	R <sub>2</sub>			↓94			
		脾臓	R <sub>1</sub>			↑112			
		精巣	R <sub>1</sub>				↑106		
病理組織学的所見			検体投与に関連した変化は認められなかった。						

A : Dunnett 多重比較検定 ↑↓ : p < 0.05

B : 数値は対照群を 100 とした場合の値。統計学的有意差を認めた項目のみを記載した

R<sub>1</sub> : 対脳重量比、R<sub>2</sub> : 対体重比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 3. 結果の概要—児動物

世 代		親 : P					親 : F1					親 : F1					児 : F2					
投与量 (ppm)		0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000	0	500	1500	6000	17000	
検査腹数		27	27	27	30	26	28	28	28	29	28	28	28	28	29	28	28	28	29	28	28	
一般状態		検体投与に関連した変化は認められなかった。																				
産児数 <sup>B</sup>		14.1	14.1	↓12.1	13.4	12.6	13.9	14.2	14.4	13.8	14.8	13.9	14.2	14.4	13.8	14.8	13.9	14.2	14.4	13.8	14.8	
性比 (%) <sup>B</sup>		48.1	48.3	52.5	51.6	47.1	53.4	52.3	↓43.0	51.8	46.1	53.4	52.3	↓43.0	51.8	46.1	53.4	52.3	↓43.0	51.8	46.1	
肛門生殖突起間 距離 (mm)		雄	/					2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	
		雌	/					1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1
生存児数 <sup>B</sup>		哺育0日	13.8	13.9	↓11.6	13.0	↓12.2	13.9	14.1	14.2	13.5	14.6	13.9	14.1	14.2	13.5	14.6	13.9	14.1	14.2	13.5	14.6
		哺育4日	13.7	13.9	↓12.0	12.8	↓12.0	13.6	13.8	13.9	13.2	13.9	13.6	13.8	13.9	13.2	13.9	13.6	13.8	13.9	13.2	13.9
		哺育7日	8.0	8.0	7.8	7.9	7.8	7.9	7.6	8.0	7.9	7.8	7.9	7.6	8.0	7.9	7.8	7.9	7.6	8.0	7.9	7.8
		哺育14日	8.0	8.0	7.7	7.9	7.8	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7
		哺育21日	8.0	8.0	7.7	7.9	7.8	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.7
生存率 (%)		哺育0日	97.6	98.9	96.3	98.1	97.1	99.5	99.2	98.8	97.7	98.3	99.5	99.2	98.8	97.7	98.3	99.5	99.2	98.8	97.7	98.3
		哺育4日	99.3	99.5	95.7	98.1	98.8	98.7	98.2	97.8	98.2	95.3	98.7	98.2	97.8	98.2	95.3	98.7	98.2	97.8	98.2	95.3
		哺育21日	100.0	100.0	99.5	99.6	99.5	99.6	98.2	99.1	99.1	97.3	99.6	98.2	99.1	99.1	97.3	99.6	98.2	99.1	99.1	97.3
体重 (g) <sup>B</sup>		哺育0日	6.7	6.7	6.9	6.7	6.9	6.6	6.7	6.6	6.7	6.8	6.6	6.7	6.6	6.7	6.8	6.6	6.7	6.6	6.7	6.8
		哺育4日	10.5	10.6	11.3	10.8	11.0	10.7	10.5	10.4	10.7	10.0	10.7	10.5	10.4	10.7	10.0	10.7	10.5	10.4	10.7	10.0
		哺育7日	17.1	17.1	17.9	17.5	17.5	17.5	17.0	17.2	17.0	16.0	17.5	17.0	17.2	17.0	16.0	17.5	17.0	17.2	17.0	16.0
		哺育14日	34.7	33.8	35.4	34.5	33.9	35.9	35.2	35.5	35.1	33.4	35.9	35.2	35.5	35.1	33.4	35.9	35.2	35.5	35.1	33.4
		哺育21日	57.0	54.9	57.0	56.3	55.1	57.2	55.9	56.4	55.1	52.5	57.2	55.9	56.4	55.1	52.5	57.2	55.9	56.4	55.1	52.5
剖検所見		検体投与に関連した変化は認められなかった。																				
離乳児剖検日体重 (g) <sup>B</sup>		雄	58.3	56.1	58.1	58.2	55.8	59.9	56.9	58.7	57.1	↓53.7	59.9	56.9	58.7	57.1	↓53.7	59.9	56.9	58.7	57.1	↓53.7
		雌	56.2	54.7	55.8	54.5	54.7	56.3	56.0	56.1	54.9	53.2	56.3	56.0	56.1	54.9	53.2	56.3	56.0	56.1	54.9	53.2
臓器重量 <sup>C</sup>	雄	脳	R <sub>2</sub>																			
			A																			
	雌	脾臓	R <sub>1</sub>																			
			R <sub>2</sub>																			

B : Dunnett 多重比較検定 ↑↓ : p < 0.05

C : 数値は対照群を 100 とした場合の値。統計学的有意差を認めた項目のみを記載した (空欄は統計学的有意差なし)

A : 絶対重量、R<sub>1</sub> : 対脳重量比、R<sub>2</sub> : 対体重比

斜線は測定なし

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。

- ② ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験の用量設定試験  
(ラットを用いた一世代繁殖毒性試験)

(資料 毒 14-用量設定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### ③ ラットにおける催奇形性試験

(資料 毒 15)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

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

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース及び 0.1%Tween80 混合水溶液に懸濁し、0、100、300 及び 1000mg/kg/日の投与レベルで妊娠後 6 日から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回 強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロース及び 0.1%Tween80 混合水溶液を同様に投与した。

交配日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重は妊娠 6～21 日の間毎日測定し、摂餌量は妊娠 4 日から 20 日までの偶数日及び妊娠 21 日目に測定した。妊娠 21 日目に帝王切開し、胸部及び腹部内臓を観察、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

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

結果： 概要を次表に示した。

親動物； 一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数に検体投与による影響は認められなかった。

体重変化については、妊娠 19 日において 1000mg/kg/日投与群の親動物の平均体重が対照群と比較し統計学的に有意な増加 (4%) を示した。また妊娠 18～20 日においても、全投与群での親動物の平均体重増加量が統計学的有意な増加 (17～21%) を示した。これらの変化は検体投与との関連性はなく、毒性影響ではないと判断された。

摂餌量については、妊娠 10～12 日、12～14 日、14～16 日及び 18～20 日において 300 及び 1000mg/kg/日投与群の親動物の平均摂餌量が対照群と比較し統計学的に有意な増加を示し、その結果、投与期間を通じた累積平均摂餌量が両群で増加した。この摂餌量の増加は前述した体重変化の僅かな増加と相関しており、検体投与との関連性はなく、毒性影響ではないと判断された。

その他、一般状態、死亡率、着床所見検査の結果は全て対照群と同等であり、検

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。

体投与に関連する影響はなかった。

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

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した催奇形性試験の結果、最高用量群を含むいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験の親動物及び胎児動物における無毒性量は1000mg/kg/日であった。また本用量でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000			
1 群当り動物数		22	22	22	22			
親動物	一般状態	所見なし	所見なし	所見なし	所見なし			
	死亡数	0	0	0	0			
	妊娠数	22	22	22	22			
	体重*	妊娠 19 日			↑104			
	体重増加量*	妊娠 18~20 日	↑117	↑120	↑121			
	摂餌量*	妊娠 10~12 日			↑108			
		妊娠 12~14 日			↑107			
		妊娠 14~16 日			↑108			
		妊娠 18~20 日			↑108			
		妊娠 6~21 日			↑106			
	流産数	0	0	0	0			
	早産数	0	0	0	0			
	全胎児吸収数	0	0	1	0			
	腹数	22	22	21	22			
	着床所見	平均黄体数	12.8	13.2	13.1	13.4		
		着床数/腹	12.3	12.8	12.7	13.0		
		生存胎児数	265	278	264	279		
生存胎児数/腹		12.0	12.6	12.0	12.7			
死亡胎児数		0	0	0	0			
早期吸収胚数/腹		0.27	0.14	0.68	0.23			
後期吸収胚数/腹		0.00	0.00	0.05	0.09			
総吸収胚数/腹		0.27	0.14	0.73	0.32			
胎児動物	平均体重 (g)	雄	6.01	5.97	6.03	6.17		
		雌	5.68	5.65	5.68	5.81		
		全体	5.87	5.81	5.88	5.99		
	性比 (%)	52.63	50.79	54.08	49.98			
	奇形	骨格異常	検査動物数 (腹数)	265(22)	278(22)	264(21)	279(22)	
			骨盤	恥骨弯曲	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
			椎骨	腰椎半椎	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
				胸椎中心欠損	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
			肋骨	欠損	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)			0	100	300	1000		
胎児動物 変異	骨格異常	検査動物数 (腹数)	134(22)	141(22)	132(21)	142(22)		
		頭蓋	上後頭骨骨化遅延	0(0)	2(2)	4(3)	1(1)	
			頭頂骨骨化遅延	0(0)	1(1)	4(2)	1(1)	
		検査動物数 (腹数)			265(22)	278(22)	264(21)	279(22)
		椎骨	腰椎中心位置異常	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	
			腰椎分割	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			腰椎二分骨化	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	
			胸椎分割	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			胸椎二分骨化	4(3)	9(5)	2(2)	7(6)	
		肋骨	短縮	1(1)	0(0)	4(4)	0(0)	
			頸肋	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	
			波状肋骨	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			過剰肋骨 (短縮)	3(3)	8(5)	9(6)	7(6)	
		胸骨 分節	未骨化	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			位置異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	

Dunnett 多重比較検定：母体体重、母体体重変化量、母体摂餌量、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、胎児体重、性比

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

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

↑↓：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。

④ ウサギにおける催奇形性試験

(資料 毒 16)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Hra: (NZW) 系妊娠ウサギ (約 6 ヶ月齢)、1 群 22 匹

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース及び 0.1%Tween80 混合水溶液に懸濁し、0、100、300 及び 1000mg/kg/日の投与レベルで妊娠後 7 日～28 日までの 22 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロース及び 0.1%Tween80 混合水溶液を同様に投与した。  
交配日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重は妊娠 0、4、7 日～29 日の毎日、摂餌量は妊娠 4 日から 29 日まで毎日測定した。妊娠 29 日目に帝王切開し、胸部及び腹部内臓を観察、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児； 全胎児の体重を測定し、子宮内の位置、性別及び外表異常及び内臓異常を検査した。また全ての生存胎児をアルコール固定後、アリザリンレッドで染色し、骨格及び頭蓋について検査した。

結果： 概要を次表に示した。

親動物； [死亡率]

対照群及び 100mg/kg/日投与群の親動物がそれぞれ妊娠 25 日 (投与前) 及び 10 日 (投与 5 時間後) に死亡した。対照群の死亡動物は生前にラ音が、100mg/kg/日投与群の死亡動物は生前にラ音、努力呼吸、喘ぎ呼吸及び口周囲の透明な物質等が認められた。100mg/kg/日投与群の死亡については、用量相関性がないことから検体投与に関係しないと判断され、生前の臨床症状から死因は検体を吸入したためと考えられた。

[一般状態]

1000mg/kg/日投与群では検体投与期間を通じて軟便の発生率が僅かに増加した。本所見は検体投与に起因すると考えられたが、体重あるいは摂餌量に影響がみられなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1000 及び 100mg/kg/日投与群の各 1 匹に流産が認められた（各々妊娠 24 及び 27 日）。両動物とも流産の 3～6 日前に体重減少（各々 186g 及び 139g）及び摂餌量の減少（ $\leq 64\text{g/日}$ ）がみられ、流産の前日あるいは 2 日前に排便の減少、鼻周囲の透明な物質の付着、尾の基部に茶色物質の付着を含む臨床症状が認められた。1000 及び 100mg/kg/日投与群でみられた流産の発生率は当該試験施設での背景データの範囲内であったことから、検体投与に関連しないと判断された。

300mg/kg/日投与群の 1 匹（動物番号 64747）は、妊娠 29 日に 9 匹の生存胎児を出産した。本動物では妊娠 12 及び 14～15 日に尾の基部の茶色物質の付着、妊娠 26 及び 28 日に排便減少、出産約 5 日前から摂餌量の減少（ $\leq 63\text{g/日}$ ）及び体重低下（304g）が認められた。300mg/kg/日投与群の 1 匹における早産は用量相関性がなく、かつ当該試験施設での背景データの範囲内であったことから検体投与に関連しないと判断された。

#### 〔摂餌量及び体重変化〕

いずれの投与群においても、摂餌量及び体重変化に検体投与の影響はみられなかった。300mg/kg/日投与群で妊娠 13～14 日に体重増加量の低下が、100 及び 1000mg/kg/日投与群で妊娠 14～15 日に体重増加量の増加がみられたが、用量相関性がなく、体重及び投与期間を通じた体重増加量に統計学的有意差を伴う差はなかった。

#### 〔肉眼的病理検査〕

いずれの投与群においても検体投与による影響はみられなかった。

生存胎児；体重、着床数、吸収胚数、胎児生存数、性比等いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。外表、内臓、頭部及び骨格検査において、投与の影響と考えられる奇形及び変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した催奇形性試験の結果、最高用量群を含むいずれの投与群においても検体投与に関連する毒性影響は認められなかったことから、本試験の親動物及び胎児動物における無毒性量は 1000mg/kg/日であった。また本用量でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000			
1 群当り動物数		22	22	22	22			
親動物	一般状態 所見数 (例数)	尾部付け根の茶色付着物	27(3)	8(4)	25(9)	23(8)		
		鼻部の透明付着物質	15(4)	17(7)	15(7)	24(10)		
		排便減少	5(4)	7(6)	15(9)	25(11)		
		軟便	2(2)	4(3)	6(4)	11(5)		
	流産または出産動物数		0	1	0	1		
	死亡動物数		1	1	0	0		
	切迫屠殺動物数		0	0	0	0		
	計画屠殺動物数		21	20	22	21		
	計画屠殺時不妊動物数		2	0	0	0		
	計画屠殺時生存児妊娠動物数		19	20	22 <sup>a)</sup>	21		
	総妊娠動物数		20	22	22	22		
	体重増加量 (g)	妊娠 13~14 日	34	31	↓ 10	33		
		妊娠 14~15 日	-36	↑ 25	10	↑ ↑ 28		
		妊娠 7~29 日	271	294	281	259		
摂餌量 (g/匹/日)	妊娠 7~29 日	141	140	139	143			
検査親動物数		19	20	22	21			
着床所見	生存胎児数/腹		8.6	9.1	8.2	8.4		
	死亡胎児数/腹		0	0	0	0		
	着床後胚損失数/腹		0.5	0.3	0.5	0.2		
	早期吸収胚数/腹		0.3	0.2	0.4	0.2		
	後期吸収胚数/腹		0.2	0.1	0.0	0.0		
	着床数/腹		9.1	9.4	8.6	8.6		
	黄体数/腹		10.2	10.4	9.5	9.3		
着床前胚損失数/腹		1.1	1.1	0.8	0.7			
胎児動物	平均体重 (g)		全体	38.1	38.7	40.7	40.5	
			雄	38.2	39.2	41.2	41.4	
			雌	37.6	38.1	40.0	39.8	
	性比 (雄/全胎児、%)		51.0	56.8	53.5	51.0		
	奇形	検査動物数 (腹数)		163(19)	182(20)	180(22)	176(21)	
		外表異常	体幹	膈ヘルニア (腹数)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
			頭部	小眼球症及び/または無眼球症 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
		内臓異常	心臓/	動脈幹遺残 (腹数)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
			血管系	大動脈弓離断 (腹数)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
	肺		肺葉無発生	1(1)	2(1)	0(0)	0(0)	

統計学的検定法及び脚注は表の最後に記載

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	100	300	1000			
1群当り動物数		22	22	22	22			
奇形	検査動物数 (腹数)		163(19)	182(20)	180(22)	176(21)		
	骨格異常	頭蓋骨	異常 (腹数)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)	
		椎骨	異常 (付随する肋骨異常を伴う/伴わない) (腹数)	0(0)	1(1)	1(1)	1(1)	
			椎骨中心異常 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			分節癒合 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
		胸骨	分節異常配列、重度 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
			胸骨裂 (腹数)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	
			肩甲骨	弯曲 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
		肋軟骨	異常 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	
	検査動物数 (腹数)		163(19)	182(20)	180(22)	176(21)		
	胎児動物	外表異常	臍	位置異常 (腹数)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
			肝臓	副葉 (腹数)	2(2)	0(0)	6(2)	0(0)
				蒼白化 (腹数)	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)
		大血管	変異 (腹数)	15(8)	9(5)	7(5)	11(6)	
		眼	虹彩周囲出血部位 (腹数)	2(2)	0(0)	1(1)	1(1)	
脾臓		小型 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	2(1)		
		蒼白化 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)		
		副脾 (腹数)	23(11)	28(15)	27(14)	21(8)		
腎臓/尿管		腎乳頭発達遅延及び/または尿管拡張 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)		
		大静脈後尿管 (腹数)	0(0)	3(3)	1(1)	5(5)		
胆嚢		欠損または小型 (腹数)	4(2)	4(4)	6(4)	4(2)		
心臓		過剰乳頭筋 (腹数)	3(3)	7(5)	5(5)	3(3)		
肺		肥大 (腹数)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)		
変異		椎骨	仙椎前椎骨数 27 (腹数)	11(6)	18(11)	2(2)	15(7)	
			仙椎前椎骨数 25 (腹数)	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)	
	腹部～頸部第二椎体骨化過剰部位 (腹数)		1(1)	1(1)	0(0)	0(0)		
	椎骨中心不完全骨化 (腹数)		1(1)	0(0)	0(0)	0(0)		
	肋骨	痕跡状過剰第 13 肋骨 (腹数)	27(12)	37(16)	46(17)	29(13)		
		完全第 13 肋骨 (腹数)	52(14)	63(16)	52(17)	72(20)		
		第 7 頸肋骨 (腹数)	2(2)	1(1)	13(5)	3(2)		
	舌骨	舌弓弯曲 (腹数)	5(4)	4(4)	12(7)	8(6)		
		舌骨体及び/または舌弓未骨化 (腹数)	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)		

統計学的検定法及び脚注は表の最後に記載

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/日)				0	100	300	1000	
1 群当り動物数				22	22	22	22	
検査動物数 (腹数)				163(19)	182(20)	180(22)	176(21)	
胎児動物	変異	骨格異常	胸骨分節	未骨化 (第 5 及び/または第 6) (腹数)	21(10)	19(12)	16(7)	17(10)
				糸状付着物 (腹数)	2(2)	0(0)	4(4)	3(3)
				第一胸骨分節前部骨化過剰部位 (腹数)	3(3)	0(0)	8(6)	1(1)
				異常配列 (軽微または中等度) (腹数)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
				異常骨化 (腹数)	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
				頭蓋骨	過剰頭蓋骨 (腹数)	1(1)	0(0)	2(2)
		恥骨	未骨化 (腹数)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	

a) : 動物番号 64747 は妊娠 29 日の計画殺直前に出産した。

一元分散分析及び Dunnett 多重比較検定 : 母体体重、母体体重増加量、母体摂餌量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重

Kruskal-Wallis 検定並びに Dunn 順位和検定 : 死亡胎児数、早期及び後期吸収胚数、総吸収胚数、着床前及び着床後胚損失、胎児の性比、奇形及び変異

↑↓ :  $p < 0.05$ 、↑↑↓ :  $p < 0.01$