

本資料に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) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験及び1世代繁殖毒性試験

(資料 毒-10)

試験期間：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： % (90日間反復経口投与毒性試験期間中使用)  
% (繁殖毒性試験開始～F<sub>1b</sub>世代出産時まで使用)  
% (F<sub>1b</sub>世代出産以降～試験終了時まで使用)

供試動物： CD系ラット、1群雌雄各16匹、投与開始時5週齢  
投与開始時体重 雄；124.0～152.7g、雌；105.1～136.0g  
投与開始92及び93日後に各群雌雄各10匹を屠殺し剖検した。各群雌雄各6匹のラットは、90日間反復経口投与毒性試験終了後継続して行った繁殖毒性試験に供した。

投与期間： 90日間反復経口投与毒性試験群；90日間  
繁殖毒性試験群；約7ヵ月間

投与方法： 検体を飼料に0、100、2500及び7500ppmの濃度で混入し、90日間反復経口投与毒性試験及び繁殖毒性試験期間の計7ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

90日間反復経口投与毒性試験

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。また全動物の外観及び行動の異常を1週間に1回観察した。

全群の動物に、脱毛、糜爛、眼及び鼻における有色分泌物等が認められたが、いずれも投与による影響とは考えられなかった。

試験終了時の死亡動物数/供試動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	2500	7500
90日間反復経口 投与試験群	雄	0/10	1/10	0/10	0/10
	雌	0/10	0/10	0/10	0/10
繁殖毒性 試験群	雄	0/6	0/6	1/6	0/6
	雌	1/6	0/6	1/6	0/6

本資料に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。

90日間反復経口投与毒性試験期間中に、2500ppm投与群雄1例（繁殖毒性試験群用動物）及び100ppm投与群雄1例（90日間反復経口投与試験群用動物）が死亡し、繁殖毒性試験期間中に2500ppm投与群雌1例及び対照群の雌1例が死亡した。これらの死亡には用量相関性が認められず検体投与による影響ではないと考えられた。

体重変化；90日間反復経口投与毒性試験期間中、全生存動物の体重を1週間に1回測定した。

90日間反復経口投与毒性試験期間中の平均体重及び体重増加量を次表に示す。

平均体重

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	2500	7500	100	2500	7500
1週			↓94			
2週			↓94		↓94	↓93
3週		↓95	↓90		↓93	↓90
4週			↓90		↓92	↓91
5週		↓95	↓89		↓91	↓89
6週		↓93	↓87		↓91	↓88
7週		↓94	↓87		↓90	↓87
8週		↓94	↓86		↓90	↓86
9週		↓93	↓86		↓91	↓87
10週		↓93	↓85		↓90	↓86
11週		↓94	↓86		↓90	↓85
12週			↓87		↓89	↓85
13週		↓94	↓87		↓90	↓84

最小二乗 (LSD) 法 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

体重増加量

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	2500	7500	100	2500	7500
0~1週		↓89	↓80		↓84	↓73
1~2週					↓84	
2~3週		↓87	↓72			↓65
4~5週		↓86	↓78			
5~6週		↓78	↓68			
6~7週			↓81			↓65
7~8週			↓73			
0~7週		↓90	↓80		↓82	↓75
7~13週						
0~13週		↓92	↓82		↓83	↓71

最小二乗 (LSD) 法 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に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。

7500ppm 投与群の雄で投与開始 1 週後から、同群の雌で投与開始 2 週後から投与終了時（13 週時）まで、対照群と比較して平均体重の有意な減少が認められた。2500ppm 投与群の雄では投与開始 3 週後から（4 週後及び 12 週後を除く）、同群雌では投与開始 2 週後から投与終了時（13 週後）まで、対照群と比較して有意な平均体重の減少が認められた。

また、7500 及び 2500ppm 投与群の雌雄で、投与開始から 13 週後まで対照群と比較して有意な平均体重増加量の減少が散見された。

〔申請者注〕7500 及び 2500ppm 群雌雄でみられた平均体重及び平均体重増加量の低下は検体投与に関連すると判断された。

摂餌量及び食餌効率；全動物の群当りの摂餌量を 1 週間に 1 回測定し、食餌効率を算出した。

全試験期間を通じた摂餌量及び食餌効率を次表に示す。

性別	雄			雌		
	100	2500	7500	100	2500	7500
投与量 (ppm)	100	2500	7500	100	2500	7500
摂餌量	98	95	93	98	93	97
食餌効率	104	97	88	96	88	72

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。

摂餌量は全投与群を通じて全体的に同等の値であったが、7500ppm 及び 2500ppm 投与群雌雄の食餌効率は対照群と比較して低下が認められた。

100ppm 投与群及び対照群における食餌効率は正常に推移した。

〔申請者注〕7500 及び 2500ppm 群雌雄でみられた食餌効率の低下は検体投与に関連すると判断された。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	100	2500	7500	100	2500	7500
投与量 (ppm)	100	2500	7500	100	2500	7500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	7	177	559	9	216	697

血液学的検査；投与開始後 1、2 及び 3 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹を対象として、16 時間の絶食後、尾先端部から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、型別白血球数

本資料に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。

対照群と比べ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								
	100			2500			7500			100			2500			7500		
投与量 (ppm)	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
検査時 (月)																		
赤血球数																		↓92
ヘモグロビン量													↓94					
MCH																		↑110
血小板数	↓85																	
異形リンパ球数													↓41					
単核球数													↓50	↑195	↑203			↑192
好中球数															↑191			

Dunnett の検定 ↑↓: p<0.05

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

いずれの投与群においても検体投与に伴う変化は認められなかった。

統計学的有意差を伴う変動が散見されたが、いずれも用量相関性がないか、一過性の変動であることから検体投与に関連しないと判断された。

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

血清アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、尿素窒素 (BUN)、血清タンパク、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、コレステロール、グルコース、カルシウム、ナトリウム、カリウム

対照群と比較し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								
	100			2500			7500			100			2500			7500		
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
グロブリン									↓89									
カルシウム									↓94									
カリウム																		↓93
ナトリウム			↑101			↑101			↑101						↑101			↑101
コレステロール									↓79									
血清タンパク									↓95	↓94	↓94							
グルコース									↓84	↓85							↓82	
アルブミン															↓91			↓93
ALT						↑133			↑133									↑133
BUN									↑140									

Dunnett の検定 ↑↓: p<0.05

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

本資料に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。

7500ppm 投与群の雄で、投与開始 1 ヶ月後に尿素窒素 (BUN) の増加が、1、2 及び 3 ヶ月後に血清タンパクの低下が、また 3 ヶ月後にグロブリンの低下が認められた。これらの変化は、検体投与の影響によるものと考えられた。その他に認められた変化は、予想された生物学的変動の範囲内であることから毒性学的な重要性はないと判断された。

〔申請者注〕

カルシウム (雄)、カリウム (雌)、コレステロール (雄)、アルブミン (雌)、ALT (雌雄) において統計学的有意差を伴う変動がみられたが、いずれも一過性の変動であり毒性学的な意義はないと判断され、またグルコースの変動は軽微であることから毒性学的な重要性はないと判断された。ナトリウムは次表に示すとおり、背景データ値<sup>1)</sup>の範囲内であることから毒性学的な重要性はないと判断された。

対照群との間に統計学的有意差のみられた実測値と背景データ値との比較

	雄			雌				
	背景データ値 <sup>1)</sup> (±2SD)	平均実測値 (投与群、検査時)			背景データ値 <sup>1)</sup> (±2SD)	平均実測値 (投与群、検査時)		
ナトリウム (mM/L)	143 (138~148)	145 (100、2500、 7500ppm、3ヶ月)			144 (139~149)	144 (2500、7500ppm、 3ヶ月)		

<sup>1)</sup> Technical Bulletin; Baseline Hematology and Clinical Chemistry Values for Charles River CD®[CrI:CD®(SD)BR] Rats as a Function of Sex and Age

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

容量、外観、pH、オスモル濃度、グルコース、タンパク、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、尿沈渣

対照群と比較し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								
	100			2500			7500			100			2500			7500		
検査時期 (月)	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
尿量																		
重量オスモル濃度																		

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05

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

いずれの投与群においても検体投与に伴う変化は認められなかった。尿量及び重量オスモル濃度に統計学的有意差を伴う変動が認められたが、一過性の変動である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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

臓器重量；90日間反復経口投与毒性試験終了時に各群雌雄各10匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣

対照群と比較し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)		100	2500	7500	100	2500	7500
脳	対体重比		↑108	↑120			↑113
	重量			↓87			
心臓	対体重比						↑110
	重量			↓77			
肝臓	重量			↓83			
脾臓	重量		↓87	↓83			
腎臓	対体重比			↑120			
精巣	対体重比			↑135			

Dunnett の検定あるいは最小二乗法 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

7500ppm 投与群の雌雄で、脳重量の対体重比に統計学的に有意な上昇が認められた。同群の雄で、心臓、肝臓及び脾臓の重量の有意な低下、並びに腎臓及び精巣重量の対体重比に有意な上昇が認められた。同群の雌では、心臓重量の対体重比に対照群と比較して有意な上昇が認められた。2500ppm 投与群の雄で脳重量の対体重比に有意な上昇及び脾臓重量の有意な低下が認められた。

これらの変化は、臓器に肉眼的あるいは病理組織学的変化が認められないことから、本投与群の体重が対照群と比較して有意に低下したことに関連する所見であると考えられた。

肉眼的病理検査；90日間反復経口投与毒性試験終了時に臓器重量を測定した各群雌雄各10匹及び途中死亡動物を対象として剖検を行った。

いずれの投与群にも検体の投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査；90日間反復経口投与毒性試験終了時に、対照群及び7500ppm 投与群雌雄各10匹並びに途中死亡動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。また、100及び2500ppm 投与群については、血液学的検査を実施した雌雄各10匹を対象として、心臓、肝臓、腎臓及び全ての肉眼的病変部位について検鏡した。

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

胸腺、脾臓、大腿骨骨髓、リンパ節、心臓、胸部大動脈、気管、肺、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（結腸、盲腸）、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺—上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮体、子宮頸、膣、脳、眼、筋（大腿）、骨（大腿骨）、肉眼的病変部位

病理組織学的検査結果を次表（表 1；非腫瘍性病変、表 2；腫瘍性病変）に示す。

いずれの投与群においても検体投与に関連した病理組織学的異常は認められなかった。100ppm 投与群の雄で悪性リンパ腫が 1 例認められたが、用量相関性は認められなかったことから検体投与の影響ではないと判断された。

以上の結果より、本剤の飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、7500 及び 2500ppm 投与群の雌雄において食餌効率、平均体重及び体重増加量の減少が認められた。また 7500ppm 群雄では血液生化学的検査において BUN の増加、血清タンパク及びグロブリンの低下がみられた。従って、本試験における無毒性量は、雌雄で 100ppm（雄：7 mg/kg/日、雌：9 mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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

臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	2500	7500	0	100	2500	7500
副腎皮質	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
	副皮質結節、片側	0	0	0	0	1	0	0	0
	洞毛細血管鬱血、網状帯、片側	0	0	0	0	0	0	0	1
	細胞質小胞形成、限局性、片側	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎髄質	所見\検査動物数	10	1	0	10	9	0	0	10
	洞拡張、片側	0	0	0	0	0	0	0	1
結腸	所見\検査動物数	10	1	0	9	9	0	1	10
	線虫症	1	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体	所見\検査動物数	10	1	0	10	/			
	無精子症、片側	0	1	0	0				
	乏精子症、両側	1	0	0	0				
	間質性リンパ球浸潤、限局性、両側	0	0	0	1				
	間質性リンパ球浸潤、限局性、片側	0	1	0	1				
眼	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
	ロゼット、網膜、片側	2	0	0	1	1	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10
	心筋症、限局性	4	6	8	6	1	4	2	2
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢胞(複数)、片側	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂上皮過形成、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体腎症	8	5	7	3	0	1	2	0
	水腎症、両側	0	0	0	0	0	0	1	0
	水腎症、片側	0	0	0	0	2	0	0	0
	リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性	0	0	0	0	0	1	1	0
	鉍質沈着物、腎盂、片側	0	0	0	0	1	1	1	2
	石灰化、限局性	0	0	0	1	0	0	0	0
	石灰化、限局性、皮髄境界部、両側	0	0	0	0	2	2	0	1
石灰化、限局性、皮質髄質部、片側	0	0	0	0	0	0	3	1	
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	細胞質空胞化	2	3	3	1	0	0	0	0
	変異細胞巣、明細胞	1	0	1	0	0	0	0	0
	変異細胞巣、明細胞、好酸性細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆管過形成、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ網内系細胞巣	6	6	4	7	8	8	7	6
	リンパ網内系細胞浸潤を伴う壊死、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
壊死、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの両側検定:  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	2500	7500	0	100	2500	7500
肺	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	1	0	10
	囲管性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	出血、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	0	0	0	1	2	0	0	3
膵臓	所見\検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10
	肥大性病巣	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺房細胞肥大	1	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性	0	0	0	0	2	0	0	0
	腺房細胞導管化生、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質性慢性膵炎、限局性	2	0	0	0	0	0	0	0
	膵島過形成を伴う辺縁性膵島炎/間質性線維症	2	0	0	0	0	0	0	0
前立腺	所見\検査動物数	10	1	0	10	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性	3	0	0	2	0	0	0	0
唾液腺 (耳下)	所見\検査動物数	10	1	0	8	10	0	0	7
	好塩基性肥大病巣 (1)、片側	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	10	2	0	10	/			
	無精子症、両側	1	1	0	0				
	無精子症、片側	1	1	0	0				
気管	所見\検査動物数	9	1	0	10	10	0	0	10
	嚢胞状腺/管	3	0	0	7	3	0	0	3
	リンパ球浸潤、限局性	1	0	0	0	0	0	0	1
子宮角	所見\検査動物数	/				10	0	1	10
	拡張、両側					1	0	1	1
子宮体 (部)	所見\検査動物数	/				10	0	1	10
	拡張					0	0	1	1

Fisher の両側検定 :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

表 2 腫瘍性病変

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	2500	7500	0	100	2500	7500
胸腺	所見\検査動物数	9	1	0	10	10	0	0	10
	リンパ腫 [悪性]	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisher の両側検定 :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

### 1 世代繁殖毒性試験

試験方法： 90 日間反復経口投与毒性試験終了（90 日間）後、15 日間の繁殖期間を設けて、各群雌雄 6 匹を 1 世代の繁殖試験に供し、妊娠率、出産率、生存率、哺育指数を算出し、また、同腹児の体重及び一般状態を測定した。妊娠は腔栓の有無によって判断した。F<sub>1a</sub> 世代同腹児の離乳 7 日後に各投与群内で全てのラットを再度交配させ、F<sub>1b</sub> 世代同腹児を得た。F<sub>1b</sub> 世代同腹児の離乳 6 日後に F<sub>0</sub> 世代雌雄を屠殺した。病理学的検査は行わなかった。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

繁殖性に関する指標：次の指標を算出した。

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{出産動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{生存児出産率 (\%)} = \frac{\text{少なくとも 1 匹の生存児を出産した親動物数}}{\text{出産親動物数}} \times 100$$

$$\text{出産時生存率 (\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

(1 腹あたり)

$$\text{0~4 日目の児の生存率 (\%)} = \frac{\text{出産後 4 日目における生存児数}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

(1 腹あたり)

$$\text{1~4 日目の児の生存率 (\%)} = \frac{\text{出産後 4 日目における生存児数}}{\text{出産後 24 時間時における生存児数}} \times 100$$

(1 腹あたり)

$$\text{離乳率 (\%)} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{出産後 4 日目における調整後の生存児数}} \times 100$$

(1 腹あたり)

本資料に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。

試験の概要

	世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
1 回 目 交 配	P	生育 (13 週間)	1 群 雄 6 匹 雌 6 匹	一般状態、生死を毎日観察 体重、摂餌量を週 1 回測定 交配状況の観察
		交配 (15 日)	雌雄 1 対 1 で交配 交尾は膣栓で確認 (妊娠 0 日)	
1 回 目 交 配	P	妊娠	産後 4 日目に各同腹児数を雌雄各 5 匹に調整 (同腹児 10 匹以下は調整せず) 選抜されなかった F <sub>1a</sub> 動物の屠殺	交配期間終了後 6 日目から出産の有無を 1 日 3 回検査
		出産		出産状況の観察 出産直後に出産児数、生存児数、死産児数、同腹児数を測定
		哺育		産後約 24 時間及び 4 日目 (同腹児調整前) に F <sub>1a</sub> 児動物の総体重を測定 産後 24 時間目及び 1、4、12、21 日後に生存児数及び死亡児数を測定
		F <sub>1a</sub> 離乳		産後 21 日目に F <sub>1a</sub> 児動物の性別の判定し個別別体重の測定後屠殺 親動物及び児動物の死亡率を記録 出産率、生存児出産率、離乳率を算出
2 回 目 交 配	P	交配 (15 日)	1 群 雄 6 匹 雌 5 匹 F <sub>1a</sub> 世代同腹児の離乳 7 日後に 1 回目とは別の雄と雌雄 1 対 1 で交配 交尾は膣栓で確認 (妊娠 0 日)	(1 回目交配に準ずる)
		妊娠	産後 4 日目に各同腹児数を雌雄各 5 匹に調整 (同腹児 10 匹以下は調整せず) 選抜されなかった F <sub>1b</sub> 動物の屠殺	(1 回目交配に準ずる)
		出産		(1 回目交配に準ずる)
		哺育		(1 回目交配に準ずる)
F <sub>1b</sub> 離乳	F <sub>1b</sub> 世代最後の同腹児が離乳 6 日後に、親世代生存雌ラットは体重を測定し屠殺 親世代生存雄ラットも同時に屠殺 親動物及び児動物の死亡率を記録 出産率、生存児出産率、離乳率を算出			

本資料に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。

結果を次表に示す。

世代		親 : P				児 : F <sub>1a</sub>				
投与量 (ppm)		0	100	2500	7500	0	100	2500	7500	
動物数	雄	6	6	6 <sup>a)</sup>	6	6	6	6	6	
	雌	6 <sup>a)</sup>	6	5 <sup>a)</sup>	6	5 <sup>a)</sup>	6	6	6	
親動物	平均体重 (g)	301.4	315.0	273.0	305.7	313.7	343.8	344.2	339.3	
	出産率 (%)	66.7	83.3	66.7	100.0	20.0	83.3	100.0	100.0	
	生存児出産率 (%)	50.0 <sup>d)</sup>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	離乳率 (%)	100.0	98.0	100.0	100.0	100.0 <sup>d)</sup>	100.0	100.0	100.0	
児動物	出産児数	8.7 <sup>b)</sup>	11.2	9.8	14.3	14.0 <sup>b)</sup>	11.8	14.6	14.7	
	出產生存児数	5.5 <sup>c)</sup>	11.2	8.5	12.8	14.0 <sup>b)</sup>	11.8	14.6	14.0	
	出産時生存率 (%)	47.9 <sup>c)</sup>	100.0	84.8	90.4	100.0 <sup>b)</sup>	100.0	100.0	96.2	
	24 時間時生存児数	2.8 <sup>c)</sup>	11.0	8.5	11.8	14.0 <sup>b)</sup>	11.8	14.4	13.5	
	24 時間時 総生存児体重 (g)	83.5 <sup>d)</sup>	72.6	58.0	71.8	75.2 <sup>b)</sup>	76.9	94.5	77.9	
	24 時間時 生存児平均体重 (g)	7.6 <sup>d)</sup>	6.7	7.1	6.1	5.4 <sup>b)</sup>	6.7	6.7	5.9	
	4 日目における 生存児数	11.0 <sup>d)</sup>	11.0	8.5	11.8	14.0 <sup>b)</sup>	11.0	14.2	13.3	
	4 日目における 総生存児体重 (g)	116.5 <sup>d)</sup>	108.6	86.0	106.2	111.3 <sup>b)</sup>	116.7	139.7	110.3	
	4 日目における 生存児平均体重 (g)	10.6 <sup>d)</sup>	10.0	10.7	9.0	8.0 <sup>b)</sup>	10.3	9.9	8.6	
	0 ~4 日目における 生存率 (%)	50.0 <sup>e)</sup>	98.0	100.0	92.2	100.0 <sup>b)</sup>	100.0	97.6	95.7	
	1 ~4 日目における 生存率 (%)	100.0 <sup>d)</sup>	100.0	100.0	100.0	100.0 <sup>b)</sup>	100.0	98.8	98.9	
	12 日目における 生存児数	10.0 <sup>d)</sup>	9.0	7.0	10.0	10.0 <sup>b)</sup>	8.8	10.0	9.3	
	離乳児数	雄	5.0 <sup>d)</sup>	5.8	4.0	6.2	5.0 <sup>b)</sup>	3.6	4.6	5.3
		雌	5.0 <sup>d)</sup>	3.2	3.0	3.8	5.0 <sup>b)</sup>	5.2	5.4	4.0
	離乳時平均 体重 (g)	雄	47.0 <sup>d)</sup>	50.3	48.4	46.5	45.5 <sup>b)</sup>	55.6	53.6	51.4
		雌	45.4 <sup>d)</sup>	47.5	43.1	44.3	41.7 <sup>b)</sup>	50.2	48.8	45.7

a) : 2500ppm 群の雌は 90 日反復経口投与毒性期間中 (試験 89 日) に死亡した。同群雌は 1 回目の交配後 (試験 123 日) に死亡し、対照群雌は F<sub>1a</sub> の出産 1 週後 (試験 128 日) に死亡した。

b) : 計数可能な児動物を出産した 3 匹の親動物からの平均値

c) : 出産した 4 匹の親動物からの平均値

d) : 出産後 24 時間後の生存同腹児の値

e) : 生存児を出産した 2 匹の親動物からの平均値

結果 ; 対照群では、2 回の交配の結果、生存児出産親動物数は 6 例中 1 例で、同じ雌が 1 回目及び 2 回目ともに出産した。対照群の受胎率及び出産率が期待値を下回っていたため、検体投与群との統計学的比較は行わなかった。しかしながら、検体投与群で得られた妊娠、繁殖能及び哺育能に関する値は、対照群の期待値及び生物学的変動の範囲内にあり、従って、検体投与による影響は認められないと考えられる。

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

以上の結果より、90日間反復経口投与毒性試験終了時に引き続いて行われた1世代繁殖試験では、交配能、繁殖能及び哺育能に関して、検体投与群と対照群の期待値との間に有意差は認められなかった。従って、1世代繁殖試験における無毒性量は7500ppm以上（雄:559 mg/kg/日、雌:697 mg/kg/日）であると判断される。

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

(3) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒-11)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：

検体純度： %

供試動物： CD-1 系マウス (投与開始時 5 週齢)、1 群雌雄各 10 匹  
投与開始時平均体重 雄；27.2~27.9 g、雌；20.7~21.2 g

投与期間： 90 日間

投与方法： 検体を 0、500、2500 及び 7500ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群を含む全群の動物に、脱毛症、皮膚の糜爛、短尾等の症状が認められたが、発現頻度が低く、用量相関性がなかったことから検体の投与によるものとは考えられなかった。

試験終了時の死亡率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	0	500	2500	7500
雄	0	0	0	0
雌	0	10	0	10

投与 15 日後に 7500ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、これは偶発的なものであり検体の投与による影響とは考えられなかった。また投与 90 日後に 500ppm 投与

本資料に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。

群雌 1 例が実験手技上の失宜により死亡した。

〔申請者注〕本報告書中には、7500ppm 群雌 1 例における死因は記載されておらず、また肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では死後変化と考えられる変化以外は認められていないことから死因は不明であった。

体重変化；全生存動物を対象に、1 週間に 1 回体重を測定した。

体重増加量について対照群と比べ統計学的に有意な差が認められた週を次表に示す。

性別	雄			雌		
	500	2500	7500	500	2500	7500
投与量 (ppm)						
0～1 週						
1～2 週						
2～3 週						
3～4 週		↓ 14				
4～5 週	↑ 162		↓ 38		↓*	
5～6 週						
6～7 週						
7～8 週						
8～9 週						
9～10 週	↓ 14					
10～11 週	↑ 600					
11～12 週					↓ 42	
12～13 週						

最小二乗法 (LSD) ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

\*: 対照群の値は 0.7、2500ppm 投与群雌の値は 0.0 であった。

試験期間を通して、体重及び体重増加量に検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；群当りの動物の摂餌量を 1 週間に 1 回測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	500	2500	7500	500	2500	7500
投与量 (ppm)						
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	97	528	1427	123	690	2287

本資料に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。

血液学的検査；投与開始 43 日後及び 89 日後に雄の、また 47 日後及び 90 日後に雌の全生存動物を対象として尾先端部より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与開始 90 日後及び 91 日後に全生存動物及び途中死亡動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓（副腎を含む）、精巣（精巣上部を含む）

対照群と比べ統計学的に有意な差の認められた項目を次表に示す。

検査時期		試験終了時					
		雄			雌		
性別							
投与量 (ppm)		500	2500	7500	500	2500	7500
腎臓	対体重比		↑ 113				

Dunnnett の検定  $\uparrow \downarrow : p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

2500ppm 投与群の雄で腎臓の相対重量（対体重比）に有意な増加が認められたが、用量相関性が認められず、かつ病理組織学的変化も認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、対照群と 7500ppm 群について検鏡した。500 及び 2500ppm 投与群については、心臓、肝臓、腎臓及び全ての肉眼的病変部について検鏡した。

胸腺、脾臓、骨髓（大腿骨）、リンパ節、心臓、胸部大動脈、気管、肺、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（結腸、直腸）、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺及び上皮小体、副腎、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣、子宮体、子宮頸管、膣、眼、筋（大腿）、骨（大腿骨）、全ての肉眼的病変部位



本資料に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。

病理組織学的検査結果を次頁以降の表に示す。

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。  
また、いずれの投与群の動物にも腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果より、本剤の 90 日間飼料混入投与による反復経口毒性試験において、いずれの検査項目においても検体投与の影響が認められなかったため、本試験における無毒性量は 7500ppm (雄:1427 mg/kg/日、雌:2287 mg/kg/日) であると判断される。

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

表. 病理組織所見

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	500	2500	7500	0	500	2500	7500
副腎	所見\検査動物数	10	0	0	8	10	0	0	7
	副皮質結節、片側	0	0	0	0	0	0	0	1
	結節、片側	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨性骨髓巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	紡錘形細胞過形成、片側	0	0	0	1	2	0	0	1
心臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	乳頭状過形成を伴う心外膜線維症、局所	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ球浸潤、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
	心筋炎、限局性	1	1	2	1	0	0	1	0
腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢胞(複数)、両側	0	0	0	1	0	0	0	0
	細胞質小胞形成、尿細管上皮	0	0	1	0	0	0	0	0
	糸球体腎症	0	0	0	3	0	0	0	0
	水腎症、両側	2	1	0	0	0	1	0	0
	水腎症、片側	1	4	3	4	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性	3	0	4	5	5	3	1	2
肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	リンパ網内系細胞巣	1	1	3	2	1	5	2	6
	壊死、限局性	0	1	0	2	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	10	0	1	10	10	0	0	10
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	5	0	0	5	5	0	0	2
リンパ節 - 唾液腺	所見\検査動物数	9	0	0	7	7	0	0	8
	出血、片側	0	0	0	0	2	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数					10	0	2	10
	嚢胞、片側					0	0	2	0
膵臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
	リンパ球浸潤、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性膵炎、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0
唾液腺- 下顎	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
	管状化生/間質線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性、両側	2	0	0	1	2	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性、片側	2	0	0	0	1	0	0	1
唾液腺- 耳下	所見\検査動物数	10	0	0	7	6	0	0	9
	好塩基性肥大病巣、片側	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤、限局性、片側	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
	拡張、粘液腺	1	0	0	0	1	0	0	0

Fisher 正確検定 (両側) :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

表. 病理組織所見 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	500	2500	7500	0	500	2500	7500
胸腺	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	10	0	0	10	6	0	0	8
	リンパ球浸潤、限局性	0	0	0	0	1	0	0	1
子宮	所見\検査動物数					10	0	1	10
	嚢胞状子宮内膜、限局性					1	0	0	1
	腫大、片側					0	0	0	1

Fisher 正確検定 (両側) :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

#### 7. 21 日間反復経皮投与毒性試験

〈 試験成績提出除外 〉

チフェンスルフロンメチルの 21 日間反復経皮投与毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑩-イ

具体的理由：

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないため。

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。

#### 8. 90 日間反復吸入毒性試験

〈 試験成績提出除外 〉

チフェンスルフロンメチルの 90 日間反復吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省農産園芸局長通知

12 農産第 8147 号の第 4. 試験成績の除外について(別表 2)

具体的理由：

急性吸入毒性に関する試験結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないため。

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。

## 9. 反復経口投与神経毒性

### <試験成績提出除外>

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

#### 1 ラットの90日反復経口毒性試験（資料 毒-10）からの考察

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

##### (1) 詳細な状態の観察項目

###### ①外観

致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。（報告書記載：ページ6,10）

###### ②体位

報告書中に「体位」に関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は、「体位」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

###### ③姿勢

報告書中に「姿勢」に関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は、「姿勢」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

###### ④自律神経系機能

報告書中に「自律神経系機能」に関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は「自律神経系機能」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で、「自律神経系機能」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

###### ⑤歩行の異常

報告書中に「歩行の異常」に関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は「歩行の異常」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で、「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

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

⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

報告書中にこれらに関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で、「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

⑦神経系

致死量以下の用量で「神経系」に関する記載はない。しかし試験実施機関の標準操作手順書(SOP)は「神経系」についての観察所見を記録することを要求しており、そのような報告がないことから、致死量以下の用量で「神経系」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

⑧異常行動

報告書中に「異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(報告書記載：ページ6, 10)

(2) 機能検査項目

①刺激に対する感覚運動反応

検査項目対象外

②握力

検査項目対象外

③自発運動量

検査項目対象外

(3) 病理組織学的検査項目

①脳

致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(報告書記載：ページ7, 11~12)

②坐骨神経

報告書中に「坐骨神経」に関する記載がない。しかし、ラットを用いた2年間反復投与試験では、致死量以下の用量で、「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(試験名：ラットを用いた2年間飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性併合試験(資料 毒-13)、報告書記載：ページ6~7, 12~13)

③骨格筋

致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(報告書記載：ページ7, 11~12)

本資料に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。

#### ④脊髄

致死量以下の用量で「脊髄」に関する記載がない。しかし、ラットを用いた2年間反復投与試験では、致死量以下の用量で、「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(試験名：ラットを用いた2年間飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性併合試験(資料 毒-13)、報告書記載：ページ6～7,12～13)

#### ⑤眼球及びその付属品

致死量以下の用量で「眼」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(報告書記載：ページ7,11～12)

#### (4) その他の検査項目

##### ① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(報告書記載：ページ7,11～12)

##### ② 眼科学的検査

報告書中に「眼科学的検査」に関する記載はない。しかし「全てのラットについて異常行動あるいは外観を、少なくとも一日一回観察した。」と記載されており、「眼科学的検査」について試験動物に何らかの異常が認められれば、報告書にその旨が記載されることになる。そのような記載がないことから、致死量以下の用量で、「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったものと考えられる。

#### 2 その他の長期毒性試験からの考察

下記毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (1) ラットの2年間反復経口投与毒性・発がん性試験(資料 毒-13)

各報告書の要旨、結果及び考察及び結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (2) マウスの発がん性試験(資料 毒-14)

報告書の要旨、結果及び考察及び結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (3) イヌの1年間反復経口投与毒性試験(資料 毒-12)

報告書の要約、考察及び結論の中に、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### 3 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬チフェンスルフロンメチルは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。



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

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

〈試験成績提出除外〉

チフェンスルフロンメチルの28日間反復投与遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13生産第3986号の4. 試験成績の除外について(2)-⑬

具体的理由：

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため。

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。

1 1. 1 年間反復経口投与毒性及び発がん性

(1) イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒-12)

試験期間：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： % (投与開始～28 週)  
% (投与開始 28 週～53 週)

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹  
投与開始時 22～25 週齢、体重 雄：8.3 ～11.9 kg、雌：7.0 ～10.9 kg

投与期間： 1 年間

投与方法： 検体を 0、50、750 及び 7500 ppm の濃度で飼料に混入し、1 年間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

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少なくとも毎日 1 回観察した。

7500 ppm 投与群の雌 1 例及び 50 ppm 投与群の雄 1 例で、毛包虫症に因る脱毛及び  
糜爛が認められたが、検体投与に関連する影響ではなかった。  
投与期間中、死亡例は認められなかった。

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

0～4、0～8、0～13、0～26、0～39 及び 0～52 週の平均体重増加量において対照  
群と比し統計的有意差の認められた期間を次表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	750	7500	50	750	7500
0～26 週							↓38
0～39 週							↓32

Dunnet の検定 ↑↓：p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

7500 ppm 投与群の雌では、投与 22～52 週後までの間、対照群と比較し平均体重  
が継続して低かった（統計学的有意差なし）。これは投与 22～52 週後における体  
重増加抑制を反映するものであり、その結果投与開始 0～26 週後及び 0～39 週後  
の体重増加量に統計学的に有意な減少が生じた。

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。

その他の投与群では検体の投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率を算出した。

試験期間を通じた食餌効率を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	750	7500	50	750	7500
食餌効率 (1~52週)	106	141	129	80	60	40

Dunnnett 検定  $p < 0.05$  で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

7500 及び 750 ppm 投与群の雌では、対照群及び 50ppm 投与群と比較し食餌効率が低かった。7500ppm 投与群の雄では、投与開始 1 週~26 週後の摂餌量が有意に増加したが、食餌効率は試験期間を通じて対照群と同等であった。

〔申請者注〕

750ppm 投与群雌では、対照群及び 50ppm 投与群と比較し食餌効率の低下がみられたが、平均体重及び平均体重増加量に影響はみられないこと、臨床病理学的検査においても栄養学的検査項目に影響は認められないこと、病理組織学的検査においても関連する所見がなかったことから、本投与群でみられた変化は毒性影響ではないと判断される。

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。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	750	7500	50	750	7500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	1.34	19.74	195.34	1.39	22.36	230.36

〔申請者註〕摂餌量及び投与濃度から申請者が算出。

血液学的検査；検体投与開始 3 週及び 1 週前、並びに投与 4、8、13、26、39 及び 52 週後に全動物を対象として、頸静脈より血液を採取し以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数、総白血球数、白血球百分率、網赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球形態、赤血球形態

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

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄																							
	50								750								7500							
	投与前		投与後						投与前		投与後						投与前		投与後					
検査時期(週)	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52
ヘモグロビン量			↓89								↓89								↓86					
ヘマトクリット値			↓88								↓88								↓85					
MCHC																							↓98	↑103
血小板数											↑138													
網赤血球数			↓33								↓50								↓17					

性別	雌																							
	50								750								7500							
	投与前		投与後						投与前		投与後						投与前		投与後					
検査時期(週)	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52
網赤血球数			↓25								↓50								↓25					

Dunnnett の検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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。

全投与群の雄で、投与開始 4 週後におけるヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び網赤血球数に有意な減少が認められた。また全投与群の雌で投与開始 4 週後に網赤血球数に有意な減少が認められた。これらは、いずれも背景データの範囲内\*であり、投与開始 4 週後の対照群の値がその前後の検査時期の値に比べ逸脱していること、他の検査時期には有意な差が認められないこと、並びに投与開始 1 週間前の全投与群の雄のヘモグロビン量及びヘマトクリット値が低かったこと等から、偶然認められたものであり、投与の影響とは考えられなかった。

その他に認められた統計学的有意差を伴う変動は、用量相関性がないか、一過性の変動であるため、検体投与に関連しないと判断された。

\*: 対照群と比較し統計学的有意差の認められたヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び網赤血球数の実測値と背景データとの比較

	雄 (投与 4 週、50、750、7500ppm)		雌 (投与 4 週、50、750、7500ppm)	
	背景データ値	平均実測値	背景データ値	平均実測値
ヘモグロビン量 (g/dl)	13.7~18.7	14.4~14.9	/	
ヘマトクリット値 (%)	39.6~53.9	41.6~43.4		
網赤血球数 (%)	0~1.1	0.1~0.3		

本資料に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。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

尿素窒素、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、アルカリホスファターゼ、総タンパク、グルコース、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、グロブリン、尿酸、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄																								
	50ppm								750ppm								7500ppm								
	投与前		投与後						投与前		投与後						投与前		投与後						
検査時期 (週)	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	
カルシウム						↓ 96																			↑ 107
カリウム															↓ 86	↓ 84									↓ 90
総ビリルビン																									↓ a)
コレステロール																									↑ 122
総タンパク		↓ 96																							
クレアチニン																									↑ 143
グルコース																↑ 125									↑ 139
アルブミン																			↓ 89	↓ 91					
ビリルビン																									↓ c)
尿酸																			↓ d)						↑ 175

性別	雌																									
	50ppm								750ppm								7500ppm									
	投与前		投与後						投与前		投与後						投与前		投与後							
検査時期 (週)	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52		
カルシウム							↓ 94																			
カリウム														↓ 86									↓ 86			
総ビリルビン																									↓ b)	
コレステロール											↓ 82												↑ 141			
総タンパク																			↓ 95							
グルコース																↑ 113	↑ 121						↑ 111		↑ 118	↑ 130
AST														↓ 72		↓ 78						↓ 64	↓ 72		↓ 84	

本資料に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。

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

a)、b)、c) : 対照群の値 ; 0.1 mg/dl、7500 ppm 投与群の値 ; 0.0 mg/dl

d) : 対照群の値 ; 0.0 mg/dl、7500 ppm 投与群の値 ; 0.7 mg/dl

全投与群において散発的に有意な差が認められたが、いずれの変動も偶発的な所見であり検体投与に関連したものではないと判断された。

〔申請者注〕

統計学的有意差がみられた変動には、その変動に投与群を通じた一貫した方向性がない（カルシウム、コレステロール、尿酸）か、関連する症状や所見がみられない（カリウム、グルコース）、もしくは変動に毒性学的意義がない（ビリルビン及び AST の低下）か、用量依存性がない（総タンパク）か、あるいは変動が一時的である（クレアチニン、アルブミン）ことから毒性学的意義がないと考えられる。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、タンパク、pH、グルコース、ビリルビン、ケトン体、沈渣、潜血、ウロビリノーゲン、容量オスモル濃度 (Osmol)、還元物質、尿量

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雌																							
	50						750						7500											
投与量 (ppm)	投与前		投与後				投与前		投与後				投与前		投与後									
	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52	3	1	4	8	13	26	39	52
Osmol												↑ 192								↑ 209				

Dunnett の検定 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与 8 週後に 7500 及び 750ppm 投与群の雌で容量オスモル濃度の上昇が認められたが、一過性の変動であり、検体投与に関連したものではないと判断された。

臓器重量 ; 投与期間終了後 (52 週後) に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳 (脳幹を含む)、腎臓、精巣 (精巣上体を含む)、卵巣、下垂体、心臓、肝臓 (胆嚢を含む)、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎

本資料に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。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		50	750	7500	50	750	7500
甲状腺	重量					↓81	
	対体重比					↓90	↑140
肝臓	重量			↑134			
	対体重比						

Dunnett の検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

7500ppm 投与群の雄で肝臓の重量に有意な増加がみられ、検体投与の影響と考えられた。同群雌では甲状腺相対重量（対体重比）の上昇が、750ppm 投与群雌では甲状腺の絶対及び相対重量（対体重比）の減少が認められた。

〔申請者注〕

7500 及び 750ppm 群雌でみられた甲状腺重量の変動は、用量相関性がみられないこと及び関連する病理組織学的所見がみられないことから検体投与の影響ではないと判断される。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。各動物の骨髄塗抹標本も作成した。

脳（前脳、中脳、後脳）、下垂体、脊髄（頸椎骨、腰椎骨）、眼、唾液腺（耳下腺、舌下腺、下顎腺）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管支、舌、食道、心臓、胸部大動脈、脾臓、副腎、膵臓、胆嚢、神経（坐骨神経）、乳腺、頸部、膈、胸腺、扁桃腺、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸）、膀胱、精巣（精巣上体を含む）、前立腺、卵巣、子宮、眼窩上涙腺、腎臓、骨髄（胸骨）、主気管支を含む肺（左横隔膜及び右肺尖部）、胃、皮膚、筋（大腿後部）、リンパ節（腸間膜、縦隔、下顎/頸部）、肝臓、直腸、肉眼的病変部位

病理組織学的検査結果を次表に示す。

全群の動物の肝臓において、グリコーゲンの増加と考えられる肝細胞小葉中心性からび慢性の透明化あるいは蒼白化が認められたが、肝臓に対する毒性を示唆する肝細胞の変性、壊死及び炎症は認められなかった。また、同様に全群で腎盂の

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

鉍質沈着及び慢性腎盂炎が認められたが、いずれも極軽度から軽度なものであった。認められたこれら全ての所見は、自然発生的な変化であり、検体投与に起因するものとは考えられない。

検査したいずれの臓器または組織においても腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果より、本剤のイヌに対する飼料混入投与による1年間反復投与経口毒性試験における影響として、7500 ppm 投与群雌において体重、体重増加量及び食餌効率の低下、また同群雄において肝臓（胆嚢を含む）重量の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも750 ppm（雄：19.74 mg/kg/日、雌：22.36 mg/kg/日）であると判断される。



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

表 病理組織学的所見

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群(ppm)	0	50	750	7500	0	50	750
投与終了時	脳	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		髄膜限局性単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	1	0	1	0	1	0	0	0
		限局性好酸球過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		濾胞細胞嚢胞	0	0	1	2	0	1	0	0
		単核細胞浸潤	1	2	2	1	0	0	2	1
		C細胞過形成	0	0	0	1	0	0	2	1
	上皮小体	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4	5	5
		嚢胞	0	1	2	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		限局性単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性副腎皮質肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4	5	5
		肺胞マクロファージ*	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管/気管支周囲のリンパ球過形成	4	4	3	4	4	3	4	3
		限局性肺炎	1	1	1	0	0	1	3	0
		限局性気腫性嚢胞	0	0	1	0	0	1	0	1
		限局性慢性肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性急性気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性肺胞好中球/マクロファージ*	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4	5	5
		単核細胞浸潤	1	0	0	1	1	1	0	0
		心膜血管の硬化	0	0	1	0	0	0	1	0
		弁の粘液腫性変性	0	0	0	0	1	0	1	0
脾臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4	5	5	
	限局性鬱血	3	1	4	4	4	3	3	3	
	リンパ網様系過形成	0	1	1	1	2	1	0	0	
	色素沈着	0	2	0	0	1	1	1	1	
	赤脾髄、好中球増加	0	0	0	0	0	1	0	1	
	鉄沈着症斑/塊	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisherの正確検定(両側):  $p < 0.05$

いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

表 病理組織学的所見 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	750	7500	0	50	750	7500
投与終了時	胆嚢	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		限局性単核細胞浸潤	4	5	4	5	4	5	5	5
	肝臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		小葉中心肝細胞透明化	4	5	4	5	1	0	0	3
		髓外造血	1	0	1	3	0	0	1	0
		門脈単核細胞浸潤	3	2	0	1	0	0	2	0
		多発性亜急性炎症	2	4	4	3	4	5	4	5
		び慢性肝細胞透明化/蒼白化	0	0	1	0	4	5	5	2
		被膜下嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		洞様細胞色素沈着	0	0	0	0	0	1	1	0
		所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		腎臓	鉍質沈着	5	5	5	5	5	5	4
	限局性単核細胞浸潤		4	1	1	3	2	0	2	2
	尿細管色素沈着		4	4	4	5	1	3	2	1
	慢性活動性腎盂炎		0	1	0	1	1	0	1	2
	尿細管上皮再生		2	0	2	1	0	1	2	2
	タンパク様尿円柱		0	0	1	0	0	0	0	0
	所見\検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
	胃	粘膜下組織リンパ結節	3	5	4	3	5	3	3	3
		単核細胞浸潤	0	2	0	0	2	3	2	2
		所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	食道	単核細胞浸潤	0	1	0	0	1	0	1	1
		粘膜下組織リンパ結節	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	脾臓	単細胞変性/壊死	1	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	十二指腸	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		陰窩膿瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	1	0	0	0	1	0	1	0
	結腸	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	0	0	0	0	2	0	0	1
	直腸	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		慢性活動性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	0	1	1	1	1	0	2	1
リンパ組織網系過形成		0	0	0	1	0	2	0	1	
リンパ節萎縮		0	0	0	0	1	0	0	0	
急性リンパ節炎		0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher の正確検定 (両側) :  $p < 0.05$

いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

病理組織学的所見 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	750	7500	0	50	750	7500
投与終了時	精巣/ 精巣 上体	所見\検査動物数	5	5	5	5	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	1	-	-	-	-
		精細管萎縮、両側	0	0	1	0	-	-	-	-
		亜急性上皮小体炎	0	1	0	0	-	-	-	-
	前立 腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	0	0	0	0
		嚢胞	1	2	0	0	-	-	-	-
		単核細胞浸潤	3	3	4	3	-	-	-	-
	膀胱	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		限局性変性、筋壁	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	膣	所見\検査動物数	0	0	0	0	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	-	-	-	-	0	1	0	0
	下顎/ 頸部	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		色素沈着マクロファージ増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		好酸球細胞浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ組織網系過形成	0	0	1	1	2	2	1	4
		鬱血	0	0	0	0	0	0	0	2
	耳下 腺/ 唾液腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	1	3	1	2	2	2	4	4
		限局性小葉萎縮	1	0	0	0	2	1	1	0
		慢性唾液腺炎	1	0	1	0	1	0	0	0
		急性唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	舌下 腺	所見\検査動物数	4	1	1	2	1	3	5	2
		単核細胞浸潤	4	1	1	2	1	3	5	1
	下顎 腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	1	0	0	1	1	2	2	4
	胸腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	1	0
		退化残遺物	0	1	0	0	0	0	0	0
涙腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	
	限局性単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	2	0	0	
骨格 筋	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	
	限局性筋退行性変化/壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	4	
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher の正確検定 (両側) :  $p < 0.05$

いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

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

病理組織学的所見（続き）

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群(ppm)	0	50	750	7500	0	50	750	7500
投与終了時	気管	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	2	0
	舌	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	1	1	1
	扁桃腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
	縦隔	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
		鬱血	3	3	3	2	2	2	3	3
		リンパ節萎縮	0	0	0	1	2	0	0	0
		リンパ節過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	1	1	1	0	0	1	0	0
		慢性活性皮膚炎	1	1	1	0	-	0	-	-
		角化症/棘細胞症	1	0	1	0	-	1	-	-
		糜爛/潰瘍	0	1	1	0	-	0	-	-
	その他のリンパ節	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		好酸球性リンパ節炎	-	-	1	-	-	-	-	-

Fisher の正確検定（両側）：p<0.05

いずれも統計学的有意差なし〔申請者による検定〕

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

(2) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/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: [GLP 対応]

検体純度: %  
%  
%

供試動物: Crl:CD®BR 系ラット、1群雌雄各72匹、開始時6週齢  
投与後12ヵ月時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

投与期間: 24ヵ月

投与方法: 検体をコーン油に懸濁し0、25、500及び2500ppmの濃度で飼料に混入したものを、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。なお、投与開始後27日間は検体を直接飼料に混合し摂餌させたが、混合状態が不均一であることが判明したため、以後、検体をコーン油に懸濁した後飼料に混合した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。また、投与開始後6ヵ月間は週1回、以後投与終了時までには2週間に1回、動物の外観及び行動の異常を個体別に検査した。

2500ppm及び500ppm投与群の雄で鼻周囲有色分泌物の発現頻度が対照群と比較して統計学的有意に上昇したが、投与量との相関性は認められなかったことから、検体の投与に関連したものではないと考えられた。

2500及び500ppm投与群の雌では、腫瘍総数及び腫瘍の認められた総動物数が有意に増加し、25ppm投与群の雄では、腫瘍総数が有意に増加した(次表参照)。しかしながら、病理組織学的検査で関連した所見が認められなかったことから、検体の投与に関連したもの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。

腫瘍の発生率

性別		雄			雌		
		25	500	2500	25	500	2500
項目	腫瘍総数	↑179				↑130	↑165
	腫瘍を有する動物数					↑144	↑168

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  
Fisher の正確検定 ↑:  $p \leq 0.05$

投与終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)	0	25	500	2500
雄	71	63	63	52
雌	56	76 (↑134)	48	65

表中の ( ) 内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  
Fisher の正確検定 ↑:  $p \leq 0.05$

25ppm 投与群雌の死亡率が有意に増加したが、用量相関性がなく、自然発生的疾病もしくは加齢によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

体重変化；投与開始後 6 ヶ月間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全動物の体重を測定した。

2500ppm 投与群雄では投与開始から 379 日目までの間連続して、対照群と比べて平均体重に有意差のある減少が認められ、その後投与終了時までには有意ではないが 3%~9%の減少が認められた。また、有意差は認められないか散発的であるものの、2500ppm 投与群雌及び 500ppm 投与群雌雄においても平均体重の減少が認められた (500ppm 投与群雌では投与期間を通じて統計学的有意差はなかったが、投与 505 日目から試験終了時までの間では、対照群と比較し 1~8%低かった)。2500ppm 投与群雌雄における体重減少は継続的であったため検体投与に関連したものであると考えられたが、500ppm 投与群の雌雄の体重減少は限られた期間でのみ認められたため、生物学的変動に関連した所見であり検体投与に関連した変化ではないと判断された。

対照群と比較し統計学的有意差のみられた検査時を次表に示す。

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

平均体重

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	500	2500	25	500	2500
7日			↓98			
14日			↓97			
21日			↓97			
28日			↓96			
35日			↓95			
42日			↓94			
49日			↓94			
56日		↓97	↓94			
63日		↓97	↓94			
70日			↓94			↓96
77日			↓94			
84日			↓94			
91日		↓96	↓94			
98日			↓94			↓96
105日		↓97	↓94			
112日		↓97	↓94			
119日		↓96	↓93			↓96
126日		↓96	↓94			↓95
133日		↓96	↓93			↓96
140日		↓96	↓93			↓96
147日		↓96	↓93			
154日		↓96	↓93			
161日		↓96	↓94			
168日			↓94			
175日		↓96	↓93			
182日		↓96	↓93			
196日		↓96	↓94			
210日		↓96	↓94			
224日		↓96	↓93			
239日		↓96	↓93			
253日		↓96	↓93			
267日		↓96	↓93			
281日			↓94			
295日			↓94			
309日			↓93	↑106		
323日			↓94	↑107		
337日			↓94	↑106		
351日			↓94	↑106		
365日			↓94	↑107		
379日			↓95	↑109		
393日				↑109		
407日				↑108		
421日				↑108		
435日				↑109		
449日				↑108		
463日				↑108		
477日				↑108		
505日				↑108		

最小有意差検定 (LSD) ↑↓: p<0.05  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に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。

体重増加量

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	500	2500	25	500	2500
0-7日		↓96	↓94			
7-14日			↓93			
21-28日			↓88	↑119		
28-35日			↓88			
35-42日			↓70			
42-49日						↓58
49-56日						↑308
56-63日					↓63	↓42
63-70日						↓66
91-98日	↑127	↑142	↑140			
98-105日	↓72		↓60			
112-119日		↓39	↓60			↓29
168-175日			↓*			
182-196日				↑155		
196-210日	↑134					
210-224日			↓52	↑223	↑170	
267-281日			↑225		↓5	
281-295日			↓53			
365-379日		↑175				
379-393日						↓39
421-435日		↑346				
701-715日					↓247	
0-182日		↓94	↓91			
365-729日					↑126	

最小有意差検定 (LSD) ↑↓ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

\* : 対照群の値が 5.6 (g)、投与群の値が 0 (g)

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量については、いずれの投与群にも対照群と比較し統計学的な有意差は認められなかった。

食餌効率については、2500 ppm 及び 500 ppm 投与群雄では投与開始後 6 ヶ月間に僅かな低下が認められた。その他の投与群は対照群の値とほぼ同等であった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量を次表に示す。



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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

性別	雄			雌		
	25	500	2500	25	500	2500
投与量 (ppm)	25	500	2500	25	500	2500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	0.96	20	102	1.3	26	133

血液学的検査；投与開始3、6、9、12、18、21及び24ヵ月時に各群雌雄10匹ずつを対象として、尾先端部より末梢血を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)	25								500								2500							
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
血小板数							↓ 83							↓ 83								↓ 85		
リンパ球数												↑ 144								↑ 145				
異形リンパ球数									↑ 244			↑ 345				↑ 228				↑ 351				
単核大白血球			↑ 166															↑ 230						
相対好中球数																		↑ 107						

性別	雌																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)	25								500								2500							
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
ヘマトクリット値																		↓ 93				↓ 89		
平均赤血球血色素濃度														↑ 105										
相対好中球数							↑ 224																	

Dunnettの検定あるいはMann-WhitneyのU検定  $\uparrow\downarrow: p<0.05$   
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

認められた統計学的有意な変化は、いずれも用量依存性がないか、一過性な変動であるか、もしくは程度が僅かであることから、検体投与に関連したものではないと判断された。

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

本資料に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。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、血液尿素窒素、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、コレステロール、グルコース、カルシウム、ナトリウム、カリウム、グロブリン濃度

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)	25								500								2500							
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
カリウム																								
ナトリウム																								
クレアチニン																								
グルコース																								
ALT																								

性別	雌																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)	25								500								2500							
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
カリウム																								
ナトリウム																								
クレアチニン																								
ALP																								
AST																								
カルシウム																								
コレステロール																								
総タンパク																								
アルブミン																								

Dunnett の検定あるいは Mann-Whitney の U 検定 ↑↓ : p<0.05  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

2500 ppm 投与群の雌雄及び 500 ppm 投与群の雌で血清ナトリウム濃度の有意な低下が認められ、これは検体投与による影響が示唆された。一方、500ppm 投与群雌及び 25ppm 群雌雄の血清ナトリウム濃度の変化は、背景データの範囲内に収まっている場合があること、18ヶ月時(雄)では対照群においても背景データの値を下回っていたことから、生物学的及び毒性学的意義を解釈することは困難であった。そのため、生物学的変動を最小限にし毒性学的意義を確かめるため、二

本資料に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。

元配置の分散分析を行い、最小二乗法 (LSD) を用いることにより、残差誤差及び用量/時間の相互作用の両者の平均平方を使って、最小二乗法 (LSD) で時間を追って平均化した投与群の平均値を比較した。ナトリウム濃度における用量/時間の相互作用の有意性の検討の結果、2500ppm 群雌雄及び 500ppm 群雌では統計学的有意差が認められたことから、これらの群では検体投与の影響であると判断され、500ppm 投与群雄及び 25ppm 投与群雌雄では検体投与との関連性はないと判断された。

また、以下の4要因からの考察を以下に示す。

1. 分析上のエラー：試験期間中の分析機器は適切に管理されており、分析上のエラーが、本問題に関与している形跡は認められない。
2. 統計学的有意差：一元配置分散分析の結果、ナトリウムの解釈にいくつかの矛盾点が生じた。検体投与 18 ヶ月時の雄では、ナトリウム値が最も低かったが統計学的有意差が認められなかった。一方、統計学的有意差が認められた値で、かつ 18 ヶ月時のナトリウム値よりも高い値のいくつかは、背景データの範囲内であった。雌のナトリウム値においても、同様の問題が認められた。用量及び時間に基づいた二元配置分散分析の結果は上記に記したとおりであるが、統計学的分析結果からは明確な結論が得られなかったことから、生物学的及び毒性学的意義に重きをおいて検討することが適切であると判断された。
3. 生物学的意義：投与開始 18 ヶ月時の対照群雄、投与 24 ヶ月時の雌ではいずれの投与群でも低値を示した。生物学的意義は、対照群との比較、背景データとの比較及び各検査時間での差の持つ意義について医学的判断に基づいて評価された。

血清ナトリウム濃度の実測平均値 (表①)、背景データ (表②) 及び検査期間を通じた群平均値 (表③) を下表に示す。

表① 血清ナトリウム濃度の実測平均値

検査項目	投与群	雄						
		検査時 (月)						
		3	6	9	12	18	21	24
ナトリウム濃度 (mmol/L)	0ppm	145	146	143	144	136	142	142
	25ppm	145	147	142	145	136	141	138
	500ppm	146	146	141	143	135	140	138
	2500ppm	145	145	140	141	133	141	135

検査項目	投与群	雌						
		検査時 (月)						
		3	6	9	12	18	21	24
ナトリウム濃度 (mmol/L)	0ppm	143	144	146	143	141	143	138
	25ppm	144	144	145	140	137	141	137
	500ppm	143	143	143	139	134	141	136
	2500ppm	144	144	138	140	136	139	133

本資料に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 背景データ\*

検査項目	雄		雌	
	検査時 (月)			
	6~18(n=100)	24(n=30)	6~18(n=100)	24(n=30)
ナトリウム濃度 (mmol/L)	139.8~149.0	135.6~149.4	138.3~148.3	133.4~150.6

\*Historical reference limits for serum sodium (mmol/L) in adult and aged CrI:CD®BR rats at Haskell Laboratory.

表③ 全検査期間を通じた群平均値

検査項目	投与群	雄	雌
		ナトリウム濃度 (mmol/L)	0ppm
	25ppm	141.99	141.19
	500ppm	141.26	139.99*
	2500ppm	139.99*	139.12*

\*用量/時間相互作用の平均平方から算出した最小二乗法 (LSD) を用いた場合、 $p < 0.05$  で統計学的に有意。

2500ppm 投与群では、雌雄とも、ナトリウム値が対照群と比較して 4~5mmol/L 低いことが多く、また背景データと比較して有意に低かったため、生物学的に意義があると思われた。500ppm 投与群の雌ラットでも、投与開始 18 ヶ月時の対照群と比べた場合の差、及び全投与群の平均値の評価結果から、生物学的に意義があると思われた。平均値は、次の 2 群に分けられるものと思われる：141 mmol/L 以上の群（対照群、25ppm 投与群及び 500ppm 投与群の雄）及び 141mmol/L よりも小さい群（500ppm 投与群の雌及び 2500ppm 投与群雌雄）。500ppm 投与群の雄におけるナトリウムの検査結果は、殆ど全ての検査時で対照群の結果と平行しており、背景データと比較して低かったのは 1 回のみであった（投与後 18 ヶ月時で、この検査時の対照群の値も極めて低かった）ため、生物学的意義はないと考えられた。

25ppm 投与群雌雄では、ナトリウムの検査結果が対照群の結果に極めて近く、散発的に統計学的有意差が認められたが、生物学的意義はないと思われた。

4. 毒性学的意義：本試験における血清ナトリウム濃度の値が僅かな低値に、毒性学的意義があるということは疑わしい。ナトリウムに対する影響は軽度で、継続して検体を投与したにもかかわらず、その影響が進行性及び一貫性を持っていた形跡は認められない。ラット飼料中のナトリウム含量が低かった場合、ナトリウムのホメオスタシスにごく軽度の攪乱が現れたとも考えられる（この現象は、ナトリウム含量の低い飼料を給餌された反芻動物で報告されている）。なお、本検体を投与したイヌでは、血清ナトリウムに対する影響は認められていない。

以上の点から、500ppm 投与群雄及び 25ppm 投与群雌雄では検体投与との関連性はないと判断された。

その他の変化はいずれも検体投与に関連した所見ではないと考えられた。

〔申請者中〕

その他に認められた統計学的有意差を伴う変動は、用量依存性がない (ALT、ALP) か、もしくは一過性の変動である (カリウム、カルシウム、タンパク、アルブミン、コレステロール、雄のクレアチニン) か、あるいは投与群を通じて一貫した

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。

変動ではない（グルコース、雌のクレアチニン、AST）ことから検体投与に関連しないと考えられた。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、pH、重量オスモル濃度、グルコース、タンパク、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、外観、沈査

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)																								
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
pH			↓ 81							↓ 88							↓ 82							
ウロビリノーゲン			↑ 400							↑ 300							↑ 350							
尿量			↓ 52																					
重量オスモル濃度			↑ 166														↓ 68							

性別	雌																							
	25								500								2500							
投与量 (ppm)																								
検査時期 (月)	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24	3	6	9	12	18	21	24			
尿量					↑ 202																			

Dunnnett の検定あるいは Mann-Whitney の U 検定    ↑↓: p<0.05  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

全投与群雄で投与 9 ヶ月後に有意な pH の低下及びウロビリノーゲンの増加が認められた。2500ppm 投与群の雄では投与 3 ヶ月後に重量オスモル濃度の有意な低下が、25ppm 投与群の雄では投与 9 ヶ月後に有意な尿量の減少及び重量オスモル濃度の上昇が認められた。また、25ppm 投与群の雌では 18 ヶ月後に尿量の増加がみられた。これらの変化は、一過性的な変化あるいは用量相関性がないことから、検体投与に関連するものではないと判断された。

臓器重量； 投与 12 ヶ月後の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比（中間屠殺動物は除く）を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

検査時期		投与開始 12 ヶ月後					
性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		25	500	2500	25	500	2500
心臓	重量						
	対体重比			↑111			
腎臓	重量						
	対体重比		↑111	↑113			

最小二乗法 (LSD) 及びあるいは Dunnett の検定 ↑↓: p<0.05、  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与開始 12 ヶ月後の中間屠殺動物において、2500ppm 投与群の雄で心臓相対重量及び腎臓相対重量、並びに 500ppm 投与群雄の腎臓相対重量が、対照群と比較して有意に高かった。これらの所見は 2500ppm 及び 500ppm 投与群雄の体重の減少に関連した変化であると考えられた。

なお、最終屠殺動物では、いずれの投与群においても統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査; 投与 12 ヶ月後の中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

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

胸腺、胸部大動脈、気管、肺、唾液腺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巢上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、子宮頸、膣、眼、ハーダー腺、骨格筋 (大腿)、骨及び骨髄 (大腿骨及び胸骨)、腸間膜及び下顎リンパ節、側腹部皮膚及び乳腺、脊髄、挫骨神経、鼻、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。

投与 12 ヶ月後までの途中死亡動物及び中間屠殺動物において、検体投与に関連した病変は認められなかった。

中間屠殺以降の途中死亡動物及び最終屠殺動物では、全投与群において統計学的に有意な所見が散見されたが、いずれも加齢性病変またはこの系統及び齢にみられる所見であり、検体投与の影響ではないと判断された。

〔申請者注〕報告書原文では 12~24 ヶ月時の途中死亡動物と最終屠殺動物の合算で統計処理が行われているため、各転帰毎に申請者が統計処理を実施した。な

本資料に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。

お、各転帰毎にも統計学的有意差を伴う所見が散見されたが、いずれも加齢性病変またはこの系統及び齢にみられる所見であるか、用量相関性がないか、もしくは各転帰のみに偶発的に有意差が認められたのみで、全体の発現率の上昇を反映しているものではないため、検体投与の影響ではないと判断された。

#### 〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。また、各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数を表3に示す。

中間屠殺動物では、検体投与に関連した病変は認められなかった。

中間屠殺以降の途中死亡動物及び最終屠殺動物では、500 ppm 投与群の雄の下垂体腺腫、500 ppm 投与群の雌の膵臓ラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞腫瘍の発生頻度に有意な増加が認められた。しかしながら、下垂体腺腫については500 ppm 投与群の検査動物数の不足に起因すると判断された。また膵臓ラ氏島細胞腺腫及び総ラ氏島細胞腫瘍の発生に関しては用量相関性が認められず、さらに当該試験実施機関において近年\*実施された4試験の背景データ(5/61、0/77、5/65、5/59(ラ氏島細胞腺腫/検査動物数))と比較しても統計学的有意差がなかったことから検体投与の影響とは判断されなかった。

〔申請者注〕報告書原文では12~24ヶ月時の途中死亡動物と最終屠殺動物の合算で統計処理が行われているため、各転帰毎に申請者が統計処理を実施した。なお、各転帰毎に統計学的有意差がみられた病変についても、いずれも用量相関性がなく、検体投与の影響はないと判断された。

\*報告書には記載されていないが、本報告書が作成された 年付近に当該試験機関で実施された4試験と考えられる。

最終屠殺時には2500 ppm 及び500 ppm 投与群の雌において悪性腫瘍総数の増加に有意な差が認められたが、この悪性腫瘍総数増加は特定の臓器及び組織、あるいは特定の腫瘍数の増加を意味せず、特殊な腫瘍は認められなかったため、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。その他認められた腫瘍性病変は、加齢あるいは自然発生性の変化であると考えられた。

〔申請者注〕報告書原文では12~24ヶ月時の途中死亡と最終屠殺動物の合算で統計処理が行われているため、各転帰毎に申請者が統計処理を実施したところ、2500ppm 群雌のみで悪性腫瘍総数の増加に有意な差がみられた。しかし上記と同じ理由により、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果より、本剤のラットに対する24ヵ月間飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験における影響として、2500 ppm 投与群の雌雄で体重及び体重増加量の減少、また、2500 ppm 投与群の雌雄及び500 ppm 投与群の雌で血清中ナトリウム濃度の低下が認められたことから、無毒性量は25 ppm (雄:0.96 mg/kg/日、雌:1.3 mg/kg/日)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

〔申請者注〕報告書には無毒性量の理由として記載されていないが、500ppm 投与群雄では食

本資料に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。

餌効率の低下が認められており、雄での無毒性量 25ppm (0.96mg/kg/日) の根拠となっている。



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・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	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
(1年目)	脾臓	所見\検査動物数	1	1	0	1	0	0	0	0
		赤脾髄色素沈着、び漫性	0	1	0	0	0	0	0	0
	下顎リンパ節	所見\検査動物数	1	1	1	2	3	3	1	0
		形質細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	1	1	1	1	2	3	1	0
		変性性病巣	0	0	0	0	0	2	0	0
中間屠殺動物	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		胆管過形成、多巣性	1	1	4	3	1	0	2	0
	直腸	所見\検査動物数	9	0	0	10	10	0	0	10
		線虫類、内腔	0	0	0	3	0	0	0	2
	肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		組織球増殖症	0	0	0	0	1	2	1	1
		組織球増殖症、限局性	1	3	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		赤脾髄色素沈着、び漫性	10	0	0	10	10	0	0	10
	胸腺	所見\検査動物数	6	0	0	8	9	0	0	9
		上皮細胞過形成	0	0	0	0	5	0	0	6
	下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	9	9	2	1	10
		前葉嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	1
		前葉過形成	0	0	0	0	1	2	0	0
	下顎リンパ節	所見\検査動物数	10	0	0	8	10	0	0	10
		形質細胞過形成	0	0	0	2	1	0	0	1
	副腎皮質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	10
		変性性病巣	0	0	0	1	1	1	0	4
	精巣	所見\検査動物数	10	1	0	10	/			
		精細管萎縮、片側	2	0	0	1				
		精細管萎縮、両側	0	1	0	0				
	卵巢	所見\検査動物数	/				10	1	0	10
		嚢胞					/			
	ハダ腺	所見\検査動物数	10	0	0	10				
リンパ球浸潤、多巣性		1	0	0	0	0	0	0	0	
途中死亡動物 (2年目)	肝臓	所見\検査動物数	43	38	37	30	32	44	28	40
		類洞拡張、限局性/多巣性	3	1	0	1	0	1	1	4
		胆管過形成、多巣性	34	29	30	20↓	21	25	15	26
		肝細胞壊死、多巣性	3	4	1	0	1	7	3	1
	胃	所見\検査動物数	42	38	37	27	32	43	28	40
		前胃有棘層肥厚、多巣性/び漫性	6	2	10	5	5	8	2	4
	直腸	所見\検査動物数	40	37	36	25	32	43	28	38
		線虫類、内腔	0	2	0	0	0	0	1	2
	唾液腺	所見\検査動物数	43	37	37	29	32	44	28	40
		分泌物枯渇、耳下腺	20	19	21	10	14	19	9	15
	膵臓	所見\検査動物数	41	37	35	27	32	45	28	40
		多発性動脈炎	6	0↓	4	1	0	0	0	1
心臓	所見\検査動物数	43	38	37	30	32	44	28	40	
	心筋症	36	31	30	23	25	24	13↓	22↓	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓; p<0.05 [申請者により実施]

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 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500
途中死亡動物 (2年目)	肺	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40
		組織球増殖症		19	15	11	11	2	11↑	5	5
	鼻	所見\検査動物数		43	38	37	29	32	44	28	40
		慢性炎症、膿瘍を伴う切歯の影響		1	1	4	2	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数		42	38	37	29	32	44	28	40
		急性炎症、腎盂		1	3	2	1	0	7↑	3	0
		腎盂石灰化		1	1	1	1	21	26	18	29
	脾臓	所見\検査動物数		43	38	37	29	32	44	28	40
		リンパ球枯渇		14	7	5	9	1	3	4	6
		赤脾髄色素沈着、び漫性		31	23	29	24	25	36	22	32
	胸腺	所見\検査動物数		35	27	30	21	24	37	23	26
		上皮細胞過形成		1	0	2	1	7	16	12	8
	下顎リンパ節	所見\検査動物数		41	36	36	27	30	43	26	38
		形質細胞過形成		12	13	13	7	12	12	13	12
	骨髄	所見\検査動物数		43	37	37	29	32	44	28	40
		萎縮		6	2	1	0	1	3	0	1
	下垂体	所見\検査動物数		43	36	37	30	32	44	28	40
		嚢胞		2	3	0	1	0	0	1	1
		前葉過形成		7	2	1	3	3	1	5	3
	甲状腺	所見\検査動物数		42	37	37	30	32	44	28	40
		C細胞過形成		8	7	2	3	7	12	11	2
	副腎皮質	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40
		変性性病巣		7	5	6	6	26	25↓	21	30
	脳	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40
		圧迫、腹側 (下垂体腫瘍の影響)		20	13	19	13	23	34	19	27
		内水頭症 (下垂体腫瘍の影響)		11	9	10	4	12	28↑	15	14
	胸骨	所見\検査動物数		41	38	37	29	31	44	28	40
		変性、限局性、関節部分		11	11	21	5↓	4	16↑	20↑	16↑
	精巣	所見\検査動物数		42	39	37	30	/			
		精細管萎縮、片側		10	3	5	3				
精細管萎縮、両側		12	11	6	10						
多発性動脈炎、多巣性		12	6	12	9						
卵巢	所見\検査動物数		/				31	44	28	39	
	嚢胞						5	8	2	5	
子宮	所見\検査動物数		/				32	44	28	39	
	子宮角拡張						3	0	3	0	
	子宮内膜腺扁平上皮化生、多巣性						0	0	2	3	
ハーダー腺	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40	
	リンパ球浸潤		3	2	3	2	3	2	0	2	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓; p<0.05 [申請者により実施]

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 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数		18	23	23	30	27	15	32	22
		類洞拡張、限局性/多巣性		4	5	8	8	12	2↓	4↓	3↓
		胆管過形成、多巣性		15	18	21	26	21	9	20	18
		肝細胞壊死、多巣性		0	0	0	2	0	1	1	1
	胃	所見\検査動物数		18	3	0	30	27	1	0	22
		前胃有棘層肥厚、多巣性/び漫性		1	0	0	0	0	0	0	0
	直腸	所見\検査動物数		16	0	0	30	27	0	0	22
		線虫類、内腔		1	0	0	5	1	0	0	8↑
	唾液腺	所見\検査動物数		18	0	0	30	27	0	0	22
		分泌枯渇、耳下腺		0	0	0	4	1	0	0	0
	睪外分泌腺	所見\検査動物数		18	6	3	30	27	2	4	22
		多発性動脈炎		1	0	0	6	1	0	1	0
	心臓	所見\検査動物数		18	2	1	30	27	0	0	22
		心筋症		16	2	1	28	22	0	0	16
	肺	所見\検査動物数		18	23	23	30	27	15	32	22
		組織球増殖症		7	7	9	14	4	2	5	2
	鼻	所見\検査動物数		18	1	0	30	27	0	0	22
		慢性炎症、膿瘍を伴う切歯の影響		0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性/急性炎症、膿瘍を伴う切歯の影響		0	0	0	0	1	0	0	3
	腎臓	所見\検査動物数		18	23	23	30	27	15	32	22
		急性炎症、腎盂		0	0	2	0	0	0	0	0
		腎盂石灰化		1	1	4	0	26	9↓	24↓	15↓
	脾臓	所見\検査動物数		18	7	3	30	27	1	0	22
		赤脾髓色素沈着、び漫性		11	2	1	21	27	1	0	18↓
	胸腺	所見\検査動物数		15	0	1	30	25	0	0	21
		上皮細胞過形成		6	0	1	1	19	0	0	9↓
	下顎リンパ節	所見\検査動物数		18	2	0	28	26	0	0	22
		形質細胞過形成		6	1	0	13	11	0	0	16↑
	下垂体	所見\検査動物数		18	12	9	30	27	10	24	22
		嚢胞		1	1	1	0	0	0	1	1
		前葉過形成		7	1	0	5	5	2	3	1
		中葉過形成		1	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数		18	1	3	30	27	0	1	22
		C細胞過形成		3	1	1	13	14	0	0	7
	副腎皮質	所見\検査動物数		18	5	2	30	27	5	6	22
		変性性病巣		3	3	0	4	23	3	6	18
	脳	所見\検査動物数		18	6	6	30	27	6	14	22
		圧迫、腹側 (下垂体腫瘍の影響)		2	6↑	6↑	10	10	6↑	12↑	8
		内水頭症 (下垂体腫瘍の影響)		1	6↑	1	3	3	4↑	5	6
	胸腺	所見\検査動物数		18	0	0	29	27	0	0	22
変性、限局性、関節部		9	0	0	15	6	0	0	4		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑↓; p<0.05、↑↓; p<0.01 [申請者により実施]

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 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄				雌											
			0	25	500	2500	0	25	500	2500								
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	18	7	8	30	/											
		精細管萎縮、両側	0	5 ↑	2	7 ↑												
		精細管萎縮、片側	4	3	4	4												
		多発性動脈炎、多巣性	5	7 ↑	3	13												
	卵巣	所見\検査動物数	/								26	1	7	22				
		嚢胞									5	1	5 ↑	4				
	子宮	所見\検査動物数									/				27	4	9	22
		子宮角拡張													9	1	4	1 ↓
		子宮内膜腺扁平上皮化生、多巣性													0	0	1	1
	ハ ー ダ 一 腺	所見\検査動物数													18	0	0	30
リンパ球浸潤		3					0	0	3	8					0	0	3	
全動物	供試動物数						72	72	72	72					72	72	72	72
	肝臓	所見\検査動物数					72	72	72	72					71	72	71	72
		肝細胞壊死、多巣性					3	4	1	2					1	8 ↑	4	2
		小葉中心性肝細胞壊死、び漫性	3	4	2	1	4	2	3	1								
		類洞拡張、限局性/多巣性	7	6	8	9	12	3 ↓	5	7								
		胆管過形成、多巣性	50	48	55	49	43	34	37	44								
	胃	所見\検査動物数	71	42	37	67	71	47	29	72								
		前胃有棘層肥厚、多巣性/び漫性	7	2	10 ↑	5	5	8	2	4								
	直腸	所見\検査動物数	66	38	37	66	71	45	29	70								
		線虫類、内腔	1	2	0	8	1	0	1	12 ↑								
	唾液腺	所見\検査動物数	72	38	38	71	72	47	29	72								
		分泌物枯渇、耳下腺	20	19 ↑	21 ↑	14	15	19 ↑	9	15 ↓								
	膵臓 外分泌 腺	所見\検査動物数	70	44	38	68	71	49	33	72								
		慢性多発性動脈炎、多巣性	1	0	0	0	0	0	0	0								
		多発性動脈炎	7	0 ↓	4	7	1	0	1	1								
	心臓	所見\検査動物数	72	41	40	72	72	47	30	72								
		心筋症	52	33	31	51	47	24	13 ↓	38								
	肺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72								
		組織球増殖症	26	22	20	25	7	15	11	8								
		組織球増殖症、限局性	1	3	1	0	0	0	0	0								
	鼻	所見\検査動物数	72	40	38	70	72	47	29	72								
		慢性炎症、膿瘍を伴う切歯の影響	1	1	4 ↑	3	0	0	0	0								
		慢性/急性炎症、膿瘍を伴う切歯の影響	0	0	0	0	3	1	0	5								
	腎臓	所見\検査動物数	71	72	70	71	71	72	71	72								
		急性炎症、腎盂	1	3	4	1	5	7	3	1								
		腎盂石灰化	2	2	5	1	47	35	42	44								
	脾臓	所見\検査動物数	72	46	40	70	69	45	28	72								
		赤脾髓色素沈着、び漫性	52	26	30	55	62	37	22	60								
		リンパ球枯渇	14	7	5	9	1	3	4 ↑	6								
	胸腺	所見\検査動物数	57	27	32	60	60	40	24	56								
上皮細胞過形成		7	0	3	2	31	16	12	25									

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↓ ; p<0.01 [申請者により実施]

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 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
全動物	下顎リンパ節	所見\検査動物数	70	39	37	65	69	46	27	70
		形質細胞過形成	0	0	0	2	1	1	0	1
	骨髓	所見\検査動物数	72	38	38	69	72	47	29	72
		萎縮	6	2	1	0↓	1	3	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	72	49	48	71	70	59	54	72
		前葉過形成	14	3	1↓	8	9	5	8	4
		中葉過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	3	4	1	1	0	0	2	2
		嚢胞 (単数/複数)、前葉	0	0	0	0	1	0	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数	61	39	40	61	71	47	30	72
		C細胞過形成	11	8	3	16	21	12	11	9↓
	副腎皮質	所見\検査動物数	72	44	40	71	71	53	35	72
		変性性病巣	10	8	6	11	49	30	27	48
		変性性病巣 (複数/単数)	0	0	0	0	1	1	0	4
	脳	所見\検査動物数	72	45	45	72	72	53	43	72
		圧迫、腹側 (下垂体腫瘍の影響)	22	19	25↑	23	33	40↑	31↑	35
		内水頭症 (下垂体腫瘍の影響)	12↑	15	11	7	15	32↑	20↑	20
	胸骨	所見\検査動物数	70	39	39	70	71	47	29	72
		胸骨間結合 変性、限局性	20	11	21↑	20	10	16↑	20↑	20
	精巣	所見\検査動物数	71	48	47	72	/			
		多発性動脈炎、多巣性	17	13	15	22				
		慢性多発性動脈炎、多巣性、前立腺周囲脂肪	1	1	0	0				
	卵巣	所見\検査動物数	/				69	49	36	71
		嚢胞					10	10	7	10
	子宮	所見\検査動物数	/				72	51	38	71
		拡張、子宮角					12	1↓	7	1↓
扁平上皮化生、多巣性、子宮内膜腺		0					0	3↑	4	
ハタゲ腺	所見\検査動物数	72	38	39	71	72	47	29	72	
	リンパ球浸潤	6	2	3	5	11	2	0↓	5	
	リンパ球浸潤、多巣性	1	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑↓; p<0.05、↑↓; p<0.01 [申請者により実施]

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. 腫瘍性病変

検査	臓器	性別	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500	
途中死亡 (1年目)	腎臓	所見\検査動物数	1	1	0	2	2	3	1	0	
		腎芽細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数	1	1	2	2	2	3	1	0	
		腺腫 (B)	0	1	0	0	1	2	0	0	
	縦隔膜リンパ節	所見\検査動物数	1	0	1	2	2	1	1	0	
		脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	1	1	0	1	2	3	2	0	
腫瘍、種類未確定 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0		
中間屠殺 (1年後)	下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	9	9	2	1	10	
		腺腫 (B)	1	0	0	0	2	0	1	2	
	乳腺	所見\検査動物数	7	0	0	8	9	1	1	9	
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	副腎皮質	所見\検査動物数	10	0	0	10	10	1	0	1	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	途中死亡 (2年目)	肝臓	所見\検査動物数	43	38	37	30	32	44	28	40
			肝細胞腺腫 (B)	1	2	0	1	0	1	0	0
胆管癌 (M)			1	0	0	0	0	0	0	0	
肝細胞癌 (M)			0	0	0	0	0	0	1	0	
胃		所見\検査動物数	42	38	37	27	32	44	28	40	
		扁平上皮性乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
十二指腸		所見\検査動物数	38	33	36	26	32	42	27	39	
		腺癌、硬性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
空腸		所見\検査動物数	33	29	34	19	31	41	26	33	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
脾臓 外分泌腺	所見\検査動物数	41	37	34	27	32	44	28	40		
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
肺	所見\検査動物数	43	38	37	30	32	44	28	40		
	肺胞/細気管支腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
腎臓	所見\検査動物数	42	38	37	29	32	44	28	40		
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0		
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0		
	混合型腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍

(M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500
途中死亡 (2年目)	膀胱	所見\検査動物数		42	38	37	30	32	44	26	40
		扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数		35	27	30	21	26	37	23	26
		胸腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜	所見\検査動物数		40	35	33	27	31	40	27	35
		血管腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数		43	37	37	29	32	44	28	40
		顆粒球性白血病 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数		43	36	37	30	32	44	28	40
		腺腫 (B)		27	23	28	19	28	40	22	31
		癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	2
	甲状腺	所見\検査動物数		42	37	37	30	32	44	28	40
		C細胞腺腫 (B)		1	3	1	0	1	2	0	3
		濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	1	0	0	1	0	0
		C細胞癌 (M)		1	0	2	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数		41	36	29	29	29	38	25	31
		腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40
		腺腫、片側 (B)		0	1	0	0	4	3	2	0↓
		癌腫、片側 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数		38	36	35	30	30	39	27	36
		褐色細胞腫、片側 (B)		6	4	4	3	0	1	1	0
		褐色細胞腫、両側 (B)		2	3	3	2	0	0	0	0
		褐色細胞腫、片側 (M)		1	1	1	0	0	0	0	0
	膵臓 ラ氏島	所見\検査動物数		40	37	34	27	32	44	28	40
		腺腫 (B)		5	1	4	3	0	2	4↑	1
癌 (M)			1	0	3	0	0	0	0	0	
癌、単発性 (M)			0	0	0	0	0	0	0	1	
脳	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40	
	星状膠細胞腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
	腫瘍性細網症 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
大腿骨	所見\検査動物数		43	38	37	30	32	44	28	40	
	骨肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
精巣	所見\検査動物数		42	38	37	30					
	間細胞腺腫 (B)		0	0	1	0					
精巣上体	所見\検査動物数		42	38	37	30					
	中皮腫 (M)		1	0	0	0					
前立腺	所見\検査動物数		43	38	37	30					
	腺腫 (B)		0	1	1	0					
	線維腫 (B)		0	0	1	0					
精囊	所見\検査動物数		42	38	37	30					
	腺腫、乳頭状 (B)		0	0	0	1					

Fisherの直接確率検定 (両側) ↑↓; p<0.05 [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500
途中死亡 (2年目)	子宮	所見\検査動物数						32	44	28	40
		線維腫 (B)						0	0	1	0
		間質ポリープ、単発性 (B)						2	3	1	3
		腺癌 (未分化) (M)						0	1	0	1
		線維肉腫 (M)						1	0	0	0
		間質肉腫 (M)						0	0	1	1
	膣	所見\検査動物数						32	44	28	40
		扁平上皮癌 (M)						0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	43	37	37	29	32	44	27	39	
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	3	0	2	
		線維腫、単発性 (B)	0	3	0	0	0	0	0	0	
		線維腫、多発性 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		角化棘細胞腫、単発性 (B)	0	2	2	1	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫、多発性 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		皮脂腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	
		扁平上皮性乳頭腫 (B)	1	2	2	1	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	2	1	1	1	1	
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	1	1	0	
	乳腺	所見\検査動物数	36	31	34	26	31	44	28	40	
		線維腺腫、単発性 (B)	0	1	0	2	7	5	6	9	
		線維腺腫、多発性 (B)	0	0	1	0	3	4	1	2	
		腺癌、単発性 (M)	1	0	0	0	2	2	7	9	
		腺癌、多発性 (M)	0	0	0	0	2	1	1	3	
		腺扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	その他	所見\検査動物数	25	24	25	19	12	17	9	15	
胸腔壁側胸膜：脂肪腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0		
胸腔：骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0		
ジンバル腺癌 (M)		0	3	0	1	0	0	0	0		
組織球肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0		
縦隔脂肪：脂肪肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	1		

Fisher の直接確率検定 (両側) いずれも統計学的有意差なし (申請者により実施)

(B) 良性腫瘍

(M) 悪性腫瘍



本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	18	23	23	30	27	15	32	22
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	1	3	1	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	18	3	0	30	27	0	0	22
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓 外分泌腺	所見\検査動物数	18	6	4	30	27	3	4	22
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	18	23	23	30	27	15	32	22
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		混合型腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	18	7	3	30	27	1	0	22
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	18	3	2	30	26	0	0	21
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	18	12	9	30	27	10	24	22
		腺腫 (B)	8	11↑	9↑	21	22	6	20	21
		癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	18	1	3	30	27	0	1	22
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	4	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	1	0	1	1	0	0	1	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	18	5	2	30	27	5	6	22
		腺腫、片側 (B)	1	0	0	1	1	1	0	1
		癌、片側 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	18	5	2	29	19	4	6	18
		褐色細胞腫、片側 (B)	6	1	2	5	0	1	0	0
		褐色細胞腫、両側 (B)	2	1	0	3	0	0	0	0
褐色細胞腫、片側 (M)		1	1	1	0	0	0	0	0	
膵臓 ラ氏島	所見\検査動物数	18	7	4	30	27	3	4	21	
	腺腫 (B)	2	5↑	2	5	0	0	0	0	
	腺腫、単発性 (B)	0	0	0	0	2	1	3↑	2	
	腺腫、多発性 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	癌 (M)	1	1	1	2	0	0	0	0	
	癌 単発性 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
脳	所見\検査動物数	18	6	6	30	27	6	14	22	
	星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	希突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨格筋	所見\検査動物数	18	1	0	30	27	0	0	22	
	浸潤性脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓; p<0.05、↑↓; p<0.01 (申請者により実施)

(B) 良性腫瘍

(M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500
最終屠殺 (続き)	精巣	所見\検査動物数		18	8	8	30				
		間細胞腺腫、片側 (B)	0	0	2	2					
		間細胞腺腫、両側 (B)	0	0	0	1					
	精囊	所見\検査動物数		18	4	2	30				
		腺腫、乳頭状 (B)	0	0	0	2					
	卵巢	所見\検査動物数						26	1	7	22
		顆粒膜細胞腫/卵胞膜細胞腫、両側 (B)	0					0	1	0	
		セルトリ細胞腫 (B)	0					0	0	1	
	子宮	所見\検査動物数						27	4	9	22
		間質ポリープ、単発性 (B)	5					2	1	1	
		間質ポリープ、多発性 (B)	1					0	1	0	
		扁平上皮癌、頸部 (M)	0					1	0	0	
		間質性肉腫 (M)	0					0	0	2	
	膣	所見\検査動物数						27	0	3	22
		線維腫 (B)	0					0	1	0	
		組織球肉腫、傍膣結合組織性 (M)	0					0	1	0	
	皮膚	所見\検査動物数		18	13	13	29	26	1	4	22
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維腫、単発性 (B)	1	0	2	0	3	0	0	0	
		角化棘細胞腫、単発性 (B)	3	2	3	4	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫、多発性 (B)	1	3	1	1	0	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	1	0	1	0	2	0	1	0	
		毛包上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		基底細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		皮脂腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査動物数		18	4	3	28	27	10	24	22
		線維腺腫、単発性 (B)	0	1	1	2	5	4	8	5	
線維腺腫、多発性 (B)		0	0	0	0	4	2	4 ↑	3		
腺癌、単発性 (M)		0	0	1	1	6	3	3	6		
腺癌、多発性 (M)		0	0	0	0	2	0	4	2		
眼	所見\検査動物数		18	1	0	30	27	0	0	22	
	神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
その他	所見\検査動物数		17	16	13	29	19	8	16	11	
	尾：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	陰核腺：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	腹腔腔：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑↓; p<0.05、↑↓; p<0.01 [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍

(M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
全動物	供試動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	肝臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	71	72	71	72
		胆管癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	4	1	4	1	2	0	2
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	胃	所見\検査動物数	71	42	37	67	71	47	29	72
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮性乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	67	34	36	66	71	44	28	71
		腺癌、硬性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	所見\検査動物数	62	30	34	60	69	43	28	64
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓 外分泌腺	所見\検査動物数	70	44	38	68	71	49	33	72
		腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		癌腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻	所見\検査動物数	72	40	38	70	72	47	29	72
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	71	72	70	71	71	72	71	72
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	2	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	1	0	1	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		混合型腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		混合型腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	所見\検査動物数	71	39	37	72	69	47	27	71
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	72	46	40	70	69	45	28	72
組織球肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
腫瘍、種類未確定 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
胸腺	所見\検査動物数	57	27	32	60	60	40	24	56	
	胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
縦隔膜リンパ節	所見\検査動物数	70	39	37	65	69	46	27	70	
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	

Fisher の直接確率検定 (両側)  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
全動物 (続き)	供試動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	66	39	36	68	66	42	28	63
		血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	72	38	38	69	72	47	29	72
		顆粒球性白血球 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	72	49	48	71	70	59	54	72
		腺腫 (B)	36	35 ↑	37 ↑	40	53	48	43	54
		癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	2
	甲状腺	所見\検査動物数	61	39	40	61	71	47	30	72
		C細胞腺腫 (B)	1	3	1	0	5	2	0	3
		C細胞癌 (M)	2	0	3	1	0	0	1	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	2	2	0	1	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	62	40	30	60	64	39	26	59
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	72	44	40	71	71	53	35	72
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫、片側 (B)	1	1	0	1	5	4	2	1
		癌、片側 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	67	42	38	67	61	46	34	64
		褐色細胞腫、片側 (B)	12	5	6	8	0	2	1	0
		褐色細胞腫、両側 (B)	4	4	3	5	0	0	0	0
		褐色細胞腫、片側 (M)	2	2	2	0	0	0	0	0
	膵臓 ラ氏島	所見\検査動物数	69	45	38	68	71	49	33	71
		腺腫 (B)	7	6	6	8	0	0	0	0
		腺腫、単発性 (B)	0	0	0	0	2	3	6 ↑	3
		腺腫、多発性 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
		癌 (M)	2	1	4	2	0	0	0	0
		癌、単発性 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1
	脳	所見\検査動物数	72	45	45	72	72	53	43	72
星状膠細胞腫 (M)		0	1	0	0	1	0	0	0	
腫瘍性細網症 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
希突起膠細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
骨格筋	所見\検査動物数	72	40	39	72	72	47	30	72	
	浸潤性脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
大腿骨	所見\検査動物数	72	39	39	71	72	47	30	72	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
精巣	所見\検査動物数	71	48	47	72					
	間細胞腺腫、片側 (B)	0	0	3	2					
	間細胞腺腫、両側 (B)	0	0	0	1					

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓; p<0.05、↑↓; p<0.01 [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌							
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500				
全動物 (続き)	供試動物数		72	72	72	72	/							
	精巣上体	所見\検査動物数	71	40	41	72								
		中皮腫 (M)	1	0	0	0								
	前立腺	所見\検査動物数	72	39	40	70								
		腺腫 (B)	0	1	1	0								
		線維腫 (B)	0	0	1	0								
	精囊	所見\検査動物数	71	43	40	71								
		腺腫、乳頭状 (B)	0	0	0	3								
	卵巣	所見\検査動物数									69	49	36	71
		顆粒膜細胞腫/ 卵胞膜細胞腫、両側 (B)									0	0	1	0
		セルトリ細胞腫 (B)									0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数									72	51	38	71
		腺癌 (未分化) (M)									0	1	0	1
		線維肉腫 (M)									1	0	0	0
		線維腫 (B)									0	0	1	0
		扁平上皮癌、頸部 (M)									0	1	0	0
		間質ポリープ、単発性 (B)									7	5	2	4
		間質ポリープ、多発性 (B)									1	0	1	0
		間質性肉腫 (M)									0	0	1	3
	膣	所見\検査動物数									72	47	32	72
		線維腫 (B)									0	0	1	0
		組織球肉腫、 傍膣結合組織性 (M)									0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)									0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	70	51	52	69					70	48	34	70
		基底細胞腫 (B)	0	0	1	0					0	0	0	0
		基底細胞腫 (M)	0	0	1	0					0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0					4	3	0	2
		線維腫、単発性 (B)	1	3	2	0					0	0	0	0
線維腫、多発性 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0					
線維肉腫 (M)		0	0	0	2	1	1	1	1					
組織球肉腫 (M)		0	1	0	1	0	0	0	1					
角化棘細胞腫、単発性 (B)		3	4	5	5	0	0	0	0					
角化棘細胞腫、多発性 (B)		2	3	1	1	0	0	0	0					
脂肪腫 (B)		1	0	1	0	2	1	1	0					
皮脂腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	1					
皮脂腺癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0					
扁平上皮癌 (M)		0	0	1	1	0	1	1	0					
扁平上皮性乳頭腫 (B)		1	2	2	1	0	0	0	0					
毛包上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0						

Fisher の直接確率検定 (両側) :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

本資料に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 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	25	500	2500	0	25	500	2500
全動物 (続き)	供試動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	乳腺	所見\検査動物数	62	36	39	62	69	58	54	71
		腺扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌、単発性 (M)	1	0	1	1	8	5	10	15
		腺癌、多発性 (M)	0	0	0	0	4	1	5	5
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫、単発性 (B)	0	2	1	4	12	9	14	14
		線維腺腫、多発性 (B)	0	0	1	0	7	6	5	5
	眼	所見\検査動物数	64	36	35	64	69	40	24	63
		神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	所見\検査動物数	42	40	38	48	34	26	26	29
		陰核腺： 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		縦隔脂肪：脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		腹腔腔：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0
		尾：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸腔壁側胸膜：脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腔：骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
ジンバル腺癌 (M)	0	3	0	1	0	0	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) :  $p < 0.05$  いずれも統計学的有意差なし [申請者により実施]

(B) 良性腫瘍 (M) 悪性腫瘍

表 3. 良性腫瘍及び悪性腫瘍を有する動物数

性別		雄				雌			
検査動物数		0	25	500	2500	0	25	500	2500
投与群 (ppm)		72	72	72	72	72	72	72	72
腫瘍数 (原発性)	良性	77	76	80	89	102	91	81	91
	悪性	10	17	16	12	18	17	27	35 ↑
担腫瘍動物数	良性	48	50	54	48	54	52	48	53
	悪性	7	16	12	10	16	17	25	29 ↑
担腫瘍動物総数		53	56	54	53	60	59	55	64

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑ ↓ ;  $p < 0.05$ 、↑↓ ;  $p < 0.01$  [申請者により実施]