

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ マウスを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験 (資料 No. B-25)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

試験動物：ICR系マウス (CD<sup>-</sup>-1)，開始時43日齢。

各群の構成を以下に示す。

投与量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
動物数 雄	15	15	15	15	15
動物数 雌	15	15	15	15	15

28日間投与後、各群5匹ずつを途中計画殺に処した。90日間投与後、全生存動物を最終計画殺に供した。

試験期間：90日間 (1995年3月14日 - 6月12日)

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、10、50、100および200 mg/kg/日の用量で、28日あるいは90日間、毎日1日1回強制経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

以下に各群の死亡率を要約する。

用量 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
死亡率 雄	0/15	0/15	3/15	3/15	2/15
死亡率 雌	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15

100 mg/kg/日群の雄2例と200 mg/kg/日群の雌1例の死因は投与ミスであった。その他については、病理検査を含むいずれの検査においても死因を特定できず、用量反応性もみられないため、投与に関連するものとは思われなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

100および200 mg/kg/日群の若干例において、検体の作用と思われる外陰部の汚れが観察された。以下に発生頻度を要約する。

外陰部の汚れの頻度

用 量 (mg/kg/日) 検査週 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
	雄					雌				
1 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
2 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
3 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
4 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
5 週	0/15	0/15	0/15	0/15	0/14	0/15	0/15	0/15	0/15	0/14
6 週	0/10	0/10	0/9	0/8	1/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
7 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
8 週	0/10	0/10	0/7	1/7	2/9	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10
9 週	0/10	0/10	0/7	1/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
10 週	0/10	0/10	0/7	2/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
11 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
12 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
13 週	0/10	0/10	0/7	0/7	0/8	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
14 週	0/5	0/5	0/3	0/3	0/4	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

体重変化；投与期間中週1回，全生存動物の体重を測定した。以下に、体重の変と増体量を要約する。

体重

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	10	50	100	200	10	50	100	200
	雄				雌			
7 日	101	103	104	104	101	100	100	103
1 4 日	100	103	105	104	101	104	105	106 ↑
2 1 日	103	105	106	107	101	103	104	107
2 8 日	102	107	108 ↑	108 ↑	100	100	106	109 ↑
3 5 日	104	107	111 ↑	110 ↑	102	103	105	106
4 2 日	102	105	110	110	101	100	102	107
4 9 日	103	105	112 ↑	111 ↑	102	102	104	105
5 6 日	102	106	110	111 ↑	101	99	103	107
6 3 日	103	105	110	111 ↑	103	102	106	107
7 3 日	100	106	111	110	103	100	105	107
7 7 日	102	107	110	111 ↑	102	99	105	107
8 4 日	100	105	110	110	103	101	106	109
9 0 日	101	105	110	111	102	100	102	106

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

週ごとの増体量

用 量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 検査日 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
	雄					雌				
7 日	-0.6	-0.3	0.2 ↑	0.3 ↑	0.6 ↑	0.3	0.4	0.5	0.3	1.1
14 日	0.1	-0.5	0.1	0.6	0.0	-0.5	-0.5	0.2	0.5 ↑	0.4 ↑
21 日	0.5	1.3 ↑	1.1	0.7	1.3 ↑	0.9	1.0	0.8	0.7	0.9
28 日	0.5	0.2	0.9	1.1	0.9	0.1	-0.2	-0.7 ↓	0.7	0.6
35 日	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	1.1	1.9 ↑	0.5	0.4
42 日	0.7	0.1	0.0	0.4	0.6	0.4	0.3	-0.2	-0.4	0.6
49 日	-0.9	-0.5	-0.7	-0.1	-0.6	0.3	0.4	0.8	0.7	0.0
56 日	1.6	1.1	1.9	1.0	1.7	0.9	0.8	0.1	0.9	1.4
63 日	0.4	0.7	0.1	0.6	0.7	0.1	0.5	0.7	0.8	0.2
73 日	0.6	-0.2	0.9	0.9	0.3	0.1	0.1	-0.2	-0.2	0.0
77 日	0.2	0.8	0.4	0.0	0.4	0.6	0.4	0.1	0.5	0.5
84 日	0.5	0.0	0.0	0.4	0.1	0.2	0.5	0.7	0.4	0.7
90 日	-0.5	-0.2	-0.6	-0.6	-0.1	-0.4	-0.9	-0.7	-1.3	-1.1

単位：g。↑ ↓,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

投与期間中、検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

0日からの増体量

用 量 (mg/kg/日) 検査日\性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
	雄					雌				
7日	-0.6	-0.3	0.2↑	0.3↑	0.6↑	0.3	0.4	0.5	0.3	1.1
14日	-0.5	-0.7	0.3	0.9↑	0.6	-0.2	-0.1	0.7	0.9	1.5↑
21日	-0.1	0.6	1.4↑	1.6↑	1.9↑	0.7	0.9	1.5	1.5	2.4↑
28日	0.4	0.8	2.3↑	2.7↑	2.7↑	0.8	0.7	0.7	2.2↑	2.9↑
35日	0.9	1.7	3.1↑	4.0↑	3.9↑	2.1	1.8	2.8	2.6	3.2
42日	1.6	1.8	3.3	4.9↑	4.4↑	2.5	2.1	2.6	2.2	3.8
49日	0.7	1.3	2.6	4.7↑	3.9↑	2.8	2.5	3.4	2.9	3.8
56日	2.3	2.4	4.4	5.7↑	5.6↑	3.7	3.3	3.5	3.8	5.2
63日	2.7	3.1	4.6	6.3↑	6.2↑	3.8	3.8	4.2	4.6	5.4
73日	3.3	2.9	5.4	7.1↑	6.6↑	3.9	3.9	4.0	4.4	5.4
77日	3.5	3.7	5.9↑	7.1↑	7.0↑	4.4	4.3	4.1	4.9	5.9
84日	4.0	3.7	5.9	7.6↑	6.9↑	4.6	4.8	4.8	5.3	6.6↑
90日	3.5	3.5	5.3	7.0↑	6.8↑	4.2	3.9	4.1	4.0	5.5

単位：g。 ↑, p<0.05; ↑, p<0.01 (Dunnett法)

投与期間中、検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

摂餌量および食餌効率；投与期間中週1回，生存動物全例の摂餌量を測定し，食餌効率を算出した。以下に飼料摂取量と食餌効率を要約する。

飼料摂取量

用 量 (mg/kg/日) 検 査 日 \ 性	10	50	100	200	10	50	100	200
	雄				雌			
7 日	105	111 ↑	115 ↑	112 ↑	101	102	106	98
14 日	101	105	100	106	98	101	103	103
21 日	98	99	105	104	94	97	106	99
28 日	101	105	108	108	102	112 ↑	103	94
35 日	97	97	98	96	99	98	100	101
42 日	99	101	96	99	100	103	107	112
49 日	122	124	122	127	87	86	101	95
56 日	100	96	97	96	97	101	94	100
63 日	91	92	100	95	107	113	112	117
73 日	91	84	92	94	102	90	99	108
77 日	99	91	94	92	109	101	98	94
84 日	97	97	94	94	87	92	89	78
90 日	102	95	97	101	90	97	88	85

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

投与期間中，検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D 技術協議会にある。

食餌効率

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200
	雄					雌				
7 日	-3.5	-1.5	0.8 ↑	1.1 ↑	2.7 ↑	1.3	2.3	2.1	1.6	5.0
14 日	0.3	-3.0	0.1	2.7	-0.2	-2.6	-2.5	0.9	2.3 ↑	1.5
21 日	2.2	6.3 ↑	5.3	2.8	5.5 ↑	4.1	4.8	3.7	3.0	4.0
28 日	1.1	-0.6	4.0	4.6	4.1	0.9	-0.4	-3.0	3.5	3.2
35 日	6.3	6.0	5.4	6.1	4.4	4.9	5.5	9.8 ↑	2.6	3.2
42 日	3.5	0.5	-0.1	2.1	2.7	2.2	1.7	-0.4	-2.0	2.0
49 日	-5.3	-2.3	-3.4	-1.0	-2.4	0.6	2.4	2.2	3.2	0.3
56 日	7.6	5.0	8.7	4.6	7.4	4.2	4.1	2.0	4.3	5.9
63 日	2.2	4.5	0.8	3.0	3.6	0.5	1.1	3.5	4.6	1.1
73 日	4.4	-2.1	6.6	6.2	2.2	0.4	0.4	-2.0	-1.2	0.2
77 日	1.2	4.2	2.4	0.1	2.3	2.8	2.6	1.4	3.1	2.7
84 日	2.6	-0.2	-0.1	2.0	1.3	0.8	2.5	3.4	2.9	4.2
90 日	-3.0	-1.3	-3.6	-3.5	-0.8	-2.6	-5.8	-4.4	-7.9	-6.6

単位：%。 ↑,  $p < 0.05$ ; ↑↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

投与期間中、検体投与群では対照群の値と同等かあるいは高値を示した。  
体重、増体量、飼料摂取量および食餌効率について、雌雄いずれの投与群においても検体による有害作用はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

血液学的検査；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例をCO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>にて軽麻酔下し、眼窩静脈洞から採血した。赤血球数、ヘマトクリット、血色素濃度、白血球ディファレンシャルカウント、総白血球数、血小板数を測定・算出した。90日後の検査ではさらに、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、凝固時間および血球形態を測定・算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液学的検査(90日後)

用 量 (mg/kg/日) 項目 \ 性	10	50	100	200	10	50	100	200
	雄				雌			
MCH	98	99	99	94 ↓	101	101	102	99
MCHC	98 ↓	99	96 ↓	96 ↓	99	98	98	97 ↓

表内の数字は対照群値に対する百分比。↓, p<0.05; ↓, p<0.01 (Dunnett法)

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量あるいは平均赤血球容積などの関連項目に有意な変動がみられなかったため、上記の変動は検体投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量；28日後および90日後に、それぞれ供試動物全例を殺処分し、副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣および精巣の臓器重量を測定して、さらに比体重値および比脳重値を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量

時期	臓器 \ 項目 \ 性	用 量 (mg/kg/日)				用 量 (mg/kg/日)				
		10	50	100	200	10	50	100	200	
28日	腎 臓	絶対重量	100	103	101	100	103	114 ↑	105	114 ↑
		比体重値	100	99	97	100	104	112	107	108
		比脳重値	102	101	96	99	104	111	105	114
	肝 臓	絶対重量	103	110	108	118	100	111	106	120 ↑
		比体重値	103	106	104	117	101	110	108	115
		比脳重値	106	108	104	117	100	108	106	120 ↑
90日	腎 臓	絶対重量	102	101	105	114	104	101	111	120 ↑
		比体重値	102	98	99	105	104	103	109	116
		比脳重値	103	104	103	110	103	100	108	119 ↑
	肝 臓	絶対重量	103	106	126 ↑	149 ↑	111	106	113	130 ↑
		比体重値	103	102	118	136 ↑	110	107	110	125 ↑
		比脳重値	103	109	123 ↑	143 ↑	110	104	110	129 ↑

表内の数字は対照群値に対する百分比。↑,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

28日後の検査における200 mg/kg/日群の雌の肝臓と腎臓重量の増加, 90日後の検査における100および200 mg/kg/日群の雄の肝臓重量の増加, 200 mg/kg/日群の雌の肝臓と腎臓重量の増加はいずれも検体投与によるものであった。

剖検所見 ; 全動物について剖検を行い所見を記録した。  
最終計画殺時に, 腎臓の膨張が以下の頻度で認められた。

群 (mg/kg/日)	0	10	50	100	200
雄	0/10	1/10	0/7	0/7	0/8
雌	0/10	0/10	1/10	3/10	4/10

投与群の雌で肉眼的に膨張してみられた腎臓には組織学的に腎盂拡張が観察され, 検体投与によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

病理組織学的検査；全動物の腎臓，肝臓，肺，胃および腸，全雌動物の膀胱について病理組織学的検索を実施した。さらに，対照群と最高用量群の計画殺動物については以下の組織を検索した。

【28日後】副腎，心臓，脾臓，精巣，膀胱，肉眼的異常部位

【90日後】副腎，大動脈，脳，精巣上体，食道，眼球・視神経，大腿骨・関節，胆嚢，心臓，リンパ節（腸間膜，顎下），乳腺（雌），末梢神経，卵巣，卵管，膵臓，下垂体，前立腺，唾液腺，精嚢，骨格筋，皮膚，脊髓（頸部，胸部，腰部），脾臓，胸骨および骨髄，精巣，胸腺，甲状腺・上皮小体，気管，膀胱，子宮，陰，肉眼的異常部位

検体投与による変化を以下に要約する。

病理組織学的所見

検査日	用 量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200	
		雄					雌					
28日	胃：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	前胃扁平上皮過形成 全て程度	0	0	1	3	5*	0	0	2	4	4	
	前胃角化亢進 全て程度	0	0	1	3	5*	0	0	1	4	4	
	膀胱：[検査例数]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	移行平上皮過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
		重症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4
	移行上皮空胞化 全て程度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
	亜急性炎症	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度		0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	
中等度		0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
合計		0	0	0	0	0	0	0	1	5*	2	
組織球内褐色色素 全て程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	

a, 途中死亡例を含む。

\*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*,  $p \leq 0.01$  ( $\chi^2$ 検定およびFisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

病理組織学的所見(続き)

検査日	用 量 (mg/kg/日) 組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200	
		雄					雌					
90日	胃：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	前胃扁平上皮過形成 全て軽度	0	0	1	5	8**	0	0	2	7**	9**	
	前胃角化亢進 全て軽度	0	0	1	5	8**	0	0	2	7**	10**	
	結腸：[検査例数]	10	10	9	10	8	10	10	10	10	10	
	亜急性炎症	0	0	0	2	4	0	0	0	0	3	
	粘膜過形成	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	
	腎臓：[検査例数]	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10	
	腎盂萎縮	0	0	0	0	1	0	0	1	3	5	
	膀胱：[検査例数]	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10	
	移行扁平上皮過形成	軽微	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	2	7
		重度	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0	9**	8**	7**
	移行上皮変異化	軽微	0	0	0	0	0	0	0	8	7	2
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
		合計	0	0	0	0	0	0	0	8**	8**	6*
	亜急性炎症	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	5	4	4
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
重度		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
合計		0	0	0	0	0	0	0	7**	8**	7**	
組織球内褐色色素	軽微	0	0	0	0	0	0	0	7	8	5	
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	合計	0	0	0	0	0	0	0	8**	8**	5	

a. 途中死亡例を含む。

\*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*,  $p \leq 0.01$  ( $\chi^2$ 検定およびFisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

病理組織学的所見(続き)

検査日	用量 (mg/kg/日)	組織・所見 \ 性	0	10	50	100	200	0	10	50	100	200	
			雄						雌				
90日		肝臓：[検査例数]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		小葉中心性肝細胞腫大	軽微	5	8	8	1	1	7	4	5	2	3
			軽度	0	2	2	9	2	0	3	3	6	3
			中等度	0	0	0	0	7	0	0	0	0	2
			合計	5	10	10	10	10	7	7	8	8	8
		壊死・好中球浸潤・出血	軽微	0	3	1	2	4	0	0	0	0	5
			軽度	0	0	0	3	4	0	0	0	0	2
			合計	0	3	1	5	8**	0	0	0	0	7**
		卵円形細胞過形成	軽微	0	0	0	3	4	0	0	0	1	2
			軽度	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1
			合計	0	0	0	3	8**	0	0	0	1	3
		組織球内褐色色素	軽微	0	0	0	1	3	0	0	0	1	1
			軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			合計	0	0	0	1	4	0	0	0	1	1

a. 途中死亡例を含む。

\*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*,  $p \leq 0.01$  ( $\chi^2$ 検定およびFisherの直接確率計算法)

投与に関連する病理組織学的変化は以下のものであった：前胃の角化亢進と扁平上皮過形成(50, 100および200mg/kg/群の雌雄)；結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成(200 mg/kg/日群の雌雄)；肝細胞腫大(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；好中球の浸潤と出血を伴う肝細胞壊死(100 mg/kg/日群の雄と100および200 mg/kg/日群の雌雄)；卵円形細胞過形成(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；組織球内褐色色素(100および200 mg/kg/日群の雌雄)；両側腎盂拡張(水腎症, 100および200 mg/kg/日群の雌)；ならびに膀胱の移行上皮過形成(50, 100および200 mg/kg/日群の雌)。

以上の結果から、肝臓重量の増加(100mg/kg/日群の雄, 200mg/kg/日群の雌雄)および腎臓重量の増加(200mg/kg/日群の雌), 前胃の扁平上皮過形成と角化亢進(雌雄)ならびに膀胱の移行上皮過形成(雌)が50 mg/kg/日用量のDD-92投与群で認められたため、無毒性量(NOEL)は10 mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 No. C-14)

試験機関:

報告書作成年: 1973年

検体の純度:

試験動物: ウィスター系ラット 体重平均45-49g 1群雌雄各10匹

試験期間: 13週間

投与方法: 検体をプロピレングリコールで希釈し、雄で 0.4-0.5 ml、雌で0.35-0.5 mlを1日1回胃チューブで毎週6日間、13週間にわたって強制経口投与した。投与容量は週に1回体重に合わせて調整した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 実験期間中、一般状態及び生死を観察した。

投与中の事故で最初の4週間に3匹死亡したため、同性、同体重のラットと取りかえた。3 mg/kg 用量群の雌1匹が10週目に死亡したが、検体投与との関連性は明らかではない。

体重変化: 投与開始から毎週1回体重を測定した。

30 mg/kg 用量群の雌で体重値が大きい傾向にあった。

いずれの用量群でも検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率: 各群の摂餌量は最初の4週間と11及び12週目に測定した。

食餌効率は最初の4週間について求めた。

摂餌量は10及び30 mg/kg 用量群の雌雄で、対照に比べわずかに多かった。

食餌効率は30 mg/kg 用量群の雄でやや低かった。

血液学的検査: 12週目に全動物の尾静脈より採血し、ヘモグロビン含量、血球容積量、赤血球数を測定した。

3 mg/kg 用量群の雄でヘモグロビン含量及び血球容積量がわずかに増加したが、いずれの高用量群でも同様の変化は認められず、検体投与による変化と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、1,3-D 技術協議会にある。

血液生化学的検査：上記血液学的検査と同一の時期、動物を対象にSGOT、SGPT及びアルカリフォスファターゼ値を測定した。

10 mg/kg用量群の雌でSGPT及びアルカリフォスファターゼ値が若干低下したが、検体投与による変化とは認められなかった。

尿検査：各群全動物より13週目に外観、pH、グルコース、蛋白、潜血ケトン

を測定し、顕微鏡検査を行った。  
いずれの用量群においても検体投与によると思われる変化は認められなかった。

臓器重量：全動物を14週目に断首により屠殺し、心、腎、肝、脾、脳、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺及び副腎の重量を測定した。また対体重比も算出した。

性 別	雄				雌			
	1	3	10	30	1	3	10	30
投 与 群 (mg/kg/日)								
体 重								
腎対体重比			↑ 108	△ 111				▲ 109
肝対体重比								▲ 119
脳								↓ 92

↑ ↓, △, ▲ : P < 0.05, 0.01, 0.001 (統計検定法は不明)

10及び30 mg/kg用量群の雄及び30 mg/kg用量群の雌で腎の対体重比の有意な増加が認められた。その内10 mg/kg群の腎の対体重比の増加は正常範囲内であったため、検体投与の影響と考えられなかった。又、30 mg/kg用量群の雌で肝の対体重比がわずかに増加した。30 mg/kg用量群の雌における脳の対体重比の減少は体重減少のためである。

その他検体投与によると思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：10週目に死亡した3 mg/kg用量群の雌1匹と投与終了後屠殺した全動物について、剖検を行った。

検体投与によるものと思われるいかなる変化も見出せなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

病理組織学的検査：上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肝及び腎の病理標本を作成し検鏡した。30 mg/kg用量群及び対照群の全動物については、心、脾、脳、精巣、胸腺、甲状腺、副腎、肺、気管、唾液腺、前立腺、精神上体、子宮、膀胱、骨格筋、胸部大動脈、食道、消化管（第6部）、膝、腋窩及び腸間膜リンパ節も病理標本を作成し検鏡した。

主要な非腫瘍病変

検査時期	臓器	性別 投与群 (mg/kg) 所見	雄					雌				
			0	1	3	10	30	0	1	3	10	30
	剖	検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
13 週間 屠殺 及び 10 週目 死亡	腎	尿細管ネクロセ	2/10	1/10	1/10	2/10	3/10	1/10	0/10	1/10	2/10	2/10
		石灰沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	5/10	4/10	3/10	5/10
		腎盂炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10
		のう胞	0/10	2/10	1/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	1/10	0/10
		尿細管拡張	1/10	3/10	2/10	3/10	3/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
	肝	細網内皮系 (RGS細胞)	0/10	1/10	1/10	1/10	3/10	3/10	3/10	3/10	5/10	1/10
	肺	肺炎	10/10				10/10	10/10				10/10
		肉芽腫ないし 組織球症	2/10				2/10	3/10				2/10
	心	筋変性	0/10				0/10	1/10				0/10
	膀胱	蛋白栓	2/10				1/10	0/10				0/10
		石灰沈着	1/10				0/10	0/10				0/10
	前 胃	小肉芽腫	0/10				0/10	1/10				0/10
		角質増殖	0/10				0/10	0/10				1/10

統計検定法は不明、空欄は検査せず

検体投与によると思われる病変は認められなかった。  
腫瘍性病変は全く認められなかった。

以上の結果から、本剤の13週間の強制経口投与による亜急性毒性試験における影響として、雄では30 mg/kg群で食餌効率がわずかに低下し、腎の対体重比が増加した。また、雌では30 mg/kg群で肝の対体重比の増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに10 mg/kgであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑥ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 No. C-15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Fisher 344系ラット 1群雌雄各10匹、開始時6～8週齢

試験期間：13週間（1991年10月30日～1993年1月8日）＋4週間（回復試験）

投与方法：検体をでんぷんとショ糖（80：20）の被覆剤を用いてマイクロカプセル化して、0、5、15、50及び100mg/kg/日の用量で飼料混入し、13週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は前段階（プレミックス）を2週間に1回、試験飼料は毎週調製した。

また、回復試験として、同様にマイクロカプセル化した検体を飼料混入して0および100mg/kg/日の用量で13週間随時摂取させた後、休薬し、4週間、基礎飼料を与える試験を行った（回復群）。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物はみられず、投与関連性の症状はみられなかった。

体重変化：週1回、全動物の体重を測定した。

対照群に比して統計学的に有意差の認められた測定日及び投与期間中の体重増加量（投与前2日～投与後91日）を以下の表に示した。

測定日 (日)	性別及び投与量 (mg/kg/日)						
	雄				雌		
	5	15	50	100	15	50	100
7			↓ 94	↓ 94			
14			↓ 93	↓ 93			
21			↓ 92	↓ 92		↓ 95	↓ 94
28			↓ 91	↓ 91		↓ 94	↓ 92
35			↓ 90	↓ 90		↓ 94	↓ 92
42			↓ 89	↓ 89		↓ 94	↓ 91
49	↓ 96	↓ 95	↓ 89	↓ 87		↓ 94	↓ 92
56	↓ 94	↓ 95	↓ 87	↓ 86		↓ 92	↓ 90
63	↓ 94	↓ 95	↓ 87	↓ 86		↓ 93	↓ 91
70	↓ 94	↓ 94	↓ 85	↓ 85		↓ 92	↓ 89
84	↓ 94	↓ 94	↓ 84	↓ 84	↓ 95	↓ 91	↓ 88
91	↓ 94	↓ 93	↓ 85	↓ 84	↓ 95	↓ 91	↓ 89
体重増加量	↓ 90	↓ 89	↓ 71	↓ 69		↓ 78	↓ 72

↓：P<0.05 Dunnett検定 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

13週間毒性試験では、雄の5、15、50及び100mg/kg/日群、雌の15、50、及び100mg/kg/日群で体重増加抑制がみられた。同試験の体重増加量は、雌雄とも100mg/kg/日群で、対照群と比較して統計学的有意差が、1週目でみられた。

4週間回復試験では、100mg/kg/日の雌雄で、対照群と比較して、統計学的に有意に減少した。が、その程度を13週終了時と比較すると、幾分軽減がみられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

13週間毒性試験では雌雄とも50mg/kg/日群以上で時には15mg/kg/日群でも摂餌量が対照群と比べて抑制されていた。食餌効率は雌雄とも100mg/kg/日群で概して高く、50mg/kg/日群でもしばしば高かった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は、5、15、50及び100mg/kg/日群で雄が各々、4.40、14.3、51.0、109mg/kg、雌でそれぞれ、4.75、13.65、52.5及び105mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与後13週時に全動物について眼窩静脈から採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球百分率、赤血球・白血球異常形態について測定を行った。回復群では、13週時で有意差のみられた項目のみ測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	50				100			
	雄		雌		雄		雌	
	13	13+4	13	13+4	13	13+4	13	13+4
血小板数	↑ 109				↑ 109			
赤血球数						↓ 97		

↑ ↓ : P < 0.05 DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす。

13週時で統計学的有意差のみられた唯一の項目は、雄50mg/kg /日以上の血小板数の増加で、4週間回復試験時は、対照群と同程度であった。また、回復試験後では赤血球数が雄100mg/kg/日群で減少した。これらの変化は関連する病理組織学的所見からもみられなかったことから、毒性学的には重要でないと考えられる。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対照として、その血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、アスパレートアミノトランスフェラーゼ、クレアチンフォスフォキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(-計算項目)、グルコース、総ビリルビン、電解質 (Na, K, Cl, Ca)、コレステロール、中性脂肪を測定した。回復試験では、13週間投与して統計学的有

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

意差のみられた項目について測定を行ったので、実際には、アルカリフォスファターゼ、コレステロール、中性脂肪を雄で、総蛋白、アルブミン、グロブリンを雌で測定した。

下表に对照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	5		15		50		100			
検査時期 (週) 性別・項目	13		13		13		13		13 + 4	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アルカリフォスファターゼ*					↓ 84		↓ 82			
コレステロール							↑ 120		↓ 84	
中性脂肪			↓ 78		↓ 63		↓ 64			
クレアチニン					↓ 86					
総蛋白						↓ 96		↓ 93	↑ 106	↓ 94
アルブミン								↓ 94		
グロブリン						↓ 94		↓ 91		↓ 94

↑ ↓ :  $P < 0.05$  DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、对照群に対する変動率 (%) を表わす。

雄でみられた用量相関性の統計学的有意差は、15mg/kg/日以上の中性脂肪・アルカリフォスファターゼの減少と、100mg/kg/日群のコレステロールの上昇であった。雌では、50mg/kg/日以上総蛋白量・グルコースの減少であった。これらの変化は、病理組織学的所見を欠いており、体重の低下と動物の栄養状態の低下と関連していた。

その他の項目は正常範囲内であった。

尿検査；投与13週時に、全動物について、pH、ビリルビン、糖、蛋白、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、比重、色調、外観、沈渣（投与群ごとに採取したサンプル）を検査した。回復群については、13週時に統計学的有意差のみられた項目はなかったため、尿検査は行わなかった。

眼科学的検査；剖検時に全動物について角膜を蛍光染色して眼検査を行った。

各動物に異常は認められなかった。

臓器重量；投与後13週時及び回復試験終了時、全動物を对照として、解剖ののち、脳、肝、腎、心、副腎、精巣、卵巣の重量を測定し、対体重比も測定した。

以下に对照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

性別		雄					雌				
検査時期(週)		13			13+4	13			13+4		
投与群 (mg/kg/日)		5	15	50	100	100	5	15	50	100	100
体重			↓94	↓84	↓84	↓88			↓93	↓90	↓91
副腎	重量									↓85	
	対体重比										↑112
脳	重量				↓97	↓97					
	対体重比				↑115	↑116	↑113		↑106	↑109	↑111
心	重量				↓89	↓88				↓89	
	対体重比										
腎	重量				↓89	↓89					
	対体重比						↑108				↑109
肝	重量				↓87	↓88				↓92	↓93
	対体重比				↑104	↑105	↑107				
精巣	重量										
	対体重比	↑105	↑108			↑121	↑112				

↑ ↓ : P < 0.05 DunnettまたはWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす。

最終体重は、雄で15mg/kg/日以上、雌で50mg/kg/日以上の群で対照群と比べ、16~6%抑制された。種々の臓器重量で統計学的有意差がみられたが、これらの変化は、病理組織学的所見の裏付けを欠いており、体重抑制及び動物の栄養状態に対する二次的作用と考えられた。

肉眼的病理検査；投与後13週時及び回復試験終了時に全動物の検査を行った。

13週時では雌の50mg/kg/日以上の群で体脂肪の減少がみられた以外に投与関連性変化は認められなかった。回復試験終了時にみられた所見はすべて自然発生性であり、投与関連性ではなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物について、肺、肝、腎、胃及び腸間膜組織（雌のみ）及び肉眼的病変部について、病理標本を作成し、検鏡した。また、以下の組織についても、対照群と100mg/kg/日で検鏡し、その上で標的組織と判明した組織については、全群で検査を行った；

副腎、動脈弓、耳皮脂腺、骨(接合部も含む)、脳、盲腸、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、心、回腸、空腸、涙腺/ハーダー腺、喉頭、乳腺、縦隔膜リンパ節、縦隔膜組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、睪、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

### 13週間亜急性毒性試験

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (mg/kg/日) 所見	0	5	15	50	100	0	5	15	50	100
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎	尿細管変性 (軽微)	10/ 10	9/ 10	10/ 10	6/ 10	7/ 10	3/ 10	2/ 10	3/ 10	0/ 10	4/ 10
肝	細網内皮細胞集簇 (軽微)	9/ 10	10/ 10	9/ 10	9/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	8/ 10	8/ 10	8/ 10
肺	血管石灰沈着 (軽微～軽度)	9/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10
胃	非腺部粘膜角化 亢進 (軽度)	0/ 10	0/ 10	1/ 10	3/ 10	3/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	3/ 10	5/ 10
	腺部粘膜石灰沈着 (軽微)	3/ 10	2/ 10	4/ 10	2/ 10	5/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽微)	0/ 10	0/ 10	4/ 10	9/ 10	6/ 10	1/ 10	0/ 10	3/ 10	10/ 10	6/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽度)	0/ 10	0/ 10	0/ 10	1/ 10	4/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	0/ 10	4/ 10

### 4週間回復試験

臓器	性別	雄		雌	
	投与群 (mg/kg/日) 所見	1	100	0	100
剖検動物数		10	10	10	10
胃	腺部粘膜石灰沈着 (軽微)	7/ 10	5/ 10	1/ 10	1/ 10
	非腺部基底細胞過 形成 (軽微)	0/ 10	8/ 10	0/ 10	6/ 10

投与後13週時では、胃非腺部粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成の発生頻度が、雌雄ともに15mg/kg/日以上群で増加した。休薬4週間の回復試験後では、角化亢進はみられなかった。基底細胞過形成も対照群より発生頻度は増加していたが、程度は軽減していた。その他の所見は用量相関性もみられず、投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、15mg/kg/日群以上の雌雄に体重増加抑制、胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも5mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑦マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No. C-16)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度:

試験動物: B6C3F1系マウス 1群雌雄各10匹、開始時6~8週齢

試験期間: 13週間 (1991年11月20日~1993年1月8日)

投与方法: 検体をでんぷんとショ糖 (80:20)の被覆剤を用いてマイクロカプセル化して、0、15、50、100及び175mg/kg/日の用量で飼料混入し、13週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は前段階 (プレミックス)を2週間に1回、試験飼料は毎週調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。  
死亡動物はみられず、投与関連性の症状はみられなかった。

体重変化; 週1回、全動物の体重を測定した。  
雌雄の15、50、100、及び175mg/kg/日群で最終体重低下がみられた。  
体重は、雌雄とも50mg/kg/日以上で、対照群と比較して統計学的有意差が、初めの2-3週目よりみられた。体重増加量は、雄で全投与群で、雌で50mg/kg/日以上で統計学的に有意に抑制されていた。

摂餌量及び食餌効率; 全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。  
雄では全投与群で、雌では、100mg/kg/日以上で、第1週目に抑制されていて、試験飼料の忌避性が示唆された。  
食餌効率に統計学的有意差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は、15、50、100 及び 175mg/kg/日群で雄が各々、14.4、56.5、101 及び 185.5 mg/kg/日、雌でそれぞれ 14.4、56、114 及び 184mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与終了時に全動物について眼窩静脈より採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、血小板、白血球百分率、赤血球・白血球、血小板形態異常を調べた。

唯一、統計学的有意差がみられたのは、175mg/kg/日における白血球の減少のみであったが、骨髄に病理組織学的変化はみられず、毒性学的に意味のある所見とは考えられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(-計算値)、グルコース、総ビリルビン、電解質(Na、K、P、Cl、Ca)、コレステロール及び中性脂肪を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群 (mg/kg/日)	100		175	
	雄	雌	雄	雌
性別 項目				
グルコース			↓ 85	
中性脂肪		↓ 75		↓ 69
クロール		↑ 104		

↑ ↓: p<0.05 Dunnett または Wilcoxon の検定  
表中の数値は、対照群に対する変動率を表す。

雄の 175mg/kg/日群でグルコースが、及び雌の 100mg/kg/日以上で中性脂肪が、統計学的に有意に減少した。これらの変動に関連のある病理組織学的所見は認められていないため、体重減少と低栄養状態に関連した変動と思われる。雌 100mg/kg/日群でクロールの増加がみられたが、用量相関性がないことから、偶発的と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び剖検前に全動物について検査を行った。各投与群で投与関連性の所見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 1, 3-D 技術協議会にある。

臓器重量；投与終了時、全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、肝、腎、心及び精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		15	50	100	175	15	50	100	175
体重		↓95	↓92	↓89	↓85	↓95	↓92	↓88	↓87
脳	重量								
	対体重比			↑109	↑112		↑106	↑113	↑114
心	重量				↓86	↓90	↓92	↓88	↓84
	対体重比								
腎	重量			↓90	↓81		↓93	↓94	↓86
	対体重比								
肝	重量		↓90	↓84	↓79	↓90	↓88	↓84	↓81
	対体重比								
精巣	重量								
	対体重比		↑110	↑114	↑112				

↑↓ : P<0.05, Dunnett またはWilcoxonの検定  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

最終体重の減少が認められた。種々の臓器重量に統計学的有意差がみられたが、対体重比の増加、及び各重量の減少は体重変化の影響と考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象として検査を行った。

全所見は、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。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、肺、肝、腎、胃、肉眼的病変部組織の病理標本を作成し、鏡検した。また、以下の組織についても、対照群と175mg/kg/日群で鏡検し、その上で標的組織と判明した組織については、全群で検査を行った；

副腎、動脈弓、骨、骨髄、脳、盲腸、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、心、回腸、胆のう、空腸、涙腺/ハーゲン腺、喉頭、乳腺、縦隔膜リンパ節、縦隔膜組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、睪、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

下表に主な病変の発生率を示す。

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg/日)		0	15	50	100	175	0	15	50	100	175
臓器/所見		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎	単核細胞簇 (軽微)	2/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	尿細管空 胞減少	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝	び慢性肝 細胞縮小 (軽微)	1/10	5/10	6/10	6/10	8/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	細網内皮 細胞集合 (軽微)	6/10	5/10	2/10	3/10	5/10	10/10	8/10	7/10	8/10	10/10

雄で肝及び腎で組織学的変化が認められた。同じく雄の各投与群の一部の動物で、び慢性肝細胞縮小がみられた。その原因は、肝細胞質のグリコーゲンの減少であった。

腎では、雄の175mg/kg/日群で尿細管の空胞減少がみられた。

以上は、検体投与の直接的影響ではなく、体重減少にともなう二次的変化と考えられた。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、15mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。しかし、15mg/kg/日群の減少はわずかであった。一方、雄の各投与群の一部の動物と175mg/kg/日群の雄で一部、肝と腎に投与関連性変化がみられた。その他、臓器重量変化もふくめて、これらの変動は体重抑制の二次的作用と考えられた。

したがって、雌雄とも無毒性量は、15mg/kg/日と考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑧イヌを用いた2週間経口投与毒性試験

(資料No. C-39)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬 開始時4ヶ月齢

試験期間、投与方法、投与経路:

以下の表に示したとおり、二段階の試験を実施した。

試験	投与経路	性	動物数	投与量 (mg/kg)	投与期間
第一段階	ゼラチンカプセル	雌	1	20	1日
				30	2日
				40	3~4日
				30	5~6日
				20	7日
	胃内挿管	雌	1	30	1~2日
		雄	1	20	1日
		雄	1	20	1~5日
				60	6~7日
		雌	1	40	1~7日
雌	1	30	1~5日		
第二段階	胃内挿管	雌雄	各2	0、10、 20、40	2週間 (週5日)

カプセル投与では、毎日落花生油を入れたゼラチンカプセルに所定量の検体を注入して調製した。

胃内挿管のための検体溶液は、検体を落花生油と混合して調製し、週当たり5日間、体重データに基づいて投与容量を2mL/kgの一定量とした。

試験項目及び結果:

各投与群当りの動物数が少ないため、統計学的評価を行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡動物はみられず、投与に関連した所見として、嘔吐が認められた。

第一段階の試験において、カプセル投与では雌一例で40mg/kg投与した3日以降、別の雌一例では30mg/kg投与した2日に、さらに雄一例では20mg/kg投与した1日で嘔吐が認められた。

胃内挿管では、30及び40mg/kg投与した雌でそれぞれ3及び2日以降、嘔吐が認められたが、最初の5日間20mg/kg投与した雄では嘔吐に対して耐性を示した。

一方、第二段階の試験においてすべての検体投与群で嘔吐が認められ、その頻度は40mg/kg投与群で最も高かった。

体重変化；第一段階の試験では、試験前及び投与期間中隔日に全動物の体重を測定した。第二段階の試験では、投与期間中に週1回全動物の体重を測定した。

第一段階の試験では、全ての動物で投与期間の終了時まで試験前の体重を上回るか試験前に近い体重を保った。

第二段階の試験では、全ての動物で投与期間の終了時まで試験前と同等又はその近似値であった。

摂餌量；第一段階の試験では、試験前及び投与期間中隔日に全動物の摂餌量を測定した。第二段階の試験では、投与期間中に週1回全動物の摂餌量を測定した。

第一段階、第二段階の試験ともに、検体投与による影響は認められなかった。

尿検査；第二段階の試験の動物のみを対象として、投与終了時に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、色調、比重、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、微小沈渣

検査したいずれの尿分析パラメーターにも、投与に関連した変化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 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量；投与終了時、全生存動物を対象として、解剖ののち、肝臓及び腎臓の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

第一段階の試験では、全ての動物の肝臓及び腎臓重量は、この齢期における許容範囲内であった

第二段階の試験では、検体を投与した動物の肝臓及び腎臓重量に、投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象として検査を行った。

第一段階、第二段階の試験ともに、検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で嘔吐を起こすことなくイヌに投与できる検体の最大用量は胃内挿管経由の20mg/kg/日であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(6) 90 日間反復吸入投与毒性

① ラットにおける亜急性吸入毒性試験

(資料 No. A-10)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各16匹

開始時6週令(体重雄164~191g, 雌132~160g)投与

5週後解剖10匹、回復試験6匹

試験期間 : 5週間暴露+5週間回復(1982年2月16日~1982年4月28日)

試験方法 :

設定予定濃度 (ppm)	性	0	5	20	80	320
平均実測濃度 (ppm)	雄	0	5.1	20.2	78.5	320
	雌	0	5.1	20.1	78.1	318

暴露条件 ; チャンバー 1.7m<sup>3</sup>、換気回復 12回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出するone pass方式で供給した。暴露は1日6時間、週5日、5週間の全身暴露とした。

回復試験 ; 暴露終了後1部の動物についてさらに5週間の回復期間を設けた。

試験項目及び結果

i) 亜急性毒性試験

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡は最高濃度暴露群(320ppm)において暴露期間中雄16匹中4匹、雌16匹中6匹の死亡を認めた。その他の群においては回復期間を含めた全試験期間を通して死亡例は見られなかった。

対照群を除く全暴露群に暴露中のみ、自発運動の低下などが認められ、80ppm および320ppm群では暴露終了直後に筋緊張の低下や流涎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

痕を認めた。さらに320ppm群では尿失禁、感応性亢進やくしゃみなどが認められた。

これらの症状のうち、筋緊張の低下とくしゃみを除いては翌日には回復し、蓄積的な影響は認められなかった。

体重変化； 毎週1回生存動物の体重を測定した。

320ppm群では雌雄ともに5週間の暴露期間中を通しての増加抑制が認められ、80ppm群では雄は暴露期間を通し、雌では一過性の増加抑制を認めた。20ppm群では雄のみ一過性の増加抑制が認められただけであった。

摂餌量； 摂餌量を週1回測定した。

320ppm群では雌雄ともに暴露期間を通して、摂餌量の減少が認められ、80ppm群では、雄で暴露3週目まで、雌で1週目に減少が認められた。20ppm群では雄のみに暴露2週目までに減少が認められた。これらの変化は体重変化との関連が考えられる。

血液学的検査； 5週間の暴露終了後解剖時に腹部後大静脈より採血し、白血球数、赤血球数、血小板、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分率を検査した。

320ppm群の雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量の軽度な減少がみられ、貧血を認めた。同群の雌では赤血球数の増加や白血球数の減少が認められた。80ppm以下の群では、いくつかの項目について変動がみられたが、暴露濃度に伴う変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 5週間の暴露終了後解剖時に腹部後大静脈より採血し、GOP、GPT、LDA、アルカリフォスターゼ、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、カルシウム、総蛋白、アルブミン、A/G比、ナトリウム、カリウム、クロール、総ビリルビンについて検査した。下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

検査項目	濃度 (ppm)	亜急性群		回復群	
		雄	雌	雄	雌
GOT	80	↓ 97			
ALP	320				↑ 177
血糖	320	↓ 78	↓ 82		
総コレステロール	320	↓ 73	↓ 83	↓ 80	
カルシウム	320		↓ 95		
総蛋白	320		↓ 88		
アルブミン	320		↓ 92		
A/G比	20	↑ 114			
	80				↑ 114
	320	↑ 136	↑ 112		↑ 116
ナトリウム	5				
	320	↑ 102	↑ 101		↑ 101
カリウム	320				↓ 93

・空欄：統計学的有意差なし、↑ ↓ = P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01, ↑ ↓ = P < 0.001

・表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

320ppm群では摂餌量の減少、体重増加抑制を伴うと考えられる血糖、総コレステロール量、総蛋白量およびアルブミン量の減少が認められ、A/G比、ナトリウム量の増加やカルシウム量の減少も認められた。

その他、いくつかの項目について変動が認められたが、暴露の影響によるものではなかった。

尿検査 ; 暴露終了の1~4日前に採尿した尿について、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

320ppm群の雌雄でビリルビン、ウロビリノーゲンの増加、雄でブドウ糖の増加、雌で蛋白の増加が認められた。80ppm以下の群には変動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 1, 3-D 技術協議会にある。

臓器重量； 5週暴露終了時、脳、下垂体、甲状腺、心、肺、胸腺、肝、腎、脾、  
副腎、精巣、卵巣について測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

臓器名	濃度 (ppm)	亜急性群						回復群					
		雄			雌			雄			雌		
		実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比	実重量	体重比	脳重量比
脳	80 320	↓97 ↓86	↑140		↓88	↑114		↓92					
下垂体	5 320	↓92 ↓71	↑114	↓91 ↓83	↓72		↓82						
甲状腺	5 320		↑143			↑122					↓77		↓75
胸腺	8 320	↑123 ↓50	↑131	↑128 ↓58	↓46		↓52		↑153				
肺	20 320		↑168	↑117		↓95 ↑131	↑114						
心臓	5 320	↓76	↑125	↓89	↓93 ↓87	↑111	↓93					↑106	
肝臓	320	↓65		↓76	↓83			↓86					
腎臓	20 320	↓79	↑118	↓91		↑126	↑111	↓84					↓89
副腎	80 320	↓90	↑182	↑129		↑142	↑125				↓85		↓86
脾臓	5 320	↓61		↓71	↓68		↓78	↑115 ↓84	↑111	↑114			
精巣	5 320		↑148					↑105					
卵巣	20										↓75	↓79	↓76

・空欄：統計学的有意差なし、↑↓=P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓=P<0.001

・表中の数値は対照群に対する変動率(%)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、1,3-D 技術協議会にある。

暴露の影響と考えられる変化は、320ppm群の雄で脳、下垂体、胸腺、心、肝、腎、脾の臓器重量及び脳重量比の減少、甲状腺、肺、精巢の体重比の増加、雌で脳、下垂体、胸腺、心、肝、脾の臓器重量及び脳重量比の減少、甲状腺、肺、腎、副腎の体重比及び脳重量比の増加が認められた。また80ppm群の雄では、脳重量の減少が認めら

れた。その他の群および項目にも変動は認められたが、暴露が起因するとは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 5週間の暴露終了時、亜急性毒性試験群（1群10匹）の全生存動物及び途中死亡動物を対象として剖検を行った。

320ppm群に胸腺の萎縮、退色、脾の萎縮、退色および精嚢の萎縮が認められた。

病理組織学的検査； 上記、肉眼的病理検査を実施した動物を対象として脳、下垂体、甲状腺、心、肺、胸腺、肝、腎、脾、副腎、精巢、卵巣、膵、消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸）リンパ節（腸間膜、肺門）、大腿骨（含骨盤）、気管、副鼻腔、眼球（含視神経）、胸腔内後大動脈、膀胱、前立腺、精巢上体、精嚢、子宮、皮膚（含乳腺）について検査した。

一次刺激と考えられる副鼻腔における上皮細胞の線毛消失が全検体暴露群に認められ、さらに 320ppm群では膿瘍、粘膜上皮の増殖が認められた。この所見以外には検体吸入による毒性反応を示す特異的な所見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 1,3-D 技術協議会にある。

## ii) 回復試験

5 週間の暴露期間の後、一部の動物（1 群 6 匹）にさらに 5 週間の回復期間を設けて、亜急性毒性試験と同様の諸検査、測定を実施し、回復の状況を調べた。

回復傾向は著明に認められたが、320ppm 群の雄の体重抑制は完全には回復せず、同群雄の脳、肝、腎、脾の臓器重量も完全な回復はみられなかった。血液学的検査では、貧血は回復しており、血液生化学的検査においては、雄の総コレステロールを除いてすべて回復した。

病理組織学的検査において副鼻腔に認められた上皮細胞の線毛の消失は完全には回復しなかったが、症状の軽減を示した。

以上の結果から、一次刺激による反応に起因した変化は全暴露群に認められたが、本剤の吸入に伴う全身的な毒性反応として認められる症状としての最大無作用濃度は 20ppm (実測値

雄 20.2、雌 20.1ppm) であると判断する。

また、一次刺激による反応も含め、暴露終了後は明らかな回復を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

②ラットにおける90日間亜急性吸入毒性試験

(資料No. C-17)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 系ラット (7~9週令) 1群雌雄各10匹

試験期間: 90日間 (1978年11月28日~1979年3月2日)

投与方法: 実際濃度; 11.98 (±4.01) ppm, 32.14 (±8.41) ppm,  
93.02 (±25.93) ppm

設定濃度; 10, 30, 90 ppm及び空気のみを対照群を設定した。

散布前及び1日4回90分間隔で空気を採取し、ガスクロマトグラフィーで分析した。

暴露条件; チャンバー容積 6 m<sup>3</sup>

通気量 1000 l/分

検体(液体)を、気化させて発生させ、1日6時間、週5日で13週間、計65回、動物の全身に暴露した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 各暴露前及び暴露後に毒性症状及び薬理学的作用の観察、及び生死を毎日観察した。

30ppm投与群の雄1例で8及び9週目に右眼周囲の血性痂皮がみられ、10

ppm投与群の雄1例で12及び13週目に左眼に白色斑点が認められた。

他には、いずれの投与群においても症状は認められず、死亡も認められなかった。

体重変化; 暴露開始前及び試験期間中は週1回、すべての生存動物について体重を測定した。

次頁表に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

性別	雄						
	10ppm			30ppm		90ppm	
投与群							
検査時期 (週)	2	3	5	2	3	2	6~13
体重増加	↑ 142	↑ 200	↑ 121	↓ 68	↑ 160	↓ 71	↓ 77~87

性別	雌				
	10ppm		30ppm		90ppm
投与群					
検査時期	1	9	1	9	6~13
体重増加	↓ 67	↑ 113	↓ 47	↑ 113	↓ 39~76

↑ ↓ :  $p < 0.05$  共分散分析

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表す。

10及び30 ppm投与群では雌雄ともに対照群と比し、散発的に体重増加量の増減がみられ、変化として一定しなかったが、90 ppm投与群においては、雌雄ともに対照群に比し、持続して低下傾向ないし、有意な減少が試験期間を通して認められた。

肉眼的病理検査；試験終了後、48時間以内にすべての生存動物を対照として全組織について肉眼的に観察した。

各投与群の雄において、腎の変色（緑、褐色、白色）が対照群に比し、明らかに多く認められた。他には、いずれの投与群の雌雄においても異常は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、肺、心、鼻介、腎、脳、肝及び生殖腺について、病理標本作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

主要な非腫瘍病変を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm) / 所見	0	10	30	90	0	10	30	90
		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
3 カ 月	肺	肺炎	4/10	4/10	5/10	4/10	5/10	2/10	6/10	6/10
		気管支リンパ過形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10	1/10
		色素マクロファージ集簇	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	肝	小肉芽腫	10/10	8/10	8/10	9/10	10/10	9/10	7/10	10/10
		石灰沈着	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		うっ血	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	2/10
		壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	腎	血管周囲リンパ病巣	4/10	6/10	7/10	4/10	0/10	1/10	3/10	3/10
		尿管拡張	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		うっ血	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
		石灰沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	1/10
	卵巣	卵巣周囲のう胞	—	—	—	—	4/10	5/10	4/10	1/10
		化膿性卵管炎	—	—	—	—	0/10	1/10	0/10	0/10
	子宮	水腫	—	—	—	—	0/10	1/10	0/10	0/10
	鼻腔	粘膜の化膿性滲出液	4/10	0/10	1/10	3/10	0/10	2/10	1/10	0/10
		上皮細胞萎縮	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	9/10	10/10
		核異常	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	8/10	10/10
		単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	4/10

全群において、肝の小肉芽腫が、腎に軽度な巣状間質性腎炎が血管周囲リンパ病巣を伴って認められた。肺の血管周囲や気管支周囲のリンパ過形成と巣状肺炎から成る慢性肺炎が認められた。これらの所見は散発的で、また用量相関性もみられず、対照群にもみられることから、自然発生病巣と考えられ、検体投与起因とは考えられなかった。

鼻腔では、表面粘膜上に膿状の滲出液を伴った巣状非化膿性鼻炎が多数の動物に認められた。また、90 ppm投与群の雌雄、30 ppm投与群の雌において、上皮細胞萎縮、核異常などの組織学的変化が認められた。

以上の結果から、本剤の吸入暴露による90日間亜急性毒性試験における影響として、90ppm投与群において体重増加抑制ないし減少が、また雌で30及び90ppm投与群において、雄では90ppm投与群で鼻腔の組織形態学的変化が認められたことから、最大無作用量は雄で30ppm、雌で10ppm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、1,3-D 技術協議会にある。

③マウスにおける90日間亜急性吸入毒性試験

(資料No. C-17)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: CD-1系マウス (7~9週令) 1群雌雄各10匹

試験期間: 90日間 (1978年11月28日~1979年3月2日)

投与方法: 実際濃度; 11.98 (±4.01) ppm, 32.14 (±8.41) ppm,  
93.02 (±25.93) ppm

設定濃度; 10, 30, 90 ppm及び空気のみを対照群を設定した。散布前及び1日4回90分間隔で空気を採取し、ガスクロマトグラフィーで分析した。

暴露条件; チャンバー容積 6 m<sup>3</sup>  
通気量 1000 l/分

検体(液体)を、気化させて発生させ、1日6時間、週5日で13週間、計65回、動物の全身に暴露した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 各暴露前及び暴露後に毒性症状及び薬理学的作用の観察、及び生死を毎日観察した。

雄で頻りに闘争に起因すると思われる裂傷及び尾の創傷が90 ppm投与群で暴露中に湿毛が稀にみられたが、他に異常な症状は認められなかった。10 ppm投与群の雄1例は7週目に瀕死状態(闘争による)のため屠殺、他の1例は11週目にケージにはさまれ事故死した。他には死亡は認められなかった。

体重変化; 暴露開始及び試験期間中は週1回、すべての生存動物について体重を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

性別	雄		雌
	30ppm	90ppm	90ppm
検査時期	3週	8週	1~13週
体重増加	↑422	↓55	↓-9~55

↑↓: p<0.05 共分散分析

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

90 ppm投与群では、雄では8週目に、雌では1~13週目まで対照群に比し有意な低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

肉眼的病理検査；試験終了後、48時間以内にすべての生存動物を対象として、全組織について肉眼的に観察した。

いずれの投与群においても、被験物質に起因すると思われる特記すべき肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象に、肺、心、鼻介、腎、脳、肝及び生殖腺について、病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		投与量 (ppm) / 所見		0	10	30	90	0	10	30	90
3 カ 月	剖 検 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肺 肺胞 / 細気管支腺腫	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	

主要な非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		投与量 (ppm) / 所見		0	10	30	90	0	10	30	90
3 カ 月	剖 検 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肺	肺炎異物	2/10	2/10	3/10	2/10	4/10	1/10	3/10	2/10	
3 カ 月	肺	気管支リンパ過形成	0/10	2/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	
		うっ血	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
3 カ 月	肝	小肉芽腫	5/10	5/10	6/10	3/10	9/10	9/10	6/10	5/10	
		骨髓外造血	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
3 カ 月	肝	肝臓壊死巣	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
		うっ血	0/10	0/10	0/10	2/10	1/10	0/10	0/10	0/10	
3 カ 月	肝	色素マクロファージ集簇	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
		腎	血管周囲リンパ病巣	9/10	8/10	8/10	7/10	6/10	8/10	6/10	3/10
3 カ 月	腎	尿管細管拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10	
		癒痕性梗塞	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	
3 カ 月	腎	うっ血	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
		精巢	血管周囲リンパ病巣	0/10	1/10	0/10	1/10	-	-	-	-
3 カ 月	精巢	精巢上体の精子肉芽腫	1/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-	
		一側性精子形成不全	0/10	0/10	1/10	0/10	-	-	-	-	
3 カ 月	卵巣	卵巣周囲のう胞	-	-	-	-	0/10	1/10	1/10	0/10	
		うっ血	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10	
3 カ 月	子宮	膿瘍	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10	
		鼻腔	上皮細胞萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10
3 カ 月	鼻腔	単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

腎では、各群において血管周囲リンパ病巣がみられた。肝では各群に小肉芽腫が認められた。また、30 ppm投与群の雄1例に、巣状の色素沈着マクロファージの蓄積がみられた。

生殖腺においては、10 ppm投与群の精巣上体で血管周囲のリンパ様病巣が、子宮で膿瘍が各1例認められた。肺では各群において血管周囲及び気管支周囲のリンパ過形成、また巣状肺炎がみられた。10 ppm投与群の雌1例で肺胞細気管支腺腫がみられた。これらの所見は散発的であり、対照群にも観察されるか、または、発生頻度が少なく、自然発生性の病変であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

鼻腔の病理検査を詳細に行ったが、雌の90 ppm群で上皮細胞萎縮及び単細胞壊死がみられた。

以上の結果から、本剤の吸入暴露による90日間亜急性毒性試験における影響として、90ppm投与群雌雄において体重増加抑制または減少が認められ、90ppm群の雌で鼻腔の組織学的変化がみられたことから、最大無作用量は雌雄とも30ppm 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、I, 3-D 技術協議会にある。

(7) 反復経口投与神経毒性

反復経口神経毒性試験の提出除外理由書

(資料No. C-34)

ダウ・ケミカル日本株式会社 (2004年)

1. ラットの亜急性毒性試験及び慢性毒性試験からの考察

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

(1) 詳細な状態の観察項目

① 外観

致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 体位

致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③ 姿勢

致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④ 自律神経系機能

致死量以下の用量で「自律神経機能 (呼吸、下痢、流涎等)」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤ 歩行の異常

致死量以下の用量で「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑦ 神経系及び異常行動

致死量以下の用量で「神経系及び異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

(2) 病理組織学的検査項目

① 脳

致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 坐骨神経

致死量以下の用量で「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③ 骨格筋

致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④ 脊髄

致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 眼科学的検査

致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. その他の試験 (90 日より長期の試験) からの考察

2 年間反復経口投与毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 慢性毒性・発がん性試験 (ラット; 1995 年)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(2) 発がん性試験 (マウス; 1995 年)

レポートの要約及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬 1,3-ジクロロプロペンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。以上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

(資料 No. B-27)

① ラットを用いた強制経口投与による慢性毒性・発がん性試験

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP対応]

検体純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット，1群雌雄各75匹，開始時約6週齢  
開始時体重 雄：185～237 g 雌：133～168 g

試験期間：雄；1995年6月22日～1997年5月15日(23カ月)  
雌；1995年6月22日～1997年6月23日(24カ月)

投与方法：検体をコーン油に溶解して，0，2，10及び25 mg/kg/日の用量で，雄に約23カ月間，雌に約24カ月間，毎日1回強制経口投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回観察し，少なくとも毎週1回触診を含む詳細な臨床観察を行った。  
検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。  
試験終了時の死亡率を表1に示す。

表1. 死亡率

用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25
死亡率 (%)	雄	66	↑ 83	68	78
	雌	76	72	69	62

↑,  $p \leq 0.05$  (生命表解析)

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前2回，投与開始から16週時までは週1回，その後は月1回全ての生存動物の体重を測定した。

統計学的有意差の認められた体重変化と体重増加量を表2～4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1,3-D技術協議会にある。

表2. 体重

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
5週間	100	100	98	100	100	↑ 103
12週間	99	99	↓ 96	100	100	102
13週間	100	98	↓ 95	100	100	101
14週間	100	98	↓ 96	100	100	101
15週間	100	98	↓ 95	101	100	101
16週間	100	98	↓ 95	101	100	100
20週間	101	98	↓ 95	101	100	100
24週間	101	99	↓ 95	102	100	101
28週間	101	99	↓ 96	102	100	99
32週間	101	99	↓ 95	102	100	100
36週間	101	99	↓ 95	103	100	101
40週間	101	98	↓ 94	103	102	102
44週間	100	98	↓ 93	101	100	100
48週間	100	98	↓ 92	101	99	101
52週間	100	100	↓ 93	100	99	100
56週間	99	100	↓ 93	102	100	100
60週間	99	100	↓ 92	104	100	102
64週間	98	100	↓ 91	103	100	101
68週間	99	99	↓ 92	103	99	101
72週間	96	99	↓ 92	104	100	101

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。

↑ ↓,  $p < 0.05$ ; ↓,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表3. 週ごとの体重増加量

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	0	2	10	25	0	2	10	25
	雄				雌			
1週間	66.9	67.1	66.7	65.5	29.0	29.5	28.3	↑ 31.6
3週間	42.0	43.1	41.9	41.0	22.5	21.0	↓ 18.4	21.1
5週間	32.2	32.1	31.2	↓ 29.4	11.7	14.3	↑ 15.0	↑ 16.7
6週間	31.1	30.4	29.9	↓ 26.4	11.2	11.5	10.9	10.3
10週間	16.2	16.1	↓ 13.0	↓ 13.3	4.4	6.1	6.1	5.8
13週間	16.3	14.3	↓ 10.0	↓ 6.8	6.1	5.4	6.2	5.1
14週間	11.5	13.5	↑ 16.1	↑ 16.1	2.8	2.3	4.4	3.4
15週間	14.8	14.0	13.9	11.3	6.4	↑ 8.9	6.3	5.2
16週間	9.5	10.2	↓ 8.6	↓ 9.0	6.1	5.4	↓ 3.5	↓ 3.7
32週間	23.1	27.4	23.0	↓ 16.9	14.1	14.0	13.1	17.2
44週間	19.3	↓ 8.5	17.9	↓ 11.2	18.6	12.3	14.0	13.6
52週間	12.6	18.8	↑ 21.8	16.2	18.2	16.4	16.0	15.2
72週間	7.6	↓ -9.6	-3.7	2.0	4.6	7.7	8.8	8.9

単位：g。↑↓, p<0.05; ↑↓, p<0.01 (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 4. 0 週からの体重変化

用 量 (mg/kg/日) 検 査 日 \ 性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
1 週 間	100	100	98	102	98	↑ 109
2 週 間	100	101	99	102	102	↑ 108
5 週 間	100	100	97	101	101	↑ 107
9 週 間	100	99	↓ 95	100	100	104
10 週 間	100	98	↓ 94	101	101	105
11 週 間	100	98	↓ 94	101	100	104
12 週 間	101	98	↓ 94	101	100	103
13 週 間	100	96	↓ 92	100	100	103
14 週 間	101	97	↓ 93	100	101	103
15 週 間	100	97	↓ 93	102	101	102
16 週 間	100	97	↓ 93	101	99	101
20 週 間	101	97	↓ 93	102	101	101
24 週 間	101	98	↓ 93	103	100	101
28 週 間	101	99	↓ 94	104	100	99
32 週 間	101	99	↓ 93	104	100	100
36 週 間	101	99	↓ 92	105	101	101
40 週 間	102	98	↓ 92	105	103	104
44 週 間	100	97	↓ 90	101	100	101
48 週 間	100	97	↓ 90	101	99	101
52 週 間	101	99	↓ 91	101	99	100
56 週 間	99	101	↓ 90	8.6	8.4	9.3

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。  
 ↑ ↓, p<0.05; ↓, p<0.01 (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 4. 0 週からの体重変化(続き)

用量 (mg/kg/日) 検査日\性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
60 週間	99	100	↓ 89	105	100	102
64 週間	98	100	↓ 89	104	101	102
68 週間	99	99	↓ 89	104	98	101
72 週間	95	98	↓ 89	105	99	102

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。

↓,  $p < 0.05$ ; ↓↓,  $p < 0.01$  (Dunnett 法)

平均体重値は、25mg/kg/日投与群の雄において投与 12~72 週の間、対照群に比べ統計学的に有意な低値で推移した。累積体重増加量は、25mg/kg/日投与群の雄において投与 9~72 週の間、対照群に比べ統計学的に有意な低値で推移した。これらの変化は検体投与によるものと判断された。

摂餌量及び食餌効率;試験開始前及び投与開始から 16 週時までは週 1 回、その後は月 1 回の頻度で全動物の摂餌量を測定した。試験開始前及び投与開始後から 16 週時までは週 1 回、食餌効率を算出した。  
統計学的有意差の認められた摂餌量と食餌効率を表 5 及び 6 に示す。

眼科学的検査;投与開始前、12 ヶ月及び最終屠殺時に、間接検眼鏡を用いて全例について実施した。  
いずれの動物にも検体投与と関連する眼科学的変化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1,3-D技術協議会にある。

表5. 摂餌量

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
1週間	↑103	↑103	↑106	101	103	↑106
2週間	↑104	↑107	↑111	101	↑105	↑111
3週間	↑105	↑109	↑112	104	↑109	↑111
4週間	103	↑108	↑114	103	↑105	↑111
5週間	↑104	↑107	↑113	102	↑107	↑111
6週間	↑102	↑105	↑111	102	103	↑109
7週間	↑104	↑106	↑111	101	↑105	↑109
8週間	↑104	↑108	↑114	103	↑108	↑113
9週間	↑104	↑106	↑113	101	↑106	↑107
10週間	↑103	↑108	↑114	↑106	↑110	↑113
11週間	103	↑107	↑113	99	↑102	↑109
12週間	103	↑106	↑116	102	↑107	↑113
13週間	↑106	↑108	↑117	103	↑107	↑108
14週間	↑107	↑114	↑121	104	↑110	↑110
16週間	101	↑110	↑117	↑105	↑109	↑109
16週間	↑105	↑111	↑118	↑107	↑111	↑112
20週間	102	↑108	↑115	103	↑107	↑110
24週間	101	↑111	↑117	103	104	↑111
28週間	103	↑109	↑120	103	↑107	↑112
32週間	↑107	↑111	↑121	100	104	↑111
36週間	↑106	↑112	↑121	105	↑110	↑116

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。

↑,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 5. 摂餌量(続き)

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
40週 間	↑ 106	↑ 106	↑ 120	100	107	↑ 112
44週 間	102	↑ 109	↑ 123	98	106	↑ 108
48週 間	↑ 108	↑ 119	↑ 132	104	↑ 108	↑ 116
52週 間	↑ 109	↑ 115	↑ 127	106	↑ 107	↑ 116
56週 間	105	↑ 112	↑ 121	100	↑ 110	↑ 114
60週 間	105	↑ 111	↑ 123	101	109	↑ 115
64週 間	↑ 111	↑ 111	↑ 120	101	↑ 110	↑ 118
68週 間	109	107	↑ 126	95	108	↑ 116
72週 間	108	105	↑ 123	94	110	↑ 113
76週 間	108	106	↑ 126	95	101	108
80週 間	↑ 118	111	↑ 126	101	99	110
84週 間	↑ 119	108	↑ 120	102	103	103

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。

↑,  $p < 0.05$ ; ↑,  $p < 0.01$  (Dunnett法)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表6. 食餌効率

用 量 (mg/kg/日) 検査日\性	0	2	10	25	0	2	10	25
	雄				雌			
1週間	45.8	45.1	44.7	↓42.3	28.4	29.1	27.8	29.2
2週間	34.2	↓32.6	↓32.6	↓31.2	20.8	21.2	21.1	20.6
3週間	28.7	28.1	↓26.4	↓25.3	21.9	20.1	↓16.4	↓18.4
4週間	26.1	24.6	↓23.7	↓21.8	15.5	15.1	16.4	14.4
5週間	22.3	21.3	↓19.5	↓18.1	11.4	13.4	13.0	14.4
6週間	21.8	20.4	↓20.1	↓16.9	10.4	10.9	9.9	8.6
7週間	16.9	15.1	↓0.3	↓12.5	8.9	8.1	6.7	7.0
9週間	14.4	14.5	13.1	↓11.8	6.8	-110.3	6.3	4.9
10週間	11.8	11.0	↓8.9	↓8.8	4.1	6.0	5.2	5.1
11週間	11.9	12.7	11.4	↓10.8	7.2	6.7	4.3	5.2
12週間	11.8	12.6	8.8	↓9.3	5.7	5.3	5.4	4.9
13週間	12.0	↓9.7	↓6.8	↓4.5	6.3	5.1	5.9	4.9
14週間	8.8	9.7	↑11.3	↑10.7	2.6	1.9	3.7	2.9
15週間	11.1	10.2	9.6	↓7.5	6.7	8.3	6.1	5.0
16週間	6.7	7.5	↑6.1	↑6.3	6.0	4.9	↓3.3	↓3.4

単位：%。 ↑↓,  $p < 0.05$ ; ↑↓,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

摂餌量は、2、10及び25 mg/kg/日投与群の雄、並びに10及び25 mg/kg/日投与群の雌において、投与72週までの間、概ね対照群に比べ統計学的に有意な高値で推移した。

食餌効率は、10及び25 mg/kg/日投与群の雄において、投与16週までの間、概ね対照群に比べ統計学的に有意な低値を示した。これは検体投与に関連した変化と考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

血液学的検査；6カ月，12カ月，18カ月投与終了後および試験終了時に，各用量群雌雄10匹ずつの動物を対象として血液学的検査を実施した。採血は，動物を一晩絶食後にCO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>の軽麻酔下にて眼窩静脈洞より行った。検査は以下の項目について実施した。

血色素濃度，ヘマトクリット，赤血球数，血小板数，総白血球数，  
ディファレンシャルカウント，赤血球形態

表7に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表7. 血液学的検査

検査項目	測定	雄			雌		
		2	10	25	2	10	25
血色素濃度	18カ月	95	94	↓ 85	98	100	102
	試験終了	96	97	92	↑ 110	100	97
好中球絶対数	12カ月	106	109	74	103	128	↑ 149

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。

↑ ↓, p<0.05 (Dunnett法)

上記の変動は，用量相関性のない偶発的な変動と判断した。検体投与に関連した変動はみられなかった。

血液生化学的検査；6カ月，12カ月，18カ月投与終了後および試験終了時に，各用量群雌雄10匹ずつの動物を一晩絶食させた後，CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>の軽麻酔下にて眼窩静脈洞より採血した。得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

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，アルカリホスファターゼ，尿酸窒素，絶食時血糖，クレアチンキナーゼ，コレステロール，総蛋白，アルブミン，クレアチニン，総ビリルビン，ナトリウム，カリウム，塩素，カルシウム(Ca)，無機リン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ

表8に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表 8. 血液生化学的検査

検査項目	測定	雄			雌		
		2	10	25	2	10	25
Ca	18カ月	102	100	98	↓96	↓95	98

表中の数字は対照群に対する変動率(%)。  
↓,  $p < 0.05$ ; ↓↓,  $p < 0.01$  (Dunnett法)

上記の変動は、用量相関性のない偶発的な変動と判断した。検体投与に関連した変動はみられなかった。

尿検査；6カ月、12カ月、18カ月投与終了後および試験終了時に、各用量群雌雄10匹ずつの動物について、新鮮尿を用い以下の項目を検査した。

外観、色、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、総ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿量(16時間)、顕微鏡観察

全投与群において、検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与後12カ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比を算出した。

副腎(両側)、脳、腎臓(両側)、肝臓、精巣(両側)、卵巣(両側)

検体投与群のいずれの臓器重量においても、対照群との間に有意差はなかった。

肉眼病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全動物について剖検を行った。

表9に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 9. 肉眼病理検査所見

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	1	0	1	0	13	6	10	6
	耳	退色・赤色	0	0	1	0	12	↓ 2	8	4
	臓器	所見/検査例数	15	22	16	19	17	18	20	14
	皮膚	被毛粗鬆化	5	5	2	1	14	10	10	↓ 3
		脱毛	4	2	2	5	1	3	3	↑ 6
最終計面殺	臓器	所見/検査例数	5	3	8	6	5	5	9	17
	肝臓	退色	0	1	3	1	0	2	3	↑ 9

↑ ↓,  $p \leq 0.05$ ; ↑ ↓,  $p \leq 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)

対照群と投与群の間で統計学的有意差の認められた所見は、いずれも本系統の同週齢ラットでよくみられるものであり、偶発的所見と判断された。

病理組織学的検査；全動物の腎臓、肝臓、肺、大腸(盲腸、結腸、直腸)、小腸(十二指腸、回腸、空腸)、胃及び肉眼的異常部位について病理組織学的検索を実施した。さらに、対照群と最高用量群の計画殺動物、並びに死亡及び切迫屠殺した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、鏡検した。

副腎(両側)、大動脈(胸部)、脳(延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、精巢上体(両側)、食道、眼球(両側)及び視神経、心臓、腸；盲腸、結腸、十二指腸、空腸、回腸、直腸、腎臓(両側)、肝臓(2カ所)、肺(主幹気管支を含む)、リンパ節(腸間膜及び頸下)、乳腺(雌)、骨格筋、神経(末梢)、卵巣(両側)、卵管、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊(両側)、皮膚(腹部)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨及び骨髄、胃、精巢(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、気管、膀胱、子宮(体部及び頸部)、陰、肉眼的異常部位、腫瘤

〔非腫瘍性病変〕

統計学的有意差の認められた所見を表10に示す。

試験12カ月中計面殺時、10及び25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌雄において、前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進の発生頻度が、対照群に比し用量

関連性に増加した。これらの所見は、挿管法による投与において通常認められるものであり、検体投与によるものと思われた。

全投与群の雄において、肺の異物が認められた。肺において有害な病理学的所見を伴っていなかったことから、この所見を検体投与によるものとは考えなかった。

25 mg/kg/日投与群の雄において、慢性腎症の発生頻度が対照群に比べ統計学的に有意に増加したが、この病変は本系統の同週齢ラットで通常みられるものであるため、検体投与に関連したものとは考えなかった。

25 mg/kg/日投与群の雌において、胸腺退縮の発生頻度が対照群に比べ統計学的に有意に増加したが、本所見は老齢ないし衰弱動物において通常みられるものであり、偶発的所見と考えた。

その他の統計学的有意差のみられた所見はいずれも用量相関性を欠くか、偶発的所見であり、毒性学的意義はないと考えた。

#### 〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表11に示す。

なお、これらの腫瘍性病変の表については発がん性試験の成績から作成した。

いずれの投与群においても、腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同等であった。これらの偶発的な腫瘍性病変は、本系統の同週齢ラットでよくみられるものであり、毒性学的意義はないと考えた。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月間強制経口投与による慢性毒性／発がん性併合試験における影響として、10mg/kg/日群の雄で食餌効率の低下及び25mg/kg/日群の雄で食餌効率と平均体重の低下が、また12カ月時に屠殺した10 mg/kg/日投与群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成と角化亢進が認められたので、無毒性量は2 mg/kg/日であると判断される。

また、発がん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1,3-D技術協議会にある。

表10. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
途中計画殺	臓器	所見/検査例数	9	10	9	9	7	10	10	9
	胃	前胃:扁平上皮過形成	3	0	5	7	1	1	4	↑8
		前胃:角化亢進	3	0	5	↑8	1	1	4	↑8
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	55	45	52	53	48	44	42
	副腎	のう胞	3	4	5	6	35	↑41	33	33
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	44	42
	脳	腹側圧迫	9	↑17	8	7	32	19	21	21
		水頭症	2	3	4	1	1	↑5	↑5	1
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	45	42
	眼球	前部ブドウ膜炎	1	↑5	2	3	3	5	3	1
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	45	42
	心臓	石灰沈着	1	↑5	↑5	2	4	4	4	1
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	45	42
	腎臓	慢性進行性腎症	30	42	33	↑47	15	13	13	8
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	46	42
	肺	異物	18	↑33	23	27	27	29	25	16
	臓器	所見/検査例数	44	53	46	48	50	49	44	41
	上皮小体	過形成	2	3	↑6	2	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	42	49	40	42	45	42	40	37
胸腺	生理的退縮	29	↑42	32	32	40	40	36	36	

途中計画殺: 試験12カ月時

↑,  $p \leq 0.05$ ; ↑↑,  $p \leq 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表10. 非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	54	47	52	53	49	44	41
	甲状腺	のう胞	6	5	3	4	11	↑14	11	4
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	46	42
	肝臓	スポンジ様のう胞化	2	8	↑9	8	1	1	2	3
最終計画殺	臓器	所見/検査例数	21	3	1	14	15	5	6	24
	副腎	のう胞	2	1	0	3	15	5	↓3	22
	臓器	所見/検査例数	21	10	19	14	15	16	19	24
	肺	異物	2	0	↑8	5	0	↑7	↑8	↑6
	臓器	所見/検査例数	21	10	19	14	15	16	18	24
	胃	前胃/扁平上皮過形成・角化亢進	0	0	↑7	1	2	2	↑10	6
	臓器	所見/検査例数	21	10	19	14	15	16	19	24
	肝臓	小葉間辺性肝細胞空胞化	5	0	7	3	2	↑8	7	5
全動物	臓器	所見/検査例数	75	58	46	75	75	54	51	75
	副腎	のう胞	5	5	5	9	50	↑46	36	55
	臓器	所見/検査例数	75	55	47	75	75	49	45	75
	脳	腹側圧迫	10	↑17	8	8	36	20	22	29
		水頭症	2	3	4	3	1	↑5	↑5	1
	臓器	所見/検査例数	75	55	47	75	75	48	45	75
	眼球	前部ブドウ膜炎	1	↑5	2	3	3	5	3	1

↑ ↓,  $p \leq 0.05$ ; ↑,  $p \leq 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表10. 非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	75	55	47	75	75	48	45	75
	心臓	石灰沈着	1	↑5	↑5	2	4	4	4	1
	臓器	所見/検査例数	75	75	75	75	75	75	74	75
	腎臓	慢性進行性腎症	59	62	58	↑69	25	29	33	31
		腎盂結石	2	1	1	1	20	↑33	24	24
	臓器	所見/検査例数	75	75	75	75	75	75	75	75
	肺	異物	20	↑33	↑31	↑32	27	36	33	22
		血管石灰沈着	4	7	↑12	9	4	7	4	4
	臓器	所見/検査例数	74	53	46	70	71	49	44	73
	上皮小体	過形成	2	3	↑6	3	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	74	75	75	74	75	75	74	75
	胃	前胃/扁平上皮過形成・ 角化亢進	10	12	↑20	16	11	12	↑24	↑21
	臓器	所見/検査例数	69	49	40	65	64	42	41	66
	胸腺	生理的退縮	50	42	32	47	54	40	37	↑63
	臓器	所見/検査例数	75	54	47	75	75	49	45	74
	甲状腺	のう胞	7	5	3	4	11	↑14	11	9
	臓器	所見/検査例数	75	75	75	75	75	75	75	75
肝臓	スホ'ンツ'糖のう蝕化	11	12	↑22	↑15	3	3	5	6	
	小葉周辺性肝細胞空変化	10	11	↑19	14	13	↑23	17	18	

↑,  $p \leq 0.05$ ; ↑,  $p \leq 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 11. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・ 切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	55	45	52	53	48	44	42
	副腎	皮質/腺種(B)	0	1	0	3	2	3	4	4
		褐色細胞腫(B)	6	3	5	10	4	2	1	2
	臓器	所見/検査例数	0	2	1	1	-	-	-	-
	骨	骨肉腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	44	42
	脳	星状細胞腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管内白血球細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄膜腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
		脳突起神経膠細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	14	6	10	5
	耳	線維性組織球腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		黒色腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	0	6	3	2	52	47	44	42
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	0	5	6	6	4
		腺腫(B)	0	0	0	0	3	1	0	3
		癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	1
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	16	12	15	16
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	44	42
	甲状腺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	1	1	0	1	-	-	-	-
	シソ ハル 腺	腺腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
		扁平上皮癌(M)	1	1	0	0	-	-	-	-
臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	45	42	
心臓	血管内白血球細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	45	42
	盲腸	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	53	48	46	42
	結腸	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	44	55	47	52	-	-	-	-
	回腸	血管肉腫(M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	46	42
	肝臓	腺腫(B)	1	1	1	1	0	0	0	0
		癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		胆管癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	49	46	42
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	44	54	47	52	52	48	45	42
	リンパ節	副腎/線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		副腎/血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		副腎/血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	1	0	0	0
	横膈膜	横紋筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	-	-	-	-
末梢神経	血管内白血病細胞(M)	0	1	0	0	-	-	-	-	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	53	48	44	42
	卵巢	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	1
	臓器	所見/検査例数	45	55	46	51	53	48	46	42
	脾臓	外分泌腺細胞腫(B)	2	2	2	4	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		島細胞腺腫(B)	1	3	0	2	3	3	1	1
	臓器	所見/検査例数	44	53	46	48	50	49	44	41
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	2	1	2	0	1
	臓器	所見/検査例数	45	54	47	52	53	48	44	42
	下垂体	腺腫(B)	18	23	19	19	43	37	29	27
		癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	3
		頭蓋咽頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	45	55	46	52	53	48	45	42
	皮膚	皮脂腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維性組織球腫(B)	0	2	0	1	0	0	0	1
		線維性組織球腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	3	1	0	1	0	0	0	0
脂肪腫(B)		0	1	1	1	1	0	1	0	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・ 切迫殺	臓器	所見/検査例数	45	55	46	52	53	48	45	42
	皮膚 (掻き)	粘液肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	8	13	12	11	-	-	-	-
	後肢	乳頭腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	45	55	47	52	53	48	46	42
	脾臓	血管肉腫(M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	42	49	40	42	45	42	40	37
	胸腺	肥満細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	45	54	47	52	53	49	44	41
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	1	0	0	1	4	2	0
		ろ線細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	1	3	0	2	2	1	2	3
	脂肪組織	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	1
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	45	54	47	52	53	48	43	42
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	53	48	44	42
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	0	1	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	用 量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
死亡・切迫殺	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	53	48	44	42
	子宮 (鏡き)	ポリープ(B)	-	-	-	-	2	2	0	0
		間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	53	48	44	42
	膣	癌肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		血管腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	5	3	3	7	1	0	2	2
	血液・ リンパ 系組織	顆粒球性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ肉腫(M)	1	1	2	2	0	0	0	1
		組織球性肉腫(M)	4	2	1	5	1	0	2	0
最終計画殺	臓器	所見/検査例数	21	3	1	14	15	5	6	24
	副腎	皮質:腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	3	2
		皮質:癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫(B)	5	2	1	4	1	1	0	1
	臓器	所見/検査例数	21	0	0	14	15	1	1	24
	脳	星状膠細胞腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		髄膜腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	4	1	2	4
	耳	線維性組織球腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0

-: 検査動物なし

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	用 量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
最終計画殺	臓器	所見/検査例数	1	1	2	1	15	9	8	24
	乳腺	腺癌 (M)	0	0	0	1	2	4	4	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	2
		癌肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	1	1	1	0	6	4	3	15
	臓器	所見/検査例数	0	0	1	1	-	-	-	-
	シロリンパ腺	癌 (M)	0	0	1	1	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	21	10	19	14	15	16	19	24
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	21	10	19	14	15	16	19	24
	肝臓	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	1
		癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	21	1	0	14	15	0	0	24
	リンパ節	副腎/血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		副腎/リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	15	6	3	24
	卵巣	腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
腺癌肉腫 (B)		-	-	-	-	1	0	0	1	

- : 検査動物なし  
(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
最終計画殺	臓器	所見/検査例数	21	3	2	14	15	1	0	24
	脾臓	外分泌腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	1	0	0	1	3	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	21	2	9	14	15	14	17	24
	下垂体	腺腫(B)	9	2	9	6	12	14	17	21
		癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	21	4	8	14	15	3	2	24
	皮膚	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	2
		線維性組織球腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化細胞腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	1	1	0	1	0	0	1
		乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	8	6	7	3	-	-	-	-
	尾	線維性組織球腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	21	2	1	14	-	-	-	-
	精巣	ライディッヒ細胞(副精巣)腺腫(B)	0	1	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	21	0	0	14	15	0	1	24
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	2
		甲状腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
最終計画殺	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	15	0	0	24
	膀胱	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	15	6	5	24
	子宮	顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	1	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	15	1	0	24
	腔	顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	1	1	0	0	1	0	1	1
	血液・リンパ系組織	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	1
全動物	臓器	所見/検査例数	66	58	46	66	68	53	50	66
	副腎	皮質：腺腫 (B)	0	1	0	3	3	3	7	6
		皮質：癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	11	5	6	14	6	3	1	3
	臓器	所見/検査例数	0	2	1	1	-	-	-	-
骨	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	66	55	47	66	68	49	45	66
	脳	星状細胞腫(M)	1	1	1	1	0	0	0	0
		顆粒細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管内白血球腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄膜腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	1
		脳神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	18	7	12	9
	耳	線維性組織腫(B)	-	-	-	-	0	2	0	0
		黒色腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	1	7	5	3	67	56	52	66
	乳腺	腺癌(M)	0	0	0	1	7	10	10	4
		腺腫(B)	0	0	0	0	4	2	0	5
		癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	1
		癌肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	1
		線維腺腫(B)	1	1	1	0	22	16	18	31
	臓器	所見/検査例数	66	55	47	66	68	48	44	66
	甲状腺	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	1	1	1	2	-	-	-	-
	リンパ腺	腺腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
		癌(M)	0	0	1	1	-	-	-	-
		扁平上皮癌(M)	1	1	0	0	-	-	-	-

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	66	55	47	66	68	48	45	66
	心臓	血管内の肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	64	65	66	66	68	60	63	66
	盲腸	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	68	59	64	66
	結腸	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	65	65	66	66	68	59	64	66
	回腸	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	66	65	66	66	68	65	64	66
	腎臓	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	66	65	66	66	68	65	65	66
	肝臓	腺腫(B)	2	1	2	1	0	0	0	1
		癌(M)	2	1	1	0	0	0	0	0
		胆管癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	66	65	66	66	68	65	65	66
	肺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄				雌			
	用 量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	65	55	47	66	67	48	45	66
	リンパ節	腸胸腺/腸胸腺内腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腸胸腺/血管腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		腸胸腺/血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腸胸腺/リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	2	0	0	0
	腸胸腺	横紋筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	66	55	47	66	-	-	-	-
	末梢神経	血管内白血筋細胞腫 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	68	54	47	66
	卵巢	腺腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	2
	臓器	所見/検査例数	66	58	48	66	68	49	46	66
	脾臓	外分泌腺細胞腫 (B)	3	2	3	4	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		島細胞腺腫 (B)	2	3	0	3	6	4	1	1
	臓器	所見/検査例数	65	53	46	62	65	49	44	65
	上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	2	1	2	0	1

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	66	56	56	66	68	62	61	66
	下垂体	腺腫(B)	27	25	28	25	55	51	46	48
		癌(M)	0	0	0	0	1	2	0	3
		頭蓋咽頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	66	59	54	66	68	51	47	66
	皮膚	皮脂腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	3
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維性脂肪球腫(B)	0	3	1	1	0	0	0	1
		線維性脂肪球腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		分化癌腫(B)	3	2	1	2	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	2	2	1	2	0	1	1
		粘液肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	12	16	19	17	-	-	-	-
	後肢	乳頭腫(B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	15	23	13	12	-	-	-	-
	尾	線維性脂肪球腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
臓器	所見/検査例数	66	55	47	66	68	48	48	66	
脾臓	血管肉腫(M)	1	1	0	1	0	0	0	0	

- : 検査動物なし  
(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	66	57	48	66	-	-	-	-
	精巣	ライディック細胞腫(脂肪) 腺腫(B)	0	1	0	1	-	-	-	-
	臓器	所見/検査例数	62	49	40	56	60	42	41	58
	胸腺	肥満細胞腫(B)	0	0	0	1	1	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	66	54	47	66	68	49	45	65
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	1	0	0	1	4	3	2
		濾胞性腺腫(B)	1	1	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	2	3	0	2	4	2	3	5
	脂肪	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	1
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	66	54	47	66	68	48	43	66
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	68	54	49	66
	子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		ポリープ(B)	-	-	-	-	2	3	1	0
		間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 11. 腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	2	10	25	0	2	10	25
全動物	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	68	49	44	66
		腔	癌肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0
	顆粒細胞腫(B)		-	-	-	-	0	1	0	0
	血管腫(B)		-	-	-	-	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	6	4	3	7	2	0	3	3
		血液・ リンパ 系組織	顆粒球性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ肉腫(M)		2	2	2	2	0	0	0	2
	組織球性肉腫(M)		4	2	1	5	2	0	3	0
	合計	検査例数		65	65	65	65	66	65	65
腫瘍数		良性	55	48	47	63	109	95	75	109
		悪性	14	16	9	12	14	17	18	16
腫瘍総数		69	64	56	75	123	112	93	125	
担腫瘍動物数		良性	37	36	36	43	56	53	52	58
		悪性	11	14	9	12	12	15	17	16
担腫瘍動物数		38	43	41	49	57	58	56	61	

- : 検査動物なし

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍