

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒 9)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時約 7 ヶ月齢

投与期間： 約 90 日間 (2010 年 6 月 17 日～2010 年 9 月 17 日)

投与方法： 検体を飼料に 0、40 (雄のみ)、400、4000 及び 36000ppm の濃度で混入し、90 日間にわたって 1 日 2 時間摂食させた。検体を混入した飼料は少なくとも 2 週間に 1 回調製した。

投与開始 8 日前に行った群分けは、雄では性成熟に関する群間の差を最小限に抑えるため、体重ではなく精巣の容積に基づいて無作為化し行った。

[申請者注：一般的に、ビーグル犬の性成熟は生後 9～11 ヶ月齢程度で完了するといわれており<sup>1) 注 1)</sup>、試験開始時に 7 ヶ月齢のイヌは 90 日間の試験終了時においても個体によって性成熟度がばらつく可能性がある。その性成熟のばらつきを最小限にするため、本試験では雄の群分けを体重ではなく精巣の容積により行った。]

その結果、雄の 3 匹は性別平均体重の±20%の範囲外となったが、試験期間における体重増加量に対する影響はなかった。雌では体重に基づいて同様に群分けを行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

試験終了時まで全ての動物が生存した。いずれの投与群にも検体投与に関連する一般状態の変化はみられなかった。

注<sup>1)</sup> Lanning, L. L., Creasy, D. M., Chapin, R. E., Mann, P. C., Barlow, N. J., Regan, K. S., and Goodman, D. G. (2002). Recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity. Toxicol. Pathol. 30, 507-520  
Dorso, L., Chanut, F., Howroyd, P., Burnett, R. (2008). Variability in weight and histopathological appearance of the prostate of beagle dogs used in toxicology studies. Toxicol. Pathol. 36, 917-925

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

詳細な状態の観察；週 1 回、詳細な状態の観察として以下の項目について行った。

被毛・皮膚・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄物の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、異常な呼吸パターン）、歩行の変化、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性・常同性または異様な行動の有無、腫瘍の有無等

いずれの投与群にも検体投与に関連する状態の変化は認められなかった。

体重変化； 検体投与開始前及び投与後は毎週 1 回、個別別に体重を測定した。

試験開始時及び対照群と比較し統計学的有意差の認められた測定時の体重を下表に示す。

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	40	400	4000	36000	400	4000	36000
検査時								
投与 0 週	(107)	(120)	(110)	(132)	(104)	(105)	(105)	
投与 13 週	(107)	↑129	(117)	(128)	(111)	(112)	(108)	

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓↑ : p<0.05、( ) 内は統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与期間全体及び対照群と比較し統計学的有意差の認められた測定期間の体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌		
	投与量 (ppm)	40	400	4000	36000	400	4000
検査時							
6~7 週					(29)	↑673	(17)
0~13 週	(108)	(164)	(145)	(113)	(157)	(162)	(128)

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓↑ : p<0.05、( ) 内は統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、検体投与に起因する体重及び体重増加量の変化はなかった。

全投与群の雄では、投与最終日の平均体重が対照群よりも高値を示し、400ppm 投与群では統計学的に有意であり、36000ppm 投与群では統計学的有意差を伴わないものの 400ppm 群と同等の高値を示した。これは投与開始時にみられた体重差の結果であり、検体投与に起因するものではなかった。

雄は、性成熟に対する群間の差を最小限にするため体重ではなく精巢の容積に基づいて無作為化して群分けを行った。従って、投与初日 (0 日) の時点での体重に群間における差があり、全ての雄の平均体重の±20%の範囲を逸脱するイヌもいた。この点及び一群の動物数が 4 匹と少ないことから、投与 0 日の体重は統計学的に有意差はないがばらつきがみられた。しかし、群間の体重差は投与期間を通じて大きくなく、前述した最終日を除いて統計学的有意差も認められず、用量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

相関性もなく、また平均値は一般に対照群よりも投与群において高い値であった。従って投与初日の群間における平均体重の差が体重及び栄養状態に関するデータを解釈するうえで支障はなかった。

4000ppm 投与群の雌では、投与 6~7 週時の平均体重増加量が対照群と比較し統計学的有意に高値を示した。しかし、この増加は一次的であり、かつ用量相関性を伴わなかったことから検体投与に関連しないと判断された。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与期間全体の摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌		
	40	400	4000	36000	400	4000	36000
投与量 (ppm)							
検査時							
0~13 週	108	128	117	125	103	109	100

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定：いずれも統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与期間全体及び対照群と比較し統計学的有意差の認められた検査時の食餌効率を下表に示す。

性別	雄				雌		
	40	400	4000	36000	400	4000	36000
投与量 (ppm)							
検査時							
6~7 週					(62)	↑ 900	(23)
0~13 週	(105)	(132)	(123)	(88)	(153)	(153)	(128)

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓ ↑ : p < 0.05

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、摂餌量及び食餌効率に検体投与に関連する影響はなかった。

4000ppm 投与群の雌において、投与 6~7 週時に対照群と比較し統計学的に有意な食餌効率の上昇が認められ、同時期の平均体重増加量の増加と相関する変化であった。しかし、この変化は一過性であり、かつ用量依存性が認められなかったことから検体投与に関連しないと判断された。

その他の投与群における摂餌量及び食餌効率は対照群と同等であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		40	400	4000	36000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.6	16.6	166.8	1415.3
	雌		16.1	172.1	1428.6

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株式会社にある。

血液学的検査；試験前（-2週）及び4週、8週及び13週の全動物を対象として橈側皮静脈より血液を採取し、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（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、プロトロンビン時間、絶対及び相対網赤血球数、血小板数、白血球数、赤血球分布幅、型別白血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		40	400	4000	36000	400	4000	36000
項目	検査時							
大型非染色細胞数	-2週					↑ 200		
	8週					↑ 200		
大型非染色細胞割合 (%)	8週					↑ 167		
赤血球数	8週					↑ 111		
好塩基球	8週					↑ 275		

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓↑ : p<0.05、 ↓↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群の血液学的検査においても、検体投与に関連する変化はみられなかった。

400ppm 群雌において、大型非染色細胞数の増加（投与-2週及び8週）、同細胞割合（投与8週）、赤血球数及び好塩基球数の増加（投与8週）が認められたが、試験前の発生あるいは用量との関係性がなかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

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。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、ソルビトール脱水素酵素（SDH）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、胆汁酸、グルコース、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		40	400	4000	36000	400	4000	36000
項目	検査時							
カルシウム	-2 週	(100)	(105)	↑106	(102)			
胆汁酸	4 週					↑312		
グルコース	-2 週	(110)	(110)	(110)	(106)			
	4 週	↑122	↑120	↑123	↑116			
	8 週	↑118	↑117	↑121	↑115			
	13 週	(117)	(111)	(114)	(110)			
総ビリルビン	8 週	(113)	↑137	↑140	(115)			
ソルビトール 脱水素酵素	8 週	(83)	↓63	↓67	↓58			
	13 週	(96)	(96)	(101)	(90)			
トリグリセリド	4 週	(87)	(103)	(148)	(103)			
	8 週	(114)	(121)	(108)	(128)			
	13 週	(106)	(124)	(136)	↑145			
塩素	13 週	(100)	(102)	(102)	↑104			

Dunnnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、検体投与に関連する影響はみられなかった。以下の項目の変動はそれぞれ下に述べる理由から、検体投与に関連しないかあるいは有害影響ではないと判断された。

- グルコース：全ての投与群雄において、投与期間前、投与 4、8 及び 13 週に対照群と比較し僅かな高値を示した（部分的に統計学的有意差を伴った）。投与群雄のグルコース値は検体投与前に既に高値を示しており、投与期間の経過に伴うグルコース値の亢進は認められなかった。さらに用量相関性はみられず（900 倍の投与用量差にもかかわらず、投与 4 及び 8 週における 36000ppm 群雄の平均グルコース値は 40ppm 投与群雄に比して低値を示した）、また雌ではいずれの投与群及び検査時においても同様の変化は認められなかった。従って、雄におけるグルコース値の変化は検体投与に関連しないと判断された。
- ソルビトール脱水素酵素 (SDH)：36000、4000 及び 400ppm 投与群雄において投与 8 週時に僅かな、かつ一過性の低下を示した。90 倍の投与用量があるにもかかわらず、明らかな用量相関性はなかった。またいずれの投与群においても投与 13 週時の平均 SDH 値に変化はみられず、雌にも変化がなく、さらに関連する肝酵素 (ALP、AST、ALT) 活性の変化または肝毒性を示唆する病理組織学的所見もみられなかった。また SDH の軽度の低下は毒性学的に重要性がないことから、SDH の変化は検体投与に関連せず、有害影響ではないと判断された。
- 塩素：36000ppm 投与群雄で投与 13 週時に僅かな増加を示した。しかし、この測定時よりも早期の時点、また雌の平均塩素値に変化は認められなかった。従って、この塩素の変化は検体投与に関連せず、有害影響ではないと判断さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

れた。

- トリグリセリド：36000ppm 投与群雄で投与 13 週時に高値を示した。同群の個体別値の範囲は 35～41.5mg/dL で、対照群の個体別値の範囲（23～33.2mg/dL）よりも高い値であった。しかし 36000ppm 群の個体別値範囲は、投与 4 週時で認められた対照群の個体別値の範囲（21.8～51.4mg/dL）の範囲内であった。この変化は僅かであったこと、雄のその他の検査時に同様の変化が認められず、雌ではいずれの検査時にも同様の変化が認められなかったことを勘案すると、検体投与との関連性は不明であるものの、この変化は有害影響ではないと判断された。
- その他に認められた変化（4000ppm 投与群雄における投与-2 週のカルシウムの上昇、400ppm 投与群雌における投与 4 週の胆汁酸の上昇、4000 及び 400ppm 投与群雄における投与 8 週の一過性のビリルビンの上昇）は、投与前に発現したか、あるいは用量相関性がなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

尿検査；試験前（-2 週）及び 4 週、8 週及び 13 週的全動物を対象として尿を採取し、以下の項目を検査した。

色調、濁度、尿量、比重、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、グルコース、尿タンパク質、尿沈渣（検鏡）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		40	400	4000	36000	400	4000	36000
項目	検査時							
尿タンパク質	投与 8 週	↓13	(54)	(25)	(41)			

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓↑：p<0.05、⇕：p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても検体投与に関連する影響はみられなかった。

40ppm 投与群雄で投与 8 週時に尿中タンパク質が低下したが、用量相関性がみられなかったため検体投与に関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

眼科学的検査；検体投与開始前及び投与終了時に、全生存動物を対象として散瞳剤を点眼後、眼底カメラ及び細隙灯を用いて眼科学的検査を実施した。

いずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

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

脳、肝臓（胆嚢を含む）、精巣上体、心臓、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、脾臓、腎臓、副腎、精巣、子宮（頸部を含む）、卵巣（卵管を含む）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		40	400	4000	36000	400	4000	36000
臓器	項目							
最終体重		107	↑129	117	128	111	112	108
肝臓	絶対重量	(103)	↑122	(114)	↑132			
	対体重比	(93)	(91)	(95)	(99)			
	対脳重量比	(105)	(109)	(116)	↑125			
副腎	絶対重量					134	↑138	99
	対体重比					(123)	(123)	(92)
	対脳重量比					(127)	(128)	(94)

Dunnett 多重比較検定または Dunn の順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群にも、検体投与に関連する臓器重量の変化はなかった。

- 肝臓：400ppm 以上の投与群雄で肝臓の絶対重量及び対脳重量比が対照群に対して高い値を示した（部分的に統計学的有意差を伴った）が、対体重比は対照群と比較すると同等か低い値を示した。肝重量を評価する場合、検体投与が体重に対して影響を及ぼしていなければ、絶対重量や対脳重量比よりも対体重比がより関連性のあるエンドポイントであることが知られている。本試験では雄の全投与群が投与前の時点で対照群よりも高い平均体重を示していたため、絶対重量及び対脳重量比の変化は試験開始時における体重が高値であったことの二次的所見であり、検体投与に関連しないと考えられた。また関連する病理組織学的所見もみられなかった。
- 副腎：4000ppm 投与群雌で副腎の絶対重量が対照群に対して統計学的有意に高値を示した。しかし、対体重比及び対脳重量比に変化は認められず、関連する病理組織学的所見もみられなかった。さらに、36000ppm 投与群を含むその他の投与群で副腎重量の変化はなかった。従って、副腎の絶対重量の変化はこの群の最終体重が高値であったことの二次的所見であり、検体投与に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

肉眼的病理検査； 投与終了時の全動物について剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。  
認められた全ての所見は、本試験で用いられた齢期及び系統に一般的にみられる所見であった。

病理組織学的検査； 検査終了時の全ての動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し検鏡した。

[申請者注：対照群及び 36000ppm 投与群動物の病理組織学的検査結果はオリジナルの報告書に記載されている。中間用量群の病理組織学的検査結果は補遺報告書 (Supplemental report No.1) に記載されている。表 1 には全ての動物の検査結果をまとめて記載した。]

肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、舌、腎臓、膀胱、肺、気管、咽頭、喉頭、鼻腔、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、リンパ節 (顎下、腸間膜)、骨髄 (大腿骨、胸骨)、パリエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳 (大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄 (頸部、胸部中央、腰部)、坐骨神経、骨格筋、骨 (大腿骨、胸骨)、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣 (卵管を含む)、子宮 (子宮頸部を含む)、乳腺 (雌のみ)、膺、皮膚、眼球 (視神経を含む)、涙腺、肉眼的異常部位

認められた全ての病理組織学的所見を表 1 に示す。

いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。  
認められた全ての所見は、本試験で用いられた齢期及び系統に一般的にみられる所見であった。

以上のことから、イヌに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の結果、いずれの検査項目にも検体投与に関連する毒性影響が認められなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高投与用量である 36000ppm (雄 1415.3mg/kg/日、雌 1428.6mg/kg/日) と判断される。



表 1. 全病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	400	4000	36000	0	400	4000	36000	
臓器	所見										
脳	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	神経膠症 軽微	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
下垂体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣 軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣 軽微	3	2	3	3	4	3	1	2	4	
	肝横隔膜面結節 一	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	上皮空胞化 軽微	0	3	0	0	1	1	0	1	0	
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣 軽微	3	2	1	0	0	1	0	1	0	
	肉芽腫 軽微	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	出血 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	誤嚥性肺炎 軽度	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	乳頭鉍質沈着 軽微	3	4	3	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣 軽微	0	0	1	0	1	1	0	0	0	
	円柱 一	0	1	0	0	0	1	1	1	1	
	発生異常 一	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	鉍質沈着/線維化、乳頭/腎盂 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	乳頭炎 軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	尿管管変性/再生 軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
副腎	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣 軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	皮質空胞化 軽微	0	0	0	0	0	1	2	1	0	
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	C細胞過形成、び慢性	軽微	2	1	2	1	0	3	3	2	2
		軽度	1	3	2	2	3	0	0	0	1
		中等度	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	炎症細胞巣 軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	鰓後体遺残 一	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
萎縮 軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
上皮小体	検査動物数	4	3	4	4	3	4	3	4	4	
	嚢胞 一	1	0	1	0	1	2	0	0	1	
胃	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	リンパ組織過形成 幽門部 軽微	1	0	2	1	1	0	1	2	1	
	鉍質沈着 軽微	0	0	0	2	0	0	0	0	0	

Fisherの直接検定〔申請者により実施〕 ↓ ↑ : p<0.05、 ⚡ : p<0.01 (いずれも統計学的有意差なし)

表中の値は病変が認められた動物数を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 全病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	400	4000	36000	0	400	4000	36000	
臓器	所見										
食道	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	2	2	4	2	1	0	1	3	3
		軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	鬱血/色素沈着	軽微	1	2	3	1	0	0	1	1	
	リンパ組織過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	ヘモグロビン沈着、 巣状	—	0	1	2	1	1	0	0	0	
下顎リンパ節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	色素貪食組織球	軽微	2	1	1	0	3	1	3	0	3
膵臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	1	0	1	0	0	0	0	0	
	腺房萎縮	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維化	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	
舌	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	1	1	1	4	1	0	2	2	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	2	1	0
骨格筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚/ 皮下	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	0	2	1	3	1	0	1	0	0
乳腺	検査動物数						4	4	4	4	
	生理的過形成						—	0	0	0	1
唾液腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	1	1	1	0	0	0	0	2	1
	線維化	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	異所性腺	—	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肥大	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小葉萎縮	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0
気管	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	0	2	0	2	1	0	0	1	0
涙腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	軽微	2	2	1	0	2	0	0	2	0
鼻腔	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	上皮色素沈着、 レベル1	軽微	0	0	1	0	0	1	2	2	2
	胚細胞肥大/過 形成、レベル3	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻甲介増生、レ ベル3	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接検定 [申請者により実施] ↓↑: p<0.05, ↓↑↑: p<0.01 (いずれも統計学的有意差なし)

表中の値は病変が認められた動物数を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 全病理組織学的所見 (つづき)

性別			雄					雌			
投与量 (ppm)			0	40	400	4000	36000	0	400	4000	36000
臓器	所見		0	40	400	4000	36000	0	400	4000	36000
精巣	検査動物数		4	4	4	4	4				
	未成熟	—	1	0	0	0	0				
	精細管拡張	軽微	1	0	0	0	0				
	精細管萎縮	軽微 軽度	1 0	0 0	2 0	1 1	0 0				
精巣 上体	検査動物数		4	4	4	4	4				
	無精子症	—	1	0	0	0	0				
	部分的形成 不全	—	0	0	0	1	0				
	精子肉芽腫	軽度	0	0	0	1	0				
	炎症細胞巣	軽微	0	0	1	0	0				
	精細管空胞化	軽度	0	1	0	0	0				
前立腺	検査動物数		4	4	4	4	4				
	未成熟	—	1	0	0	0	0				
	成熟前 (pubescent)	—	0	0	0	0	1				
	炎症細胞巣	軽微	1	0	1	1	0				
膀胱	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	軽微	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	出血	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	軽微	0	1	1	0	0	1	0	0	0
卵管	検査動物数						4	4	4	4	
	嚢胞	—					0	0	1	0	
子宮/ 頸管	検査動物数						4	4	4	4	
	形成不全、左子 宮角	—					0	0	1	0	

Fisher の直接検定 [申請者により実施] ↓↑ : p<0.05、⇕ : p<0.01 (いずれも統計学的有意差なし)

表中の値は病変が認められた動物数を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

- ② -1) イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験  
(イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (嗜好性確認))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒 10)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crlj:CD1(ICR)系マウス、試験開始時約 8 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与期間： 約 90 日間 (2010 年 1 月 20 日～4 月 21 日)

投与方法： 検体を飼料に 0、200、800、3500 及び 7500ppm の濃度で混入し、約 90 日間にわたって随時授食させた。飼料は少なくとも 22 日間に 1 回調製し、使用するまで室温で保管した。

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。

投与終了時まで全ての動物が生存した。また検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；週に 1 回及び剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

試験終了時の体重を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7500	200	800	3500	7500
項目	検査時								
体重	13 週	102	98	100	102	100	104	100	101

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ( $p < 0.05$  でいずれも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

いずれの測定時にも、対照群と比較し統計学的有意差を伴う変化はなく、検体投与に関連する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

統計学的有意差の認められた期間及び投与期間を通じた体重増加量を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	200	800	3500	7500	0	200	800	3500	7500
項目	検査時										
体重増加量	11~12週*	-0.5	↑0.3	↑0.4	↑0.2	↑0.1					
	0~13週	(100)	(112)	(88)	(95)	(111)	(100)	(110)	(140)	(107)	(121)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05, †↑ : p<0.01、( ) 内は統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

\* : 11~12 週の数値は実測値 (単位 g) を示す。

いずれの投与群にも体重増加量に検体投与に関連する影響は認められなかった。投与 11~12 週時の全投与群雄の体重増加量に対照群と比較し統計学的有意差を伴う増加がみられたが、減少ではなく増加の変化であること、一時的な変動であること、さらに用量相関性がないことから検体投与に関連しないと判断された。

摂餌量及び食餌効率；週に 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

統計学的有意差の認められた期間及び投与期間を通じた摂餌量を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7500	200	800	3500	7500
項目	検査時								
摂餌量	8~13 週						↑113		↑110
	0~13 週	(102)	(104)	(100)	(102)	(98)	(110)	(106)	(108)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05, †↑ : p<0.01、( ) 内は統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

いずれの投与群にも、食餌効率に検体投与に関連する影響はみられなかった。投与 8~13 週時における 800ppm 及び 7500ppm 投与群雌の摂餌量に、対照群と比較し統計学的有意差を伴う増加が認められたが、この時期の体重増加量に関連していることから検体投与に影響しないと判断された。

投与期間を通じた食餌効率を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7500	200	800	3500	7500
項目	検査時								
食餌効率	0~13 週	117	83	100	108	122	133	100	122

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 (p<0.05 でいずれも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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いずれの測定時にも、対照群と比較し統計学的有意差を伴う変化はなく、検体投与に関連する影響はみられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		200	800	3500	7500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	28.5	118.6	490.6	1058.4
	雌	35.3	155.4	660.1	1468.0

詳細な状態の観察； 週に1回全ての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

被毛・皮膚・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄物の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、異常呼吸パターン）、歩行異常、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性または常同性行動や異様な行動の有無、腫瘍の有無、異常な臨床症状の有無等

いずれの投与群においても検体投与に関連する状態の変化はなかった。

血液学的検査； 試験終了時に全動物を対象として大静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、型別白血球（絶対数及び割合）、網赤血球数、赤血球分布幅

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	200	800	3500	7500	200	800	3500	7500
項目								
平均赤血球容積 (MCV)								↑104

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05, ⇕ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

いずれの投与群においても検体投与に関連する影響はなかった。

7500ppm 投与群雌において平均赤血球容積 (MCV) が対照群と比較し統計学的有意に増加したが、その他の赤血球パラメーターに変化がなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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

グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総タンパク質、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素、グロブリン (計算値)、A/G 比 (計算値)、ソルビトール脱水素酵素、胆汁酸

いずれの投与群においても対照群と比較して統計学的有意差はみられず、検体投与に関連する影響はなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に全生存動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

肝臓 (胆嚢を含む)、腎臓、副腎、精巣、前立腺及び精囊 (凝固腺を含む)、精巣上体、子宮 (頸部を含む)、卵巣 (卵管を含む)、胸腺、脾臓、脳、心臓

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7500	200	800	3500	7500
最終体重		(102)	(98)	(100)	(102)	(100)	(104)	(100)	(101)
肝臓	対体重比	(102)	(100)	↑107	(105)	(100)	(103)	(106)	(108)
副腎	絶対重量						↑136		
	対体重比						↑130		
	対脳重量比						↑132		

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓ ↑ :  $p < 0.05$ , ↓↑ :  $p < 0.01$  ( ) 内は統計学的有意差なし  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する影響はなかった。

3500ppm 投与群雄の肝臓 (対体重比) 及び 800ppm 投与群雌の副腎 (絶対重量及び相対重量) に対照群と比較し統計学的有意な増加が認められたが、いずれも偶発的なものであった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物について剖検を行った。

主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	200	800	3500	7500	0	200	800	3500	7500
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
膀胱	拡張	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
卵巣/卵管	嚢胞						2	3	1	0	6

Fisherの正確確率検定〔申請者による実施〕(いずれも  $p < 0.05$  で有意差なし)  
 表中の数値は病変が認められた動物数を示す

いずれの投与群にも検体投与に関連のある異常は認められなかった。

7500ppm 投与群雄において膀胱拡張の所見数の僅かな増加がみられたが、病理組織学的検査では関連する所見は認められなかった。肉眼的所見の程度はいずれも「軽微」であり、通常の蓄尿によるものと考えられた。

7500ppm 投与群雌において卵巣/卵管嚢胞の所見数の増加がみられたが、病理組織学的検査では関連する所見は認められなかった。剖検時に嚢胞だけでなく通常の排卵前卵胞も「嚢胞」の所見に含めたと考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び7500ppm 投与群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し検鏡した。

肝臓(胆嚢を含む)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻、喉頭/咽頭、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髓(大腿骨及び胸骨)、パイエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳(大脳、小脳、延髄/橋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、眼球(視神経を含む)、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢(凝固腺を含む)、卵巣(卵管を含む)、子宮(頸部を含む)、乳腺、膈、骨格筋、大腿骨/膝関節、胸骨、皮膚、肉眼的異常部位

観察された主な所見を次表に示す。

性別		雄					雌					
投与量(ppm)		0	200	800	3500	7500	0	200	800	3500	7500	
検査動物数		10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	
腎臓	慢性進行性腎症	計	1	—	—	—	4	1	—	—	—	1
		軽微	1	—	—	—	4	1	—	—	—	1

Fisherの正確確率検定〔申請者による実施〕(いずれも  $p < 0.05$  で有意差なし)  
 表中の数値は病変が認められた動物数を示す

いずれの投与群にも検体投与に関連のある異常は認められなかった。

7500ppm 投与群雄の腎臓において、慢性進行性腎症の所見数が僅かに増加したが、いずれの個体においても程度は軽微であった。慢性進行性腎症は若齢マウスにお

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

いて一般的な所見であることから、本所見は偶発的な所見と考えられた。

[申請者注:

]

その他の病理組織学的所見は全て、この齢及び系統のマウスにおける自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

以上より、マウスに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の結果、いずれの検査項目においても検体投与による毒性影響がみられなかったことから、本試験の無毒性量は本試験の最高投与量である 7500ppm (雄 1058.4mg/kg/日、雌 1468.0mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③-1) マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(7) 28 日間反復経皮投与毒性

① ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 毒 21)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系 SD ラット、1 群雌雄各 10 匹  
投与開始時 7 週齢 体重 雄 233-254 g、雌 165-188 g

投与期間： 28 日間 (2011 年 5 月 17 日～2011 年 6 月 15 日)

投与方法： 投与当日に供試動物の背部皮膚を剪毛した。投与開始後は、必要に応じて剪毛した。検体を蒸留水で湿らせ、体表面積の約 10%に相当する 5.1×7.6cm の剪毛した皮膚に、0、150、450 及び 1000mg/kg を毎日 6 時間、28 日間反復して塗布した。

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；全動物を対象として、一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な観察を投与開始前及び投与後週 1 回、投与直前に実施した。供試動物をケージ内及びケージから取り出して観察した。

全ての動物が試験終了時まで生存した。

毎日の観察及び週 1 回の詳細な観察において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

皮膚刺激性反応；各週の最終日に、検体を塗布したパッチを除去後、処理部位の皮膚を観察して、発赤及び浮腫の有無を検査し、Draize らの方法により皮膚における刺激性反応を採点した。

150、450 及び 1000 mg/kg 群の雄各 1 例及び 450mg/kg 群の雌 1 例に軽微な発赤(評点 1)が観察された。全群の雌雄動物に浮腫は観察されなかった。

体重変化；投与開始第 1、8、15、22 及び 29 日に全動物を対象として、体重を測定した。

いずれの投与群の平均体重及び体重増加量にも対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物を対象として、体重測定日に摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した摂餌量及び食事効率の変化は認められなかった。

血液学的検査；第28日の投与後、全動物を対象としてイソフルラン麻酔下で舌下静脈から血液を採取して以下の項目の測定し、血液塗沫標本を作製した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球分布幅 (RDW)、網赤血球数、血小板数、総白血球数、型別白血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目はなく、また、検体投与に関連する血球形態の変化もみられなかった。

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、以下の項目について測定した。

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)、ソルビトール脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース (絶食時)、総タンパク、アルブミン、グロブリン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	150	450	1000	150	450	1000
投与量(mg/kg)						
無機リン			↓91			
ソルビトール脱水素酵素				↑110		
トリグリセリド					↓76	
アルブミン				↑106		

Dunnett 検定 ↓↑ : p<0.05, ↓↓↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

いずれの測定項目にも、検体投与による毒性影響と考えられる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前及び第 28 日に全動物を対象として、局所光照射及び間接検眼鏡による検査を実施した。

いずれの投与群にも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全動物を対象として、麻酔下で下部大静脈を切開し、剖検した。  
以下の臓器重量を測定して対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、卵巣、精巣、胸腺、子宮及び管

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

450mg/kg 群雌の胸腺重量低下には関連する病理組織学的な所見がなく、投与量の増加に伴う変化がみられなかった。また、1000mg/kg 群雌の副腎対脳重量比の低下に有意差が認められたが、関連する病理組織学的な所見がなく、雄にはこのような変化がみられなかった。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		150	450	1000	150	450	1000
胸腺	重量					↓ 80	
	対体重比					↓ 81	
	対脳重量比					↓ 79	
副腎	対脳重量比						↓ 86

Dunnett 検定 ↓↑ : p<0.05, ↓↓↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

肉眼的病理検査；全動物を対象として外表、開口部、胸腔、腹腔、頭蓋骨及びそれらの内容物を検査した。

検体投与に関連した肉眼的病理所見はなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、対照群及び 1000mg/kg 群について検鏡を行った。

肝臓、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、骨髄、胸腺、脾臓、パイエル板、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳（大脳、小脳、延髄/橋）、脊髄、坐骨神経、眼（視神経を含む）、骨格筋、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

大腿骨、胸骨、精巣、精巣上部、前立腺、精嚢、卵巣、子宮及び卵管、子宮頸部、膈、乳腺、皮膚（乳腺を含む）、ハーダー腺、眼窩外涙腺、肉眼的病変部位

また、肉眼的異常が観察された以下の動物について該当部位を病理組織学的に検査した。

150 mg/kg 群雄 1 例の精巣及び精巣上部、450 mg/kg 群雄 1 例の脾臓、  
150 mg/kg 群雌 4 例及び 450 mg/kg 群雌 4 例の子宮及び卵管、  
450 mg/kg 群雌 1 例の卵巣、子宮及び卵管

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。認められた全ての所見は、本試験で用いられた齢期及び系統に一般的にみられる所見であった。

以上、ラットに対する 28 日間反復経皮投与毒性試験の結果、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験での最高用量である 1000mg/kg/日と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

<試験成績提出除外>

オキサチアピプロリンの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>

オキサチアピプロリンの反復経口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)-⑫

具体的理由：

ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験等における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため。

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株式会社にある。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

オキサチアピプロリンの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株式会社にある。

(11) 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11)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時8～8.5ヶ月齢

投与期間： 12ヶ月（2011年2月23日～2012年2月24日）

投与方法： 検体を飼料に0、40、400、4000または36000ppmの濃度で混入し、12ヶ月間にわたって1日2時間授食させた。

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。

投与期間中に死亡動物はなかった。またいずれの投与群にも検体投与に関連する一般症状の変化も認められなかった。

詳細な状態の観察；週1回、以下の項目について行った。

皮膚・被毛・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄物の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、瞳孔径、異常呼吸）、歩行異常、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性または常同性行動や異様な行動の有無、腫瘍の有無等

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

体重変化； 検体投与開始前、投与期間中は毎週 1 回及び剖検前に、個体別に体重を測定した。

試験終了時の体重を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
測定日								
364日	101	99	114	112	103	95	97	101

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 (いずれも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

試験期間中における体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
測定期間								
0～91日	63	66	78	62	104	72	83	84
0～182日	67	69	104	101	118	37	66	68
0～364日	92	76	154	123	132	57	78	84

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 (いずれも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

いずれの投与群においても、体重及び体重増加量に検体投与による影響はみられなかった。

体重には、投与期間を通じて対照群と比較し統計学的有意差を伴う変化はなかった。体重増加量は、投与期間中の 1 週間毎の測定では対照群に比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、いずれの変化も一過性であり増減の方向性に一貫性がなく、用量との関係性がなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中の摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
測定日								
0～91日	113	105	116	117	99	102	100	127
0～182日	110	106	117	117	99	96	95	121
0～364日	109	103	120	114	100	97	98	120

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 (いずれも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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験期間中の食餌効率を次表に示す。

性別	雄				雌			
	40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
投与量(ppm)								
測定日								
0~91日	55	64	66	45	108	74	87	72
0~182日	58	67	89	83	117	40	70	60
0~364日	78	72	128	106	138	63	81	81

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 (いずれも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

いずれの投与群においても、摂餌量及び食餌効率に検体投与による影響はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率の 1 週間毎の算出では、対照群に比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、いずれの変化も一過性であるか用量との間に関係性がなく、かつ投与期間全体では有意差がなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		40	400	4000	36000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.4	13.6	148.0	1242.2
	雌	1.4	13.8	136.9	1460.6

血液学的検査； 試験開始前 (-2 週及び-1 週)、13、26 並びに 52 週に、全動物を対象として橈側皮静脈より血液を採取し以下の項目の測定を行った。動物は採血前 16 時間絶食させた。なお、骨髓塗抹標本作製したが必要性が認められなかったため、評価は実施しなかった。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積 (MCV)、平均血球色素量 (MCH)、平均血球色素濃度 (MCHC)、網赤血球数及び割合、血小板数、白血球数、赤血球分布幅、型別白血球数及び割合、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較して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			
投与量(ppm)		40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
項目	検査時								
ヘマトクリット値		26週	↑110						
		52週				↓89			
網赤血球	割合	-1週							↑189
		52週	↑186						
	絶対数	52週	↑209						
単球	割合	52週			↓82				
赤血球分布幅		52週			↑107				
血小板数		12週							↑158
リンパ球	割合	12週							↓81
		25週				↑122			
大型非染色細胞	割合	12週						↑186	
	絶対数	12週						↑200	

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05、↕ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、検体投与の影響に関連する変化は認められなかった。上表に示すとおり、いくつかの検査項目に対照群と比較し統計学的に有意な変動が認められたが、投与前の変化であるか、片性のみ認められたか、あるいは用量との間に関係性が認められなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

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。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトール脱水素酵素、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、総胆汁酸、グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
項目	検査時								
尿素窒素	26週	↑135							
ALT	52週	↑352							
ナトリウム	-2週						↓94		
総コレステロール	-1週								↑145
ALP	-1週								↑146
ソルビトール 脱水素酵素	-2週						↓77		
	12週					↓66			
	52週							↓51	
塩素	26週						↑105	↑104	

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、検体投与の影響に関連する変化は認められなかった。上表に示すとおり、いくつかの検査項目に対照群と比較し統計学的に有意な変動が認められたが、投与前の変化であるか、用量との間に関係性が認められない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、一晚代謝ケージ内で採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、透明度、尿量、比重、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、グルコース（定量）、タンパク（定量）、尿沈渣、

いずれの投与群にも対照群と比較して統計学的有意差を伴う変化はなく、検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；検体投与開始前及び投与終了時に、全生存動物を対象として眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

脳、肝臓（胆嚢を含む）、精巣上体、心臓、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、脾臓、腎臓、副腎、精巣、子宮（頸部を含む）、卵巣（卵管を含む）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		40	400	4000	36000	40	400	4000	36000
最終体重		(103)	(101)	(115)	(112)	(103)	(96)	(96)	(100)
肝臓 (胆嚢を含む)	絶対重量	(106)	(102)	↑129	(128)	(118)	(105)	(131)	(141)
	対体重比	(102)	(102)	(113)	(116)	(115)	(110)	(135)	(140)
	対脳重量比	(110)	(101)	(122)	(122)	(115)	(101)	(131)	↑139
腎臓	絶対重量	(103)	(104)	↑124	(118)	(106)	(92)	(105)	(113)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

36000ppm 投与群雌における肝臓（胆嚢を含む）の対脳重量比が、対照群と比較し統計学的有意に増加した。本変化の生物学的な意義は不明であったが、以下の点から本変化は検体投与に関連する可能性はあるが、毒性影響ではないと判断された。

- 本試験では最終体重に対して検体投与による影響がみられなかったことから、臓器の対体重比が最も検体による臓器への影響を反映すると考えられた<sup>注1)</sup>。雌の肝臓対体重比は統計学的有意差はないものの増加の傾向がみられた。しかし一群の動物数が少ないために結論を導くことはできなかった。また 4000ppm と 36000ppm 投与群の間に 9 倍もの投与量差があるにもかかわらず、肝臓対体重比には用量との間に関係性はみられなかった。
- 病理組織学的及び臨床病理学的検査項目に関連する変化は認められなかった。
- 先行して実施したイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 9-用量設定）において、CYP450 2B1/2（イヌに対してフェノバルビタール投与により増加するアイソザイム）が誘導された。

注1) Sellers, RS, Mortan, D, Michael, B, Roome, N, Johnson, JK, Yano, BL, Perry, R, and Schafer, K. (2007). Society of Toxicologic Pathology position paper: Organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol. Pathol.* 35, 751-755.

Bailey, SA, Zidell, RH, and Perry, RW. (2004). Relationships between organ weight and body/brain weight in the rat: What is the best analytical endpoint? *Toxicol. Pathol.* 32, 448- 466.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[申請者注：4000ppm以上の投与群雌の肝臓対体重比が増加傾向を示した理由は、本試験における対照群の肝臓重量が体重に比して小さかったためと考えられ、検体投与との関連性は不明であった。下表にイヌを用いた試験の関係する値をまとめる。]

	28日間反復投与 (資料 毒9-用量設定)	90日間反復投与 (資料 毒9)	i年間反復投与 (資料 毒11)
対照群雌における肝臓対体重比	3.39%	2.68%	2.49%
対照群雌の最終体重	8210g	6585g	7040g
対照群雌の肝臓重量	278g	174g	174g

4000ppm投与群雌における肝臓(胆嚢を含む)の絶対重量が、対照群と比較し統計学的有意に増加した。しかし4000ppmと36000ppm投与群の間に9倍もの投与用量差があるにもかかわらず、肝臓絶対重量と投与量との関係性がみられなかったこと、肝臓対体重比に統計学的有意な差がなかったこと、また病理組織学的及び臨床病理学的検査項目に関連する変化が認められなかったことから、本群での肝臓の絶対重量の増加は、当該群における最終体重の高値の結果と考えられた。

4000ppm投与群雌の腎臓の絶対重量が、対照群と比較し統計学的有意に増加したが、用量との間に関係性が認められず、総体重量(対体重比)に統計学的有意差はなく、病理組織学的及び臨床病理学的変化に関連する変化が認められなかったことから、本群での腎臓の絶対重量の増加は、当該群における最終体重の高値の結果と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

いずれの投与群にも、検体投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

肝臓(胆嚢を含む)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、舌、腎臓、膀胱、肺、気管、咽頭、喉頭、鼻腔、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、リンパ節(下顎、腸間膜)、骨髓(大腿骨、胸骨)、パイエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳(大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋、骨(大腿骨、胸骨)、膝関節、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣(卵管を含む)、子宮(子宮頸部を含む)、乳腺、膈、皮膚、眼球(視神経を含む)、涙腺、肉眼的異常部位

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株式会社にある。

観察された全ての病理組織学的所見を表1に示す。

いずれの投与群にも、検体投与に関連する病理所見は認められなかった。  
みられた所見はいずれも、この系統及び齢に一般的に認められる背景病変である  
ことから、検体投与に関連しないと判断された。

以上のことから、イヌに対する飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験の結果、いずれの投与群においても検体投与による影響がみられなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも最高投与用量である36000ppm（雄1242.2mg/kg/日、雌1460.6mg/kg/日）と判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 全ての病理組織学的所見

性別		雄					雌				
		0	40	400	4000	36000	0	40	400	4000	36000
脳	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	鉍質沈着	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	2	2	1	2	2	3	1	1	2	2
	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝横隔膜結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞空胞化、小葉周辺性空胞化、グリコーゲン	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	空胞化、絨毛	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞浸潤、肺胞	0	1	1	2	1	0	1	2	0	0
	炎症細胞巣	1	0	0	0	2	1	0	1	0	2
	出血	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉芽腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	心外膜増生、中皮	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	炎症細胞巣	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	1	0	0	0	1	0	2	1	1	1
	尿細管細胞肥大	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管変性/再生	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎乳頭鉍質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	尿細管空胞化、髄質	0	0	0	0	0	1	2	1	3	1
	糸球体硬化症	1	2	1	2	2	2	1	1	1	3
	糸球体腎炎	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	円柱	1	0	2	3	2	2	1	0	1	1
尿細管拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
副腎	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質空胞化	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
下垂体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	2	3	1	1	2	1	1	3	2	2

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (申請者による実施) ††: p<0.05 (いずれも統計学的有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 全ての病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
		0	40	400	4000	36000	0	40	400	4000	36000
投与量 (ppm)		0	40	400	4000	36000	0	40	400	4000	36000
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	C細胞過形成、び慢性	3	4	4	2	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮 小体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	1	0	2	1	1	0	2	0	1	1
胃	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ組織過形成、噴門部	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	リンパ組織過形成、胃底部	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ組織過形成、幽門部	0	1	1	0	2	1	1	0	0	2
食道	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣、粘膜下組織	2	3	2	2	0	1	2	2	2	2
直腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	血鉄素沈着	0	2	2	4	3	3	2	2	2	2
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	色素沈着	0	1	2	3	0	2	3	3	3	3
	脾柱増加/線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下顎 リンパ節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	色素食食組織球	3	0	2	1	1	3	0	1	1	4
	線維化	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣、導管	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1
	腺房細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胸腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	1	1	1	2	4	2	3	2	2	1
舌	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣、上皮	3	2	0	1	2	4	1	1	2	3
	炎症細胞巣、筋肉部	0	1	0	0	2	0	0	1	0	0
骨格筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0
皮膚/ 皮下	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	毛嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (申請者による実施)  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.05$  (いずれも統計学的有意差なし)

表 1. 全ての病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
		0	40	400	4000	36000	0	40	400	4000	36000
乳腺	投与量 (ppm)										
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
	生理的過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
唾液腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	3	1	1	0	0	0	1	2	0
	異所性腺	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
気管	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	1	0	0	1	1	0	1	0	2
	軟骨粘液変性 (軟骨壊死) *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	粘膜下腺萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	単細胞壊死、角膜	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜増生、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	網膜蛇行	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	角膜低形成、限局性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
涙腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	炎症細胞巣	1	2	0	0	0	0	1	1	1	0
咽頭	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	導管拡張、腺	0	1	2	1	0	1	2	0	0	1
	扁桃炎	1	0	1	1	2	1	0	0	0	1
	嚢胞、扁平上皮	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
	咽頭炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	鈣質沈着、扁桃	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄 (胸骨)	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	骨髄線維症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血亢進	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
骨髄 (大腿骨)	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	造血亢進	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
鼻腔	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	食食組織球、上皮	0	0	0	0	1	2	0	2	0	3
	軟骨粘液変性 (軟骨壊死) *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症、歯根部	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	4	4	4	4	4					
	部分的形成不全	2	2	1	3	3					
	精細管空胞化	0	0	0	0	1					
	細胞残渣	0	0	0	0	1					
	アポトーシス、生殖細胞	0	0	0	0	1					
	精細管萎縮	0	1	0	0	0					

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (申請者による実施)  $\uparrow \downarrow$ :  $p < 0.05$  (いずれも統計学的有意差なし)

\* [申請者注: 原文では chondromucinous degeneration とあり「軟骨粘液変性」と訳したが、組織像としては軟骨部分の軟骨細胞が失われ、好酸性に染色される線維像がみられることから軟骨壊死を意味している。従ってその所見名 (軟骨壊死) を付け足した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1. 全ての病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	40	400	4000	36000	0	40	400	4000	36000
精巣 上部	検査動物数	4	4	4	4	4					
	炎症細胞巣、間質部分	1	2	0	1	2					
	細胞残渣	0	0	0	0	1					
	精細管空胞化	1	0	0	0	1					
前立腺	検査動物数	4	4	4	4	4					
	萎縮	2	0	1	0	0					
	炎症細胞巣	2	0	0	1	0					
	腺房拡張	0	1	0	0	0					
膀胱	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

Fisher の正確確率検定 (申請者による実施) ↑↓ :  $p < 0.05$  (いずれも統計学的有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒 12)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crlj:CD1(ICR)系マウス、試験開始時約 6 週齢、1 群雌雄各 60 匹

投与期間： 2010 年 11 月 8 日～2012 年 5 月 18 日

投与方法： 検体を飼料に 0、200、800、3500 または 7000ppm の濃度で混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

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。

投与終了時の死亡動物数及び生存率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	800	3500	7000
死亡動物数/ 供試動物数 (生存率)	雄	16/60 (73%)	13/60 (78%)	7/60 ↑(88%)	13/60 (78%)	10/60 (83%)
	雌	18/60 (70%)	11/60 (82%)	15/60 (75%)	15/60 (78%)	10/60 (85%)

対数順位検定を用いた片側傾向検定 ↓↑ : p<0.05

生存率 (%) = 生存動物数 / (供試動物数 - 事故死亡動物数)

いずれの投与群の生存率にも検体投与に関連する影響はなかった。

800ppm 投与群雄の生存率は対照群と比較し統計学的有意に高かったが、偶発的な変化と考えられた。なお、3500ppm 投与群雌の 2 例 (いずれも投与 407 日) 及び 7000ppm 投与群雌の 1 例 (投与 542 日) は、実験手技の過誤により死亡した<sup>1)</sup>。

一般状態の検査において検体投与に関連する影響も認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は投与終了時まで 2 週間に 1 回全ての生

<sup>1)</sup> 申請者注：実験手技の過誤の詳細は報告書に記載されていないが、試験実施機関に以下のとおり確認した。3500ppm 投与群雌 2 例は、投与 407 日にラックが傾きケージが落ちたために死亡した。7000ppm 投与群雌 1 例は、投与 542 日に眼検査の際の保定が原因で死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

存動物の体重を測定した。

体重について、対照群と比較し統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

性別	雄				雌			
	200	800	3500	7000	200	800	3500	7000
投与量(ppm)								
測定日								
7日		↓97	↘96	↘97				
14日			↓96					
21日			↓97					
35日					↑104			
56日				↘95	↑104			
70日					↑104			↑104
77日					↑105			
105日					↑106		↑106	
546日	(103)	(101)	(101)	(100)	(104)	(99)	(105)	(102)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05, ↘↗ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

投与 0~91 日及び投与 0~546 日における体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	200	800	3500	7000	200	800	3500	7000
投与量(ppm)								
測定期間								
0~91日	(105)	(108)	(100)	(99)	(114)	(107)	↑121	(113)
0~546日	(106)	(110)	(108)	(102)	(106)	(95)	(112)	(103)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05, ↘↗ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、体重及び体重増加量に検体投与による影響はみられなかった。

投与期間中の体重及び体重増加量において、対照群に比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、いずれの変化も一過性であり方向に一貫性がなく、用量との間に関係性がなかったことから検体投与に関連しないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は投与終了時まで 2 週間に 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

投与 0～91 日及び投与 0～546 日の摂餌量及び食餌効率を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7000	200	800	3500	7000
測定項目	測定期間								
摂餌量	0～91日	(102)	(102)	(100)	(100)	(100)	(98)	(100)	↑104
	0～546日	(104)	(104)	(102)	(102)	(98)	(98)	(98)	(102)
食餌効率	0～91日	(100)	(105)	(100)	(100)	(113)	(106)	(119)	(106)
	0～546日	(100)	(120)	(120)	(100)	(117)	(100)	(117)	(100)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑: p<0.05、↓↑: p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても、摂餌量及び食餌効率に検体投与による影響はみられなかった。

投与期間中の摂餌量及び食餌効率において、対照群に比較し統計学的有意差を伴う増減が散見されたが、投与期間全体の摂餌量及び食餌効率に対照群との有意な差がなく、検体投与による影響はないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		200	800	3500	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	26.8	109.9	467.8	948.4
	雌	30.0	124.9	529.0	1106.4

詳細な状態の観察；週 1 回全ての動物を対象として、以下の項目の検査を行った。

被毛・皮膚・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、異常呼吸パターン）、歩行異常、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性または常同性行動や異様な行動の有無、その他異常な臨床症状、腫瘍の有無等

検体投与に関連する状態の変化及び腫瘍の増加は認められなかった。

血液学的検査；切迫屠殺動物、投与 12 ヶ月及び 18 ヶ月後の全生存動物を対象として、血液塗抹標本を作製し白血球百分率の測定を行った。投与 12 ヶ月後の生存動物は尾静脈から、投与 18 ヶ月後の生存動物及び切迫屠殺動物<sup>2)</sup>は大静脈から血液を採取

<sup>2)</sup> 申請者注：切迫屠殺動物の採血部位は報告書に明記されていなかったため、申請者が試験実施機関に確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

した。

評価は全切迫屠殺動物及び投与 18 ヶ月後の対照群及び 7000ppm 投与群について実施し、その結果投与 12 ヶ月後及び中間用量群の検査結果の評価は必要がないと判断された。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		200	800	3500	7000	200	800	3500	7000	
測定項目	検査時期									
好中球	18ヶ月	/				/				↓79
リンパ球	18ヶ月									↑113
好酸球	18ヶ月									↑100

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

\* : [申請者注 : 報告書で平均値の丸め方により、対照群及び 7000ppm 投与群とも平均値は 1% と記載されている。申請者が個別別数値から平均値を算出したところ、対照群の平均値は 0.547%、7000ppm 投与群の平均値は 1.02%であった。]

検査を実施した 7000ppm 投与群の血液学的検査項目に検体投与に関連のある異常は認められなかった。

投与終了時における 7000ppm 投与群雌の相対的好中球数の割合が減少し、相対的リンパ球数の割合が増加したが、個別別値の範囲は対照群及び 7000ppm 投与群雌ではほぼ等しく、本変化に関連する病理組織学的所見は認められず、さらに雄では同様な変化はみられなかったことから、これらの変化は偶発的な所見であり検体投与に関連しないと考えられた。

[申請者注 : 7000ppm 投与群雌における相対的好酸球数の増加については、好酸球の増加として挙げられる寄生虫感染やアレルギー反応が本条件下では考えにくいこと、また関連する病理組織学的所見は認められないことから偶発的な所見であり、検体投与に関連しないと考えられた。]

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与終了時に全生存動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

肝臓及び胆嚢、心臓、脾臓、精巣、精巣上体、腎臓、副腎、脳、卵巣及び卵



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

### 管、子宮及び頸部

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	800	3500	7000	200	800	3500	7000
臓器	項目								
肝臓	絶対重量	(93)	(89)	(101)	(108)	(102)	(100)	↑110	↑115
	対体重比	(92)	(89)	(101)	(110)	(100)	(102)	(106)	↑113
	対脳重量比	(92)	(89)	(101)	(109)	(101)	(99)	(108)	(112)

Bartlett/Dunnett/Dunn 順位和検定 ↓↑ : p<0.05, ↓↑ : p<0.01

( ) 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群にも、検体投与に関連する臓器重量の変化はなかった。

7000ppm 投与群雌の肝臓絶対重量及び対体重比、並びに 3500ppm 投与群雌の肝臓絶対重量が対照群と比較し統計学的有意差を伴う高値を示した。しかし、2~3 例を除いて、これら 7000 及び 3500ppm 投与群雌の個体別値は対照群の個体別値の幅の範囲内であった。また、関連する病理組織学的所見がみられず、雄には同様の臓器重量の増加がみられなかったことから、本所見は検体投与に関連しないと考えられた。

肉眼的病理検査； 投与終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時の対照群及び 7000ppm 投与群の全生存動物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。肉眼的異常部位及び腫瘍は全ての用量群の動物を対象として検鏡した。

肝臓/胆嚢、食道、胃（前胃及び腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻（4 部位）、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄（大腿骨及び胸骨）、パイエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳（大脳、小脳、延髄/橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋、大腿/膝関節、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣（卵管を含む）、子宮（頸部を含む）、乳腺、膺、皮膚、眼（網膜及び視神経を含む）、ハーダー腺、涙腺、肉眼的異常部位

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株式会社にある。

観察された主な非腫瘍性病変を表 1-1 (途中死亡・切迫屠殺動物)、表 1-2 (計画屠殺動物) 及び表 1-3 (全動物) に示す。また全ての腫瘍性病変を表 2-1 (途中死亡・切迫屠殺動物)、表 2-2 (計画屠殺動物) 及び表 2-3 (全動物) に示す。

いずれの投与群においても、検体投与の影響はみられなかった。

【非腫瘍性病変】

対照群と比較し 7000ppm 投与群で統計学的有意差が認められた所見を以下に示す。

項目		投与量 (ppm)	雄					
			0	200	800	3500	7000	背景データ値*
全動物	動物数		60	60	60	60	60	—
	腎臓	検査動物数	60	24	17	21	60	—
		鉍質沈着	2	1	2	2	↑7[11.7%]	[0~65.0%]
		乳頭状線維化	0	0	0	0	↑2[3.3%]	[0~5.0%]
	膀胱	検査動物数	60	19	9	17	60	—
		リンパ球浸潤	1	0	0	1	↑4[6.7%]	[0~31.7%]
	膵臓	検査動物数	60	13	9	14	60	—
		血管鉍質沈着	0	0	0	0	↑3[5.0%]	[0~1.7%]
	ハタゲ腺	検査動物数	60	13	7	14	60	—
		過形成	1	0	0	0	↑6[10.0%]	[0~10.8%]
	皮膚	検査動物数	60	19	12	18	60	—
		上皮過形成(首周囲)	1	1	↑3	↑5	↑6[10.0%]	[0~10.1%]
		潰瘍(首周囲)	1	1	↑2	↑6	↑5[8.3%]	[0~11.9%]

項目		投与量 (ppm)	雌					
			0	200	800	3500	7000	背景データ値*
全動物	動物数		60	60	60	60	60	—
	肝臓	検査動物数	60	15	17	20	60	—
		胆管過形成	0	1	0	1	↑4[6.7%]	[0~1.7%]
		肉芽腫性炎症	1	0	0	0	↑5[8.3%]	[0~75.0%]
		単細胞壊死	0	0	1	0	↑3[5.0%]	[0~24.2%]
	心臓	検査動物数	60	11	16	15	60	—
		動脈炎	0	0	0	0	↑3[5.0%]	[1.7~8.6%]
	肺	検査動物数	60	16	20	18	60	—
		血管鉍質沈着	0	0	1	0	↑5[8.3%]	[0~1.7%]
	副腎	検査動物数	60	11	16	15	60	—
		皮質肥大/過形成	0	0	0	0	↑3[5.0%]	[0~61.7%]
	子宮/頸部	検査動物数	60	33	41	44	60	—
		間質過形成	0	0	0	1	↑2[3.3%]	[4.7~89.8%]

表中の値は病変が認められた動物数を示す。[ ]内は発生率を表す。

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

\*: 申請者により当該試験実施機関の蓄積背景対照値を記入した(参照データ: Korean Institute of Toxicology Historical control non-neoplastic data ICR Mouse 2007-2010)。

上表の所見は、以下に述べる理由から検体投与に関連しないと考えられた。

- 7000ppm 投与群雄では、ハーダー腺における過形成、腎臓における鉍質沈着及び乳頭状線維化、膵臓における血管鉍質沈着、膀胱におけるリンパ球浸潤が対照群と比較し統計学的有意に増加した (Cochran-Armitage 傾向検定のみ)。7000ppm 投与群雌では、副腎皮質における肥大及び過形成、心臓における動脈炎、肝臓における胆管過形成、肉芽腫性炎症及び単細胞壊死、肺における血管鉍質沈着、子宮/頸部における間質性過形成が対照群と比較し統計学的有意に増加した (Cochran-Armitage 傾向検定のみ)。これらの所見は発生頻度が低く、Fisher の直接検定では有意差は認められず、この系統のマウスに一般的に認められる加齢性の変化であることから、偶発的な所見であり検体投与に関連しないと考えられた。
- 7000ppm、3500ppm 及び 800ppm 投与群雄では、首周囲の上皮過形成及び潰瘍の発生率が対照群と比較し統計学的有意に増加した (Cochran-Armitage 傾向検定のみ)。しかし、これらの病変は肉眼的剖検所見及び臨床観察所見に関連する徴候がなく、位置にかかわらず表皮過形成及び潰瘍の合計では用量相関性はなかったことから、これらの所見は偶発的な所見であり、検体投与に関連しないと考えられた。

[申請者注：上記のいずれの所見も Fisher の直接検定では対照群との間に有意差は認められなかったものの、当該試験実施機関の蓄積背景対照値と比較した。その結果、蓄積背景対照値よりも本試験における発生率が上回っていた所見は以下のとおりであるが、それぞれ次に述べる理由から検体投与に関連しないと考えられた。

- 膵臓における血管鉍質沈着 (雄)：背景データでは 0~1.7%の発生率に対し、本試験の 7000ppm 群では僅かにその範囲を超えている (5%) が、本試験でみられた膵臓の血管鉍質沈着はいずれもその程度が軽微であり、かつ検体投与に関連する場合に予想される血管系全体への鉍質沈着は認められないことから、加齢マウスで広く認められる範囲の局所的な血管鉍質沈着の発生と考えられた。
- 肝臓における胆管過形成 (雌)：背景データでは 0~1.7%の発生率に対し、本試験の 7000ppm 群では僅かにその範囲を超えている (4/60 例、6.7%) が、本試験で認められた 4 例のうち 3 例は二次的な発生であった (各々転移性組織球性肉腫、血管肉腫、肝細胞壊死に伴う発生)。従って、1 例のみが原発性の胆管過形成であり、その発生率は背景データと同等であった。この 1 例の所見の程度は軽微であり、機能的に影響を与えたとは考えられなかった。
- 肺における血管鉍質沈着 (雌)：背景データでは 0~1.7%の発生率に対し、本試験の 7000ppm 群ではその範囲を超えている (5/60 例、8.3%) が、本試験で認められた 5 例のうち 4 例の程度は軽微、残りの 1 例は軽度であった。血管鉍質沈着については前述のとおり、検体投与に関連する場合に予想される血管系全体への鉍質沈着や、肺においてその他の毒性学的所見が認められ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

なかったことから、加齢マウスで広く認められる範囲の局所的な血管鉍質沈着の発生と考えられた。]

【腫瘍性病変】

項目		投与量 (ppm)					雄					雌					
		0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000	
全動物	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	腫	検査動物数						60	32	38	45	60					
		腔間質ポリープ B						0	0	0	0	1					
	全身性	検査動物数	60	4	2	5	60	60	7	9	9	60					
組織球性肉腫 M		0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2					

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

上表の所見は、以下に述べる理由から検体投与に関連しないと考えられた。

- 7000ppm 投与群雌において、組織球性肉腫の発生率 (2/60 例、3.3%) が対照群と比較し統計学的有意に増加した (Cochran-Armitage 傾向検定のみ)。しかし発生率が低く、Fisher の直接検定では有意差は認められず、かつ当該試験施設の背景蓄積対照 (1.7~3.3%) 及び本系統の背景蓄積対照 (1.67~18.33%) の範囲内であることから、検体投与に関連しないと考えられた。
  - 7000ppm 投与群雌において、腔における間質ポリープの発生率 (2/60 例、3.3%) が対照群と比較し統計学的有意に増加した (Cochran-Armitage 傾向検定のみ有意差あり。Fisher の直接検定では有意差は認められなかった)。これらのポリープは腔の病理切片において認められたが、腔の切片内でその基部は同定されず、生殖器のより頭側に起源があると推測された。雌の生殖器のポリープはマウスにおける加齢性の自然発生病変であり、本系統の蓄積対照範囲 (0.78~3.3%) と同等であることから、検体投与に関連しないと考えられた。
- その他の病理組織学的所見は全て、この系統及び年齢のマウスにおける自然発生的な変化であり、検体投与との関連はなかった。

[申請者注：その他非腫瘍性病変及び腫瘍性病変に統計学的有意差を伴う動物数の増加がみられ、表 1 及び表 2 に記載したが、いずれも用量との関係性がないことから検体投与に関連しないと判断された。]

以上より、マウスに対する飼料混入投与による発がん性試験の結果、いずれの検査項目においても検体投与による毒性がみられなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高投与量である 7000ppm (雄 948.4mg/kg/日、雌 1106.4mg/kg/日) と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1-1 [主な非腫瘍性病変；途中死亡・切迫屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
腎臓	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	水腎症	3	5	0	3	1	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	1	2	2	3	0	1	0	1	0
	乳頭状線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	16	13	7	13	11	18	9	16	14	10
	拡張	1	3	0	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	1	0	0	1	0	4	2	2	1	2
肝臓	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	胆管過形成	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
	小葉中心性壊死	3	0	0	1	0	0	1	0	4	0
	肉芽腫性炎症	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	単細胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	1	0	2
心臓	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	動脈炎	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	血管鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	14	10
	血管鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
副腎	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	皮質肥大/過形成	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1
リンパ節	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	15	10
	リンパ組織過形成	3	1	0	2	0	3	2	0	0	0
皮膚	検査動物数	16	13	7	13	11	18	11	16	14	10
	上皮過形成 (首周囲)	1	0	1	1	2	2	1	0	0	0
	潰瘍 (首周囲)	1	0	0	2	2	2	1	0	0	0
乳腺	検査動物数	6	5	5	8	6	17	9	16	14	10
	過形成	0	0	0	0	0	1	4	3	0	0
精巣 上体	検査動物数	16	13	7	13	11	/				
	無精子症	0	1	2	1	0					
	肉芽腫	0	0	2	1	0					
子宮/ 頸部	検査動物数	/					18	11	16	14	10
	間質過形成						0	0	0	0	1

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1-2 [主な非腫瘍性病変：計画屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
動物数		44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
腎臓	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	水腎症	5	6	3	6	4	0	—	1	0	0
	鉍質沈着	2	0	0	0	4	3	—	0	0	8
	乳頭状線維化	0	0	0	0	2	0	—	0	0	0
膀胱	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	拡張	4	5	0	1	3	0	—	—	—	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	4	13	—	—	—	11
肝臓	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	胆管過形成	3	2	2	2	3	0	0	0	0	3
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症	1	2	0	1	1	0	0	0	0	5
	単細胞壊死	8	1	2	2	8	0	0	0	0	1
心臓	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	動脈炎	1	0	0	—	3	0	—	—	—	3
脾臓	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	血管鉍質沈着	0	—	0	0	3	0	—	—	—	0
肺	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	血管鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
副腎	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	皮質肥大/過形成	6	—	1	—	9	0	—	—	—	2
	リンパ球浸潤	1	—	0	—	1	0	—	—	—	2
ハタゲ腺	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	過形成	1	—	—	0	6	3	0	0	0	1
下顎リンパ節	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	リンパ組織過形成	5	6	10	8	8	1	3	2	1	1
皮膚	検査動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	上皮過形成 (首周囲)	0	1	2	4	4	1	1	0	2	0
	潰瘍 (首周囲)	0	1	2	4	3	1	1	0	2	0
乳腺	検査動物数	22	0	0	0	26	42	3	1	2	50
	過形成	0	—	—	—	0	3	1	0	0	5
精巣上体	検査動物数	44	47	53	47	49					
	無精子症	2	2	2	1	0					
	肉芽腫	0	1	1	0	1					
	精子肉芽腫	0	3	0	0	0					
子宮/頸部	検査動物数						42	22	25	30	50
	間質過形成						0	0	0	1	1

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 1-3 [主な非腫瘍性病変；全動物]

項目		投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
		動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腎臓	検査動物数	60	24	17	21	160	60	11	19	17	60	
	水腎症	8	↑11	3	↑9	5	0	0	1	0	0	
	鉍質沈着	2	1	2	2	↑7	3	1	0	1	8	
	乳頭状線維化	0	0	0	0	↑2	0	0	0	0	0	
	膀胱	検査動物数	60	19	9	17	60	60	9	16	14	60
肝臓	検査動物数	60	27	21	32	60	60	15	17	20	60	
	胆管過形成	3	3	2	2	3	0	1	0	1	↑4	
	小葉中心性壊死	3	0	0	1	0	0	1	0	↑4	0	
	肉芽腫性炎症	1	3	0	1	1	1	0	0	0	↑5	
	単細胞壊死	9	1	2	2	9	0	0	1	0	↑3	
心臓	検査動物数	60	15	9	13	60	60	11	16	15	60	
	動脈炎	2	3	1	0	3	0	0	0	0	↑3	
脾臓	検査動物数	60	13	9	14	60	60	11	16	14	60	
	血管鉍質沈着	0	0	0	0	↑3	0	0	0	0	0	
肺	検査動物数	60	26	22	20	60	60	16	20	18	60	
	血管鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	↑5	
副腎	検査動物数	60	13	8	13	60	60	11	16	15	60	
	皮質肥大/過形成	7	1	1	0	10	0	0	0	0	↑3	
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	1	↑3	0	0	2	
ハダゲ腺	検査動物数	60	13	7	14	60	60	12	19	16	60	
	過形成	1	0	0	0	↑6	3	1	0	0	1	
下顎リンパ節	検査動物数	60	21	18	23	60	60	15	20	18	60	
	リンパ組織過形成	8	7	↑10	↑10	8	4	5	2	1	1	
皮膚	検査動物数	60	19	12	18	60	60	14	17	18	60	
	上皮過形成 (首周囲)	1	1	↑3	↑5	↑6	3	2	0	2	0	
	潰瘍 (首周囲)	1	1	↑2	↑6	↑5	3	2	0	2	0	
乳腺	検査動物数	28	5	5	8	32	59	12	17	16	60	
	過形成	0	0	0	0	0	4	↑5	3	0	5	
精巣 上体	検査動物数	60	17	9	15	60	/					
	無精子症	2	3	↑4	2	0						
	肉芽腫	0	1	↑3	1	1						
	精子肉芽腫	0	↑3	0	0	0						
子宮/ 頸部	検査動物数	/					60	33	41	44	60	
	間質過形成						0	0	0	1	↑2	

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-1 [腫瘍性病変；途中死亡・切迫屠殺動物]

項目			投与量 (ppm)					雄					雌				
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
動物数			16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
腎臓	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
	尿細管癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	尿細管腺腫	B	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0		
膀胱	検査動物数		16	13	7	13	11	18	9	16	14	10					
	悪性間葉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	移行上皮癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
肝臓	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
	血管肉腫	M	3	0	0	0	0	0	1	2	3	1					
	肝細胞癌	M	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0					
	血管腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	肝細胞腺腫、多発性	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	肝細胞腫、単発性	B	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0					
脾臓	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	14	10					
	血管肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
	血管腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
膵臓	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	14	10					
	ラ氏島細胞癌	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
脳	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
	悪性髄膜腫	M	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
肺	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
	細気管支・肺胞腺癌	M	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1					
	細気管支・肺胞腺腫、多発性	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
	細気管支・肺胞腺腫、単発性	B	2	0	0	1	1	0	0	1	1	1					
ハダゲ腺	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	15	10					
	腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0					
胃	検査動物数		16	13	7	13	10	18	11	15	14	10					
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-1 [腫瘍性病変；途中死亡・切迫屠殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)		雄					雌					
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000	
動物数			16	13	7	13	11	18	11	16	15	10	
皮膚	検査動物数		16	13	7	13	11	18	11	16	14	10	
	腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性線維性組織球腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性角化棘細胞腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	検査動物数		6	5	5	8	6	17	9	16	14	10	
	腺表皮癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腺癌	M	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	
途中死亡・切迫屠殺動物	子宮/頸部	検査動物数	/					18	11	16	14	10	
		血管肉腫						M	0	0	0	1	0
		組織球肉腫						M	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫						M	1	0	0	0	0
		線維腫						B	0	0	1	0	0
		血管腫						B	0	0	0	0	0
		平滑筋腫						B	0	0	0	0	0
		子宮内膜間質ホリブ						B	0	0	0	0	0
膈	検査動物数	/					18	11	16	15	10		
	膈間質ホリブ						B	0	0	0	0	1	
耳	検査動物数		4	3	2	2	4	2	3	1	1	1	
	線維性組織球腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
四肢	検査動物数		0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	
	骨肉腫	M	—	0	0	—	1	—	—	0	1	—	
尾	検査動物数		0	1	2	0	0	0	0	1	1	0	
	線維性組織球腫	M	—	1	0	—	—	—	—	0	0	—	
	肥満細胞腫	M	—	0	1	—	—	—	—	0	0	—	
全身性	検査動物数		3	4	2	5	2	5	3	6	4	4	
	悪性リンパ腫	M	3	3	2	5	2	5	3	6	3	2	
	組織球性肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；最終屠殺動物]

項目	投与量 (ppm)		雄					雌					
	0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000			
最終屠殺動物	動物数		44	47	53	47	49	42	49	44	45	50	
	検査動物数		44	46	52	44	49	42	40	40	40	50	
	膀胱	悪性間葉腫	M	0	0	0	1	0	0	—	—	—	0
		移行上皮癌	M	0	0	0	0	0	0	—	—	—	0
		移行上皮乳頭腫	B	1	0	1	0	0	0	—	—	—	0
		検査動物数		44	44	53	47	49	42	44	41	45	50
	肝臓	血管肉腫	M	1	0	0	0	3	1	1	0	1	2
		肝細胞癌	M	2	3	2	5	4	0	0	0	0	1
		血管腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫、多発性	B	3	1	2	3	7	0	0	1	0	0
		肝細胞腫、単発性	B	9	7	10	10	6	0	0	0	1	0
		肝細胞腫、多発性及び単発性	B	12	8	12	13	13	0	0	1	1	0
	脾臓	検査動物数		44	42	55	55	49	42	47	47	47	50
		血管肉腫	M	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
		血管腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数		44	43	45	47	49	42	45	44	43	50
		細気管支・肺胞腺癌	M	3	3	7	3	5	1	0	1	0	3
		細気管支・肺胞腺腫、多発性	B	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞腺腫、単発性	B	4	7	5	3	5	3	5	2	3	2
		細気管支・肺胞腺腫、多発性及び単発性	B	5	8	6	3	6	3	5	2	3	2
	下垂体	検査動物数		44	40	40	41	49	42	41	41	40	49
		腺腫	B	0	—	—	0	0	1	1	1	—	1
	ハタゲ腺	検査動物数		44	40	40	41	49	42	41	43	41	50
		腺腫	B	2	—	—	1	1	0	1	1	1	0
	十二指腸	検査動物数		44	40	40	40	49	42	40	41	40	50
		腺腫	B	0	—	—	—	0	0	—	1	—	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
動物数			44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
空腸	検査動物数		44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	腺癌	M	0	—	1	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫	B	0	—	1	0	0	0	0	0	0	0
直腸	検査動物数		44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	腺腫	B	0	1	—	—	0	0	—	—	—	0
皮膚	検査動物数		44	47	53	47	49	42	49	44	45	50
	腺癌	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫	B	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	検査動物数		22	23	27	26	26	42	49	44	45	50
	腺表皮癌	M	0	—	—	—	0	1	1	0	2	0
	腺癌	M	0	—	—	—	0	1	1	1	0	0
精巣	検査動物数		44	47	53	47	49					
	間細胞腺腫	B	1	0	1	0	0					
精巣 上部	検査動物数		44	47	53	47	49					
	組織球性肉腫	M	0	1	0	0	0					
	組織球腫	B	0	0	0	1	0					
凝固腺	検査動物数		44	47	53	47	49					
	腺癌	M	0	1	0	0	0					
卵巣	検査動物数							42	49	44	45	50
	血管肉腫	M						0	1	0	0	0
	嚢胞状腺腫	B						2	0	0	0	0
	良性顆粒膜細胞腫	B						0	0	0	1	0
	良性黄体腫	B						1	0	0	0	0
	良性卵胞膜腫	B						0	1	0	0	0
子宮/ 頸部	検査動物数							42	49	44	45	50
	血管肉腫	M						0	0	0	1	0
	組織球肉腫	M						0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫	M						0	0	0	0	0
	線維腫	B						0	0	0	0	0
	血管腫	B						0	0	1	0	0
	平滑筋腫	B						0	1	1	1	1
	子宮内膜間質*リーフ*	B						4	2	0	1	1
陰	検査動物数							42	49	44	45	50
	陰間質*リーフ*	B						0	0	0	0	1

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変；最終屠殺動物] (つづき)

項目		投与量 (ppm)	雄					雌					
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000	
		動物数	44	47	53	47	49	42	49	44	45	50	
最終屠殺動物	耳	検査動物数	12	12	21	12	8	3	4	5	2	3	
		線維性組織球腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	3	0	2	1	1	0	1	0	0	1	
		線維性組織球腫	M	0	—	0	0	1	—	0	—	—	0
全身性	肥満細胞腫	M	0	—	0	0	0	—	0	—	—	0	
	検査動物数	0	0	0	0	0	1	4	3	5	5		
	悪性リンパ腫	M	—	—	—	—	—	1	4	3	5	5	
		組織球性肉腫	M	—	—	—	—	0	0	0	0	0	

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；全動物]

項目	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腎臓	検査動物数	60	24	17	21	60	60	11	19	17	60
	尿細管癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管腺腫 B	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
膀胱	検査動物数	60	19	9	17	60	60	9	16	14	60
	悪性間葉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	移行上皮癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫 B	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	60	27	21	32	60	60	15	17	20	60
	血管肉腫 M	4	0	0	0	3	1	2	2	4	3
	肝細胞癌 M	2	5	2	5	4	0	0	0	0	1
	血管腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫、多発性 B	3	1	2	4	7	0	0	1	0	0
	肝細胞腫、単発性 B	9	8	↑12	11	6	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	60	15	12	18	60	60	18	23	21	60
	血管肉腫 M	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1
	血管腫 B	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	60	13	9	14	60	60	11	16	14	60
	ラ氏島細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脳	検査動物数	60	13	7	13	60	60	11	16	15	60
	悪性髄膜腫 M	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	60	26	22	20	60	60	16	20	18	60
	細気管支・肺胞腺癌 M	4	3	↑7	4	6	1	0	1	0	4
	細気管支・肺胞腺腫、多発性 B	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	細気管支・肺胞腺腫、単発性 B	6	7	5	4	6	3	↑5	3	4	3
下垂体	検査動物数	60	13	7	14	60	60	12	17	14	60
	腺腫 B	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
ハガー腺	検査動物数	60	13	7	14	60	60	12	19	16	60
	腺腫 B	2	1	0	1	1	0	1	2	1	0
胃	検査動物数	60	18	10	15	59	60	16	16	18	60
	腺癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
十二指腸	検査動物数	60	9	6	13	57	60	9	16	12	60
	腺腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；全動物] (つづき)

項目	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000
		動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
空腸	検査動物数		59	49	10	13	57	59	9	15	13	60
	腺癌	M	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
直腸	検査動物数		60	13	7	13	60	59	10	16	14	60
	腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		60	19	12	18	60	60	14	17	18	60
	腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫	B	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	検査動物数		28	5	5	8	32	59	12	17	16	60
	腺表皮癌	M	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0
	腺癌	M	0	0	0	0	0	2	2	2	0	1
精巣	検査動物数		60	19	14	18	60					
	間細胞腺腫	B	1	0	1	0	0					
精巣 上部	検査動物数		60	17	9	15	60					
	組織球性肉腫	M	0	1	0	0	0					
	組織球腫	B	0	0	0	1	0					
凝固腺	検査動物数		60	22	24	31	60					
	腺癌	M	0	1	0	0	0					
卵巢	検査動物数							60	45	52	46	60
	血管肉腫	M						0	1	0	0	0
	嚢胞状腺腫	B						2	0	0	0	0
	良性顆粒膜細胞腫	B						0	0	0	1	0
	良性黄体腫	B						1	0	0	0	0
	良性卵胞膜腫	B						0	1	0	0	0
子宮/ 頸部	検査動物数							60	33	41	44	60
	血管肉腫	M						0	0	0	2	0
	組織球肉腫	M						0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫	M						1	0	0	0	0
	線維腫	B						0	0	1	0	0
	血管腫	B						0	0	1	0	0
	平滑筋腫	B						0	1	1	1	1
	子宮内膜間質ホリフ	B						4	2	0	1	1
膣	検査動物数							60	32	38	45	60
	膣間質ホリフ	B						0	0	0	0	1

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変；全動物] (つづき)

項目		投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	200	800	3500	7000	0	200	800	3500	7000		
全動物	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	耳	検査動物数	16	15	23	14	12	5	7	6	3	4	
		線維性組織球腫	B	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	四肢	検査動物数	0	1	1	1	2	0	0	1	1	0	
		骨肉腫	M	—	0	0	0	1	—	—	0	0	—
	尾	検査動物数	3	1	4	1	1	0	1	1	1	1	
		線維性組織球腫	M	0	1	0	0	1	—	0	0	0	0
		肥満細胞腫	M	0	0	1	0	0	—	0	0	0	0
	全身性	検査動物数	60	4	2	5	60	60	7	9	9	60	
		悪性リンパ腫	M	3	3	2	5	2	6	7	9	8	7
		組織球性肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	1	↑2

表中の値は病変が認められた動物数を示す。

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