

本資料に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 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒-14)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： % (投与開始～投与 231 日)  
% (投与 232 日後～投与終了時)

供試動物： Crl:CD-1 (ICR) BR 系マウス、1 群雌雄各 80 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間： 18 ヶ月

投与方法： 検体をコーン油に懸濁して 0、25、750 及び 7500 ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。なお、投与開始後 20 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させた後飼料に混合した。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。また、投与開始後 6 ヶ月間は週 1 回、それ以降は 2 週間に 1 回、動物の外観及び行動の異常を検査した。

試験終了時の死亡率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	0	25	750	7500
雄	19	28	16	15
雌	31	33	30	33

一般状態及び死亡率に、検体投与に関連した影響は認められなかった。

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 回全ての生存動物の体重を測定した。

平均体重及び体重増加量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた箇所を次表に示す。

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			
	投与量 (ppm)	25	750	7500	25	750	7500
平均体重	14日					↑103	↑103
	35日		↑102				
	42日		↑103				
	84日			↓97			
	98日		↑103				
	105日		↑104				
	119日			↓96			
	168日			↓97			
	196日				↓95		
	449日					↓96	
	477日					↓96	
	491日						↓96
	547日					↓96	↓94

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。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	25	750	7500	0	25	750	7500
体重増加量 (%)	0~7日	2.5		↓1.9	↓1.6				
	7~14日					0.9		↑1.5	↑1.5
	14~21日	1.1	↑1.7						
	28~35日	0.3			↑1.0	0.9		↓0.1	
	42~49日	1.0	↓0.7		↓-0.1				
	49~56日	0.4			↑0.7				
	56~63日					0.3		↓-0.4	
	63~70日					-0.4	↑0.1	↑0.5	↑0.3
	70~77日					0.4	↓-0.1	↓-0.3	↓-0.1
	84~91日	-0.5	↑0.2	↑0.3	↑-0.1				
	91~98日					-0.3		↑0.4	↑0.2
	112~119日	-0.4		↓-1.5					
	119~126日					1.5			↓0.7
	126~133日	-1.3		↑-0.7		-1.7		↑1.0	
	133~140日					0.7	↓-0.3	↓-0.2	
	140~147日	1.3			↑1.7				
	147~154日	-0.8		↑-0.2					
	154~161日	0.4		↓-0.4					
	168~175日	0.1	↑0.6	↑0.7		0.2			↓-0.5
	175~182日					-1.0		↑0.1	↑0.7
	182~196日					1.9	↓-0.2		↓0.7
	196~210日					0.1	↑1.5		
	210~225日	1.5	↓0.1	↓0.3	↓0.3				
	225~239日	-0.4			↑0.1				
	239~253日	-0.1	↑0.7	↑0.7					
	267~281日	-1.0		↑0.2	↑0.1				
	281~295日	0.2	↓-1.1	↓-1.1					
	309~323日	0.0	↑0.7	↑1.1	↑0.4	0.0			↓-0.7
	323~337日					0.4	↓-0.3	↓-0.5	
	421~435日	0.8			↓0.2				
	463~477日	-0.4		↑0.0	↑0.2				
	477~491日	-0.3	↓-0.8						
	491~505日	0.9		↓0.3	↓0.4				
	505~519日	-1.7	↑-0.9	↑-0.6	↑-0.4				
519~533日					0.7	↓-0.3			
182~365日					4.4			↓2.7	
0~547日					14.9			↓12.9	

最小二乗法 (LSD) ↑↓ : p<0.05

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

投与開始から投与 337 日間は、対照群と全投与群の体重及び体重増加量は同等に推移した。但し 7500 ppm 投与群雌雄では投与開始 351 日後から投与終了時まで、対照群と比べ体重が減少し、全投与期間を通じて体重増加量に減少が認められた。また、750 ppm 投与群の雌雄の体重及び 750ppm 投与群の雌の体重増加量においても投与開始 351 日後以降わずかな減少が認められた。しかしながら、これらの体重減少の生物学的意義は明らかでない。

〔申請者注〕7500 及び 750ppm 群の雌雄でみられた対照群と比較した場合の平均体重の減少に関して、対照群との統計学的有意差は散発的（750ppm 投与群雄では有意差なし）であり、かつその差は僅か（対照群と比較し最大 6%）であることから、毒性学的所見ではないと判断される。7500ppm 群雌雄及び 750ppm 群雌の体重増加量の減少は、対照群との統計学的有意差は散見される程度であり、かつ対照群と比較し上昇している期間と減少している期間が混在していることから、毒性学的所見ではないと判断される。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、平均摂餌量及び食餌効率を算出した。

25ppm 投与群雌で、投与開始 331～337 日後の間に平均摂餌量の減少が認められたが、単発的でありその原因は明らかではなかった。また、投与開始 344～351 日後の間、対照群を含む全群において、前測定期間と比較して、摂餌量の減少が認められたが、その原因は明らかではなかった。

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		
	投与量 (ppm)	25	750	7500	25	750
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	3.2	97	979	4.3	128	1312

血液学的検査；投与 3、6、9、12 及び 18 ヶ月後に各群雌雄 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、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、ヘマトクリット値

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。



本資料に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		試験終了時 (18 ヶ月)					
性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		25	750	7500	25	750	7500
脳	重量						
	対体重比					↑104.7	↑106.3

最小二乗法 (LSD) あるいは Dunnett 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。

7500 及び 750 ppm 投与群雌で脳重量の対体重比の有意な上昇が認められたが、これは同群における体重の減少によるものと考えられ、検体投与によるものではないと判断された。

肉眼的病理検査；途中死亡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肉眼的異常及び病変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。

脾臓、骨髄 (胸骨、大腿骨) 胸骨分節、大腿骨、リンパ節 (腸間膜、下顎)、心臓、胸部大動脈、気管、肺、舌、唾液腺 (下顎腺、舌下腺、耳下腺)、食道、胃、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、肝臓及び胆嚢、膵臓、皮膚 (腹部) 及び乳腺、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺及び上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、子宮頸管、膣、脳、脊髄 (頸部、胸腰部)、末梢 (坐骨) 神経、眼、骨格筋 (大腿)、側腹部皮膚及び乳腺、鼻腔及び口腔組織、舌、ハーダー腺、骨格筋 (大腿)、鼻腔、口腔 (冠状切断)、全ての肉眼的病変部

認められた全ての非腫瘍性病変を表 1 に、また認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検査したいずれの臓器においても、検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。また、腫瘍の発生に検体投与による影響は認められなかった。

〔申請者注〕

報告書原文では、途中死亡動物及び最終屠殺動物の非腫瘍性病変発生数について、統計学的処理がなされていなかったため、申請者により統計処理を実施した。その結果、いくつかの病理所見で統計学的有意差が散見されたが、ほぼ全ての所見において用量相関性がないことから検体投与による影響とは考えられなかった。用量相関性を持って病変数が増加した所見は、途中死亡動物雄における唾液腺

本資料に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。

(下顎)の「リンパ球巣/血管周囲性過形成、限局性」と、最終屠殺動物雄におけるその他の尿管の「骨盤部尿道、タンパク質栓」であった。但し、これらの所見は全動物では統計学的有意差はみられないこと、また実験動物に用いられるマウスに一般的にみられる所見であり、かつ関連する臨床病理学的あるいは形態学的所見が認められなかったことから、偶発的な統計学的有意差と判断され、検体投与による影響ではないと考えられた。

以上の結果より、本剤のマウスに対する18ヵ月間飼料混入投与による発がん性試験において、いずれの投与群でも検体投与に関連した影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は7500 ppm (雄: 979 mg/kg/日、雌: 1312 mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

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。

表 1. 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡	腹部皮膚	所見\検査動物数		15	21	12	12	25	25	25	24
		浮腫、皮下組織		0	1	0	0	0	1	0	0
		潰瘍性皮膚炎		0	1	0	0	0	0	0	0
	その他の皮膚	所見\検査動物数		6	6	2	2	1	1	2	2
		膿瘍、皮下組織、陰茎包皮/包皮		0	1	0	0	0	0	0	0
		膿瘍/化膿性肉芽腫、皮下組織、頸部/顎/顔面/眼窩		0	1	1	0	0	0	0	0
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、皮膚/耳介/包皮		3	4	1	1	0	0	0	0
		浮腫、皮下組織、皮膚/耳介/包皮		0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、耳介		0	0	0	0	0	0	2	0
		所見\検査動物数		7	16	9	7	15	20	16	15
	腸間膜リンパ節	アミロイド症		0	2	4	2	0	2	3	0
		リンパ組織枯渇、リンパ濾胞		0	0	0	0	0	0	0	1
		赤血球溢出、リンパ管/洞		0	0	0	0	1	1	0	2
		化膿性リンパ節炎		0	0	0	0	1	0	0	1
		リンパ節症-髄外造血/顆粒球增多症/類白血病反応		1	4	0	0	0	0	0	0
		リンパ節症-髄外造血/類白血病反応		0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ節症-網状赤血球過形成		0	0	1	1	1	0	0	0
		リンパ節症-リンパ組織過形成		0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ節症-形質細胞増加症		0	1	0	0	0	0	0	0
		孤立性リンパ球壊死/可染体増加		0	0	0	0	1	0	0	0
		ラッセル小体、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
	下顎骨リンパ節	所見\検査動物数		14	21	13	10	17	20	20	20
		アミロイド症		1	3	5	2	1	2	3	0
		網状赤血球過形成		1	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球枯渇/網状赤血球過形成		0	0	0	0	0	0	1	0
		髄外赤血球、リンパ管/洞		0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ節炎、慢性化膿性/化膿性肉芽腫性		0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ節症、リンパ組織過形成		1	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ節症、形質細胞増加症		4	5	2	2	1	0	0	0
		リンパ節症、網状赤血球/組織球系細胞過形成		0	0	0	0	3	0	1	0
	ラッセル小体、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1	
	脾臓	所見\検査動物数		14	21	13	12	25	24	24	24
		アミロイド症		1	4	4	2	1	1	3	0
萎縮、白脾髄/リンパ球枯渇		0	1	0	1	2	1	3	1		
萎縮、脾臓小型化		1	0	2	0	5	5	2	4		
過形成、赤血球性		2	3	2	2	3	3	1	2		
過形成、顆粒球性 (骨髄化生)		2	7	2	2	2	2	0	2		
過形成、巨核球性		1	2	0	0	2	2	0	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)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	25	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	脾臓 (続き)	所見\検査動物数	14	21	13	12	25	24	24	24	
		過形成、形質細胞/形質細胞増加症	0	4	0	0	1	1	0	2	
		過形成、白脾髄/リンパ球性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		ヘモジデリン沈着症	0	0	0	0	0	0	1	0	
		ラッセル小体、び漫性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		孤立性リンパ球壊死/可染体増加	0	0	0	0	1	0	0	0	
		巨脾、泡状網状赤血球/マクロファージ増加	0	0	0	0	0	0	0	1	
	胸腺	所見\検査動物数	10	17	10	10	21	22	22	21	
		アミロイド症	1	4	4	1	1	2	1	0	
		萎縮、鬱血性/リンパ球枯渇、急性	4	6	3	4	12	5↓	7	6	
		萎縮、退行性	0	3	3	3	0	4	7↑	4	
		異所性甲状腺組織	0	0	0	0	0	0	1	0	
		リンパ組織過形成、髄質	0	0	0	0	0	0	0	1	
		化膿性肉芽腫性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨髄 (大腿骨)	所見\検査動物数	15	21	12	12	24	24	24	25	
		過形成、顆粒球性/ME比の増加	8	8	5	6	4	5	5	3	
		過形成、巨核球性	1	1	1	2	0	0	0	0	
		過形成、赤血球性/ME比の減少	0	0	0	0	1	2	0	1	
	骨髄 (胸骨)	ラッセル小体、び漫性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		所見\検査動物数	13	21	12	11	24	23	24	25	
		過形成、顆粒球性/ME比の増加	8	8	5	5	4	5	6	3	
		過形成、巨核球性	1	1	1	1	0	0	0	0	
		過形成、赤血球性/ME比の減少	0	0	0	0	1	2	0	1	
	その他のリンパ増血系	ラッセル小体、び漫性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		所見\検査動物数	6	5	4	1	7	8	9	7	
	心臓	ラッセル小体、汎発性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		所見\検査動物数	15	22	13	12	25	26	25	25	
		アミロイド症	1	5	6↑	2	1	1	3	0	
		心筋症及び石灰化、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	
		心筋症、限局性、慢性	0	0	2	0	0	0	0	0	
		心筋細胞溶解、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0	
		浮腫/ムコイド変性、房室弁	1	0	0	0	0	0	0	0	
		血栓症、心房内、右側	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺	血栓症、大動脈基部	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血栓症、心房内、左側	1	1	2	1	0	0	0	0	
		所見\検査動物数	15	22	13	12	25	26	25	25	
		膿瘍/化膿性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
		アミロイド症	2	4	6	2	1	1	3	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 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	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	肺 (続き)	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	26	25	25
		白血球増加症/類白血病反応		0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球巣、実質		0	1	0	0	0	1	0	0
		リンパ組織過形成、細気管支周囲性/血管周囲性		0	0	0	0	0	0	0	1
		胸膜肺炎、急性壊死性、細菌性		1	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫		0	0	0	0	0	0	1	0
		肺炎、気管支性		2	0	1	1	0	0	0	0
		肺炎、吸入性		0	0	0	0	0	0	0	1
		間質性肺炎、限局性		0	1	0	0	0	0	0	1
		肺鬱血及び浮腫		2	4	5	1	2	0	2	0
		ラッセル小体、細気管支周囲性、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
		気管	所見\検査動物数		15	22	12	12	25	25	25
	気管炎、化膿性		1	0	0	0	0	0	0	0	
	鼻組織	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	25	24	25
		鼻炎、化膿性		2	0	2	1	0	0	0	1
	口腔組織	所見\検査動物数		15	21	13	12	25	25	24	25
		膿瘍、頬粘膜下組織/口唇軟部組織		0	2	0	0	0	0	0	0
		歯周炎及び骨髄炎、化膿性、上顎歯肉		1	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺 (下顎)	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	26	25	25
		アミロイド症		0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房変性/壊死、限局性		0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球巣/血管周囲性過形成、限局性		0	2	3	5†	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性		0	0	0	0	2	6	2	3
		化膿性肉芽腫、唾液腺-下顎領域		0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺 (舌下)	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	26	24	24
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性		0	0	0	0	0	1	0	0
	唾液腺 (耳下)	所見\検査動物数		13	18	12	10	23	20	22	23
		アミロイド症		1	3	5	2	0	2	3	0
	胃	所見\検査動物数		15	20	13	12	24	25	23	24
		アミロイド症		3	3	6	3	0	2	3	0
		潰瘍、非腺性粘膜		1	1	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/糜爛、腺性粘膜		0	1	0	0	0	0	4†	1
	十二指腸	所見\検査動物数		14	20	13	11	20	22	21	21
		アミロイド症		1	4	6†	2	1	1	3	0
	空腸	所見\検査動物数		13	20	13	10	18	22	21	20
		アミロイド症		1	5	6†	2	1	2	3	0
		過形成性粘膜、限局性		0	0	0	0	0	0	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	回腸	所見\検査動物数		14	18	13	10	16	21	21	21
		アミロイド症		3	5	6	3	1	1	4	0
	盲腸	所見\検査動物数		14	18	13	11	21	23	21	22
		アミロイド症		2	3	6	3	1	2	2	0
		虫垂炎		0	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数		15	19	13	11	24	24	23	23
		アミロイド症		1	1	2	2	1	0	3	0
		リンパ組織過形成、パイエル板		0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸	所見\検査動物数		15	19	13	12	23	24	22	23
		アミロイド症		1	1	0	0	0	0	3	0
	脾臓	所見\検査動物数		15	20	13	12	25	25	22	25
		アミロイド症		0	0	0	1	0	0	1	0
		コレステロール裂/古い出血痕、限局性		0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪組織置換を伴う外分泌腺低形成、葉性		0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成		0	0	0	0	1	0	0	0
		ラッセル小体、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	25	24	25
		アミロイド症		2	5	6	3	1	1	3	0
		巨大細胞性封入体、肝細胞		0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血、顆粒球形/類白血病反応		0	5	1	0	1	0	0	1
		肝細胞変化、限局性		0	0	0	1	0	0	0	0
		髄外造血、赤血球性		0	0	0	0	0	1	0	1
		血液嚢腫		0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球巣/非特異的小肉芽腫		0	2	0	0	1	1	0	2
		限局性肝細胞壊死*		0	0	0	0	0	0	0	1
		塊状虚血性壊死*		0	0	0	0	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞壊死*		0	0	0	0	0	1	0	1
		単一肝細胞の壊死/脂肪変性*		0	0	0	0	0	0	0	2
		偽核内封入体、増加		0	0	0	1	0	0	0	0
		毛細血管拡張症 (肝細胞腫瘍と関連)		1	0	0	0	0	0	0	0
	ラッセル小体、門脈三管、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1	
	胆嚢	所見\検査動物数		13	22	13	11	22	23	20	24
		アミロイド症		0	0	1	0	0	0	2	0
		リンパ組織過形成、粘膜下組織		0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	25	24	25
		膿瘍/化膿性肉芽腫、片側、		0	1	0	0	0	0	0	0
アミロイド症		3	6	6	3	1	2	3	0		
嚢胞、拡張、皮質性		0	0	1	0	2	1	0	0		

Fisher の直接確率検定 (両側) いずれも統計学的有意差なし [申請者による検定]

\*: VII-132 頁 肝臓の壊死性病変に関する申請者注参照

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	腎臓 (続き)	所見\検査動物数		15	22	13	12	25	25	24	25
		巨大細胞性封入体、尿細管上皮		0	0	0	0	0	2	0	4
		糸球体症/糸球体腎炎、膜性		1	2	0	0	0	5	0	1
		糸球体症/糸球体腎炎、増殖性		0	0	0	0	0	0	0	1
		水腎症、両側		2	3	2	3	1	1	1	0
		水腎症、片側		0	3	1	3	0	1	1	0
		リンパ球巣/過形成、間質性		1	2	0	0	2	4	1	2
		腎症/腎炎、慢性、限局性		1	1	2	0	4	3	0	5
		ネフローゼ、ヘモジデリン		1	0	0	0	0	0	0	0
		ネフローゼ、水腫性/ヘモジデリン		0	0	0	0	3	0	0	1
		乳頭壊死、両側		1	0	0	1	0	0	0	0
		形質細胞増加症、限局性、間質性		2	5	3	0	0	2	0	0
		腎盂腎炎、両側		0	1	0	0	0	0	0	0
		腎硬化症、片側		0	1	0	0	0	1	0	0
		ラッセル小体、間質性、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
		膀胱	所見\検査動物数		15	19	12	12	25	23	23
	アミロイド症		0	1	3	1	0	0	0	0	
	膀胱炎、慢性		0	1	0	0	0	0	0	0	
	拡張		0	5	5†	3	3	2	2	2	
	リンパ球巣/過形成、粘膜下組織		0	0	0	1	4	4	2	0	
	動脈周囲炎/血管周囲炎、粘膜下組織		1	0	0	0	0	0	0	0	
	タンパク質栓		1	1	1	1	0	0	0	0	
	その他の尿管	所見\検査動物数		5	4	3	6	0	0	0	0
		骨盤部尿道、過形成/過分泌、粘膜下組織腺		0	0	0	1	0	0	0	0
		骨盤部尿道、タンパク質栓		5	3	0↓	5	0	0	0	0
		骨盤部尿道、潰瘍化粘膜		0	1	0	1	0	0	0	0
		骨盤部尿道、タンパク質栓を伴う/伴わない		1	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数		15	22	13	12	/			
		アミロイド症		1	3	6†	2				
		精巣萎縮、両側		1	2	2	1				
		精巣萎縮、片側		0	0	2	0				
	精巣上体	所見\検査動物数		15	22	13	12	/			
		アミロイド症		1	1	3	1				
		精子減少症、両側		1	2	2	1				
	前立腺	所見\検査動物数		15	21	13	12	/			
		アミロイド症		1	0	3	0				
		形質細胞増加症、間質性、限局性		0	1	0	0				
		前立腺炎、化膿性		0	1	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	精囊	所見\検査動物数	15	21	13	12					
		アミロイド症、間質性/壁	1	0	2	0					
		分泌停止	0	1	0	0					
		分泌低下の持続を伴う拡張	0	1	0	0					
		精囊腺炎、化膿性	0	1	0	0					
	卵巢	所見\検査動物数					24	25	23	24	
		アミロイド症					1	1	2	0	
		萎縮、両側					0	1	0	1	
		嚢胞状/水腫性卵嚢、片側/両側					0	1	0	0	
		出血/血様液					1	1	0	0	
		リポフスチン症、片側/両側					0	2	1	3	
		黄体過形成/遺残黄体、両側					0	1	1	0	
		卵巢炎/卵巢周囲炎、慢性					0	1	0	0	
		卵巢嚢胞、両側					1	3	1	2	
		卵巢嚢胞、片側					6	7	7	5	
		傍卵巢嚢胞、両側					0	0	1	0	
		傍卵巢嚢胞、片側					1	3	1	1	
		子宮角	所見\検査動物数					25	25	24	25
	アミロイド症						1	1	0	0	
	嚢胞性子宮内膜過形成、片側/両側						8	11	9	8	
	子宮内膜過形成/腺筋症、子宮筋層、限局性						1	1	0	0	
	出血、子宮内膜、限局性						0	0	1	0	
	血液嚢腫/血栓、子宮内膜、片側						0	1	0	1	
	子宮水腫、両側						0	0	0	1	
	子宮炎、化膿性、慢性/膿瘍						1	1	0	1	
	血栓、漿膜、片側						0	0	0	1	
	子宮頸管及び子宮体		所見\検査動物数					25	25	23	25
		アミロイド症					1	0	0	0	
		間質粘液腫様変化/浮腫					1	1	2	0	
	膣	所見\検査動物数					25	25	24	25	
		脂肪壊死、皮下組織					0	1	0	0	
	副腎	所見\検査動物数	15	21	13	12	25	25	24	25	
副腎皮質結節		1	0	1	1	0	0	0	0		
副副腎皮質結節、片側/両側		0	0	0	0	5	8	2	5		
アミロイド症		1	5	6↑	3	1	1	3	0		
皮質過形成、限局性、好塩基性		0	0	0	0	1	1	0	0		
変性/萎縮/鬱血、網状帯		0	0	0	0	1	1	0	0		
髓外造血、顆粒球性		0	0	0	0	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
途中死亡 (続き)	副腎 (続き)	所見\検査動物数	15	21	13	12	25	25	24	25	
		リピドーシス、皮質内層	0	0	0	1	0	0	0	0	
		リポフスチン症	4	0↓	1	1	7	14	9	6	
		形質細胞増加症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		被膜下細胞過形成	3	4	2	2	14	18	15	17	
	副腎髄質	所見\検査動物数	13	21	13	11	25	25	24	23	
		アミロイド症	1	1	1	0	0	0	0	0	
		形質細胞増加症、間質性萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	
	下垂体	所見\検査動物数	12	15	7	10	19	19	16	24	
		アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	0	
		ラッセル小体、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1	
	甲状腺	所見\検査動物数	15	21	12	12	25	24	23	24	
		アミロイド症	1	4	5	2	1	1	2	0	
	上皮小体	所見\検査動物数	10	10	6	9	18	18	14	19	
		アミロイド症	1	2	1	2	0	1	1	0	
	膵臓 ラ氏島	所見\検査動物数	13	20	13	12	25	25	22	25	
		島細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脳	所見\検査動物数	15	22	13	12	25	25	24	25	
		プサモーム (砂粒体)、視床/中脳	0	1	0	0	1	0	0	0	
	骨 (胸骨)	所見\検査動物数	13	22	13	11	25	24	24	25	
		線維骨性病変/異形成、骨髓腔、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	
	眼	所見\検査動物数	15	22	13	12	25	25	24	25	
		角膜浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
		角膜浮腫及び前房蓄膿、片/両側	0	0	0	0	0	1	1	0	
		水晶体変性/白内障	1	1	1	1	0	0	0	0	
		水晶体変性、片側/両側	0	0	0	0	1	8↑	1	1	
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	11	21	11	10	22	20	22	24	
		腺房変性/拡張/萎縮、限局性	0	0	0	0	1	1	1	0	
		腺炎、慢性	1	0	0	0	0	0	0	0	
		腺炎、化膿性、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	
		アミロイド症	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ球巣/過形成 色素凝集、腺房変性/炎症浸潤により頻度増加	0 1	0 1	1 0	0 0	0 0	0 1	0 3	0 1	0 4
	その他	所見\検査動物数	3	2	3	1	2	3	3	1	
		胸水/腹水	3	1	3	1	0	0	0	0	
		胸水/腹水/腹腔内出血	0	0	0	0	2	3	2	1	
		網/腸間膜-脂肪壊死、慢性、限局性	0	0	0	0	0	0	1	0	
		肢-筋萎縮/異栄養性、神経性、片側	0	0	0	0	0	0	1	0	
		化膿性肉芽腫性胸膜炎及び腹膜炎、限局性	0	1	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 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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺	腹部皮膚	所見\検査動物数	65	6	2	66	55	6	4	53
		浮腫、皮下組織	0	0	0	0	0	1	0	1
	その他の皮膚	所見\検査動物数	15	10	9	9	4	4	2	9
		膿瘍、皮下組織、陰茎包皮/包皮	0	0	1	1	0	0	0	0
		膿瘍/化膿性肉芽腫、皮下組織、頸部/頸/顔面/眼窩	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、皮膚/耳介/包皮	6	5	3	5	0	0	0	0
		浮腫、皮下組織、皮膚/耳介/包皮	0	1	0	0	0	0	0	0
		耳介一扁平上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛包炎、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
		眼窩皮膚一皮脂腺過形成、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
		包皮腺一嚢胞、拡張、管状	0	1	1	1	0	0	0	0
		有棘層肥厚	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、耳介	0	0	0	0	1	0	0	1
		浮腫、皮下組織	0	0	0	0	0	0	0	1
		表皮封入嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		腸間膜	所見\検査動物数	54	3	3	42	43	5	4
	アミロイド症		1	0	0	3	4	1	1	1
	赤血球溢出、洞/リンパ管		5	2↑	1	2	3	1	1	0
	梗塞		1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節炎、化膿性		1	0	0	1	1	0	1	0
	リンパ節症-網状赤血球過形成		0	0	0	0	1	0	0	1
	リンパ節症-リンパ組織過形成		7	2	0	1	12	0	0	5
	リンパ節症-形質細胞増加症		1	0	0	1	0	0	1	1
	網状赤血球過形成		1	0	0	0	0	0	0	0
	洞拡張/血管拡張症	1	0	0	0	1	0	0	0	
	下顎リンパ節	所見\検査動物数	50	2	1	59	48	3	2	46
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	0	1
		網状赤血球過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球枯渇/網状赤血球過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外赤血球、洞/リンパ管	0	0	0	0	4	0	0	2
		リンパ節炎、化膿性	0	0	0	0	2	0	0	0
		リンパ節症、髄外造血、顆粒球増多症/類白血病反応	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節症、リンパ組織過形成	2	0	0	0	15	1	0	9
		リンパ節症、形質細胞増加症	6	1	0	3	3	1	0	2
	リンパ節症、網状赤血球/組織球系細胞過形成	0	0	0	0	2	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 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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	脾臓	所見\検査動物数	65	7	7	68	55	15	11	54
		アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	2
		萎縮、白脾髄/リンパ球枯渇	0	0	0	0	0	0	1	0
		過形成、赤血球性	0	1	0	1	2	0	2	0
		過形成、顆粒球性 (骨髄化生)	1	3 †	0	1	3	0	2	1
		過形成、巨核球性	0	2 †	0	0	1	0	2	0
		過形成、形質細胞/形質細胞増加症	1	2 †	0	0	3	2	0	1
		過形成、白脾髄/リンパ球性	7	1	0	9	15	5	3	15
		異所性脾臓	0	0	0	0	1	0	0	0
		洞拡張/血管拡張症、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸腺	所見\検査動物数	57	0	1	59	52	5	1
	アミロイド症		0	0	0	0	0	0	0	1
	萎縮、鬱血性/リンパ球枯渇、急性		0	0	0	0	1	0	0	0
	萎縮、退行性		4	0	0	6	3	0	0	3
	異所性上皮小体組織		0	0	0	0	0	1	0	0
	異所性甲状腺組織		0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞		0	0	0	2	0	0	0	0
	リンパ組織過形成、髓質		4	0	0	1	7	2	0	7
	形質細胞増加症		0	0	0	0	2	1	0	1
	骨髄 (大腿骨)	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	53
		過形成、顆粒球性/ME 比の増加	14	0	0	6	8	0	0	8
		過形成、巨核球性	3	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、幹細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、赤血球性/ME 比の減少	0	0	0	0	1	0	0	0
		過形成、リンパ球性/リンパ球-網状赤血球性、限局性	0	0	0	0	0	0	0	3
	骨髄 (胸骨)	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	54
		過形成、顆粒球性/ME 比の増加	14	0	0	6	8	0	0	8
		過形成、巨核球性	3	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、幹細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、赤血球性/ME 比の減少	0	0	0	0	1	0	0	0
		過形成、リンパ球性/リンパ球-網状赤血球性、限局性	0	0	0	0	0	0	0	3
	その他のリンパ球増血系	所見\検査動物数	3	3	3	2	18	12	6	4
		その他のリンパ節-リンパ節症-網状赤血球過形成を伴う髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	0
その他のリンパ節-リンパ節症-形質細胞増加症		0	0	0	0	0	3	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	心臓	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	5	1	54
		アミロイド症	1	0	0	1	1	0	0	1
		脂肪浸潤、限局性、心筋	0	0	0	0	1	0	0	1
		心筋症、限局性、慢性	1	0	0	3	0	0	0	0
		心筋細胞溶解、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎、限局性、大動脈基部	4	0	0	1	0	0	0	0
		心筋炎、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎、限局性、壁内動脈	1	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎、冠状動脈/壁内動脈	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎、限局性、大動脈基部	0	0	0	0	4	0	0	1
		心膜炎、リンパ球性	0	0	0	0	1	0	0	1
		血管変性/ヒアリン化、壁内、汎発性	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	53	55	54
		肺胞上皮過形成、限局性	5	2	0 ↓	0 ↓	5	1	2	3
		アミロイド症	0	1	2	0	1	0	0	1
		褐色色素貧食マクロファージ集積、肺胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		白血球増加症/類白血病反応	1	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球巣、実質	4	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ組織過形成、細気管支周囲性/血管周囲性	4	4	6	4	18	10	17	12
		小肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
		形質細胞増加症、細気管支周囲性/血管周囲性	0	0	0	0	0	1	0	1
		間質性肺炎、限局性	3	1	1	3	0	0	0	3
		肺鬱血及び浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		気管	所見\検査動物数	65	1	0	67	55	0	0
	リンパ球浸潤/リンパ組織過形成、粘膜下組織		2	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ組織過形成、粘膜下組織		0	0	0	0	2	0	0	0
	鼻組織	所見\検査動物数	65	0	0	68	52	0	0	54
		腺房過形成及び線維性過形成、粘膜下腺	1	0	0	0	0	0	0	0
	口腔組織	所見\検査動物数	65	0	0	68	52	0	0	54
		膿瘍、頬粘膜下組織/口唇軟部組織	3	0	0	1	0	0	0	0
		血腫、顔面皮下組織	0	0	0	0	1	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	54
		間質細胞増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲性/血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	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]



本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	唾液腺 (舌下)	所見\検査動物数		65	0	0	68	54	0	0	54
		萎縮、葉性		0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮、限局性/葉状		1	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球巣/血管周囲性過形成、限局性		25	0	0	25	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性		0	0	0	0	25	0	0	23
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性		0	0	0	0	3	0	0	4
	唾液腺 (耳下)	所見\検査動物数		60	0	0	61	54	0	0	51
		アミロイド症		1	0	1	1	1	0	0	1
		リンパ球巣/血管周囲性過形成		0	0	0	1	2	0	0	1
	食道	所見\検査動物数		65	0	0	68	55	0	0	54
		摂取物、内腔		1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数		65	0	0	68	55	1	0	54
		アミロイド症		1	0	0	1	0	1	0	2
		嚢胞状粘膜腺/噴門腺部		2	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞性胃炎、筋層/漿膜		0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症性浸潤、急性、粘膜下組織		0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性胃炎		1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、粘膜下組織		0	0	0	6	2	0	0	1
		筋疾患、限局性		0	0	0	0	1	0	0	1
	十二指腸	所見\検査動物数		65	0	0	68	54	1	0	54
		アミロイド症		1	0	0	1	2	1	0	1
		膿瘍/壊死性腸炎、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
		十二指腸炎、慢性		0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性/過形成性粘膜、び慢性		0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数		65	0	0	68	55	1	0	54
		アミロイド症		1	0	0	1	1	1	0	1
		膿瘍、パイエル板		0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性/過形成性粘膜		0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成性粘膜、限局性		0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ組織過形成、パイエル板		0	0	0	0	1	0	0	2
	回腸	所見\検査動物数		65	0	0	68	54	1	0	54
		アミロイド症		4	0	0	7	4	1	0	3
過形成、パイエル板		1	0	0	3	0	0	0	0		
回腸炎、慢性		4	0	0	1	2	0	0	0		
リンパ組織過形成、パイエル板		0	0	0	0	7	0	0	3		
盲腸	所見\検査動物数		65	0	0	68	55	1	0	54	
	アミロイド症		1	0	0	1	0	1	0	1	
	リンパ組織過形成、パイエル板		0	0	0	0	8	0	0	4	

Fisher の直接確率検定 (両側) 統計学的有意差なし [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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	結腸	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	1	0	54
		リンパ組織過形成、パイエル板	0	0	0	0	3	0	0	2
		結腸炎、慢性、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	65	0	2	68	55	1	2	54
		アミロイド症	1	0	0	0	0	0	0	0
		膵管の嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	1	1	0
		脂肪組織置換を伴う外分泌腺無形成/低形成、葉性	0	0	0	0	0	1	1	0
		リンパ球巣/過形成	8	0	0	2	9	0	1	3
		壊死性/変性/萎縮性膵臓、葉性	0	0	0	0	1	0	0	0
		形質細胞増多症	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	54	56	54
		アミロイド症	1	1	3	1	1	0	2	1
		胆管細胞過形成、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞、拡張、胆管/リンパ管	1	1	1	2	0	0	0	0
		嚢胞、拡張、胆管	0	0	0	0	0	0	1	0
		巨大細胞性封入体、肝細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		髄外造血、顆粒球性/類白血病反応	1	2	0	0	0	1	3	1
		リピドーシス、限局性/小葉中心性	1	1	1	0	0	0	0	0
		肝細胞変化、限局性	0	1	1	2	0	0	0	0
		リポフスチン症、小肉芽腫性	1	1	0	3	2	4	12 ↑	2
		髄外造血、赤血球性	0	0	0	0	0	0	1	0
		リンパ球巣/非特異的小肉芽腫	19	15	15	11	23	20	29	17
		リンパ組織過形成/結節性、肝門	0	0	0	0	1	0	0	0
		石灰化、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性肝細胞壊死*	0	2	0	2	0	1	6 ↑	2
		単一細胞の壊死/脂肪変性*	0	0	0	0	0	1	0	0
		偽核内封入体、増加	0	0	1	1	0	0	0	0
	毛細血管拡張症 (肝細胞腫瘍と関連)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	血栓症、門脈支	0	0	0	0	0	0	0	1	
	胆嚢	所見\検査動物数	59	58	66	61	53	54	55	54
		アミロイド症	0	0	1	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ組織過形成、粘膜下組織		0	0	0	0	1	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]

\*: VIII-132 頁 肝臓の壊死性病変に関する申請者注参照

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	腎臓	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	54	56	54
		膿瘍/化膿性肉芽腫、片側、 アミロイド症	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞、拡張、皮質性	17	11	16	8↓	7	7	2	3
		巨大細胞性封入体、尿管上皮	0	0	0	2	0	0	1	2
		髄外造血、顆粒球性/類白血病反応	1	0	0	0	0	0	0	0
		糸球体症/糸球体腎炎、膜性	2	3	1	0	2	2	0	4
		糸球体症/糸球体腎炎、増殖性、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0
		糸球体症/糸球体腎炎、増殖性	0	0	0	0	2	2	2	3
		水腎症、両側	7	12	12	4	0	2	0	1
		水腎症、片側	15	9	12	16	1	0	1	1
		リンパ球巣/過形成、間質性	38	36	46	34	41	30↓	40	38
		過形成、尿管上皮、限局性、片側	0	0	0	0	1	0	0	0
		腎症/腎炎、慢性、限局性	39	40	45	31	5	6	7	6
		ネフローゼ、水腫性/ヘモジデリン	0	0	0	0	0	0	2	0
		乳頭壊死、両側	0	0	1	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎、腎動脈、片側	2	0	3	0	0	0	0	1
		形質細胞増加症、限局性、間質性	1	3	2	2	2	4	4	3
		腎盂腎炎、両側	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎、片側	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎硬化症、片側	0	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性腎炎、片側	0	0	1	0	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数	65	8	2	68	54	0	0	53
		膀胱結石	0	0	0	1	0	0	0	0
		膀胱炎、慢性	1	0	0	0	0	0	0	0
		拡張	3	1	1	8	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、粘膜下組織	8	1	1	7	23	0	0	15
		タンパク質栓	3	0	0	8	0	0	0	0
	その他の尿管	所見\検査動物数	6	3	2	9	0	0	0	0
		骨盤部尿道、過形成/過分泌、 粘膜下組織腺	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨盤部尿道、タンパク質栓	2	2	2	9↑	0	0	0	0
		骨盤部尿道、尿道炎、慢性	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	骨盤部尿道、タンパク質栓を伴う/ 伴わない	1	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	65	7	4	68	/			
		アミロイド症	1	0	0	1				
		間質細胞過形成	1	0	0	0				
		乳頭過形成、精巣網、片側	4	0	0	1				
		小肉芽腫、両側	1	0	0	2				
		小肉芽腫、片側	3	3↑	2↑	2				
	精巣萎縮、両側	5	4↑	2↑	5					
	精巣萎縮、片側	3	3↑	1	5					

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	750	7500	0	25	750	7500				
最終屠殺 (続き)	精巣上体	所見\検査動物数	65	7	4	68	/							
		浮腫、間質性、限局性	1	0	0	0								
		リンパ球巣、間質性	1	0	0	1								
		精子減少症、両側	3	2	2↑	1								
		精子減少症、片側	2	2	1	3								
		精子肉芽腫、両側	1	0	0	2								
		精子肉芽腫、片側	1	0	0	5								
	前立腺	所見\検査動物数	65	8	16	67								
		アミロイド症	2	0	0	0								
		分泌低下を伴う拡張、凝固腺	0	1	0	0								
		前立腺精囊炎、慢性	1	0	0	0								
	精囊	所見\検査動物数	65	9	16	68								
		アミロイド症、間質性/壁	1	0	0	0								
		萎縮、分節性	1	0	0	0								
		分泌低下の持続を伴う拡張	4	0	2	1								
		前立腺精囊炎、慢性	1	0	0	0								
	卵巢	所見\検査動物数									52	21	18	53
		膿瘍、片側									0	1	0	0
		アミロイド症									1	0	0	1
		萎縮、両側									0	2	1	2
		萎縮、片側									11	2	5	4
		コレステロール及びヘモジデリン肉芽腫、片側									2	0	0	1
		嚢胞状/水腫性卵嚢、片側/両側									0	1	3↑	1
		出血/血様液									4	3	1	2
		リポフスチン症、片側/両側									5	5	2	5
		黄体過形成/遺残黄体、両側									3	1	0	3
		黄体過形成/遺残黄体、片側									3	1	0	5
		卵巢炎/卵巢周囲炎、慢性									3	0	1	0
		軽度の乳頭状突起を伴う卵巢嚢胞、片側									2	0	1	1
		卵巢嚢胞、両側									11	12↑	7	13
		卵巢嚢胞、片側									23	7	11	23
	傍卵巢嚢胞、両側					1					0	0	0	
傍卵巢嚢胞、片側					0	0	0	1						
子宮角	所見\検査動物数					55	21	24	54					
	アミロイド症					0	0	1	1					
	嚢胞性子宮内膜過形成、片側/両側					44	20	22	43					
	子宮内膜過形成/腺筋症、子宮筋層、限局性					2	0	0	2					
	血液嚢腫/血栓、子宮内膜、片側					0	1	0	2					
	子宮水腫、両側					0	0	0	1					
	子宮水腫、片側					0	1	1	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	子宮角 (続き)	所見\検査動物数	/				55	21	24	54	
		リンパ球巣/過形成、筋層					1	0	0	0	
		子宮炎、化膿性、慢性/膿瘍					3	1	1	0	
		粘液腫性変性、子宮筋層					0	1	0	0	
		毛細血管拡張症、子宮内膜、限局性					0	0	0	1	
	子宮頸管及び子宮体	所見\検査動物数	/				55	2	9	53	
		アミロイド症					0	0	0	1	
		非定型過形成、頸管粘膜					0	0	0	1	
		非定型過形成、平滑筋、限局性					0	0	1	0	
		子宮頸管炎、慢性					1	1	0	0	
		間質粘液腫様変化/浮腫					0	0	1	2	
	膈	所見\検査動物数	/				55	2	1	53	
		脂肪壊死、皮下組織					0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	53	4	1	54	
		拡張性乳管	0	0	0	0	0	1	0	0	
		乳腺過形成、胞状、び漫性	0	0	0	0	1	0	0	1	
		乳腺過形成性胞状結節	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副腎	所見\検査動物数	65	1	0	67	55	0	2	54	
		副腎皮質結節	6	1	0	4	0	0	0	0	
		副副腎皮質結節、片側/両側	0	0	0	0	8	0	0	8	
		アミロイド症	1	0	0	1	0	0	0	1	
		皮質萎縮、片側	3	0	0	0	0	0	0	0	
		皮質過形成、限局性、好酸性	7	0	0	4	0	0	0	0	
		皮質過形成、限局性、泡状細胞型	11	0	0	16	0	0	0	0	
		皮質過形成、び漫性	0	0	0	0	0	0	1	0	
	副腎髄質	所見\検査動物数	62	1	0	64	53	0	1	50	
		過形成、び漫性	1	0	0	1	0	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数	58	0	0	54	52	1	0	53	
		嚢胞、後葉	1	0	0	1	0	0	0	0	
		過形成、び漫性/汎発性、前葉	0	0	0	1	1	1	0	1	
		過形成、限局性、前葉	0	0	0	0	0	0	0	1	
	甲状腺	所見\検査動物数	64	1	0	67	54	0	0	52	
		アミロイド症	1	0	0	1	1	0	0	1	
		嚢胞状濾胞	3	0	0	3	2	0	0	0	
	上皮小体	所見\検査動物数	49	0	0	42	46	0	0	28	
		アミロイド症	0	0	0	0	0	0	0	1	
脳	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	54		
	アサモーム (砂粒体)、視床/中脳	16	0	0	13	4	0	0	1		
	リンパ形質細胞性髄膜脳炎	0	0	0	0	1	0	0	0		
骨格筋	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	54		
	リンパ球浸潤、間質性	0	0	0	0	0	0	0	1		
	筋炎、限局性	0	0	0	0	0	0	0	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]

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	骨 (胸骨)	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	54
		形成異常-骨髓腔の融合	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維骨性病変/異形成、骨髓腔、限局性	1	0	0	0	0	0	0	1
		壊死/異栄養性変化、肋軟骨	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨 (大腿骨)	所見\検査動物数	65	0	0	68	55	0	0	53
		線維骨性病変/異形成、骨髓腔、限局性	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他の骨格筋系	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	1	1	0
		後肢-関節炎、慢性化膿性、足根関節	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼	所見\検査動物数	65	1	1	68	55	1	0	54
		角膜浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0
		角膜浮腫及び前房蓄膿、片側/両側	0	0	0	0	1	0	0	1
		水晶体変性/白内障	1	0	0	2	0	0	0	0
		水晶体変性、片側/両側	0	0	0	0	2	0	0	3
		網膜変性/異形成、限局性、片側	0	0	0	2	1	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	64	1	2	68	55	1	0	54
		腺房過形成、限局性	3	0	0	4	4	0	0	0
		腺炎、慢性	2	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球巣	0	0	0	0	10	0	0	3
		リンパ球巣/過形成	4	0	0	3	0	0	0	0
		色素凝集、腺房変性/炎症浸潤により頻度増加	15	0	0	8	17	1	0	13
	その他	所見\検査動物数	0	0	1	0	1	1	3	2
		胸水/腹水/腹腔内出血	0	0	0	0	1	1	1	1
		腸間膜/網--脂肪壊死、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
		網/腸間膜--脂肪壊死、慢性、限局性	0	0	0	0	0	0	1	1
全動物	腹部皮膚	所見\検査動物数	80	27	14	78	80	31	29	77
		浮腫、皮下組織	0	1	0	0	0	2	0	1
		潰瘍性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他の皮膚	所見\検査動物数	21	16	11	11	5	5	4	11
		膿瘍、皮下組織、陰茎包皮/包皮	0	1	1	1	0	0	0	0
		膿瘍/化膿性肉芽腫、皮下組織、頭部/顎/顔面/眼窩	0	2	1	0	0	0	0	0
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、皮膚/耳介/包皮	9	9	4	6	0	0	0	0
		浮腫、皮下組織、皮膚/耳介/包皮	0	2	0	0	0	0	0	0
		耳介-扁平上皮過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛包炎、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
		眼窩皮膚-皮脂腺過形成、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
		包皮腺-嚢胞、拡張、管状	0	1	1	1	0	0	0	0
		有棘層肥厚	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮膚炎、化膿性/潰瘍性、耳介	0	0	0	0	1	0	2	1
浮腫、皮下組織	0	0	0	0	0	0	0	1		
表皮封入嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0		

最終屠殺: 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]

全動物: Fisher の直接確率法 ↑↓: 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	61	19	12	49	58	25	20	54
		アミロイド症	1	2	4	5	4	3	4	1
		リンパ組織枯渇、リンパ濾胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		赤血球溢出、洞/リンパ管	5	2	1	2	4	2	1	2
		梗塞	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節炎、化膿性	1	0	0	1	2	0	1	1
		リンパ節症-髓外造血/顆粒球增多症/類白血病反応	1	4	0	0	0	0	0	0
		リンパ節症-髓外造血/類白血病反応	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ節症-網状赤血球過形成	0	0	1	1	2	0	0	1
		リンパ節症-リンパ組織過形成	7	2	0	1	12	0	0	6
		リンパ節症-形質細胞増加症	1	1	0	1	0	0	1	1
		孤立性リンパ球壊死/可染体増加	0	0	0	0	1	0	0	0
		網状赤血球過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		洞拡張/血管拡張症	1	0	0	0	1	0	0	0
		ラッセル小体、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
全動物 (続き)	下顎リンパ節	所見\検査動物数	64	23	14	69	65	23	22	66
		アミロイド症	1	3	5	2	1	2	3	1
		網状赤血球過形成	2	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球枯渇/網状赤血球過形成	0	0	0	0	0	0	1	1
		髓外赤血球、洞/リンパ管	0	0	0	0	4	0	1	2
		リンパ節炎、慢性化膿性/化膿性肉芽腫性	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ節炎、化膿性	0	0	0	0	2	0	0	0
		リンパ節症、髓外造血、顆粒球增多症/類白血病反応	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節症、リンパ組織過形成	3	0	1	0	15	1	0	9
		リンパ節症、形質細胞増加症	10	6	2	5	4	1	0	2
		リンパ節症、網状赤血球/組織球系細胞過形成	0	0	0	0	5	0	1	↓
		ラッセル小体、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
全動物 (続き)	脾臓	所見\検査動物数	79	28	20	80	80	39	35	78
		アミロイド症	2	4	4	2	1	1	3	2
		萎縮、白脾髄/リンパ球枯渇	0	1	0	1	2	1	4	1
		萎縮、脾臓小型化	1	0	2	0	5	5	2	4
		過形成、赤血球性	2	4	2	3	5	3	3	2
		過形成、顆粒球性 (骨髓化生)	3	10	2	3	5	2	2	3
		過形成、巨核球性	1	4	0	0	3	2	2	1
		過形成、形質細胞/形質細胞増加症	1	6	0	0	4	3	0	3
		過形成、白脾髄/リンパ球性	7	1	0	9	15	5	3	16
		異所性脾臓	0	0	0	0	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着症	0	0	0	0	0	0	1	0
		洞拡張/血管拡張症、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
		ラッセル小体、びまん性	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率法 ↑↓ : 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	脾臓 (続き)	所見\検査動物数	79	28	20	80	80	39	35	78
		孤在性リンパ球壊死/可染体増加	0	0	0	0	1	0	0	0
		巨脾、泡状網状赤血球/マクロファージ増加	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査動物数	67	17	11	69	73	27	23	70
		アミロイド症	1	4	4	1	1	2	1	1
		萎縮、鬱血性/リンパ球枯渇、急性	4	6	3	4	13	5	7	6
		萎縮、退行性	4	3	3	9	3	4	7	7
		異所性上皮小体組織	0	0	0	0	0	1	0	0
		異所性甲状腺組織	0	0	0	0	1	0	1	0
		嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0
		リンパ組織過形成、髄質	4	0	0	1	7	2	0	8
		化膿性肉芽腫性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		形質細胞増加症	0	0	0	0	2	1	0	1
	骨髄 (大腿骨)	所見\検査動物数	80	21	12	80	79	24	24	78
		過形成、顆粒球性/ME 比の増加	22	8	5	↓12	12	5	5	11
		過形成、巨核球性	4	1	1	3	0	0	0	0
		過形成、幹細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、赤血球性/ME 比の減少	0	0	0	0	2	2	0	1
		過形成、リンパ球性/リンパ球/RE 細胞 (網状赤血球) 性、限局性	0	0	0	0	0	0	0	3
		ラッセル小体、び漫性	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨髄 (胸骨)	所見\検査動物数	78	21	12	79	79	23	24	79
		過形成、顆粒球性/ME 比の増加	22	8	5	↓11	12	5	6	11
		過形成、巨核球性	4	1	1	2	0	0	0	0
		過形成、幹細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、赤血球性/ME 比の減少	0	0	0	0	2	2	0	1
		過形成、リンパ球性/リンパ球/RE 細胞 (網状赤血球) 性、限局性	0	0	0	0	0	0	0	3
		ラッセル小体、び漫性	0	0	0	0	0	0	0	1
	その他のリンパ球増血系	所見\検査動物数	9	8	7	3	25	20	15	11
		その他のリンパ節-リンパ節症-RE 細胞 (網状赤血球) 過形成を伴う髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	0
		その他のリンパ節-リンパ節症--形質細胞増加症	0	0	0	0	0	3	0	1
ラッセル小体、汎発性		0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher の直接確率法 ↑↓ : 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	心臓	所見\検査動物数	80	22	13	80	80	31	26	79
		アミロイド症	2	5	6	3	2	1	3	1
		脂肪浸潤、限局性、心筋	0	0	0	0	1	0	0	1
		心筋症及び石灰化、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性心筋症、限局性	1	0	2	3	0	0	0	0
		心筋細胞溶解、限局性	0	0	0	0	2	0	0	0
		大動脈基部動脈炎/動脈周囲炎、限局性	4	0	0	1	0	0	0	0
		浮腫/ムコイド変性、房室弁	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋炎、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎、限局性、壁内動脈	1	0	0	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎、冠状動脈/壁内動脈	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎、限局性、大動脈基部	0	0	0	0	4	0	0	1
		心膜炎、リンパ球性	0	0	0	0	1	0	0	1
		血栓症、心房内、右側	0	0	0	0	1	0	0	0
		血栓症、大動脈基部	0	0	1	0	0	0	0	0
		血栓症、心房内、左側	1	1	2	1	0	0	0	0
		血管変性/ヒアリン化、壁内、汎発性	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79
	肺	膿瘍/化膿性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞上皮過形成、限局性	5	2	10	10	5	1	2	3
アミロイド症		2	5	18	2	2	1	3	1	
褐色色素貧食マクロファージ集積、肺胞		0	1	0	0	0	0	0	0	
白血球増加症/類白血病反応		1	1	0	0	0	0	1	0	
リンパ球巣、実質		4	1	1	0	0	1	0	0	
リンパ組織過形成、細気管支周囲性/血管周囲性		4	4	6	4	18	10	17	13	
胸膜肺炎、急性壊死性、細菌性		1	0	0	0	0	0	0	0	
小肉芽腫		0	0	0	0	0	1	1	0	
形質細胞増加症、細気管支周囲性/血管周囲性		0	0	0	0	0	1	0	1	
肺炎、気管支性-		2	0	1	1	0	0	0	0	
肺炎、吸入性		0	0	0	0	0	0	0	1	
間質性肺炎、限局性		3	2	1	3	0	0	0	4	
肺鬱血及び浮腫		2	4	5	1	2	0	3	0	
ラッセル小体、細気管支周囲性、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1	
気管	所見\検査動物数	80	23	12	79	80	25	25	78	
	リンパ球浸潤/リンパ組織過形成、粘膜下組織	2	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ組織過形成、粘膜下組織	0	0	0	0	2	0	0	0	
	気管炎、化膿性	1	0	0	0	0	0	0	0	
鼻組織	所見\検査動物数	80	22	13	80	77	25	24	79	
	腺房過形成及び線維性過形成、粘膜下腺	1	0	0	0	0	0	0	0	
	鼻炎、化膿性	2	0	2	1	0	0	0	1	

Fisher の直接確率法 ↓: 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	口腔組織	所見\検査動物数	80	21	13	80	77	25	24	79
		膿瘍、頬粘膜下組織/口唇軟部組織	3	2	0	1	0	0	0	0
		歯周炎及び骨髓炎、化膿性、上顎歯肉	1	0	0	0	0	0	0	0
		血腫、顔面皮下組織	0	0	0	0	1	0	0	0
	舌	所見\検査動物数	80	22	13	80	80	25	24	79
		間質細胞増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲性/血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1
	唾液腺 (下顎)	所見\検査動物数	80	22	13	80	79	26	25	79
		アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房変性/壊死、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮、葉性	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮、限局性/葉状	1	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球巣/血管周囲性過形成、限局性	25	2	3	30	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性	0	0	0	0	27	6	2	26
	唾液腺 (舌下)	所見\検査動物数	77	22	13	78	79	26	24	78
		リンパ球巣/過形成、血管周囲性	0	0	0	0	3	1	0	4
	唾液腺 (耳下)	所見\検査動物数	73	18	12	71	77	20	22	74
		アミロイド症	2	3	6	3	1	2	3	1
		リンパ球巣/血管周囲性過形成	0	0	0	1	2	0	0	1
	食道	所見\検査動物数	80	22	12	80	80	25	25	79
		摂取物、内腔	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	80	20	13	80	79	26	23	78
		アミロイド症	4	3	6	4	0	3	3	2
		嚢胞状粘膜腺/噴門腺部	2	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞性胃炎、筋層/漿膜	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症性浸潤、急性、粘膜下組織	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性胃炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球巣/過形成、粘膜下組織	0	0	0	1	2	0	0	1
		潰瘍、非腺性粘膜	1	1	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/糜爛、腺性粘膜	0	1	0	0	0	0	4	1
		筋疾患、限局性	0	0	0	0	1	0	0	1
	十二指腸	所見\検査動物数	79	20	13	79	74	23	21	75
		アミロイド症	2	4	6	3	3	2	3	1
		膿瘍/壊死性腸炎、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
		十二指腸炎、慢性	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性/過形成性粘膜、び慢性	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	78	20	13	78	73	23	21	74
		アミロイド症	2	5	6	3	2	3	3	1
		膿瘍、パイエル板	0	0	0	0	1	0	0	0
		肥厚性/過形成性粘膜	0	0	0	1	0	0	0	0
過形成性粘膜、限局性		0	0	0	0	1	0	1	0	
リンパ組織過形成、パイエル板		0	0	0	0	1	0	0	2	

Fisher の直接確率法 ††: 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	回腸	所見\検査動物数	79	18	13	78	70	22	21	75
		アミロイド症	7	5	6	10	5	2	4	3
		過形成、パイエル板	1	0	0	3	0	0	0	0
		回腸炎、慢性	4	0	0	1	2	0	0	0
		リンパ組織過形成、パイエル板	0	0	0	0	7	0	0	3
	盲腸	所見\検査動物数	79	18	13	79	76	24	21	76
		アミロイド症	3	3	6	4	1	3	2	1
		リンパ組織過形成、パイエル板	0	0	0	0	8	0	0	4
		虫垂炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	80	19	13	79	79	25	23	77
		アミロイド症	1	1	2	2	1	0	3	0
		リンパ組織過形成、パイエル板	0	0	0	1	3	0	0	2
		結腸炎、慢性、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
	直腸	所見\検査動物数	80	19	13	79	78	25	23	77
		アミロイド症	1	1	0	0	0	0	3	0
	脾臓	所見\検査動物数	80	20	15	80	80	26	24	79
		アミロイド症	1	0	0	1	0	0	1	0
		コレステロール裂/古い出血痕、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0
		脾管の嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	1	1	0
		脂肪組織置換を伴う外分泌腺低形成、葉性	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪組織置換を伴う外分泌腺無形成/低形成、葉性	0	0	0	0	0	1	1	0
		リンパ球巣/過形成	8	0	0	12	10	0	1	13
		壊死性/変性/萎縮性脾臓、葉性	0	0	0	0	1	0	0	0
		形質細胞増多症	0	0	0	0	1	0	0	0
		ラッセル小体、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79
		アミロイド症	3	6	9	4	2	1	5	1
		胆管細胞過形成、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞、拡張、胆管/リンパ管	1	1	1	2	0	0	0	0
		嚢胞、拡張、胆管	0	0	0	0	0	0	1	0
		巨大細胞性封入体、肝細胞	1	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血、顆粒球性/類白血病反応	1	7	1	0	1	1	3	2
		リピドーシス、限局性/小葉中心性	1	1	1	0	0	0	0	0
肝細胞変化、限局性		0	1	1	3	0	0	0	0	
リポフスチン症、小肉芽腫性		1	1	0	3	2	4	↑↑12	2	
髄外造血、赤血球性		0	0	0	0	0	1	1	1	
血液嚢腫		0	0	0	0	1	0	0	0	
リンパ球巣/非特異的小肉芽腫		19	17	15	11	24	21	29	19	
リンパ組織過形成/結節性、肝門石灰化、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0		
石灰化、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0		

Fisher の直接確率法 ↑↓ : 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	肝臓 (続き)	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79	
		限局性肝細胞壊死*	0	2	0	2	0	1	16	3	
		塊状虚血性壊死*	0	0	0	0	0	0	0	1	
		小葉中心性肝細胞壊死*	0	0	0	0	0	1	0	1	
		単一肝細胞の壊死/脂肪変性*	0	0	0	0	0	1	0	2	
		偽核内封入体増加	0	0	1	2	0	0	0	0	
		毛細血管拡張症(肝細胞腫瘍と関連)	1	0	0	2	0	0	0	0	
		ラッセル小体、門脈三管、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1	
		血栓症、門脈支	0	0	0	0	0	0	0	1	
	胆嚢	所見\検査動物数	72	80	79	72	75	77	75	78	
		アミロイド症	0	0	2	0	0	0	2	0	
		拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	
		リンパ組織過形成、粘膜下組織	0	0	0	0	1	1	0	0	
	腎臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79	
		膿瘍/化膿性肉芽腫、片側、	0	2	0	0	0	0	0	0	
		アミロイド症	6	7	9	6	3	3	5	1	
		嚢胞、拡張、皮質性	17	11	17	18	9	8	12	3	
		巨大細胞性封入体、尿細管上皮	0	0	0	2	0	2	1	6	
		髄外造血、顆粒球性/類白血病反応	1	0	0	0	0	0	0	0	
		糸球体症/糸球体腎炎、膜性	3	5	1	0	2	7	0	5	
		糸球体症/糸球体腎炎、増殖性、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0	
		糸球体症/糸球体腎炎、増殖性	0	0	0	0	2	2	2	4	
		水腎症、両側	9	15	14	7	1	3	1	1	
		水腎症、片側	15	12	13	19	1	1	2	1	
		リンパ球巣/過形成、間質性	39	38	46	34	43	34	41	40	
		過形成、尿細管上皮、限局性、片側	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腎症/腎炎、慢性、限局性	40	41	47	31	9	9	7	11	
		ネフローゼ、ヘモジデリン	1	0	0	0	0	0	0	0	
ネフローゼ、水腫性/ヘモジデリン		0	0	0	0	3	0	2	1		
乳頭壊死、両側		1	0	1	2	0	0	0	0		
動脈周囲炎、腎動脈、片側		2	0	3	0	0	0	0	1		
間質性形質細胞増加症、限局性		3	8	5	2	2	6	4	3		
腎盂腎炎、両側		1	1	0	0	0	0	0	0		
腎盂腎炎、片側	0	0	1	0	0	0	0	0			
腎硬化症、片側	0	1	1	0	0	1	0	0			
化膿性腎炎、片側	0	0	1	0	0	0	0	0			
ラッセル小体、間質性、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1			

Fisher の直接確率法 ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01

\* : VIII-132 頁 肝臓の壊死性病変に関する申請者注参照

本資料に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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	膀胱	所見\検査動物数	80	27	14	80	79	23	23	77
		アミロイド症	0	1	3	1	0	0	0	0
		膀胱結石	0	0	0	1	0	0	0	0
		膀胱炎、慢性	1	1	0	0	0	0	0	0
		拡張	3	6	6	↑11	3	2	2	2
		リンパ球巣/過形成、粘膜下組織	8	1	1	8	27	4	2	↓15
		動脈周囲炎/血管周囲炎、粘膜下組織	1	0	0	0	0	0	0	0
		タンパク質栓	4	1	1	9	0	0	0	0
	その他の尿管	所見\検査動物数	11	7	5	15	0	0	0	0
		骨盤部尿道、過形成/過分泌、粘膜下組織腺	0	1	0	1	0	0	0	0
		骨盤部尿道、タンパク質栓	7	5	2	14	0	0	0	0
		骨盤部尿道、潰瘍化粘膜	0	1	0	1	0	0	0	0
		骨盤部尿道、尿道炎、慢性	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨盤部尿道、タンパク質栓を伴う/伴わない	2	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	80	29	17	80				
		アミロイド症	2	3	6	3				
		間質細胞過形成	1	0	0	0				
		乳頭過形成、精巣網、片側	4	0	0	1				
		小肉芽腫、両側	1	0	0	2				
		小肉芽腫、片側	3	3	2	2				
		精巣萎縮、両側	6	6	4	6				
		精巣萎縮、片側	3	3	3	5				
	精巣上部	所見\検査動物数	80	29	17	80				
		アミロイド症	1	1	3	1				
		浮腫、間質性、限局性	1	0	0	0				
		リンパ球巣、間質性	1	0	0	1				
		精子減少症、両側	4	4	4	2				
		精子減少症、片側	2	2	1	3				
精子肉芽腫、両側		1	0	0	2					
精子肉芽腫、片側		1	0	0	5					
前立腺	所見\検査動物数	80	29	29	79					
	アミロイド症	3	0	3	0					
	分泌低下を伴う拡張、凝固腺	0	1	0	0					
	形質細胞増加症、間質性、限局性	0	1	0	0					
	前立腺炎、化膿性	0	1	0	1					
	前立腺精囊炎、慢性	1	0	0	0					
精囊	所見\検査動物数	80	30	29	80					
	アミロイド症、間質性/壁	2	0	2	0					
	萎縮、分節性	1	0	0	0					
	分泌停止	0	1	0	0					
	分泌低下の持続を伴う拡張	4	1	2	1					
	前立腺精囊炎、慢性	1	0	0	0					
	精囊腺炎、化膿性	0	1	0	0					

Fisher の直接確率法    †† : 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・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	750	7500	0	25	750	7500	
全動物 (続き)	卵巣	所見\検査動物数						76	46	41	77	
		膿瘍、片側						0	1	0	0	
		アミロイド症						2	1	2	1	
		萎縮、両側						0	3	1	3	
		萎縮、片側						11	2	5	14	
		コレステロール及びヘモジデリン肉芽腫、片側						2	0	0	1	
		嚢胞状/水腫性卵嚢、片側/両側						0	2	3	1	
		出血/血様液						5	4	1	2	
		リポフスチン症、片側/両側						5	7	3	8	
		黄体過形成/遺残黄体、両側						3	2	1	3	
		黄体過形成/遺残黄体、片側						3	1	0	5	
		卵巣炎/卵巣周囲炎、慢性						3	1	1	0	
		軽度の乳頭状突起を伴う卵巣嚢胞、片側						2	0	1	1	
		卵巣嚢胞、両側						12	15	8	15	
		卵巣嚢胞、片側						29	14	18	28	
		傍卵巣嚢胞、両側						1	0	1	0	
		傍卵巣嚢胞、片側						1	3	1	2	
		子宮角	所見\検査動物数						80	46	48	79
			アミロイド症						1	1	1	1
	嚢胞性子宮内膜過形成、片側/両側						52	31	31	51		
	子宮内膜過形成/腺筋症、子宮筋層、限局性						3	1	0	2		
	出血、子宮内膜、限局性						0	0	1	0		
	血液嚢腫/血栓、子宮内膜、片側						0	2	0	3		
	子宮水腫、両側						0	0	0	2		
	子宮水腫、片側						0	1	1	1		
	リンパ球巣/過形成、筋層						1	0	0	0		
	子宮炎、化膿性、慢性/膿瘍						4	2	1	1		
	粘液腫性変性、子宮筋層						0	1	0	0		
	毛細血管拡張症、子宮内膜、限局性						0	0	0	1		
	血栓、漿膜、片側						0	0	0	1		
	子宮頸管及び子宮体		所見\検査動物数						80	27	32	78
		アミロイド症						1	0	0	1	
		非定型過形成、頸管粘膜						0	0	0	1	
		非定型過形成、平滑筋、限局性						0	0	1	0	
		子宮頸管炎、慢性						1	1	0	0	
		間質粘液腫様変化/浮腫						1	1	3	2	
	膣	所見\検査動物数						80	27	25	78	
		脂肪壊死、皮下組織						0	1	0	0	

Fisher の直接確率法    †↓ : 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	乳腺	所見\検査動物数						76	27	24	77
		拡張性乳管						0	1	0	0
		乳腺過形成、胞状、び漫性						1	0	0	1
		乳腺過形成性胞状結節						0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数		80	22	13	79	80	25	26	79
		副腎皮質結節		7	1	1	5	0	0	0	0
		副副腎皮質結節、片側/両側		0	0	0	0	13	8	2	13
		アミロイド症		2	5	6	4	1	1	3	1
		皮質萎縮、片側		3	0	0	0	0	0	0	0
		皮質過形成、限局性、好酸性		7	0	0	4	0	0	0	0
		皮質過形成、限局性、泡状細胞型		11	0	0	16	0	0	0	0
		皮質過形成、び漫性		0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質過形成、限局性、好塩基性		0	0	0	0	1	1	0	0
		嚢胞、リンパ管、片側		1	0	0	0	0	0	0	0
		変性/萎縮/鬱血、網状帯		0	0	0	0	21	1	0	↓↓7
		髓外造血、顆粒球形		1	0	0	0	0	0	0	2
		リピドーシス、皮質内層		0	0	0	1	0	0	0	0
		リポフスチン症		14	0	1	16	34	14	10	↓↓17
		形質細胞増加症		0	1	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞過形成		28	5	2	36	65	18	17	66
		副腎髄質	所見\検査動物数		75	22	13	75	78	25	25
	アミロイド症		1	1	1	0	0	0	0	0	
	過形成、び漫性		1	0	0	1	0	0	0	0	
	形質細胞増加症、間質性		0	1	0	0	0	0	0	0	
	萎縮		0	0	0	0	0	0	1	0	
	下垂体	所見\検査動物数		70	15	7	64	71	20	16	77
		アミロイド症		1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞、後葉		1	0	0	1	0	0	0	0
		過形成、び漫性/汎発性、前葉		0	0	0	1	1	1	0	1
		過形成、限局性、前葉		0	0	0	0	0	0	0	1
		ラッセル小体、限局性		0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見\検査動物数		79	22	12	79	79	24	23	76
		アミロイド症		2	4	5	3	2	1	2	1
		嚢胞状濾胞		3	0	0	3	2	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数		59	10	6	51	64	18	14	47
		アミロイド症		1	2	1	2	0	1	1	1
	脾臓ラ氏島	所見\検査動物数		80	20	14	80	80	26	22	79
		島細胞過形成		0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数		80	22	13	80	80	25	24	79
		プサモーム (砂粒体)、視床/中脳		16	1	0	13	5	0	0	1
		リンパ形質細胞性髄膜脳炎		0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher の直接確率法    ↓↓ : 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・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	骨格筋	所見\検査動物数	80	22	13	80	80	25	24	79
		リンパ球浸潤、間質性	0	0	0	0	0	0	0	1
		筋炎、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨 (胸骨)	所見\検査動物数	78	22	13	79	80	24	24	79
		形成異常-骨髓腔の融合	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維骨性病変/異形成、骨髓腔、限局性	2	0	0	0	0	0	0	1
	骨 (大腿骨)	壊死/異栄養性変化、肋軟骨	0	0	0	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数	80	22	13	80	79	25	24	78
	その他の骨格筋系	線維骨性病変/異形成、骨髓腔、限局性	0	0	0	1	0	0	0	0
		所見\検査動物数	0	2	0	0	1	3	4	0
	眼	後肢-関節炎、慢性化膿性、足根関節	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	80	23	14	80	80	26	24	79
		角膜浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		角膜浮腫及び前房蓄膿、片側/両側	0	0	0	0	1	1	1	1
		水晶体変性/白内障	2	1	1	3	0	0	0	0
	ハーダ腺	水晶体変性、片側/両側	0	0	0	0	3	8	1	4
		網膜変性/異形成、限局性、片側	0	0	0	2	1	0	0	0
		所見\検査動物数	75	22	13	78	77	21	22	78
		腺房過形成、限局性	3	0	0	4	4	0	0	0
		腺房変性/拡張/萎縮、限局性	0	0	0	0	1	1	1	0
		腺炎、慢性	3	0	0	0	0	0	0	0
		腺炎、化膿性、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	0	0	1	0	0	0	0	0
	その他	リンパ球巣	0	0	0	0	10	0	0	↓3
		リンパ球巣/過形成	4	0	1	3	0	0	0	0
		色素凝集、腺房変性/炎症浸潤により頻度増加	16	1	0	↓8	18	4	2	17
		所見\検査動物数	3	2	4	1	3	4	6	3
		胸水/腹水	3	1	3	1	0	0	0	0
		胸水/腹水/腹腔内出血	0	0	0	0	3	4	3	2
		腸間膜/網--脂肪壊死、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0
その他	網/腸間膜--脂肪壊死、慢性、限局性	0	0	0	0	0	0	2	1	
	肢--筋萎縮/異栄養性、神経性、片側	0	0	0	0	0	0	1	0	
	化膿性肉芽腫性胸膜炎及び腹膜炎、限局性	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率法 ↑↓ : 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・プロダクション・アグリサイエンス株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	25	750	7500	0	25	750
途中死亡	皮膚*	所見\検査動物数	6	6	2	2	1	1	2	2
		陰核腺--癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		鼠径--骨肉腫、皮下組織/軟部組織 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	14	21	13	12	25	24	24	24
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		白血病、赤血球性 (M)	0	0	0	0	1	2	2	0
	骨髄 (胸骨)	所見\検査動物数	13	21	12	11	24	23	24	25
		白血病、顆粒球性 (M)	0	3	1	0	0	0	2	1
	その他の造血系	所見\検査動物数	6	5	4	1	7	8	9	7
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型、多中心性 (M)	5	3	3	1	0	0	0	0
		リンパ腫、組織球性、多形性/混合型 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型 (M)	0	0	0	0	5	5	5	5
		リンパ腫、形質細胞性/形質芽細胞型 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	15	22	13	12	25	26	25	25
		肺腺腫 (B)	1	2	2	2	1	0	0	0
		肺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	十二指腸	所見\検査動物数	14	20	13	11	20	22	21	21
		ポリープ状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	13	20	13	10	18	22	21	20
		腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	15	22	13	12	25	25	24	25
		肝細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	所見\検査動物数					25	25	24	25
		子宮内膜ポリープ (B)					0	0	3	1
	子宮頸管/子宮体	所見\検査動物数					25	25	23	25
		間質肉腫/神経鞘腫 (M)					1	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	23	23	23	23
		乳腺腺癌 (2型/面皰/小葉癌) (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
甲状腺	所見\検査動物数	15	21	12	12	25	24	23	24	
	濾胞腺腫、片側 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
その他の筋肉/骨格系	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	2	3	0	
	骨肉腫、肩領域 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
ハーダー腺	所見\検査動物数	11	21	11	10	22	20	22	24	
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率法 †↓: p<0.05, ††↓: p<0.01

\*: 腹部皮膚以外の皮膚

(B): 良性腫瘍 (原発性)

(M): 悪性腫瘍 (原発性)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺	皮膚*	所見\検査動物数	15	10	9	9	4	4	2	9
		耳介--扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		耳介--神経鞘腫、悪性 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		尾--血管肉腫、皮下組織 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		単径--線維肉腫、皮下組織 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		顆粒細胞腫、皮下組織 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	65	7	7	68	55	15	11	54
		血管肉腫 (M)	2	1	0	1	0	0	0	1
		白血病、赤血球性 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他リンパ造血系	所見\検査動物数	3	3	3	2	18	12	6	4
		リンパ腫、組織球性/多形性/混合型、多中心性 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ腫、組織球性/多形性/混合型 (M)	0	0	0	0	2	1	0	3
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型、多中心性 (M)	3	2	2	2	0	0	0	0
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型 (M)	0	0	0	0	15	9	↓↓4	↓↓0
		リンパ腫、形質細胞性/形質芽細胞型 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	53	55	54
		肺腺腫 (B)	12	6	6	↓5	2	3	3	1
		肺胞癌 (M)	3	2	3	2	2	2	0	3
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	54	56	54
		肝細胞腺腫 (B)	8	7	11	16	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	4	2	2	1	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	65	58	67	68	55	54	56	54
		平滑筋肉腫/未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣上体	所見\検査動物数	65	7	4	68				
		神経鞘腫、悪性、片側 (M)	0	0	0	1				
	前立腺	所見\検査動物数	65	8	16	67				
		腺腫、凝固腺/前立腺 (B)	1	0	0	0				
	精囊	所見\検査動物数	65	9	16	68				
		肉腫、精囊間質性 (M)	1	0	0	0				
	卵巣	所見\検査動物数					52	21	18	53
腺腫、乳頭状嚢胞、片側 (B)		1					0	1	0	
腺腫、性索、片側 (B)		1					0	0	0	
黄体腫、両側 (B)		2					0	0	0	
黄体腫、片側 (B)		2					2	0	1	

Fisherの直接確率法 ↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01

(B): 良性腫瘍 (原発性)

(M): 悪性腫瘍 (原発性)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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	750	7500	0	25	750	7500
最終屠殺 (続き)	子宮角	所見\検査動物数		/				55	21	24	54
		子宮内膜ポリープ (B)						3	0	0	2
		平滑筋腫、片側 (M)						3	0	2	1
		子宮内膜/間質肉腫、片側 (M)						1	0	0	0
	子宮頸管 / 子宮体	所見\検査動物数		/				55	2	9	53
		平滑筋腫 (B)						2	1	2	1
		間質/子宮内膜ポリープ (B)						1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)						0	0	1	0
		間質肉腫/神経鞘腫 (M)						0	0	3	1
	乳腺組織	所見\検査動物数		0	0	0	0	53	4	1	54
		乳腺腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
		乳腺腺癌 (2型/面皰/小葉癌) (M)		0	0	0	0	2	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数		65	1	0	67	55	0	2	54
		皮質腺腫、片側 (B)		2	0	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞肉腫、片側 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数		64	1	0	67	54	0	0	52
		濾胞腺腫、片側 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	膵小島	所見\検査動物数		65	0	1	68	55	1	0	54
		島細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	その他筋肉/骨格系	所見\検査動物数		0	1	0	0	0	1	1	0
骨腫、頭蓋骨 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0		
ハーダー腺	所見\検査動物数		64	1	2	68	55	1	0	54	
	腺腫 (B)		4	1	2	1	2	1	0	1	
	腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
その他	所見\検査動物数		0	0	1	0	1	1	3	2	
	肉腫、未分化、起源不明 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
全動物	供試動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	
	皮膚	所見\検査動物数		21	16	11	11	5	5	4	11
		耳介--扁平上皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		耳介--神経鞘腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
		尾--血管肉腫、皮下組織 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		陰核腺--癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
		峯径--線維肉腫、皮下組織 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
		峯径--骨肉腫、皮下組織/軟部組織 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
		顆粒細胞腫、皮下組織 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数		79	28	20	80	80	39	35	78
		血管腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)		2	1	0	1	0	0	0	1
		白血病、赤血球性 (M)		0	1	0	0	1	2	2	0
	骨髓 (胸骨)	所見\検査動物数		78	21	12	79	79	23	24	79
白血病、顆粒球性 (M)		0	3	1	0	0	0	2	1		

Fisherの直接確率法 ↑↓: p<0.05、↑↑↓↓: p<0.01

(B): 良性腫瘍 (原発性)

(M): 悪性腫瘍 (原発性)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	その他リンパ造血系	供試動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
		所見\検査動物数	9	8	7	3	25	20	15	11
		リンパ腫、組織球性/多形性/混合型 (M)	0	0	0	0	2	2	0	3
		リンパ腫、組織球性/多形性/混合型、多中心性 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型 (M)	0	0	0	0	20	14	9	5
		リンパ腫、リンパ球性/リンパ芽球型、多中心性 (M)	8	5	5	3	0	0	0	0
		リンパ腫、形質細胞性/形質芽細胞型 (M)	0	0	0	0	1	1	1	0
	肺	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79
		肺腺腫 (B)	13	8	8	7	3	3	3	1
		肺癌 (M)	3	2	3	2	3	2	0	4
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	79	20	13	79	74	23	21	75
		ポリープ状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	78	20	13	78	73	23	21	74
		腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79
		肝細胞腺腫 (B)	9	9	12	16	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	4	4	2	3	1	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	79	80	79
		平滑筋肉腫/未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣上体	所見\検査動物数	80	29	17	80				
		神経鞘腫、悪性、片側 (M)	0	0	0	1				
	前立腺	所見\検査動物数	80	29	29	79				
		腺腫、凝固腺/前立腺 (B)	1	0	0	0				
	精囊	所見\検査動物数	80	30	29	80				
		肉腫、精囊間質性 (M)	1	0	0	0				
	卵巣	所見\検査動物数					76	46	41	77
		腺腫、乳頭状嚢胞、片側 (B)					1	0	1	0
腺腫、性索、片側 (B)		1					0	0	0	
黄体腫、両側 (B)		2					0	0	0	
黄体腫、片側 (B)		2					2	0	1	
子宮角	所見\検査動物数					80	46	48	79	
	子宮内膜ポリープ (B)					3	0	3	3	
	平滑筋腫、片側 (M)					3	0	2	1	
	子宮内膜/間質肉腫、片側 (M)					1	0	0	0	

Fisher の直接確率法 ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01

(B) : 良性腫瘍 (原発性)

(M) : 悪性腫瘍 (原発性)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン・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	750	7500	0	25	750	7500
全動物 (続き)	供試動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	子宮頸管 / 子宮体	所見\検査動物数	/				80	27	32	78
		平滑筋腫 (B)					2	1	2	1
		間質/子宮内膜ポリープ (B)					1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	0
		間質肉腫/神経鞘腫、悪性 (M)					1	0	3	1
	乳腺組織	所見\検査動物数	0	0	0	0	76	27	24	77
		乳腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳腺腺癌 (2型/面皰/小葉癌) (M)	0	0	0	0	2	0	0	2
	副腎	所見\検査動物数	80	22	13	79	80	25	26	79
		皮質腺腫、片側 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞肉腫、片側 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	所見\検査動物数	79	22	12	79	79	24	23	76
		濾胞腺腫、片側 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	膵小島	所見\検査動物数	80	20	14	80	80	26	22	79
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他の筋肉/骨格系	所見\検査動物数	0	2	0	0	1	3	4	0
		骨腫、頭蓋骨 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
		骨肉腫、肩領域 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	75	22	13	78	77	21	22	78
腺腫 (B)		4	2	2	1	2	1	0	1	
腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
その他	所見\検査動物数	3	2	4	1	3	4	6	3	
	肉腫、未分化、起源不明 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher の直接確率法  $\uparrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\uparrow$ :  $p < 0.01$

(B) : 良性腫瘍 (原発性)

(M) : 悪性腫瘍 (原発性)

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

〔申請者注〕


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

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

## 1.2. 繁殖毒性及び催奇形性

### (1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 毒-15)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年:

検体純度:       % (F<sub>0</sub> 世代混餌投与用検体)  
                  % (F<sub>1B</sub> 世代混餌投与用検体)

供試動物:    Cri:CD (SD) BR 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、試験開始時約 5 週齢

投与期間:    F<sub>0</sub> 世代; 約 7 ヶ月間 (5 週齢時交配、妊娠及び F<sub>1B</sub> 離乳時まで)  
              F<sub>1B</sub> 世代; 約 7 ヶ月間 (離乳後より交配、妊娠及び F<sub>2B</sub> 離乳時まで)

投与方法:    検体を 25、500 及び 2500 ppm の濃度で混入した飼料を 2 世代にわたり自由に摂食させた。試験開始後 48 日間は粉碎した検体を飼料に直接混合したが、混合状態が不均一であったことから、その後はコーン油に検体を懸濁してから飼料に混合した。

用量設定根拠;

方法及び試験項目: 概要を別表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 試験期間中、一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1B</sub> 世代の 90 日間混餌投与期間中は、少なくとも 1 週間に 1 回、個体別に詳細な観察を行った。

交配及び妊娠の確認; 90 日間混餌投与期間終了後、雌雄を 1 対ずつ同居させ、膣栓の有無により交尾を確認した。妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠、出産、哺育及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。



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

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{出産した総雌数}}{\text{交尾した総雌数}} \times 100$$

$$\text{生存児出産率 (\%)} = \frac{\text{生存児を 1 匹以上出産した総雌数}}{\text{出産した総雌数}} \times 100$$

$$\text{出産時生存率}^{\text{a}} (\%) (\text{腹当り}) = \frac{\text{生存産児数}}{\text{総産児数}} \times 100$$

$$0 \sim 4 \text{ 日}^{\text{b}} \text{の生存率 (\%)} (\text{腹当り}) = \frac{\text{哺育 4 日の生存児数}}{\text{生存児数}} \times 100$$

$$1 \sim 4 \text{ 日}^{\text{b}} \text{の生存率 (\%)} (\text{腹当り}) = \frac{\text{哺育 4 日の生存児数}}{\text{哺育 1 日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{離乳率}^{\text{b}} (\%) (\text{腹当り}) = \frac{\text{離乳時の生存児数}}{\text{同腹児数調整後の生存児数 (哺育 4 日に調整)}} \times 100$$

$$\text{哺育腹率 (\%)} = \frac{\text{離乳児を有する総腹数}}{\text{出産総腹数}} \times 100$$

<sup>a</sup> 同腹児を出産した雌ラットの指標は、腹当りで算出した。

<sup>b</sup> 少なくとも 1 匹の生存児動物を出産した雌ラットの指標は、腹当りで算出した。

児動物：

生存及び死亡；出産直後、哺育 1、4、12 及び 21 日に生存及び死亡児数を確認した。

体重； 哺育 1 日及び 4 日の間引き前後の同腹児総体重を測定し、哺育 21 日に雌雄毎に個別別体重を測定した。

肉眼的病理検査；途中死亡及び切迫屠殺した F<sub>0</sub> 及び F<sub>1B</sub> 動物について肉眼的病理検査を行った。F<sub>2B</sub> 世代については、各群雌雄各 10 匹を選抜し放血屠殺後、肉眼的病理検査を行った。

臓器重量；F<sub>2B</sub> 世代について肉眼的病理検査を行った後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

胸腺、脾臓、肺、心臓、肝臓、腎臓、精巢

本資料に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；F<sub>2B</sub>世代の対照群及び2500 ppm 投与群については、上記の重量測定臓器を含め、以下の臓器及び全ての肉眼的病変部について病理組織標本を作製し、検鏡した。

気管、脳、眼、膀胱、精囊、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、骨（大腿骨）、骨髄、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、下垂体、甲状腺、上皮小体、脾臓

F<sub>2B</sub>世代の25及び500 ppm 投与群については肉眼的病変部のみについて検査を行った。

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。

試験の概要

世代	期 間 (日)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	育成 (投与開始後 90 日)		一般状態の観察 体重、死亡率、摂餌量、食餌効率、検体摂取量の測定
	交配① (15 日)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は臆栓で確認。	交配状況の観察
	妊娠 (平均 22 日)	交配期間後、雌を個別別にケージに收容し、さらに 6 日後より出産状況を毎日観察。	出産率の測定
F <sub>0</sub> / F <sub>1A</sub>	出産		出産状況の確認 (F <sub>1A</sub> 児)。 生存児出産率の測定
	哺育 (21 日)	哺育 4 日に各同腹児数を雌雄各 5 匹に調整 (不可能な場合は雌雄計 10 匹)。	出産児の生死、性別を観察 哺育 0、1、4、12 及び 21 日に腹当りの生存児数を確認。(出産時生存率測定)  哺育 1 及び 4 日に同腹児の総重量を測定。  生存率、離乳率及び哺育腹率の測定
	離乳		哺育 21 日に各生存児の体重を雌雄毎に測定し、屠殺 (肉眼的病理検査を行わず廃棄)。 母動物の体重を測定。
F <sub>0</sub>	回復 (7 日) 交配② (15 日)	(交配①に準ずる。) 交配①と異なる組合せで交配。	(交配①に準ずる。)
	妊娠 (約 20 日)	( " )	( " )
F <sub>0</sub> / F <sub>1B</sub>	出産		( " ) (F <sub>1B</sub> 児)
	哺育 (20~24 日) 離乳	( " ) 各腹より F <sub>1B</sub> 親動物 (雌雄各 1 匹) を選抜し、各群雌雄各 20 匹からなる試験群を設定。	( " ) 継代用以外の児動物を屠殺し肉眼的病理検査を行わず廃棄。

本資料に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 (つづき)

世代	期 間 (日)	作業手順	試験項目
F <sub>1B</sub>	育成 (投与開始後 90 日)		
	交配① (15 日)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)
	妊娠 (約 20 日)	( " )	( " )
F <sub>1B</sub>	出産		( " ) (F <sub>2A</sub> 児)
/F <sub>2A</sub>	哺育 (21 日)	( " )	( " )
	離乳	( " )	
F <sub>1B</sub>	回復 (7 日)		
	交配② (15 日)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる。)
	妊娠 (平均 22 日)	( " )	( " )
F <sub>1B</sub>	出産		( " ) (F <sub>2B</sub> 児)
/F <sub>2B</sub>	哺育 (21 日)	( " )	( " )
	離乳		各群雌雄各 10 匹の離乳児を無作為に選抜し、肉眼的病理検査及び臓器重量測定。F <sub>2B</sub> 児の対照群及び高用量群の各臓器及びその他の群の異常臓器について病理組織学的検査を実施。全児動物を屠殺。

本資料に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。

結果を以下の表に示す。

世代			親 F <sub>0</sub> / 児 F <sub>1A</sub>				親 F <sub>0</sub> / 児 F <sub>1B</sub>				
投与量 (ppm)			0	25	500	2500	0	25	500	2500	
動物数			雄	20	20	20	20	20	20	20	20
			雌	20	20	20	20	20	20	20	20
親動物	体重 (g)	投与 0 日	雄	139.0	138.9	139.8	140.5	—	—	—	—
			雌	112.3	112.8	110.7	112.4	—	—	—	—
		投与 91 日	雄	519.7	↑547.9	523.6	519.7	—	—	—	—
			雌	266.2	280.9	267.5	258.2	—	—	—	—
	体重増加量 (g)	0~42 日	雄	266.3	279.0	270.2	264.7	—	—	—	—
			雌	106.6	114.4	113.7	101.3	—	—	—	—
		42~91 日	雄	114.4	↑129.9	113.5	114.5	—	—	—	—
			雌	47.3	53.7	42.7	44.4	—	—	—	—
		0~91 日	雄	380.7	↑409.0	383.7	379.2	—	—	—	—
			雌	153.9	168.1	156.4	145.7	—	—	—	—
	摂餌量/日 (g)		雄	26.7	27.3	26.2	26.4	—	—	—	—
	0~91 日		雌	21.2	21.6	20.6	20.3	—	—	—	—
	食餌効率 0~91 日		雄	0.157	0.164	0.161	0.158	—	—	—	—
			雌	0.080	0.086	0.083	0.079	—	—	—	—
	検体摂取量 (mg/kg) 0~91 日		雄	0	1.8	34	175	—	—	—	—
			雌	0	2.4	48	244	—	—	—	—
	一般状態			投与に関連した所見なし				—	—	—	—
	異常の発現総数		雄	13	11	14	4	—	—	—	—
雌			9	16	7	9	—	—	—	—	
死亡数 (率)		雄	0	0	0	0	—	—	—	—	
		雌	0	0	1(5.0)	0	—	—	—	—	
出産率 (%)			90.0	85.0	78.9	80.0	75.0	75.0	73.7	75.0	
生存児出産率 (%)			94.4	100.0	100.0	100.0	100.0	93.3	100.0	100.0	
哺育腹率 (%)			94.4	100.0	100.0	100.0	100.0	93.3	100.0	100.0	
離乳時の母体重 (g)			299.7	310.0	295.4	293.6	316.2	300.2	305.2	↓287.8	
児動物	産児数/腹		11.4	13.4	11.4	12.6	12.6	13.1	11.1	13.3	
	生存産児数/腹		10.8	12.9	10.8	12.3	12.3	12.7	11.1	13.3	
	出産時生存率/腹 (%)		91.3	96.7	96.0	97.7	98.4	90.5	99.5	100.0	
	体重 (g)	哺育 24 時間		7.1	7.2	7.5	6.8	6.8	6.7	7.1	6.6
		哺育 4 日		10.6	10.7	11.3	10.2	10.2	10.2	10.8	9.6
		離乳時	雄	44.1	45.0	47.0	43.8	53.4	49.6	54.2	49.0
			雌	44.0	44.3	46.0	42.7	50.7	47.0	51.0	47.3
	腹当り生存率 (%)		哺育 0~4 日	100.0	98.6	98.0	99.5	100.0	99.5	100.0	98.8
			〃 1~4 日	100.0	99.6	99.6	100.0	100.0	99.5	100.0	99.6
	離乳児数/腹		8.7	9.7	8.8	9.6	9.1	8.7	8.6	9.8	
	離乳率 (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	99.3	99.3	
	性比 (雄/雌)		4.5/4.2	4.7/5.0	4.6/4.2	4.9/4.7	4.8/4.3	4.5/4.2	3.9/4.7	4.9/4.9	

Mann-Whitney の U 検定 (体重)      ↑↓: p<0.05

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

結果 (続き)

世代		親 F <sub>1B</sub> / 児 F <sub>2A</sub>				親 F <sub>1B</sub> / 児 F <sub>2B</sub>				
投与量 (ppm)		対照群	25	500	2500	対照群	25	500	2500	
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	
体重 (g)	投与 0 日	雄	162.9	167.4	155.8	162.1	—	—	—	—
		雌	134.4	135.4	128.1	132.6	—	—	—	—
	投与 92 日	雄	563.4	589.6	598.8	541.9	—	—	—	—
		雌	306.9	309.1	311.5	290.1	—	—	—	—
体重増加量 (g)	0~43 日	雄	269.7	276.8	↑295.9	260.1	—	—	—	—
		雌	108.7	111.1	↑21.4	103.9	—	—	—	—
	43~92 日	雄	130.8	144.5	147.1	123.3	—	—	—	—
		雌	63.8	62.6	62.0	53.5	—	—	—	—
	0~92 日	雄	400.5	421.3	↑443.0	381.2	—	—	—	—
		雌	172.5	173.7	183.4	157.5	—	—	—	—
摂餌量 (g) / 日	0~92 日	雄	27.2	28.3	29.7	28.5	—	—	—	—
		雌	20.8	20.7	20.6	19.6	—	—	—	—
食餌効率 0~92 日	雄	0.160	0.162	0.162	0.145	—	—	—	—	
	雌	0.090	0.091	0.097	0.087	—	—	—	—	
検体摂取量 (mg/kg)	0~91 日	雄	0	1.7	36	180	—	—	—	—
		雌	0	2.1	43	212	—	—	—	—
一般状態		投与に関連した所見なし				—	—	—	—	
異常の発現総数	雄	7	24	12	19	—	—	—	—	
	雌	7	16	9	13	—	—	—	—	
死亡数 (死亡率 : %)	雄	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10)	1 (5.0)	—	—	—	—	
	雌	0	0	0	0	—	—	—	—	
出産率 (%)		70.0	63.2	78.9	100.0	63.2	73.7	68.4	84.2	
生存児出産率 (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
哺育腹率 (%)		92.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
離乳時の母体重 (g)		307.3	311.5	307.6	309.3	331.0	346.6	334.8	332.1	
産児数/腹		11.5	11.1	11.9	13.7	13.3	11.6	13.3	14.7	
生存産児数/腹		11.4	10.8	11.7	13.6	13.0	11.4	13.2	14.1	
出産時生存率/腹 (%)		94.9	97.0	97.9	99.3	97.4	97.6	99.5	95.8	
平均 児体重 (g)	哺育 24 時間	雄	7.1	7.0	7.3	6.7	7.0	7.4	7.1	6.7
		雌	10.3	10.6	10.9	9.9	10.5	11.4	10.8	10.0
	離乳時	雄	51.8	50.9	53.7	51.4	54.1	54.6	53.3	53.2
		雌	50.2	49.7	52.5	49.9	51.7	53.0	51.0	50.3
生存率/腹 (%)	哺育 0~4 日	99.5	99.4	95.8	97.7	100.0	98.9	100.0	98.1	
	哺育 1~4 日	100.0	100.0	98.7	98.8	100.0	99.4	100.0	98.7	
離乳児数/腹		8.6	8.8	9.1	9.8	9.2	9.0	9.5	10.0	
離乳率 (%)		92.9	100.0	100.0	98.9	100.0	100.0	99.2	100.0	
性比 (雄/雌)		4.6/ 4.1	4.3/ 4.4	4.4/ 4.7	4.7/ 5.1*	4.3/ 4.8	4.4/ 4.6	5.2/ 4.3	4.8/ 5.2	

\* : Mann -Whitney の U 検定 (離乳雌児動物数) p<0.05

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

結果 (つづき)

世 代			親 F <sub>1B</sub> / 児 F <sub>2A</sub>				親 F <sub>1B</sub> / 児 F <sub>2B</sub>			
投与量 (ppm)			対照群	25	500	2500	対照群	25	500	2500
児動物	臓器重量 (雄)									
	腎臓	絶対	—	—	—	—				↓86.6
		相対	—	—	—	—		↓92.6		↓89.9
	肺	絶対	—	—	—	—				
		相対	—	—	—	—		↓89.9	↓89.0	
	病理組織学的検査			—	—	—	—	投与に関連した所見なし		

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

最小二乗法 (LSD) (臓器重量)     ↑↓: p<0.05

最小二乗法 (LSD) 及び Dunnett の検定 (臓器重量)     ↑↓: p<0.01

親動物： 約 90 日間の混餌投与期間中、2500 ppm 投与群で F<sub>0</sub> 世代の雌及び F<sub>1B</sub> 世代の雌雄の体重及び体重増加量に統計学有意差はないが、対照群と比較し僅かな低下が認められた。また、F<sub>0</sub> 世代の 500 及び 2500 ppm 投与群で雌の投与 0~90 日間の平均摂餌量/日が僅かに低下し、F<sub>1B</sub> 世代の 2500 ppm 投与群で雌の摂餌量及び雄の食餌効率が低下した。しかしながら、これらの群で食餌効率に一貫した低下が認められないことから生物学的意義は不明であり、少なくとも雌については検体の嗜好性がやや劣ることが原因と考えられた。F<sub>0</sub> 世代では 500 ppm 投与群で 1 例、F<sub>1B</sub> 世代では全群で計 5 例が死亡または切迫屠殺されたが、肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかった。また、F<sub>1B</sub> 世代では雌雄とも全投与群で一般状態の異常の発現頻度が対照群と比較し高かったが、いずれも本動物種によくみられる所見であり、用量相関性がないことから投与に関連したものではないと考えられた。繁殖能力については、F<sub>0</sub> 世代の全投与群で 1 回目交配 (F<sub>1A</sub>) の出産率が対照群と比較し低下 (約 5~12%) したが、生物学的変動の範囲内と考えられた。F<sub>0</sub> 世代の 2 回目交配 (F<sub>1B</sub>) 及び F<sub>1B</sub> 世代の両交配 (F<sub>2A</sub> 及び F<sub>2B</sub>) では全群で出産率が期待値を下回ったが、用量相関性はなく、検体による影響ではないと考えられた。2500 ppm 投与群で F<sub>1B</sub> 児離乳時の母体重が有意に低下したが、繁殖及び哺育データとの明らかな関連は認められず、90 日間投与期間の場合と同様に検体の嗜好性が原因と考えられた。

児動物： いずれの世代及び交配においても体重及び哺育データに投与の影響は認められなかった。臓器重量に関して、F<sub>2B</sub> 世代の 2500 ppm 投与群雄の腎臓の重量及び対体重比、25 ppm 投与群雄の腎臓重量の対体重比、また 500 及び 25 ppm 投与群雄の肺重量の対体重比に統計学的に有意な低下が認められたが、病理組織学的検査において関連する所見が認められなかったため、生物学的意義のないものと考えられた。

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

以上の結果より、2世代4腹にわたって本剤を混餌投与した場合、親動物の体重、摂餌量、一般状態もしくは病理学的検査項目において、検体の投与に関連した影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は親動物及び児動物に対して、本試験の最高用量である2500 ppm (F<sub>0</sub>世代：雄:175 mg/kg/日、雌:244 mg/kg/日、F<sub>1</sub>世代：雄:180 mg/kg/日、雌:212 mg/kg/日)であると判断される。繁殖については最高用量の2500ppmでも影響がなかった。



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

(2) ラット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：

検体純度： %

供試動物： Crl:CD (SD) BR 系妊娠ラット、1 群 25 匹  
交配開始時約 10 週齢 投与開始時体重 216.1~268.0 g

投与期間： 妊娠期間 10 日間

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30、200 及び 800 mg/kg/日の用量で妊娠 7~16 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。また交尾を確認した日を妊娠 1 日目とした。

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、妊娠 1、7~17 及び 21 日目に体重を測定した。また、妊娠 1~6、7~16 及び 17~21 日目の各期間の摂餌量を測定した。妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存・死亡胎児数及び吸収胚数を検査した。また、肝重量及び胎児除去前後の子宮重量を測定した。

生存胎児； 性別、一腹当たりの平均体重及び外表異常の観察を行った。各同腹児の約半数の生存胎児について内臓異常と頭部異常の有無を検査した。全生存胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果： 概要を次頁の表に示す。

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

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	30	200	800	
1 群当り動物数		26	26	27	25	
親動物	一般状態 a)	-	影響なし	影響なし	影響なし	
	死亡数 (率) a)	0	0	0	0	
	妊娠/交配	25/25	22/25	23/25	24/25	
	妊娠数 (率) a)	25 (96)	22 (85)	23 (85)	24 (96)	
	生存胎児を有する腹数	25	22	23	24	
	体重増加量 b)	-	影響なし	影響なし	24 時間後に 43%***	
	摂餌量 b)	-	影響なし	影響なし	影響なし	
	着床所見	検査動物数	25	25	25	25
		黄体数 (率) c)	18.4	15.4	15.2	14.8
		着床数 (率) c)	14.5	14.5	14.4	14.0
生存胎児数 (率) c)		13.8	13.5	13.2	13.4	
死亡胎児数 (率) c)		0	0	0	0	
吸収胚数 (率) c)		0.6	1	1.2	0.6	
全胚吸収腹数 a)		0	0	0	0	
胎児動物	体重** (g) c)	3.7	3.7	3.7	↓3.6	
	性比 (雄 <sup>+</sup> /雌 <sup>*</sup> ) c)	7.2/6.6	6.6/6.9	↓5.9/7.3	↓6.0/7.4	
	矮小胎児	1	1	1	0	

a) Fisher の直接確率法 有意差なし

b) Dunnett の検定 有意差なし

c) Mann-Whitney の U 検定 ↑↓:  $p \leq 0.05$ ,    ↑↓:  $p \leq 0.01$

+ : Jonckheere の検定 (用量相関性)  $p \leq 0.05$

\* : 腹当りの平均値

\*\* : 矮小胎児は除外した。

\*\*\* : 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。

結果の概要 (つづき)

(胎児数/腹数)

		投与群 (mg/kg/日)		0	30	200	800	
胎児動物 (続き)	外表異常	変異	検査動物数	346/25	297/22	303/23	322/24	
			皮下出血	6/5	9/8	8/8	6/5	
			変異動物数	6/5	9/8	8/8	6/5	
		奇形	検査動物数	346/25	297/22	303/23	322/24	
			奇形動物数	0/0	0/0	0/0	0/0	
			検査動物数	179/25	156/22	159/23	167/24	
	骨格異常	化骨遅延	頭部	頭頂骨：部分骨化	1/1	—	1/1	10/5
				頭頂間骨：部分骨化	25/13	12/17	17/10	34/15
				上後頭骨：部分骨化	12/9	10/8	7/4	12/7
				側頭鱗：部分骨化	—	1/1	1/1	2/2
				頬骨：部分骨化	—	—	2/2	2/2
				舌骨：部分骨化/未骨化	40/15	15/12	30/10	39/16
		頭部以外	検査動物数	346/25	297/22	303/23	322/24	
			胸骨分節：部分骨化/未骨化	54/18	49/17	62/16	70/15	
			椎体：部分骨化	1/1	—	2/2	—	
			肋骨	：部分骨化	—	—	—	1/1
				：骨化遅延	6/6	9/6	6/4	7/5
				：骨化部位	—	—	—	3/3
：波状	1/1	—		—	—			
椎弓一部分骨化/未骨化	4/3	2/2	6/1	10/5				
坐骨—	2/2	2/2	6/3	7/6				
恥骨—	11/7	2/2	10/5	6/4				
化骨遅延動物数	106/23	77/22	103/20	119/22				
内臓異常	変異	検査動物数	346/25	297/22	303/23	322/24		
		胸骨分節	配列異常	11/9	8/6	14/10	15/12	
			二分	—	—	1/1	—	
		椎体	二分	3/2	5/5	6/6	1/1	
			歪鈴状	3/3	3/3	5/4	3/3	
		肋骨	過剰骨化中心	6/5	9/7	9/7	8/4	
	硬化		2/1	—	—	—		
	変異動物数	24/15	23/14	30/18	27/17			
	奇形	検査動物数	346/25	297/22	303/23	322/24		
		椎弓と肋骨の癒合	1/1	—	—	—		
奇形動物数		1/1	0/0	0/0	0/0			
内臓異常	変異	検査動物数	180/25	156/22	159/23	168/24		
		肺動脈幹	6/5	7/7	13/9	5/4		
		腎乳頭：小 <sup>++</sup>	—	—	1/1	↑ 4/4		
		腎 盂：大	8/7	13/7	14/8	19/8		
		変異動物数	14/9	19/13	↑ 27/15	28/13		
	奇形	検査動物数	180/25	156/22	159/23	168/24		
		腎乳頭の欠如	1/1	1/1	—	5/5		
		心臓大血管の位置異常	1/1	—	—	—		
		大脳の奇形	1/1	—	—	—		
		小眼症	—	—	1/1	2/2		
		内臓逆位	—	—	1/1	—		
		水頭症	—	—	—	1/1		
奇形動物数	3/3	1/1	2/2	8/8				

—：発生頻度 0 を示す。

Mann-Whitney の U 検定

↑↓：p ≤ 0.05

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

Jonckheere の検定 (用量相関性) ++ :  $p \leq 0.01$

変異及び奇形発生率 (まとめ)

投与量 (mg/kg/日)	0	30	200	800
発育変異動物数	42/19	48/21	59/22	59/22
1 腹当りの平均変異率 (%) ※	12.6±2.12	↑16.0±1.65	↑19.8±2.20	18.2±2.97
発育遅延による変異動物数	106/23	77/22	103/20	119/22
1 腹当りの平均変異率 (%) ※	29.1±4.70	26.7±3.07	33.7±5.00	35.2±5.27
変異動物総数	135/25	114/22	145/23	163/24
1 腹当りの平均変異率+ (%) ※	38.7±4.31	39.0±3.29	48.0±4.77	↑49.1±4.81
奇形動物総数	4/4	1/1	2/2	8/8
1 腹当りの平均奇形率 (%) ※	1.3±0.65	0.3±0.30	0.7±0.49	2.3±0.80

※ : 平均値±標準偏差

Mann-Whitney の U 検定 ↑↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↑ :  $p \leq 0.01$

+ : Jonckheere の検定 (用量相関性) ↑↓ :  $p \leq 0.05$

母動物の体重増加量に統計学的有意な変化はなかったが、800 mg/kg/日投与群で、投与 24 時間後の体重増加量に有意ではない一時的な減少 (対照群 4.1 g に対し高用量群 1.8 g) が認められた。この減少は投与 2 日後に回復した。

胎児の 800 mg/kg/日投与群で有意に体重が減少した。また、800 及び 200 mg/kg/日投与群で雄の胎児数が有意に減少した。雌雄別の体重では有意差が認められなかったことから、体重の減少は高用量群における雄胎児数の減少によるもので検体の影響ではないと考えられた。性比に認められた差は、サンプル数が少ないことにより生じたばらつきであり、生物学的意義はないと考えられた。

発育異常については 800 mg/kg/日投与群で腎乳頭が小さい胎児の発生頻度及び変異胎児 (発育変異及び発育遅延による変異胎児の合計) の腹当りの平均発生率が有意に高かった。200 及び 30 mg/kg/日投与群では発育変異胎児の腹当りの平均発生率に、また 200 mg/kg/日投与群では内臓の発育変異を有する胎児数に有意な増加が認められたが、これらの増加は高用量群では認められず、用量相関性がないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した場合、800 mg/kg/日で母動物の体重増加量に減少が認められ、胎児動物で小型腎乳頭の発生頻度及び変異胎児の腹当りの平均発生率が有意に上昇したことから、母動物及び胎児における無毒性量は、いずれも 200 mg/kg/日であると判断される。また、最高用量の 800 mg/kg/日においても、対照群と比較して奇形率に統計的有意差が認められなかったことから、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと結論される。

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) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 毒-17)

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: ニュージーランド白色種妊娠ウサギ (交配開始時約 6~7 ヶ月齢)、1 群 20 匹

投与期間: 妊娠期間 13 日間

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30、200 及び 650 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日~19 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。また、人工授精をした日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠:

試験項目:

親動物: 一般状態及び死亡を毎日観察し、妊娠 0、7~20、24 及び 29 日に体重を測定した。授餌量は妊娠 0~29 日の間毎日記録した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存・死亡胎児数及び吸収胚数を検査した。また、肝重量及び胎児除去前後の子宮重量を測定した。

生存胎児: 性別、一腹当たりの平均体重及び外表異常の観察を行った。全生存胎児について内臓異常及び頭部異常の有無を検査し、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

試験結果: 概要を次表に示す。

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。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	30	200	650		
1 群当り動物数		20	20	20	20		
* 一般状態	妊娠 0~6 日	脱毛	2	1	4	3	
		鼻の分泌物	1	0	0	0	
		糜爛	2	0	0	0	
		尾の汚れ	0	0	0	1	
		歯の伸長	1	0	0	0	
	妊娠 7~19 日	脱毛	4	3	4	4	
		下痢	1	1	2	1	
		ケジボート上の 排泄物	(橙色)	0	0	↑ 8	↑ 16
			(赤色)	3	1	0	0
		鼻の分泌物	1	1	0	1	
	尾の汚れ	0	0	1	2		
	a) 妊娠 20~29 日	脱毛	3	2	3	6	
		下痢	1	1	2	3	
		ケジボート上の排泄物 (赤色)	4	1	0	1	
		鼻の分泌物	1	0	0	1	
尾の汚れ		0	0	0	2		
死亡数 (率) a)		0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)		
妊娠数 (率) a)		15 (75)	17 (85)	17 (85)	15 (75)		
流産数 (率)		0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (5)		
生存胎児を有する腹数		11	13	15	14		
* 体重変化	妊娠 0~7 日	242.2	203.8	197.6	245.7		
	妊娠 7~9 日**	4.0	20.5	11.7	-36.0		
	妊娠 9~11 日**	-1.5	-4.5	17.3	29.5		
	妊娠 11~13 日	71.6	82.4	51.5	52.8		
	妊娠 13~15 日	79.4	64.0	55.0	68.9		
	妊娠 15~17 日	-11.1	11.3	-6.2	-2.7		
	妊娠 17~20 日	9.2	-1.6	-24.5	-24.6		
	妊娠 7~20 日	151.6	172.1	104.8	88.0		
	妊娠 20~29 日	166.5	179.6	165.0	225.4		
	摂餌量** b)		-	影響なし	影響なし	影響なし	
着床所見	検査動物数	20	20	20	20		
	黄体数/腹*** c)	10.3	9.2	↓ 9.1	10.7		
	着床数/腹*** c)	5.8	5.2	4.7	6.7		
	死亡胎児数/腹*** c)	0	0	0	0		
	吸収胚数/腹*** c)	0.5	0.8	↓ 0.1	0.7		
	全胚吸収腹数**** a)	3	3	2	0		
胎児動物	体重 (g) c)	50.27	51.78	50.70	48.84		
	性比 (雄/雌) c)	2.7/2.6	2.2/2.2	2.3/2.3	2.7/3.3		
	矮小胎児	0	0	0	0		

a) Fisher の直接確率法 ↑↓: p ≤ 0.01

b) Dunnett の検定 有位差なし

c) Mann-Whitney の U 検定 ↑↓: p ≤ 0.05

\* : 表中の数値は症状を示した動物数

\*\* : 流産、早産、死亡または全胚吸収が認められた雌のデータは除外した。

\*\*\* : 腹当りの平均値

\*\*\*\* : 染色により妊娠が認められた雌を含む

+ : Cochran-Armitage 検定 (用量相関性) で有意 (p ≤ 0.01)

++ : 直交多交式 (用量相関性) で有意 (p ≤ 0.05)

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

結果の概要 (つづき)

		投与群 (mg/kg/日)	0	30	200	650	
胎児動物 (つづき)	外表異常	変異	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
			背面部一皮下出血	—	—	2/1	2/2
			頭部一皮下出血	—	2/2	2/2	2/1
			右後肢一皮下出血	1/1	—	—	1/1
		変異動物数	1/1	2/2	4/3	5/4	
		奇形	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
			全身水腫	1/1 <sup>f</sup>	—	—	—
			口一小型	1/1 <sup>f</sup>	—	—	—
	口蓋一裂溝		—	1/1 <sup>f</sup>	—	2/1 <sup>f</sup>	
	尾一ねじれ	—	—	1/1	—		
	奇形動物数	1/1	1/1	1/1	2/1		
	骨格異常	化骨遅延	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
			舌骨一部分骨化	3/3	5/4	11/7	10/5
			変異動物数	3/3	5/4	11/7	10/5
		変異	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
			肋骨一肥厚	2/2	—	—	2/2
一余分な骨化部位-Ce7			—	—	—	1/1	
変異動物数		2/2	0	0	3/3		
奇形		検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14	
		舌骨一角状	3/3	4/2 <sup>f</sup>	4/3	7/4	
		胸骨一癒合	1/1 <sup>f</sup>	—	—	2/1	
		奇形動物数	4/4	4/2	4/3	9/5	
内臓異常		変異	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
			胆嚢一血腫	—	—	—	1/1
			心大血管一無名動脈から生じる左頸動脈	9/5	10/6	4/4	9/7
			心大血管一過剰な血管	1/1	2/2	4/3	2/2
			腎臓一小型乳頭	—	—	1/1	1/1
			変異動物数	10/6	10/6	9/8	12/9
		奇形	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14
	肺-小型		—	—	—	1/1 <sup>f</sup>	
	二房三腔心		1/1 <sup>f</sup>	—	—	—	
	心臓大血管一癒合		1/1 <sup>f</sup>	—	—	—	
奇形動物数	1/1	—	—	1/1			
頭部異常	変異	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14	
		眼一出血	1/1	—	—	—	
		変異動物数	1/1	—	—	—	
	奇形	検査動物数/腹数	59/11	57/13	69/15	84/14	
		脳一水頭症	—	2/2	—	2/1	
		眼一小眼症	1/1 <sup>f</sup>	—	—	—	
		奇形動物数	1/1	2/2	—	2/1	

f) : 複数の奇形がある胎仔

— : 発生頻度 0 を示す。

胎児数/腹数

Mann-Whitney の U 検定 :  $p \leq 0.05$  対照群との間に有意差なし

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

変異及び奇形発生率（まとめ）

投与量 (mg/kg/日)	0	30	200	650
発育変異動物数/腹数	14/8	12/8	12/9	19/11
1 腹当りの平均変異率 (%) ※	23.4±5.72	20.8±6.67	22.1±7.18	22.7±4.42
発育遅延による変異動物数/腹数	3/3	5/4	11/7	10/5
1 腹当りの平均変異率 (%) ※	5.6±3.27	13.1±7.86	16.8±7.35	10.6±4.86
変異動物総数/腹数	17/8	17/10	20/12	27/13
1 腹当りの平均変異率 (%) ※	28.9±6.86	34.0±8.29	35.0±8.33	31.8±4.12
奇形動物総数/腹数	4/4	6/4	5/4	10/5
1 腹当りの平均奇形率 (%) ※	6.1±2.60	9.0±4.05	13.3±7.31	16.3±0.1

※：平均値±標準偏差

Mann-Whitney の U 検定： $p \leq 0.05$  投与群との間に有意差なし

検体投与の影響として、母動物に対して 650 mg/kg/日投与群で、妊娠 7～9 日に用量相関性のある一時的な体重減少が認められた。また、同群では投与期間中の体重増加量が減少し、投与終了後に回復したことから、有意差はないが投与の影響と考えられた。

その他に検体投与による影響はなかった。30 mg/kg/日投与群で認められた死亡 1 例は投与手技における失直によるものであった。200 及び 650 mg/kg/日投与群で投与期間中に橙色の尿の排泄が有意に増加したが、この所見は、投与期間終了後直ちに消失し、他のいずれの所見とも関連が認められなかった。着床所見について、200 mg/kg/日投与群で黄体数及び吸収胚数が有意に減少したが、これらの所見は高用量群では認められなかったことから偶発的所見と考えられた。

胎児に対しては、奇形及び変異の発生率は対照群と同等であり、検体に起因する影響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場合、650 mg/kg/日で母動物に体重減少及び体重増加量の抑制が認められ、胎児動物では検体に起因する影響は認められなかったことから、母動物及び胎児における無毒性量は、それぞれ 200 mg/kg/日及び 650 mg/kg/日であると判断される。また、検体は、最高投与量の 650 mg/kg においても胎児に対して催奇形性を及ぼさないと結論される。