

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。

(資料 No. B-26)

② マウスを用いた強制経口投与による発がん性試験

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-1[®])，1群雌雄各65匹，開始時約6週齢
投与後18カ月時に全生存動物を最終計画屠殺に供した。

試験期間：18カ月間 (1995年10月12日～1997年4月15日)

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，
18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観察した。
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	21	28	24	30
	雌	18	28	30	34

検体投与による死亡率の変動は認められなかった。

体重変化；投与開始前3回，投与開始から16週間は週1回，その後は月1回全ての
生存動物の体重を測定した。

体重の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		
投与開始	↓ 97	↓ 96	↓ 95	100	100	101
1 週間	102	101	100	97	↓ 97	99
3 週間	101	100	101	101	↑ 103	100
4 週間	↑ 103	101	101	102	↑ 104	102
5 週間	↑ 103	100	100	100	101	100
7 週間	103	↑ 107	↑ 107	101	101	99
8 週間	100	↓ 97	99	101	100	99
36 週間	103	101	101	101	100	↑ 104

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

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 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			
投与開始	1.1	↓0.1	↓-0.1	↓-0.4	-0.3	-0.5	-0.5	0.2
1 週間	-1.2	↑0.2	↑0.2	↑0.3	0.2	↓-0.3	↓-0.4	↓-0.3
2 週間	1.3	↓0.8	1.1	1.4	1.1	↑1.8	↑1.9	1.0
3 週間	0.8	↑1.2	0.9	1.0	0.5	0.7	↑1.2	0.8
4 週間	0.3	↑0.8	0.4	0.2	0.5	↑0.9	0.7	↑1.1
5 週間	1.0	0.9	0.7	0.8	1.0	↓0.6	↓0.3	↓0.4
6 週間	0.6	↓-0.1	0.3	0.7	0.5	0.5	↑1.0	↑1.2
7 週間	-1.4	-0.9	↑0.9	↑0.7	1.1	1.0	↓0.6	↓0.1
8 週間	3.2	↓2.1	↓0.0	↓0.4	0.0	0.3	-0.3	0.2
9 週間	-0.3	↑0.6	↑0.4	↑0.4	0.0	0.3	0.2	0.2
10 週間	0.5	0.3	↑1.1	0.4	0.3	↓-0.3	0.1	↓-0.2
11 週間	0.8	↑1.3	↓0.1	0.9	0.4	↑0.9	0.7	↑0.9
12 週間	0.2	↓-0.4	0.5	↓-0.2	0.0	0.0	↑0.6	↓-0.6
13 週間	0.0	-0.1	-0.3	↓-0.6	0.0	↓-0.4	↓-0.7	0.3
14 週間	0.1	↑0.6	0.6	↑1.0	0.5	0.7	0.3	0.3
15 週間	0.0	-0.2	-0.1	0.0	-0.2	0.0	0.0	↑0.3
16 週間	0.6	↑0.2	0.2	0.3	0.5	↓0.0	0.4	0.2
20 週間	0.7	↑1.2	1.2	↑1.5	0.7	1.0	0.7	1.0
24 週間	-0.1	0.0	0.1	↓-0.5	-0.1	-0.3	0.4	-0.3
32 週間	-0.4	-0.1	0.1	↑0.2	-0.2	-0.5	-0.2	↑0.4
36 週間	0.2	↑0.9	0.4	0.6	1.1	0.8	↓0.4	1.5

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 3. 週ごとの体重増加量 (続き)

用 量 (mg/kg/日) 検査日 \ 性	0	2	10	25	0	2	10	25
	雄				雌			
40 週間	1.0	↓ 0.4	↓ 0.3	↓ 0.0	-0.1	0.4	↓ 0.5	↓ -0.9
48 週間	0.1	0.5	0.4	-0.1	0.4	-0.2	0.0	↓ -0.8
60 週間	-0.6	↓ -1.4	↓ -1.7	↓ -1.6	0.0	-0.2	↓ -0.7	-0.7
64 週間	0.4	↑ 1.1	↑ 1.8	↑ 1.7	0.7	0.9	1.4	1.0
72 週間	-1.2	-0.7	↑ -0.2	↑ -0.3	0.3	0.4	0.8	0.3
76 週間	1.1	0.6	↓ 0.2	↓ 0.4	-0.2	0.4	-0.3	0.1

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	-1.2	↑0.2	↑0.2	↑0.3	0.2	↓-0.3	↓-0.4	↓-0.3
2 週間	0.1	↑1.0	↑1.3	↑1.7	1.3	1.5	1.5	↓0.8
3 週間	0.9	↑2.2	↑2.2	↑2.6	1.8	2.1	↑2.6	1.5
4 週間	1.2	↑3.0	↑2.6	↑2.8	2.3	↑3.0	↑3.3	2.6
5 週間	2.2	↑3.9	↑3.3	↑3.7	3.3	3.6	3.6	3.0
6 週間	2.7	↑3.9	↑3.6	↑4.4	3.8	4.1	↑4.6	4.2
7 週間	1.3	↑3.0	↑4.5	↑5.1	4.9	5.1	5.2	↑4.3
8 週間	4.5	↑5.2	4.5	↑5.5	4.9	5.3	4.9	4.4
9 週間	4.2	↑5.8	4.8	↑5.9	4.9	↑5.6	5.1	4.7
10 週間	4.7	↑6.1	↑6.0	↑6.3	5.1	5.3	5.2	↓4.4
11 週間	5.5	↑7.4	6.2	↑7.2	5.6	↑6.2	5.9	5.4
12 週間	5.7	↑7.0	6.7	↑7.0	5.6	6.2	↑6.4	↑4.7
13 週間	5.8	↑6.9	6.3	6.4	5.6	5.8	5.7	5.1
14 週間	5.9	↑7.5	↑6.9	↑7.4	6.1	6.5	6.0	↓5.4
15 週間	5.8	↑7.3	↑6.8	↑7.4	5.9	6.6	5.9	5.7
16 週間	6.5	↑7.5	7.0	↑7.7	6.4	6.6	6.3	5.8
20 週間	7.3	↑8.7	8.2	↑9.2	7.1	7.6	7.0	6.8
24 週間	7.3	↑8.7	8.3	↑8.7	7.0	7.4	7.4	6.5
28 週間	8.2	↑9.4	9.1	↑9.3	7.6	8.2	8.0	7.4
32 週間	7.8	↑9.3	↑9.2	↑9.5	7.4	7.7	7.8	7.8
36 週間	8.0	↑10.2	↑9.6	↑10.2	8.5	8.6	8.4	9.3

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 週からの体重増加量

用 量 (mg/kg/日) 検査日\性	0	2	10	25	0	2	10	25
	雄				雌			
40 週間	9.0	↑ 10.6	10.0	10.1	8.4	9.0	8.8	8.4
44 週間	9.0	↑ 10.6	10.1	↑ 10.4	8.6	9.8	9.3	9.5
48 週間	9.1	↑ 11.1	↑ 10.5	10.3	9.1	9.5	9.3	8.7
52 週間	8.9	↑ 10.5	9.8	↑ 10.3	9.2	9.7	9.3	9.1
56 週間	9.0	↑ 10.8	↑ 10.4	↑ 10.6	9.4	9.3	9.8	9.3
64 週間	8.9	↑ 10.6	↑ 10.5	↑ 10.6	10.0	10.3	10.2	9.6
68 週間	8.4	↑ 10.8	↑ 10.2	↑ 10.3	9.6	10.0	9.9	9.6
72 週間	7.7	↑ 10.0	↑ 10.1	↑ 10.1	10.0	10.4	10.7	10.0
76 週間	8.8	↑ 10.8	↑ 10.3	↑ 10.4	9.8	10.9	10.5	10.0

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

投与期間中、全投与群の平均体重及び平均体重増加量は対照群と同等であった。体重及び体重増加量についてみられた統計学的有意差は、生物学的変動によるものであるため、検体投与に関連したものとは考えなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験開始前 1 回、投与開始から 16 週間は週 1 回、その後は月 1 回、全動物の摂餌量を測定した。試験開始前から投与開始後 16 週までの間は食餌効率を算出した。

表 5 及び 6 に摂餌量と食餌効率を示す。

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。

表 5. 摂餌量

用 量 (mg/kg/日) 検査日\性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
投与開始	↑ 105	↑ 107	↑ 110	106	100	95
1 週間	98	98	↑ 104	↑ 111	↑ 107	102
2 週間	↑ 106	↑ 106	102	99	103	101
3 週間	↑ 106	↑ 111	↑ 115	103	104	↑ 111
4 週間	95	↓ 94	105	104	104	↑ 110
5 週間	100	97	↑ 109	101	103	105
6 週間	99	↓ 96	104	↑ 105	101	103
7 週間	↑ 103	↑ 105	↑ 111	102	102	↑ 106
9 週間	103	104	↑ 110	102	105	↑ 108
10 週間	↑ 107	96	↑ 107	103	98	102
11 週間	98	102	↑ 107	103	↑ 108	↑ 107
12 週間	102	99	↑ 111	104	103	↑ 111
13 週間	103	↑ 106	↑ 111	103	101	↑ 106
14 週間	100	99	↑ 106	99	↑ 105	↑ 107
15 週間	105	104	↑ 108	99	107	↑ 110
16 週間	↑ 109	↑ 107	↑ 117	100	↑ 106	↑ 108
24 週間	↑ 107	↑ 112	↑ 117	100	↑ 107	↑ 108
28 週間	102	102	↑ 111	↑ 109	↑ 109	↑ 115
36 週間	101	100	↑ 108	100	104	↓ 90

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。

↑ ↓, $p < 0.05$; ↑ ↓, $p < 0.01$ (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	99	99	↑ 115	101	103	↑ 109
44 週間	102	↑ 108	↑ 113	94	95	93
48 週間	106	↑ 113	↑ 128	105	↑ 118	↑ 129
52 週間	106	104	↑ 117	98	104	↑ 106
56 週間	104	↑ 111	↑ 122	101	99	103
60 週間	105	↑ 107	↑ 121	103	107	107
64 週間	105	103	↑ 113	102	103	↑ 110
68 週間	104	100	↑ 112	↑ 111	↑ 115	↑ 113
72 週間	95	↓ 89	101	102	95	103
76 週間	98	98	↑ 107	94	96	104

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。
 ↑, $p < 0.05$; ↑↓, $p < 0.01$ (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			
投与開始	5.4	↓0.5	↓-1.0	↓-2.6	-2.1	-2.9	-3.0	-1.1
1 週間	-5.1	↑0.7	↑0.9	↑1.1	0.6	↓-1.6	↓-2.1	↓-1.4
2 週間	6.1	↓3.3	4.6	6.2	5.0	↑8.3	↑8.4	4.4
3 週間	3.7	↑5.2	3.8	4.0	2.4	3.3	↑5.0	3.3
4 週間	1.2	↑4.1	2.1	1.3	2.6	3.9	3.3	↑4.9
5 週間	4.5	3.9	3.2	3.4	4.3	↓2.4	↓1.2	↓1.7
6 週間	2.4	↓-.3	1.4	2.9	2.5	2.4	↑4.4	↑5.4
7 週間	-8.7	-5.3	↑4.0	↑3.5	5.0	5.0	↓2.3	↓0.2
8 週間	14.1	9.1	↓-0.2	↓1.9	0.4	1.1	-1.2	1.0
9 週間	-1.7	↑3.1	↑1.3	↑1.9	-0.1	1.4	0.6	0.9
10 週間	2.2	1.3	↑5.5	1.6	1.1	↓-1.3	0.5	↓-1.1
11 週間	3.4	↑5.6	↓0.4	3.3	1.7	↑3.7	2.3	↑4.3
12 週間	1.0	↓-2.2	2.1	↓-0.9	-0.2	0.0	↑2.5	↓-3.8
13 週間	0.0	-0.3	-0.5	↓-2.4	0.0	-1.1	↓-2.3	1.4
14 週間	0.5	↑2.5	↑2.3	↑3.9	2.4	3.1	1.1	1.4
15 週間	-0.6	-1.0	0.4	-0.8	-1.0	0.1	-0.3	↑0.8
16 週間	3.1	↓0.7	0.6	↓1.2	2.4	↓0.2	1.6	1.0

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

投与期間中、全投与群の平均摂餌量及び食餌効率は対照群と同等であった。
摂餌量及び食餌効率についてみられた統計学的有意差は、生物学的変動によるものであるため、検体投与に関連したものとは考えなかった。

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；12 カ月及び 18 カ月間投与終了後に、各用量群雌雄各 10 匹の血液を CO₂/O₂ の軽麻酔下にて眼窩静脈洞から採取した。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、赤血球形態を測定・算出した。白血球型別百分率を対照群及び高用量群の動物の血液塗抹標本について検査した。

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 (18 カ月後)

用 量 (mg/kg/日) 項目 \ 性	2	10	25	2	10	25
	雄			雌		
ヘマトクリット	102	102	97	↑ 108	106	102

↑, p < 0.05 (Dunnett 法)

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。

血色素濃度、赤血球数等の関連事項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；18 カ月間投与後に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比を算出した。

副腎 (両側), 脳, 腎臓 (両側), 肝臓, 卵巣 (両側), 精巣 (両側)
被験物質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、及び試験終了時の全生存動物について剖検した。

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なく、いずれも本系統の同週齢マウスでよくみられるものであった。

病理組織学的検査；全動物の消化管、腎臓、肝臓、肺、胃、膀胱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。

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。

副腎（両側）、大動脈（胸部）、脳（延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、精巣上体（両側）、食道、眼球（両側）及び視神経、大腿骨（関節を含む）、胆嚢、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（腸間膜及び顎下）、乳腺（雌）、骨格筋、末梢神経、卵巣（両側）、卵管、睪臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精嚢（両側）、皮膚（腹部）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨及び骨髄、胃、精巣（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8に示す。

25 mg/kg/日投与群の雌の膀胱において、移行上皮過形成、慢性活動性炎症、リンパ球浸潤／集簇、および硝子変性などが統計学的に有意に増加した。これらの非腫瘍性病変は、被験物質投与による慢性刺激に対する反応と考えられた。

硝子変性の認められた多くの膀胱には、尿路上皮過形成および固有層の亜急性（慢性活動性）／慢性的炎症および／またはリンパ球浸潤／集簇もみられた。これらの多様な所見は、同じ過程の特徴を示しており、膀胱に対する被験物質またはその代謝物の軽度の刺激に対応していると考えられる。尿路上皮過形成および炎症は、膀胱における刺激に対する共通の反応である。これらの所見を伴った“硝子変性（hyaline change）”は、固有層の結合組織を構成するコラーゲン線維の組成の変化を最もよく表しており、固有層における慢性活動性炎症に続く軽度な線維化あるいは線維増生を反映していると考えられる。この所見およびその他の所見（尿路上皮過形成、炎症および間質過形成）の毒性的意義は、慢性的な軽度の刺激に対する膀胱粘膜の修復過程および適応反応であると考えられる。この硝子変性は対照群の雌においても認められたため、雄でみられた硝子変性を被験物質投与に関連したものとは考えなかった。さらに、硝子変性を誘発するような、その他の慢性刺激となる病変は増加しなかった。

その他の投与群の雌雄における膀胱の非腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同程度であったことから、被験物質投与に関連したものとは考えなかった。

その他の臓器及び組織において、統計学的に有意差のみられた所見は、本系統の同週齢マウスでよくみられるものであり、偶発的所見と考えた。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表9に示す。

25 mg/kg/日投与群の雌の膀胱において、粘膜下織“間葉系良性腫瘍”（mesenchymal tumor）の発生頻度が、対照群に比べ統計学的に有意ではなかったが軽度増加した（対照群 0/65 に対し 3/65）。

この病変は栄養性変化、上皮下の異型細胞塊、平滑筋腫瘍、平滑筋肉腫等の所見名でよばれ、最近では、“脱落膜様反応”という用語が提案

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。

(Karbe *et al.*, 1998 : Similarities between the uterine decidual reaction and the "mesenchymal lesion" of the urinary bladder in aging mice. *Exp Toxicol Pathol* 50, 330-340.) され、加齢マウスにみられる子宮の脱落膜反応と類似していると報告されている。間葉腫瘍はマウスの膀胱においてのみ発現し、一般的に膀胱の後部領域、特に膀胱三角領域に限定されて発現する。これらは膀胱へのペレットの外科的移植に供試したマウスにおいて最初に報告され、その所見は縫合部位に限局的に観察された。したがって、所見は外科手術によって生じた固有層から孤立した上皮細胞と考えられ、“栄養性変化”または“縫合線付近の結合組織中に位置する上皮細胞”と考えられた。形態学的に間葉腫瘍は不規則で、上皮様および紡錘形細胞の円形または楕円形の集簇を形成している。紡錘形細胞は結節および上皮様細胞の周囲を取り囲み、しばしば極めて大型で中央に特異な核を有する。この部位は大きく、粘膜層から隆起していることもあり、常に尿路上皮に覆われている。間葉腫瘍は対照群のマウスにも時に発現するが、膀胱における刺激や炎症を起こす物理的刺激あるいは化学物質でも惹起される。資料番号の発がん性試験では、高用量群雌 3 例に間葉腫瘍が認められた。この用量群では、慢性刺激（尿路系上皮過形成、炎症及び基底細胞過形成／肥厚）と関連する病理組織学的所見も多く認められている。このことは、被験物質 (DD92) あるいは代謝物が膀胱に分泌されることによる慢性刺激の結果、間葉腫瘍が発現することを示唆している。この間葉腫瘍が本当に新生物であるか、単なる慢性刺激に対する非腫瘍性の間質の反応であるか、明らかではないが、種及び系統に特異的な所見であることは認識されている。高用量 DD92 を投与したマウスの膀胱におけるその他の非腫瘍性所見は膀胱粘膜における被験物質またはその代謝物の軽度で慢性的な刺激を示唆している。しかし、同群において膀胱腫瘍と関連するその他の被験物質投与による変化は誘発されず、尿路上皮における高度の乳頭種や結節性過形成も誘発されなかった。周辺組織への浸潤はなく、発現の早期化や発現率の有意な増加も確認されなかった。故にこれらの 3 種類の種特異的間葉腫瘍の毒性学的有意性は小さく、人に対するリスク評価には関連しないと考えられる。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間強制経口投与による発がん性試験における影響として、25 mg/kg/日投与群の雌で膀胱の移行上皮過形成、硝子変性、及び慢性活動性炎症等が認められたので、無毒性量は 10 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 8. 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
全動物	臓器	所見/検査例数	65	23	16	65	65	23	23	65
	脾臓	網内系細胞:褐色色素	26	14	3	17	39	↑19	17	41
		リンパ球系細胞:退縮/萎縮	7	↑8	4	7	2	2	↑5	6
	臓器	所見/検査例数	65	65	63	65	65	65	65	65
	腎臓	片側/皮髄境界部: 尿細管拡張/のう胞	11	9	10	11	4	6	↑10	6
	臓器	所見/検査例数	65	63	64	65	65	63	61	65
	膀胱	硝子変性	0	0	2	↑6	1	0	3	↑38
		尿路上皮(移行上皮):過形成	4	4	5	5	0	1	3	↑43
		亜急性(慢性活動性) /慢性炎症	2	1	7	2	1	0	4	↑45
		リンパ球系細胞浸潤/集簇	8	6	4	9	34	28	35	↑46
		間質過形成	0	0	0	1	0	0	0	↑11
		網内系細胞:褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	↑7

↑, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.01$ (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 8. 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	65	25	19	65	65	26	25	64
	皮膚	毛のう低形成	12	9	↑9	17	11	1	6	10
	臓器	所見/検査例数	65	22	15	65	65	23	22	65
	副臓	片側/皮質: 被膜/被膜下結節	9	1	2	5	8	↑8	1	15
		両側/皮質:X帯脂肪変性	2	0	0	0	6	↑9	4	6
	臓器	所見/検査例数	26	20	14	28	14	7	12	5
	耳	亜急性(慢性活動性) /慢性炎症	16	13	8	↑24	10	3	6	5

↑, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.01$ (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 9. 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
全 動 物	臓器	所見/検査例数	15	22	15	20	15	23	22	24
	脳	悪性髄膜腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	15	22	15	20	15	23	22	24
	肺	細気管支/肺胞上皮腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		細気管支/肺胞上皮癌(M)	0	0	0	2	0	1	0	0
	臓器	所見/検査例数	15	22	15	20	15	23	22	24
	肝臓	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	15	20	16	20	15	22	19	24
	膀胱	粘膜下織間葉系腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	—	—	—	—	15	23	22	24
	子宮	内膜間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		内膜間質肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	1	0	0
		横紋筋肉腫(M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	15	21	15	20	15	22	22	24
	副腎	片側/皮質:A細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	1	1	0	0	0	1	0	0
	骨	骨原性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	15	22	15	20	15	23	22	24
リンパ 網内系	悪性リンパ腫(M)	1	1	0	0	2	2	2	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 9. 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	1	1	1	1	2	1	2	2
	軟部組織	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	1	0	45	50	0	0	41
	心臓	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	50	42	43	41
	肺	細気管支/肺胞上皮腺腫(B)	10	3	7	3	2	1	1	2
		細気管支/肺胞上皮癌(M)	0	1	1	1	3	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	50	42	43	41
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	6	1	1	6	2	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	1	2	45	50	0	1	41
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	50	41	43	41
	胃	前胃:血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	49	42	43	41
	十二指腸	癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	50	41	42	41
	膀胱	尿路上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		粘膜下織間葉系腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	2

- : 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 9. 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	-	-	-	-	49	36	33	41
	卵巢	片側/顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		片側/黄体腫(B)	-	-	-	-	2	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	-	-	-	-	50	28	28	41
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	0	3
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	1	2	2
	臓器	所見/検査例数	50	3	4	45	50	3	3	41
	皮膚	皮脂腺細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	1	0	45	50	1	0	41
	副腎	片側/皮質:腺腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	0	0	45	50	0	0	41
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	50	43	48	45	50	42	43	41
	リンパ網内系	悪性リンパ腫(M)	0	1	1	0	1	0	2	1
組織球性肉腫(M)		0	0	1	1	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見/検査例数	65	22	15	65	65	23	22	65
	脳	悪性髄膜腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	65	23	15	65	65	22	22	65
	心臓	血管肉腫(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 9. 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	65	65	63	65	65	65	65	65
	肺	細気管支/肺胞上皮腺腫(B)	10	4	8	4	2	1	1	2
		細気管支/肺胞上皮癌(M)	0	1	1	3	3	1	0	1
	臓器	所見/検査例数	65	65	63	65	65	65	65	65
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	6	1	1	6	2	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	65	23	16	65	65	23	23	65
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(B)	0	1	1	0	1	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	65	65	63	65	64	64	65	65
	胃	前胃:血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	65	59	60	56	62	59	60	64
	十二指腸	癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	65	63	64	65	65	63	61	65
	膀胱	尿路上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		粘膜下織間葉系腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	3
	臓器	所見/検査例数	—	—	—	—	64	59	54	65
	卵巢	片側/顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	—	—	—	—	1	1	0	0
		片側/黄体腫(B)	—	—	—	—	2	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 9. 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	-	-	-	-	65	51	50	65
	子宮	内膜間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1	2	0	3
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	1	2	2	2
		横紋筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
	臓器	所見/検査例数	65	25	19	65	65	26	25	64
	皮膚	皮脂腺細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	65	22	15	65	65	23	22	65
	副腎	片側/皮質: 腺腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		片側/皮質: A細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見/検査例数	65	22	14	64	65	23	21	65
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	2	1	0	0	0	1	0	0
	骨	骨原性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	65	65	63	65	65	65	65	65
	リンパ網内系	悪性リンパ腫(M)	1	2	1	0	3	2	4	2
		組織球性肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見/検査例数	2	1	1	3	4	1	2	4
	軟部組織	線維肉腫(M)	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 9. 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
合 計	検査例数		65	65	65	65	65	65	65	65
	腫瘍数	良性	18	5	10	14	8	2	2	7
		悪性	2	6	6	5	9	7	7	10
	腫瘍総数		20	11	16	19	17	9	9	17
	担腫瘍動物数	良性	17	5	10	13	8	2	2	7
		悪性	2	6	5	4	8	7	7	10
担腫瘍動物数		19	11	15	17	16	9	9	16	

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ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び発がん性試験

(資料No. C-18)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1995年

検体の純度:

試験動物: Fisher 344系ラット 1群雌雄各60匹, 開始時8週齢

試験期間: 24カ月間 (1992年7月2日~1994年7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, 2.5, 12.5及び25mg/kg/日の用量で飼料混入し, 24カ月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。

投与関連性の症状はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25
死亡率 (%)	雄	26	32	32	32
	雌	22	30	38	22

いずれの投与群においても、対照群と比べて有意な死亡率の増加はなかった。

体重変化; 週1回、全動物の体重を測定した。

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

下表に対照群と比べて有意差のみられた項目及び期間を示す

投与量(mg/kg/日)		2.5	12.5			25		
投与期間(週)		1-104	1-11	12-52	56-104	1-11	12-52	56-104
群平均 体重値	雄			↓	↓	↓	↓	↓
	雌				↓	↓	↓	↓
体重 増加量	雄		↓	↓	↓	↓	↓	↓
	雌		↓	↓	↓	↓	↓	↓

雌雄とも12.5mg/kg/日以上投与群で体重抑制がみられた。25mg/kg/日群の平均体重値は対照群と比べ、雄では約9~16%、雌では約10~15%減少した。12.5mg/kg/日群では、平均体重値は対照群と比べ、雄では約3~9%、雌では約6~9%減少した。

体重増加量については、12.5及び25mg/kg/日群の雄でそれぞれ19~26及び8~14%雌ではそれぞれ19~26及び5~9%対照群と比べて減少した。

2.5mg/kg/日群では群平均体重値及び体重増加量ともに対照群と差はなかった。

摂餌料及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄とも25mg/kg/日群で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25mg/kg/日群で概して高値がみられた。

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、

2.5、12.5及び25mg/kg/日群で雄が各々2.5、12.7及び25.4mg/kg、雌で各々2.5、12.7及び24.8mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与後6、12、18及び24カ月時に各群雌雄各10ずつ（24カ月時は20匹）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。

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					
	12.5	25				2.5	12.5	25			
検査時期(月)	6	6	12	18	24	24		6	12	18	24
赤 血 球 数	↓95					↓95					
ヘモグロビン	↓95					↓96			↓96		
ヘマトクリット	↓95					↓96			↓97		↓95
総白血球数								↑120			↑300

↑↓：P<0.05 Dunnett又はWilcoxonの検定

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表わす。

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。

統計学的有意差が散見されたが、白血病の1個体を含む24カ月時の総白血球数増加以外は、どれも軽度であった。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が、2.5、12.5及び25mg/kg/日群でみられた。

これは関連する病理所見または赤血球形態異常もみられないこと、また、前述のように減少幅は軽度で、背景データの範囲内に入ることから、毒性学的に重要ではないと考えられた。

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、クレアチンフォスホキナーゼ、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）、コレステロール及びトリグリセライドを測定した。

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。

性別	雄								雌							
	2.5		12.5		25				2.5		12.5		25			
検査時期(月)	6	6	24	6	12	18	24		12	18	24	6	12	18	24	
トリグリセライド	↑		↓		↓		↓			↓		↓		↓	↓	
	124		76		64		74			64		79		42	58	
尿素窒素		↑														
		114														
GPT		↓														
		86														
アルブミン				↑							↓					
				105							93					
クレアチニン						↓	↓									
						88	88									
コレステロール									↑							
									111							
グロブリン										↓						
										92						

↑ ↓ : 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。

統計学的有意差が散見されたが、トリグリセライドの減少を除いては、用量、性別、投与期間に関して一貫性のある変化は認められなかった。

トリグリセライドは、12.5mg/kg/日群の雄で24カ月時に、雌で18カ月時にまた、25mg/kg/日群の雄では12及び24カ月時に、雌では6、18及び24カ月時に対照群と比べ有意に減少した。これは、検体投与の直接的な影響というよりは、むしろ体重減少にともなう二次的変化と考えられた。

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

尿検査；血液学的検査と同時期採取した尿について、pH、ビリルビン、糖、蛋白、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、比重に関しては個体別に、色調、外観、沈渣に関しては群別の蓄尿を検査した。

その結果、検体投与に関連するような変化はみられなかった。

25mg/kg/日群の雌で24カ月時にみられた潜血反応については、関連する病理組織学的所見、また、顕微鏡を用いた尿沈渣の検査でも異常は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始前及び12または24カ月の剖検時に全動物について眼検査を行った。

各動物に異常は認められなかった。

臓器重量；投与後12及び24カ月時、全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、肝、腎、心、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し、対体重比も測定した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

性 別		雄				雌			
検査時期)		12		24		12		24	
投与量 (mg/kg/日)		12.5	25	12.5	25	25	12.5	25	
体 重			↓ 87	↓ 93	↓ 87	↓ 90	↓ 93	↓ 85	
副腎	重 量			↓ 92	↓ 88			↓ 94	
	対体重比								
脳	重 量							↑ 103	
	対体重比	↑ 107	↑ 114	↑ 107	↑ 116	↑ 110	↑ 108	↑ 119	
心	重 量		↓ 92		↓ 91			↓ 92	
	対体重比					↑ 107	↑ 106	↑ 113	
腎	重 量								
	対体重比		↑ 106	↑ 104	↑ 112	↑ 108	↑ 110	↑ 113	
肝	重 量		↓ 90					↓ 91	
	対体重比					↑ 106	↑ 115	↑ 107	
精巣	重 量								
	対体重比		↑ 112						

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

最終体重は、雌雄で12.5mg/kg/日以上群で対照群と比べ、5～15%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、これらの変化の内、脳、腎、肝、精巣の対体重比の増加は、体重値の減少によるものであり、副腎、心、肝の重量減少は、動物の栄養状態の悪化による変化と考えられた。またこれらの変化に関連する病理組織学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 I, 3-D 技術協議会にある。

その他、25mg/kg/日群の雌で、脳重量（平均1.911g）が有意に高かったが、これは、対照群の脳重量（平均1.863g）が低かったことに起因するものと思われた。当研究所の背景データ（1.885～1.908g）と比べても、25mg/kg/日群の雌の脳重量の値はほぼ範囲内に入っており、この統計学的有意差は偶発的と考えられた。

肉眼的病理検査；投与後12カ月時及び試験終了時に全生存動物の検査を行った。

また切迫殺及び死亡例についても剖検を行った。

12カ月時では、各所見の発生頻度は少なく、投与関連性の変化はみられなかった。24カ月時でも、各所見とも老齢動物にみられるものであり、自然発生性と考えられた。

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、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した；

副腎、動脈弓、耳皮脂腺、骨（接合部も含む）、骨髄、脳、盲腸、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上部、食道、眼、心、肉眼的病変部、回腸、空腸、腎、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝、肺、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、気管、膀胱、子宮、膈

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

12カ月時に中間屠殺した12.5mg/kg/日以上投与群の雌雄では、前胃部の軽微な基底細胞過形成の発生頻度が増加した。

同変化は、前胃粘膜の基底細胞層の細胞数の増加と細胞質の好塩基性化により特徴づけられた。これらの基底細胞の核は正常では円形であるが、これらの群では卵円形で基底膜に対し垂直方向に配列していた。基底細胞層は通常では一層であるが、これらの投与群では2～3層より成り、基底細胞が密に集合していた。また、基底膜周囲に軽度の単核細胞浸潤が認められた。同変化は2.5mg/kg/日群では発生頻度に対照群と差はなかった。

12カ月時では、上記以外に検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

一方、24カ月時の最終屠殺および死亡・切迫殺例でも、同じく12.5mg/kg/日以上投与群の雌雄で前胃部の基底細胞過形成の発生頻度が対照群に比べて有意に増加した。ただし、同病変の程度は投与24カ月時の最終屠殺動物においても軽微あるいは軽度であり、投与12カ月時の動物と比べてもその程度に差はなく、病変が投与期間に関連して進行しているとは考えられなかった。

また、同時期の検査では、肝細胞小増殖巣の発生頻度に統計学的有意差が散見された。これらの小増殖巣を程度分けせずに単に発生頻度のみで比較した場合には群間に差はなかったが、程度分けして軽微から中等度の好酸性病変の発生頻度を検定したところ、雌では全投与群で好酸性の肝細胞小増殖巣の総発生頻度が有意に増加し、雄の全投与群で軽度の好酸性小増殖巣の発生頻度が有意に増加した。また、雌では、好酸性の軽微病変は2.5及び25mg/kg/日群で有意に増加した。一方、雄の12.5mg/kg/日以上以上の群では好酸性の軽微病変が有意に減少し、好塩基性の病変の発生頻度も同群で有意に減少した。しかし、好塩基性の病変を総合して検定しても、雌雄ともに有意差は認められなかった。

この肝細胞小増殖巣は同Fischer系ラットでは加齢ともに発生が増加し、24カ月時ではその発生頻度はほぼ100%に達することが知られている。

また、本病変の解釈については様々な議論があり、現時点では、この小増殖巣の生物学的あるいは毒性学的意義については結論されるに至っていない。さらに、前述のように、各タイプについて数をもとに程度分けしそれぞれの発生頻度を解析した場合に検体投与群に好酸性小増殖巣の発生頻度に統計学的有意差が認められたが、変動方向が一定せず、用量相関性も認められなかったため、この有意差に対する毒性学的意義は不明瞭であった。

その他、最終解剖で腎では、慢性進行性系球体腎症の軽微病変が雄の12.5mg/kg/日以上以上の投与群で、対照群と比べて有意に増加したが、軽度病変は2.5 mg/kg/日以上以上の群で減少しており、総数で見ると有意差はなかった。また、25 mg/kg/日群の雌で尿細管の軽微な石灰沈着及び軽度の色素沈着の発生頻度が有意に増加した。これらの変化は、片性でみられ、発生数も少なく、軽度であり、より重度の病変の発生頻度に影響は認められなかったため、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

その他の臓器でも、雌の25mg/kg/日群で脊髄神経根神経線維変性、脾の造血性色素増加の発生頻度及び腸間膜脂肪組織萎縮が増加したが、これも数が少なく、病変は軽度であり、また総数で見ると有意差は認められなくなるものもあり、重要な変化であるとは考えられなかった。

その他にみられた統計学的有意差は、用量相関性がないもの、発生頻度が減少しているもので、検体投与による毒性学的に重要な影響とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

最終解剖、死亡・切迫殺例では、肝細胞腺種の発生頻度が、25mg/kg/日群の雄(9/50)で対照群(2/50)に比べ、統計学的に有意に増加した。

また、増加傾向はみられたものの、12.5mg/kg/日群の雄(6/50)及び25mg/kg/日群の雌(4/50)では有意差は認められなかった。雄の2.5 mg/kg/日群(1/50)及び雌の12.5mg/kg/日以下の投与群(0/60)では、発生頻度は対照群と同程度であった。また、悪性腫瘍である肝細胞ガンの発生に異常は認められず、検体投与に関連した発生の早期化も示さなかった。

その他では、検体投与による発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

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。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月飼料混入投与による慢性毒性／発ガン性併合試験における影響として、12.5mg/kg/日以上 of 投与群の雌雄に、体重抑制、体重増加抑制、トリグリセライドの減少、体重抑制にともなう種々の臓器重量の変化、前胃部の基底細胞過形成の増加が認められた。2.5 mg/kg/日群でも、肝細胞小増殖巣の増加がみられたが、その毒性学的意義は明らかではなかったため、無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 2.5mg/kg/日と判断された。

催腫瘍性に関しては、25mg/kg/日群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が対照群と比べて有意に増加し、雌の同群でも増加傾向がみられたが、同病変は良性腫瘍であり、悪性腫瘍の発生に異常は認められず、その他の投与群では肝腫瘍の発生頻度は対照群と同程度であった。

その他の腫瘍性病変の発生頻度に変化は認められなかった。これらを考慮すると、本剤はラットの肝に対して催腫瘍性効果を発揮するものの、その作用はかなり弱いものと考えられる。

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

表 1 主な非腫瘍性変化(1)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
12 カ 月	肝	肝細胞小増殖巣 (局所性)	3	5	0	1	4	2	3	4	
		(局所多発性)	2	1	1	0	2	2	3	1	
		(総数)	5	6	1	1	6	4	6	5	
	胃	前胃部粘膜基底細胞過形成 (軽微)	0	1	5	6	0	0	2	7	
		(軽度)	0	0	2	4	0	0	1	2	
		(総数)	0	1	7	10	0	0	3	9	
死 亡 ・ 切 迫 殺 及 び 最 終 解 剖	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		/検査組織数	50	18	18	50	50	19	20	50	
	脳	小脳局所多発性空胞化 (軽度)	13	1	1	5	19	0	0	10	
	眼	所見/検査組織数	50	19	19	50	50	20	22	50	
		角膜血管新生	(片側, 軽微)	0	0	0	0	4	0	1	1
			(片側, 軽度)	3	0	2	0	4	2	1	2
			(片側, 中等度)	0	0	0	0	3	0	0	0
			(両側, 軽度)	0	0	0	0	0	1	0	1
	(総数)	3	0	2	0	11	3	2	4		
	腎	所見/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		慢性進行性糸球体腎症	(軽微)	10	21	17	25	26	23	24	32
			(軽度)	25	13	15	10	8	9	6	4
			(中等度)	8	6	9	4	2	6	5	0
			(重度)	4	2	0	0	0	1	0	0
			(総数)	47	42	41	39	36	39	35	36
		尿細管石灰沈着 (軽微)	7	6	10	9	2	3	7	9	
		尿細管色素沈着増加	(軽度)	5	3	5	7	3	1	4	12
			(中等度)	1	3	2	1	1	0	2	1
			(重度)	0	0	0	1	0	0	0	0
	(総数)	6	6	7	9	4	1	6	13		
涙腺・ ハーゲ-腺	所見/検査組織数	50	18	16	5	50	15	20	50		
喉頭	単核細胞浸潤 (軽微)	3	2	0	11	17	7	10	26		
肝	所見/検査組織数	50	21	17	5	50	16	20	50		
	亜急性~慢性炎症 (軽度)	6	0	0	0	0	0	0	0		
肝	のう胞状 変性	(局所性)	17	7	11	15	0	0	0	0	
		(局所多発性, 軽微)	7	11	19	12	0	0	0	0	
		(局所多発性, 軽度)	1	0	5	2	0	0	0	0	
		(局所多発性, 中等度)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		(局所多発性, 総数)	25	18	36	29	0	0	0	0	

↑, ↓: P<0.05, χ^2 検定 (最終解剖および死亡、切迫殺例)

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1 主な非腫瘍性変化(2)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺及び 最終解剖	肝	肝細胞小増殖巣 (好塩基性, 軽微)	24	23	28	29	8	9	13	7
		(好塩基性, 軽度)	13	11	4↓	1↓	19	19	21	19
		(好塩基性, 中等度)	0	1	0	0	16	14	9	14
		(好塩基性, 総数)	37	35	32	30	43	42	43	40
		(好酸性, 軽微)	29	25	18↓	11↓	12	24↓	20	32↓
		(好酸性, 軽度)	3	11↓	23↓	24↓	0	3	3	1
		(好酸性, 中等度)	0	0	2	1	0	0	0	0
		(好酸性, 総数)	32	36	43	36	12	27↓	23↓	33↓
		空胞性または淡細胞性小増殖巣 (軽微)	0	1	0	0	2	1	0	0
	リンパ節	所見/検査組織数	50	17	17	50	50	15	19	49
		網内皮系細胞凝集巣 (軽微)	9	4	2	12	26	9	6	24
		(軽度)	35	4	6	24↓	20	3	3	20
		(総数)	44	8	8	36↓	46	12	9	44
	乳腺	所見/検査組織数	49	20	17	50	50	19	26	50
		腺腔拡張 (局所多発性)	10	5	3	3↓	21	2	4	10↓
	腸間膜組織	所見/検査組織数	50	22	18	50	50	18	21	50
		脂肪性組織萎縮 (軽度)	2	3	4	7	3	2	4	11↓
		(中等度)	5	4	1	8	1	2	2	4
		(重度)	6	3	7	6	5	3	3	2
		(総数)	13	10	12	21	9	7	9	17
	脂肪壊死	2	6	2	0	5	3	1	0↓	
鼻腔	所見/検査組織数	50	18	16	50	50	15	20	50	
	異物性炎 (局所性)	5	2	1	4	3	0	1	0	
	(局所多発性)	1	1	0	0	2	0	0	0	
	(総数)	6	3	1	4	5	0	1	0↓	

↑, ↓: P<0.05, χ^2 検定

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

表 1 主な非腫瘍性変化(3)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺及び 最終解剖	口腔	所見/検査組織数	50	18	16	50	50	15	20	50	
		異物性炎	(局所性)	22	6	8	20	15	3	3	5↓
			(局所多発性)	11	2	2	5	4	1	0	0
			(総数)	33	8	10	25	19	4	3	5↓
	脊髄	所見/検査組織数	50	16	16	50	50	15	19	50	
		神経根神経線維変性	(軽微)	32	6	7	25	33	3	9	26
			(軽度)	7	0	1	4	6	3	3	14↓
			(総数)	39	6	8	29	39	6	12	40
	脾	所見/検査組織数	50	30	29↓	50	50	23	26	50	
		造血性色素増加	(軽微)	1	2	2	2	0	2	2	5↓
			(中等度)	1	0	0	1	0	0	0	0
			(総数)	2	2	2	3	0	2	2	5↓
	胃	所見/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		前胃部基底細胞過形成	(軽微)	3	3	19↑	18↓	0	1	19↓	33↓
			(軽度)	0	0	1	12↓	0	0	1	4
			(総数)	3	3	20↓	30↓	0	1	20↓	37↓
		前胃部炎症性または 非炎症性過形成	(軽度)	2	1	2	1	2	5	5	4
			(中等度)	2	4	1	1	0	1	2	1
(総数)			4	5	3	2	2	6	7	5	
腺胃部過形成 (局所性, 軽度)		0	0	0	6	0	1	0	0		
腺胃部びらん /潰瘍		(局所性)	1	2	5	4	1	4	4	4	
		(多発局所性)	5	6	5	7	7	5	4	5	
		(総数)	6	8	10	11	8	9	8	9	
前胃部 びらん/潰瘍		(局所性)	0	0	1	0	1	1	1	0	
		(多発局所性)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		(総数)	0	1	1	0	1	1	1	0	

↑, ↓: P<0.05, χ^2 検定

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

表 1 主な非腫瘍性変化(4)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺及び 最終解剖	精巣	所見/検査組織数	50	50	50	50	/			
		精管萎縮 (両側, 軽度)	0	0	0	3↓				
		(両側, 中等度)	10	5	5	4				
		(両側, 重度)	39	44	44	40				
		(両側, 総数)	49	49	49	47				
	甲状腺	所見/検査組織数	50	22	18	50	50	16	20	50
		のう胞形成 (局所性)	9	0	1	1↓	5	0	1	6
		(多発局所性)	1	0	0	2	0	0	0	0
		(総数)	10	0	1	3↓	5	0	1	6

↑, ↓: P<0.05, χ^2 検定

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

表 1 主な非腫瘍性病変(5)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	脳	所見/検査組織数	60	18	18	60	60	19	20	60	
		小脳局所多発性空胞化 (軽度)	13	1	1	5	19	0	0	10	
	眼	所見/検査組織数	60	19	19	60	60	20	22	60	
		角膜血管新生 (片側, 軽微)	0	0	0	0	4	0	1	1	
		(片側, 軽度)	3	0	2	0	4	2	1	2	
		(片側, 中等度)	0	0	0	0	3	0	0	0	
		(両側, 軽度)	0	0	0	0	0	1	0	1	
		(総数)	3	0	2	0	11	3	2	4	
	腎	所見/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		慢性進行性糸球体腎症 (軽微)	(軽度)	10	21	17	25	26	23	24	32
			(軽度)	25	13	15	10	8	9	6	4
			(中等度)	8	6	9	4	2	6	5	0
			(重度)	4	2	0	0	0	1	0	0
			(総数)	47	42	41	39	36	39	35	36
		尿細管石灰沈着 (軽微)	16	14	18	18	8	6	8	11	
		尿細管色素沈着 (軽度)	(軽度)	5	3	5	7	3	1	4	12
			(中等度)	1	3	2	1	1	0	2	1
			(重度)	0	0	0	1	0	0	0	0
	(総数)		6	6	7	9	4	1	6	13	
	涙腺・ ハーゲン腺	所見/検査組織数	60	18	16	60	60	15	20	60	
		単核細胞凝集 (軽微)	(軽微)	3	2	0	11	17	7	10	26
	(軽度)		0	0	0	2	8	0	0	5	
	肝	所見/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
のう胞状 変性 (局所性)		(局所性)	17	7	11	15	0	0	0	0	
		(局所多発性, 軽微)	7	11	19	12	0	0	0	0	
		(局所多発性, 軽度)	1	0	5	2	0	0	0	0	
		(局所多発性, 中等度)	0	0	1	0	0	0	0	0	
(局所多発性, 総数)	25	18	36	29	0	0	0	0			

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 1 主な非腫瘍性病変(6)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	肝	肝細胞小増殖巣 (好塩基性, 軽微)	24	23	28	29	8	9	13	7
		(好塩基性, 軽度)	13	11	4	1	19	19	21	19
		(好塩基性, 中等度)	0	1	0	0	16	14	9	14
		(好塩基性, 総数)	37	35	32	30	43	42	43	40
		(好酸性, 軽微)	29	25	18	11	12	24	20	32
		(好酸性, 軽度)	3	11	23	24	0	3	3	1
		(好酸性, 中等度)	0	0	2	1	0	0	0	0
		(好酸性, 総数)	32	36	43	36	12	27	23	33
	空胞性または明細胞性小増殖巣 (軽微)	0	1	0	0	2	1	0	0	
	肝細胞小増殖巣	(局所性)	3	5	0	1	4	2	3	4
		(局所多発性)	2	1	1	0	2	2	3	1
		(総数)	5	6	1	1	6	4	6	5
	リンパ節	所見/検査組織数	56	17	17	54	55	15	19	52
網内皮系細胞凝集簇		(軽微)	9	4	2	12	26	9	6	24
		(軽度)	35	4	6	24	20	3	3	20
		(総数)	44	8	8	36	46	12	9	44
乳腺	所見/検査組織数	59	20	17	60	60	19	26	60	
	腺腔拡張 (局所多発性)	11	5	3	3	22	2	4	10	
腸間膜組織	所見/検査組織数	60	22	18	60	60	18	21	60	
	脂肪性組織萎縮	(軽度)	2	3	4	7	3	2	4	11
		(中等度)	5	4	1	8	1	2	2	4
		(重度)	6	3	7	6	5	3	3	2
		(総数)	13	10	12	21	9	7	9	17
	脂肪壊死	3	7	2	0	6	3	2	2	
鼻腔	所見/検査組織数	60	18	16	60	60	15	20	60	
	異物性炎	(局所性)	5	2	1	4	3	0	1	0
		(局所多発性)	1	1	0	0	2	0	0	0
		(総数)	6	3	1	4	5	0	1	0

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 1 主な非腫瘍性病変(7)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	口腔	所見/検査動物数	60	18	16	60	60	15	20	66	
		異物性炎	(局所性)	24	6	8	21	15	3	3	5
			(局所多発性)	12	2	2	5	4	1	0	0
			(総数)	36	8	10	26	19	4	3	5
	脊髄	所見/検査組織数	60	16	16	60	60	15	19	60	
		神経根神経線維変性	(軽微)	32	6	7	25	34	3	9	26
			(軽度)	7	0	1	4	6	3	3	14
			(総数)	39	6	8	29	40	16	12	40
	脾	所見/検査組織数	60	30	29	60	60	23	26	60	
		造血性色素増加	(軽微)	1	2	2	2	0	2	2	5
			(中等度)	1	0	0	1	0	0	0	0
			(総数)	2	2	2	3	0	2	2	5
	胃	所見/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		前胃部基底細胞過形成	(軽微)	3	4	24	24	0	1	21	40
			(軽度)	0	0	3	16	0	0	2	6
(総数)			3	4	27	40	0	1	23	46	
前胃部炎症性または 非炎症性過形成		(軽度)	2	1	2	1	2	5	5	4	
		(中等度)	2	4	1	1	0	1	2	1	
		(総数)	4	5	3	2	2	6	7	5	
腺胃部過形成 (局所性, 軽度)		0	0	0	0	0	1	0	0		
腺胃部びらん /潰瘍		(局所性)	1	2	5	4	1	4	4	4	
		(多発局所性)	5	6	5	7	7	5	4	5	
		(総数)	6	18	10	11	8	9	8	9	
前胃部部 びらん/潰瘍	(局所性)	0	0	1	0	1	1	1	0		
	(多発局所性)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	(総数)	0	1	1	0	1	1	1	0		

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 1 主な非腫瘍性病変(8)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	精巣	所見/検査組織数	60	51	50	60	/			
		精管萎縮 (両側, 軽度)	0	0	0	3				
		(両側, 中等度)	10	5	5	4				
		(両側, 重度)	39	44	44	40				
		(両側, 総数)	49	49	49	47				
	甲状腺	所見/検査組織数	60	22	18	60	60	16	20	60
		のう胞形成 (局所性)	9	0	1	1	5	0	1	6
		(多発局所性)	1	0	0	2	0	0	0	0
		(総数)	10	0	1	3	5	0	1	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 1, 3-D 技術協議会にある。
表 2 主な腫瘍性病変(1)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
12 カ 月	副腎	/検査動物数	10	1	0	10	10	0	0	10	
		褐色細胞腫 (B)	0	1	-	0	0	-	-	0	
	肺	/検査組織数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	/検査組織数	10	0	0	10	10	0	0	10	
		線維腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	0	
	下垂体	/検査組織数	9	0	1	10	10	0	3	10	
		前葉腺腫 (B)	0	-	1	0	1	-	1	0	
	精巣	/検査組織数	10	1	0	10	/				
		精巣間細胞腫 (B) (1)	2	0	-	1					
		(2)	1	0	-	0					
		(総数)	3	0	-	1					
子宮	/検査組織数	/				10	0	4	10		
	内膜間質ポリープ (B)					3	-	3	3		
死 亡 ・ 切 迫 殺 ・ 最 終 解 剖	副腎	/検査組織数	50	17	17	50	50	16	20	50	
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	2	
		褐色細胞腫 (B) (1)	9	1	3	6	4	0	1	1	
			(2)	2	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (M)	(転移なし)	0	1	0	1	0	0	0	0
			(転移)	0	0	1	0	0	0	1	0
			(転移, 2)	0	0	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫 (総数)	11	2	4	7	4	1	2	2		
	複合型褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	耳道脂腺	/検査組織数	0	0	1	1	0	0	0	0	
		扁平細胞ガン (M)	-	-	1	0	-	-	-	-	
	骨	/検査組織数	50	16	16	50	50	15	19	50	
		骨形成肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	/検査組織数	50	18	18	50	50	19	20	50	
		星細胞腫 (神経腫瘍) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	頸管	/検査組織数	/				49	15	19	50	
平骨筋肉腫 (M) (転移なし)		0					0	0	1		
(転移)		0					0	1	0		
(総数)		0					0	1	1		
間質細胞肉腫 (M)		0					0	1	0		
間質ポリープ (B)		0					0	0	1		

B : 良性, M : 悪性
x² 検定 (最終解剖および死亡, 切迫殺例)

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 主な腫瘍性病変(2)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	結腸	/検査組織数	50	17	16	50	50	15	19	50	
		ポリープ性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		尿細管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		腎芽細胞腫 (M) *	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腎う移行細胞ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		肝細胞腺腫 (B)	(1)	1	1	3	8	0	0	0	4
			(2)	1	0	2	1	0	0	0	0
			(3)	0	0	1	0	0	0	0	0
			(総数)	2	1	6	9	0	0	0	4
		肝細胞ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肺	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		肺腺腫 (B)	0	1	1	2	0	0	0	0	
肺ガン (M)		(転移なし)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		(転移)	0	0	1	0	0	1	0	0	
(総数)	0	0	1	0	0	1	0	1			
乳腺	/検査組織数	49	20	17	50	50	19	26	50		
	腺ガン (M)	0	0	0	0	0	1	1	1		
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0		
	線維腺腫 (B)	(1)	2	2	0	0	8	4	6	0	
		(2)	0	0	0	0	0	1	1	0	
(総数)	2	2	0	0	8	5	7	0			
多臓器	/検査組織数	20	19	20	22	10	10	17	14		
	中皮腫 (M)	0	1	3	1	0	0	0	0		
	単核細胞性白血病 (M)	18	16	15	18	8	8	12	13		
	白血病 (未分類) (M)	0	0	1	0	0	0	1	0		
	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	1	1	0	1		

B : 良性, M : 悪性, * : 転移

↑, ↓ : P<0.05, χ^2 検定

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

表2 主な腫瘍性病変(3)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	鼻腔	/検査組織数	50	18	16	50	50	15	20	50
		ポリープ性腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	/検査動物数	50	18	16	50	50	15	20	15
		扁平上皮ガン (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		扁平乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣	/検査組織数	/				50	27	24	50
		ガン (M)					0	1	0	0
		顆粒膜莖膜細胞腫 (B)					1	1	0	0
		(M)					0	0	1	0
		(総数)	1	1	1	0				
	膵	/検査組織数	50	16	16	50	50	15	19	50
		腺房細胞ガン (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	0	1	1	1	1	1	0
		島細胞ガン (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	上小 皮 体	/検査組織数	49	18	18	48	45	14	20	48
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	末梢 神 経	/検査組織数	50	17	16	50	50	15	19	50
		神経線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
下垂体	/検査組織数	50	25	24	50	50	34	36	48	
	前葉腺腫 (B)	(1)	21	8	9	15	26	14	15	22
	(2)	0	0	0	0	2	2	0	1	
	(総数)	21	8	9	15	28	16	15	23	
	中間部腺腫 (B)	0	1	1	0	0	2	0	0	
前葉ガン (M)	3	1	0	4	0	4	2	2		
包皮・ 陰核腺	/検査組織数	7	3	9	3	2	0	5	4	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	-	1	0	
	扁平細胞ガン (M)	(転移なし)	1	1	0	0	0	0	2	
	(転移)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	(総数)	1	1	1	0	0	-	0	2	
前立腺	/検査組織数	50	21	17	50	/				
	粘液腺ガン (M)	0	1	0	0					
直腸	/検査組織数	50	16	16	50	50	15	19	49	
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

B: 良性, M: 悪性
 χ^2 検定

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

表2 主な腫瘍性病変(4)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	唾液腺	/検査組織数	50	17	16	50	50	15	19	50	
		未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	骨格筋	/検査動物数	50	16	16	50	50	15	19	50	
		横紋筋肉腫 (M) *	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	/検査組織数	50	26	23	50	50	16	21	50	
		腺ガン (M)	(転移なし)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(転移)	0	0	0	1	0	0	0	0
			(総数)	1	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞腺腫 (B)	(1)	0	1	1	0	0	1	0	0
			(2)	0	1	0	0	0	0	0	0
			(総数)	0	2	1	0	0	0	0	0
		基底細胞ガン (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	
		皮脂腺ガン (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		角化有棘細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
		口唇扁平細胞ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		外耳道扁平乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		外鼻腔扁平乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		口唇扁平乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
		線維腫 (B)	3	2	2	1	0	0	1	0	
		線維肉腫 (M)	(転移なし, 1)	0	0	0	3	0	0	0	0
			(転移なし, 2)	0	0	0	0	0	1	0	0
	(総数)		0	0	0	3	0	1	0	0	
	線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
脾	/検査組織数	50	30	29	50	50	23	26	50		
	単核細胞性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		

B: 良性, M: 悪性, *: 転移
x²: 検定

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

表 2 主な腫瘍性病変(5)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	精巣	/検査組織数	50	50	50	50	/				
		のう胞腺腫 (B)	0	0	0	1					
		精巣間細胞腫 (B)	(1)	1	3	2					6
			(2)	47	46	48					41
			(総数)	48	49	50					47
	胸腺	/検査動物数	46	17	15	43	46	13	19	42	
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
	甲状腺	/検査組織数	50	22	18	50	50	16	20	50	
		ろ胞線ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		ろ胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
		明細胞腺ガン (M)	(転移なし)	1	2	1	0	0	0	0	0
			(転移, 1)	0	0	1	0	1	0	0	0
			(転移, 2)	0	0	0	1	0	0	0	0
			(総数)	1	2	2	1	1	0	0	0
		明細胞腺腫 (B)	(1)	14	5	0	10	3	1	1	4
			(2)	1	1	0	1	1	0	0	0
			(総数)	15	6	0	11	4	1	1	4
	神経節性神経腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	舌	/検査組織数	50	16	16	50	50	15	19	50	
		扁平細胞ガン (M)	0	0	0	1	1	0	0	2	
扁平乳頭腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	1		
子宮	/検査組織数	/				50	50	50	50		
	腺ガン (M)					0	1	0	2		
	ガン (M)					1	0	2	0		
	内膜間質ポリープ (B)					(1)	9	13	9	19	
						(2)	3	0	1	4	
						(3)	0	0	0	1	
						(総数)	12	13	10	24	
	平滑筋肉腫 (B)					0	0	0	2		
	間質細胞肉腫 (M)					1	0	2	0		
	未分化肉腫 (M)					0	1	0	0		
ポリープ性腺腫 (B)	0	0	0	1							

B : 良性, M : 悪性
 χ^2 検定

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

表2 主な腫瘍性病変(6)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	副腎	/検査組織数	60	18	17	60	60	16	20	60	
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	2	
		褐色細胞腫 (B)	(1)	9	2	3	6	4	0	1	1
			(2)	2	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (M)	(転移なし)	0	1	0	1	0	0	0	0
			(転移)	0	0	1	0	0	0	1	0
			(転移, 2)	0	0	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫 (総数)	11	3	4	7	4	1	2	2		
	複合型褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	耳道脂腺	/検査組織数	0	0	1	1	0	0	0	0	
		扁平細胞ガン (M)	-	-	1	0	-	-	-	-	
	骨	/検査組織数	60	16	16	60	60	15	19	60	
		骨形成肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	/検査組織数	60	18	18	60	60	19	20	60	
		星細胞腫 (神経腫膠腫) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	頸管	/検査組織数	/				59	15	17	19	
		平骨筋肉腫 (M)					(転移なし)	0	0	0	1
							(転移)	0	0	1	0
							(総数)	0	0	1	1
		間質細胞肉腫 (M)					0	0	1	0	
		間質ポリープ (B)					0	0	0	1	
結腸	/検査組織数	60	17	16	60	60	15	19	60		
	ポリープ性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
腎	/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60		
	尿細管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	腎芽細胞腫 (M) *	0	0	0	1	0	0	0	0		
	腎う移行細胞ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	1		
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		

B : 良性, M : 悪性

* : 転移

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 主な腫瘍性病変(7)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	肝	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		肝細胞腺腫 (B)	(1)	1	1	3	8	0	0	0	4
			(2)	1	0	2	1	0	0	0	0
			(3)	0	0	1	0	0	0	0	0
			(総数)	2	1	6	9	0	0	0	4
		肝細胞ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		肺腺腫 (B)	0	2	1	2	0	0	0	0	
		肺ガン	(転移なし)	0	0	0	0	0	0	0	1
			(転移)	0	0	1	0	0	1	0	0
			(総数)	0	0	1	0	0	1	0	1
	乳腺	/検査組織数	59	20	17	60	60	19	26	60	
		腺ガン (M)	0	0	0	0	0	1	1	1	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	
線維腺腫 (B)		(1)	2	2	0	0	9	4	6	0	
		(2)	0	0	0	0	0	1	1	0	
	(総数)	2	2	0	0	9	5	7	0		
多臓器	/検査組織数	20	19	20	22	10	10	17	14		
	中皮腫 (M)	0	1	3	1	0	0	0	0		
	単核細胞性白血病 (M)	18	16	15	18	8	8	12	13		
	白血病 (未分類) (M)	0	0	1	0	0	0	1	0		
	リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	1	1	0	1		
鼻腔	/検査組織数	60	18	16	60	60	15	20	60		
	ポリープ性腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
口腔	/検査動物数	60	18	16	60	60	15	20	60		
	扁平細胞ガン (M)	1	0	0	0	0	0	0	1		
	扁平乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		

B : 良性, M : 悪性

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

表2 主な腫瘍性病変(8)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	卵巣	/検査組織数	/				60	27	24	60
		ガン (M)					0	1	0	0
		顆粒膜莢膜細胞腫 (B)					1	1	0	0
		(M)					0	0	1	0
		(総数)	1	1	1	0				
	膵	/検査組織数	60	16	16	60	60	15	19	60
		腺房細胞ガン (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	0	1	1	1	1	1	0
		島細胞ガン (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	/検査組織数	58	18	18	57	54	14	20	58
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	末梢神経	/検査組織数	60	17	16	60	60	15	19	60
		神経線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	/検査組織数	59	25	25	60	60	34	39	58
		前葉腺腫 (B)	(1)	21	8	10	15	27	14	16
(2)			0	0	0	0	2	2	0	1
(総数)			21	8	10	15	29	16	16	23
中間部腺腫 (B)		0	1	1	0	0	2	0	0	
前葉ガン (M)		3	1	0	4	0	4	2	2	
包皮・陰核腺	/検査組織数	8	3	9	5	2	0	5	4	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	-	1	0	
	扁平細胞ガン (M)	(転移なし)	1	1	0	0	0		0	2
		(転移)	0	0	1	0	0		0	0
		(総数)	1	1	1	0	0	-	0	2
前立腺	/検査組織数	60	21	17	60	/				
	粘液腺ガン (M)	0	1	0	0					
直腸	/検査組織数	60	16	16	60	60	15	19	59	
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
唾液腺	/検査組織数	59	17	16	60	60	15	19	60	
	未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
骨格筋	/検査動物数	60	16	16	60	60	15	19	60	
	横紋筋肉腫 (M) *	1	0	0	0	0	0	0	0	

B : 良性, M : 悪性
* : 転移

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 主な腫瘍性病変(9)

検査 時期	性別		雄				雌					
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25		
全動物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60		
	皮膚	/検査組織数	60	26	23	60	60	16	21	60		
		腺ガン (M)	(転移なし)	1	0	0	0	0	0	0	0	
			(転移)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			(総数)	1	0	0	1	0	0	0	0	
			基底細胞腺腫 (B)	(1)	0	1	1	0	0	1	0	0
				(2)	0	1	0	0	0	0	0	0
				(総数)	0	2	1	0	0	0	0	0
			基底細胞ガン (M)		0	0	1	1	0	0	0	0
			皮脂腺ガン (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
			角化有棘細胞腫 (B)		0	1	1	0	0	0	0	0
			口唇扁平細胞ガン (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
			外耳 (耳介) 扁平乳頭腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
			外鼻腔扁平乳頭腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
			口唇扁平乳頭腫 (B)		1	0	0	0	0	0	1	0
			線維腫 (B)		3	2	2	1	0	0	1	0
			線維肉腫 (M)	(転移なし, 1)	0	0	0	3	0	0	0	0
				(転移なし, 2)	0	0	0	0	0	1	0	0
				(総数)	0	0	0	3	0	1	0	0
			線維性組織球腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
		粘液肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
		横紋筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
		未分化肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
		脾	/検査組織数	60	30	29	60	60	23	26	60	
			Fischer ラットリンパ性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
			リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		精巣	/検査組織数	60	51	50	60	/				
			のう胞腺腫 (B)	0	0	0	1					
			精巣間細胞腫 (B)	(1)	3	3	2					7
				(2)	48	46	48					41
			(総数)	51	49	50	48					
	胸腺	/検査動物数	56	17	15	52	56	13	19	52		
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0		

B : 良性, M : 悪性

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

表2 主な腫瘍性病変(10)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	甲状腺	/検査組織数	60	22	18	60	60	16	20	60	
		ろ胞腺ガン (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		ろ胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
		明細胞腺ガン (M)	(転移なし)	1	2	1	0	0	0	0	0
			(転移, 1)	0	0	1	0	1	0	0	0
			(転移, 2)	0	0	0	1	0	0	0	0
			(総数)	1	2	2	1	1	0	0	0
		明細胞腺腫 (B)	(1)	14	5	0	10	3	1	1	4
	(2)		1	1	0	1	1	0	0	0	
	(総数)		15	6	0	11	4	1	1	4	
		神経節性神経腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	舌	/検査組織数	60	16	16	60	60	15	19	60	
		扁平細胞ガン (M)	0	0	0	1	1	0	0	2	
		扁平乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	1	
	子宮	/検査組織数						60	50	54	60
腺ガン (M)							0	1	0	2	
ガン (M)							1	0	2	0	
内膜間質ポリープ (B)		(1)						12	13	12	22
		(2)						3	0	1	4
		(3)						0	0	0	1
		(総数)						15	13	13	27
平滑筋肉腫 (B)							0	0	0	2	
間質細胞肉腫 (M)							1	0	2	0	
未分化肉腫 (M)						0	1	0	0		
ポリープ性腺腫 (B)						0	0	0	1		
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	114	78	78	97	68	39	44	70	
		悪性	30	32	31	40	14	24	24	30	
	腫瘍総数		144	110	109	137	82	63	68	100	
	担腫瘍動物数	良性	50	52	50	48	44	32	33	46	
悪性		25	31	28	35	14	21	22	26		
担腫瘍動物総数		54	52	51	50	50	41	45	51		

B : 良性, M : 悪性

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

④マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性試験

(資料 No. C-19)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1系マウス、1群雌雄各60匹、開始時7週齢

試験機関：24カ月間（1992年8月6日～1994年8月9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、2.5、25及び50mg/kg/日の用量で飼料混入し、24カ月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。

投与関連性の症状はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50
死亡率 (%)	雄	20	22	20	22
	雌	26	22	20	28

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

投与量 (mg/kg/日)		2.5	25		50	
投与期間 (週)		1-104	1-52	56-104	1-52	56-104
群平均 体重値	雄		↓	↓	↓	↓
	雌		↓	↓	↓	↓
体 重 増加量	雄		↓	↓	↓	↓
	雌		↓	↓	↓	↓

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。

25mg/kg/日以上以上の投与群で群平均体重値が、対照群と比べ、雄で11~23%、雌で7~9%減少した。2.5 mg/kg/日の雄では、統計学的有意差が散見されたものの、減少率は小さく、生物学的に有意な差とは考えられなかった。一方、雌の同群では群平均体重値は対照群より高かった。体重増加量については、25及び50mg/kg/日群の雄でそれぞれ平均34及び50%、雌でそれぞれ平均24及び28%、対照群より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。雌雄とも25mg/kg/日以上以上の投与群で対照群と比較して、平均約6%抑制された。食餌効率に関しては、前述の低体重値を反映して雌雄とも25mg/kg/日以上以上の投与群で対照群と比較し、統計学的に有意に増加した。

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以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/日)		2.5	25	50
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.7	27	53
	雌	2.5	26	51

血液学的検査；投与12, 18及び24カ月時に各群雌雄10匹（24カ月時のみ20匹）ずつを対象とし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、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。

性 別	雌				
	2.5	25	50		
投与量 (mg/kg/日)	2.5	25	12	18	24
検査時期 (月)	18	24	12	18	24
総白血球数	↑171		↑139	↑174	
赤血球数		↑109			

↑ : 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 (%) を示す。

雄では50mg/kg/日群の雌で12カ月時に、及び2.5, 50mg/kg/日群の雌で18カ月時に総白血球数の増加が、25mg/kg/日群の雌で24カ月時に、赤血球数の増加がみられたが、投与期間及び用量に相関性が認められなかったため、検体投与関係性のものとは考えられなかった。

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。

眼科学的検査；投与開始前，投与12カ月時及び24カ月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。

臓器重量；投与12カ月時及び24カ月剖検時，全生存動物を対象として，解剖ののち，脳，心，肝，腎及び精巣の重量を測定した。
また，対体重比も算出した。

下表に对照群と比べ，統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄						雌					
検査時期(月)		12			24			12			24		
投与群 (mg/kg/日)		2.5	25	50	2.5	25	50	2.5	25	50	2.5	25	50
体重			85	74		85	82					96	91
脳	重量												
	対体重比		118	130		116	121						109
心	重量			86		91	91			90		92	90
	対体重比			117		106	109						
腎	重量			86			91			88		91	89
	対体重比			117		112	110						
肝	重量		89	80		96	83			86		91	90
	対体重比			108		118							
精巣	重量												
	対体重比		119	128		117	123						

↑ ↓ : P<0.05, Dunnett の検定

表中の数値は、对照群に対する変動率(%)を示す。

25mg/kg/日以上群で種々の臓器で統計学的有意差が散見されたが，同群でみられた体重抑制のために，対体重比が上昇したり，あるいは動物の栄養状態の悪化で，臓器重量が減少したためと考えられた。

2.5 mg/kg/日群では，どの臓器に関しても変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡例，切迫殺例，中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体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、I, 3-D 技術協議会にある。

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

副腎、動脈弓、骨、骨髄、脳、頸管、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、胆のう、肉眼的病変部、心、回腸、空腸、腎、涙腺・ハーダー腺、喉頭、肝、肺、乳腺、縦隔洞リンパ節、縦隔洞組織、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、皮膚及び皮下組織、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連したと思われる唯一の変化は、12カ月時に中間屠殺した50mg/kg/日群の雄で、肝細胞の細胞質が減少し、肝細胞自身も大きさが減少していた。この発生頻度は、対照群及び25mg/kg/日以下の投与群では0/10例、50mg/kg/日群では6/10例であった。

また、死亡例、切迫殺例、最終屠殺例では50mg/kg/日群の雄で大脳の石灰沈着の発生頻度が対照群と比べ統計学的有意に減少した。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

どの病変についても統計学的有意差はみられず、検体投与に関連した発生頻度の上昇及び早期化を示すことはなかった。

以上より、本剤のマウスに対する24カ月間飼料混入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、25mg/kg/日以上投与群の雌雄に体重抑制、体重増加抑制、飼料摂取量の減少、体重抑制にともなう種々の臓器重量の変化が認められたため、最大無作用量は雌雄とも2.5mg/kg/日と判断される。

なお、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、1,3-D 技術協議会にある。

表 1 主な非腫瘍性病変(1)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
12 カ 月	肝	/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		肝細胞縮小	0	0	0	6	0	0	0	0	
		局所性肝細胞小増殖巣 (軽微)	2	1	0	0	1	0	0	0	
		炎症をともなう 肝細胞壊死	(局所性)	0	0	1	0	1	0	3	1
			(多発局所性)	0	0	0	1	0	1	0	0
	(総数)		0	0	1	1	1	1	3	1	
	胃	/検査組織数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		腺胃部過形成 (局所性, 軽微)	(多発局所性, 軽微)	0	1	0	0	0	1	0	0
			(多発局所性, 軽微)	0	0	0	0	1	0	0	0
			(総数)	0	1	0	0	1	1	0	0
臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50		
死 亡 ・ 切 迫 殺 及 び 最 終 解 剖	脳	/検査動物数	50	11	10	50	50	11	10	50	
		大脳石灰沈着 (多発局所性, 軽微)	47	7	8	40	27	6	7	31	
	肝	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		肝細胞萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	
		肝細胞小増殖巣	(局所性)	3	4	3	3	3	3	2	0
			(多発局所性)	0	0	0	0	0	0	1	0
			(総数)	3	4	3	3	3	3	3	0
		多発局所性肝細胞壊死	(軽微)	0	0	0	0	3	0	0	4
			(中等度)	0	0	0	0	1	2	0	0
			(総数)	0	0	0	0	4	2	0	4
		炎症をとも なう肝細胞 壊死	(局所性, 軽微)	1	0	0	0	0	1	0	0
			(局所性, 軽度)	0	2	1	1	0	0	0	1
			(多発局所性, 軽微)	1	0	0	0	0	0	0	1
			(多発局所性, 軽度)	1	1	0	0	1	0	0	0
			(多発局所性, 中等度)	1	0	0	0	0	0	0	0
	(総数)	4	3	1	1	1	1	0	2		
	胃	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		腺胃部過形成 (び慢性)	1	0	1	0	0	0	0	0	
		腺胃部びらん ないし潰瘍	(局所性)	0	0	1	0	2	0	0	1
			(多発局所性)	3	6	2	2	3	4	1	1
			(総数)	3	6	3	2	5	4	1	2

↑, ↓: P<0.05, χ^2 検定 (死亡, 切迫殺および最終解剖例)

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1 主な非腫瘍性病変(2)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	胃	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺胃部過形成	0	1	1	0	1	1	0	0
		腺胃部びらんないし潰瘍	3	6	3	2	5	4	1	2
	肝	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞増殖巣	5	5	3	3	4	3	3	4
		局所性又は多発局所性 肝細胞壊死	0	0	0	0	4	2	1	4
		炎症をともなう肝細胞壊死	4	3	2	2	2	2	3	3

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

表 2 主な腫瘍性病変(1)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
12 カ 月	肝	/検査組織数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	肺	/検査組織数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		気管支腺腫 (B)	0	2	1	1	1	0	0	0	
	下垂体	/検査組織数	10	0	0	10	10	1	0	10	
		前葉腺腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	0	
死 亡 ・ 切 迫 殺 ・ 最 終 解 剖	副腎	/検査組織数	50	11	10	49	50	11	10	49	
		褐色細胞腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	1
			(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
			(総数)	1	0	0	0	1	0	0	1
	骨	/検査組織数	50	11	10	50	50	11	11	50	
		骨形成肉腫 (頭蓋) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		骨形成肉腫 (尾骨) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		骨腫 (頭蓋) (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脳	/検査組織数	50	11	10	50	50	11	10	50	
		乏枝神経膠腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頸管	/検査組織数	/				49	11	10	50	
		間質細胞肉腫 (M)					0	0	0	2	
	心	/検査組織数	50	11	10	50	50	11	10	50	
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		尿細管腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		尿細管ガン (M)	(転移なし)	1	1	0	0	0	0	1	0
			(転移, 1)	0	0	0	1	0	0	0	0
			(転移, 2)	0	0	0	0	0	0	0	1
	(総数)	1	1	0	1	0	0	1	1		
	涙腺・ ハーダー腺	/検査組織数	50	15	11	50	50	14	13	50	
		腺ガン (M)	(転移なし)	0	0	0	0	1	0	0	0
			(転移)	0	0	0	0	1	0	1	0
			(総数)	0	0	0	0	2	0	1	0
		腺腫 (B)	3	3	1	6	2	3	3	1	

B : 良性 M : 悪性 χ^2 検定 (最終解剖および死亡, 切迫殺例)

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 主な腫瘍性病変(2)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	肝	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		腺ガン (M) *	1	0	0	0	0	0	0	0	
		肝細胞 腺腫 (B)	(1)	6	8	15	6	2	4	0	1
			(2)	1	2	1	0	0	1	0	0
			(総数)	7	10	16	6	2	5	0	1
		肝細胞 ガン (M)	(転移なし)	3	6	2	1	0	1	1	0
			(転移)	3	0	0	1	0	0	0	0
				6	6	2	2	0	1	1	0
		血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	2	2	2	0	0	1	0	2	
	肺	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		気管支腺 ガン (M)	(転移なし, 1)	2	4	1	0	0	0	0	0
			(転移なし, 2)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(転移)	0	0	0	0	0	1	0	0
			(総数)	3	4	1	0	0	1	0	0
		気管支腺腫 (B)	(1)	4	9	9	9	3	8	4	5
			(2)	0	1	0	2	0	0	0	0
			(3)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(総数)	5	10	9	11	3	8	4	5
		リンパ節	/検査組織数	49	11	11	48	50	11	8	50
	組織球形肉腫 (M)		(転移なし)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(転移)	0	0	1	0	0	0	0	0
			(総数)	1	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	乳腺	/検査組織数	7	3	1	7	49	11	10	50	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	腸間膜 組織	/検査組織数	50	12	10	50	50	12	10	50	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	多臓器	/検査動物数	5	3	8	3	13	11	7	14	
未分化肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0		
組織球形肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	1	2		
リンパ球形白血病 (M)		1	1	0	1	0	0	0	1		
リンパ肉腫 (M)		2	2	5	2	9	10	4	8		
鼻腔	/検査組織数	50	11	10	50	50	11	10	50		
	ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		

B : 良性, M : 悪性, * : 転移 x² 検定 (最終解剖および死亡, 切迫殺例)

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 主な腫瘍性病変(3)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
死亡・切迫殺・最終解剖	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	卵巣	/検査組織数	/				49	20	19	50	
		卵胞腺腫 (B)					1	0	0	0	
		のう胞腺腫 (B)					0	1	0	1	
		血管腫 (B)					0	1	0	1	
		黄体腫 (B)					0	0	0	1	
	膵	/検査組織数	50	12	10	50	50	11	10	50	
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	2	
		島細胞ガン (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	/検査組織数	49	11	9	49	50	16	11	50	
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	6	5	2	4	
	皮膚	/検査組織数	50	14	11	50	50	12	13	50	
		会陰部扁平乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		鼠径部線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		背部線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		頸部血管肉腫 (M)	(転移なし)	0	0	0	0	0	0	1	0
			(転移)	0	0	1	0	0	0	0	0
			(総数)	0	0	1	0	0	0	1	0
		会陰部血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		腋窩横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
背部横紋筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0		
会陰部横紋筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1		
耳介組織球性肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0		
後肢組織球性肉腫 (M) *		1	0	1	0	0	0	0	0		
頸部組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0		
脾		/検査組織数	50	13	11	50	50	13	13	50	
	血管肉腫 (M)	(転移なし)	2	1	0	1	0	0	2	1	
		(転移)	0	1	0	1	1	0	0	0	
		(総数)	2	2	0	2	1	0	2	1	
リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0			
胃	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	扁平細胞ガン (M)	0	0	0	0	1	0	1	0		
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		

B : 良性, M : 悪性, * : 転移 χ^2 検定 (最終解剖および死亡・切迫殺例)

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 主な腫瘍性病変(4)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50
	臓器	所見/検査動物数								
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	精巣	/検査組織数	50	11	11	50				
		精巣間細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1				
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0				
	胸線	/検査動物数	48	11	10	49	49	11	10	48
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1
	甲状腺	/検査組織数	50	11	10	49	50	11	9	49
		ろ胞線ガン (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		ろ胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	/検査組織数					49	50	50	50
		腺ガン (M)	(転移なし)				0	1	0	0
			(転移)				0	0	1	0
			(総数)				0	1	1	0
		内膜間質ポリープ (B)					0	2	4	1
		血管腫 (B)					1	0	0	0
		血管肉腫 (M)					2	0	0	1
間質細胞肉腫 (M)		(転移なし)					1	0	0	1
		(転移)					0	0	0	1
		(総数)					1	0	0	2
未分化肉腫 (M)					0	0	1	0		

B : 良性, M : 悪性 χ^2 検定 (最終解剖および死亡, 切迫殺例)

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 主な腫瘍性病変(5)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	副腎	/検査組織数	60	11	10	59	60	11	10	59	
		褐色細胞腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	1
			(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
			(総数)	1	0	0	0	1	0	0	1
	骨	/検査組織数	60	11	10	60	60	11	11	60	
		骨形成肉腫(頭蓋)(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		骨形成肉腫(尾骨)(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		骨腫(頭蓋)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脳	/検査組織数	60	11	10	60	60	11	10	60	
		/之枝神経膠腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頸管	/検査組織数					59	11	10	60	
		間質細胞肉腫(M)					0	0	0	2	
	心	/検査組織数	60	11	10	60	60	11	10	60	
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		尿細管腺腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		尿細管ガン(M)	(転移なし)	1	1	0	0	0	0	1	0
			(転移, 1)	0	0	0	1	0	0	0	0
			(転移, 2)	0	0	0	0	0	0	0	1
	(総数)	1	1	0	1	0	0	1	1		
涙腺・ ハゲ腺	/検査組織数	60	15	11	60	60	14	13	60		
	腺がん(M)	(転移なし)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		(転移)	0	0	0	0	1	0	1	0	
		(総数)	0	0	0	0	2	0	1	0	
腺腫(B)	3	3	1	6	2	3	3	1			
肝	/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	腺ガン(M)*	1	0	0	0	0	0	0	0		
	肝細胞 腺腫(B)	(1)	6	8	16	6	2	4	0	1	
		(2)	1	2	1	0	0	1	0	0	
		(総数)	7	10	17	6	2	5	0	1	
	肝細胞 ガン(M)	(転移なし)	3	6	2	1	0	1	1	0	
		(転移)	3	0	0	1	0	0	0	0	
		6	6	2	2	0	1	1	0		
血管腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0			
血管肉腫(M)	2	2	2	0	0	1	0	2			

B: 良性, M: 悪性, *: 転移

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 主な腫瘍性病変(6)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	肺	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		気管支腺 ガン (M)	(転移なし, 1)	2	4	1	0	0	0	0	0
			(転移なし, 2)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(転移)	0	0	0	0	0	1	0	0
			(総数)	3	4	1	0	0	1	0	0
		気管支腺腫 (B)	(1)	4	11	10	10	4	8	4	5
			(2)	0	1	0	2	0	0	0	0
			(3)	1	0	0	0	0	0	0	0
	(総数)		5	12	10	12	4	8	4	5	
	リンパ節	/検査組織数	59	11	11	58	60	11	8	60	
		組織球性肉腫 (M)	(転移なし)	1	0	0	0	0	0	0	0
			(転移)	0	0	1	0	0	0	0	0
			(総数)	1	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	乳腺	/検査組織数	7	3	1	8	59	11	10	60	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	腸間膜 組織	/検査組織数	60	12	10	60	60	12	10	60	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	多臓器	/検査動物数	5	3	8	3	13	11	7	14	
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	1	2		
リンパ球性白血病 (M)		1	1	0	1	0	0	0	1		
リンパ肉腫 (M)		2	2	5	2	9	10	4	8		
鼻腔	/検査組織数	60	11	10	60	60	11	10	60		
	ポリープ (B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
卵巣	/検査組織数	/					59	20	20	60	
	卵胞腺腫 (B)						1	0	0	0	
	のう胞腺腫 (B)						0	1	0	1	
	血管腫 (B)						0	1	0	1	
	黄体腫 (B)						0	0	0	1	
膵	/検査組織数	60	12	10	60	60	11	10	60		
	島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	2		
	島細胞ガン (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
下垂体	/検査組織数	59	11	9	59	60	16	11	60		
	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	6	6	2	4		

B : 良性, M : 悪性

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

表 2 主な腫瘍性病変(7)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	皮膚	/検査組織数	60	14	11	60	60	12	13	60	
		会陰部扁平乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		鼠径部線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		背部線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		鼠径部血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		外耳道血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		頸部血管肉腫 (M) (転移なし)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		(転移)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		(総数)	0	0	1	0	0	0	1	0	
		会陰部血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		腋窩横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		背部横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		会陰部横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		耳介組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		後肢組織球性肉腫 (M) *	1	0	1	0	0	0	0	0	
		頸部組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		脾	/検査組織数	60	13	11	60	60	13	13	60
			血管肉腫 (M) (転移なし)	2	1	0	1	0	0	2	1
			(転移)	0	1	0	1	1	0	0	0
		(総数)	2	2	0	2	1	0	2	1	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胃	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		扁平細胞ガン (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣	/検査組織数	60	11	11	60	/				
		精巣間細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1					
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0					
	胸線	/検査動物数	58	11	10	59	58	11	10	58	
		リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	
	甲状腺	/検査組織数	60	11	10	59	60	11	9	59	
		ろ胞線ガン (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		ろ胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

B : 良性, M : 悪性, * : 転移

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 主な腫瘍性病変(8)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与群 (mg/kg/日)		0	2.5	25	50	0	2.5	25	50	
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
全動物	子宮	/検査組織数	/				59	50	50	60	
		腺ガン (M) (転移なし)					0	1	0	0	
		(転移)					0	0	1	0	
		(総数)					0	1	1	0	
		肉膜間質ポリープ (B)					0	2	4	1	
		血管腫 (B)					1	0	0	0	
		血管肉腫 (M)					2	0	0	1	
		間質細胞肉腫 (M) (転移なし)					1	0	0	1	
		(転移)					0	0	0	1	
(総数)	1	0	0	2							
		未分化肉腫 (M)	0	0	1	0					
合計		検体動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		腫瘍数	良性	23	25	29	26	19	27	15	18
			悪性	22	19	16	8	20	16	21	23
		腫瘍総数		45	44	45	34	39	43	36	41
		担腫瘍動物総	良性	18	21	26	23	17	25	12	16
			悪性	19	16	14	8	19	13	19	22
担腫瘍動物総数		28	31	34	29	31	31	26	32		

B : 良性, M : 悪性

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

⑤イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 No. C-20, B-18)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時4カ月齢

試験期間: 12カ月 (1990年3月22日～1992年7月22日)

投与方法: 検体をでんぷんとしょ糖 (80対20) 中にマイクロカプセル化し、0, 0.5, 2.5 及び15mg/kg/日の用量となるよう、平均体重と平均摂餌量より計算して、1年間飼料混入投与した。

観察項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日観察した。

15mg/kg/日群雄で4例中2例、雌で4例中1例の皮膚粘膜が青白色となり貧血の様相をみせた。同群雄1例は、栄養状態の悪化のため両側性脱毛症となり、皮膚は粗く、時々皮膚発赤をともなったが、一般行動は正常で、症状は試験期間中悪化しなかった。その他は偶発性の皮膚炎がみられたのみであった。試験中死亡した動物はなかった。

体重変化; 投与開始13週間は週1回、その後は4週間に1回、すべての動物の体重を測定した。

試験期間中、15mg/kg/日群の雌雄の体重は、対照群より低値を示し、雄では、投与期間にともなって差が大きくなり、統計学的有意差がみられた。一方、雌では、低値を示しながらも、ほぼ差は一定しており、統計学的有意差はみられなかった。

摂餌量; 投与開始13週間は週1回、その後は4週間に1回、すべての動物の摂餌量を測定した。

15mg/kg/日群雄では、投与期間中、対照群より高値を示した他に、変化はなかった。

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；摂餌量と飼料中検体濃度から計算した検体摂取量は、0.5、2.5及び15mg/kg/日群の雄でそれぞれ0.47、2.37、14.81mg/kg/日、雌でそれぞれ0.50、2.34、14.30mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与前2回、投与後3、6、9及び12カ月時に全動物を対象として頸静脈より採血し、ヘマトクリット値、血色素濃度、赤血球数、総白血球数、血小板、白血球百分率、血球形態異常、網状赤血球を測定し、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度を算出した。

以下に統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量	15mg/kg/日							
	雄				雌			
	3	6	9	12	3	6	9	12
性別 検査時期 (カ月) 項目								
赤血球数	↑104	↑114	↑111	↑113	↑113	↑118	↑126	↑126
血色素濃度	↓71	↓68	↓68	↓71	↓76	↓66	↓73	↓73
ヘマトクリット	↓71	↓67	↓66	↓71	↓77	↓68	↓72	↓71
血小板数	↑156	↑197	↑189	↑152	↑158	↑188	↑231	↑208
(網状赤血球)*		186	167	175		233	300	333
(平均赤血球容積)*	69	59	60	63	68	57	57	57
(平均赤血球血色素量)*	68	60	61	63	67	56	58	58

分散分析 ↑↓：p< 0.05、表中の値は、対照群に対する変動率(%)を表す。
*：統計分析は行わなかった。

15mg/kg/日群雌雄では、投与後3、6、9及び12カ月時に、赤血球関連項目で変化(赤血球数の増加、血色素濃度・ヘマトクリット値の減少)がみられた。これらは小球性低色素性貧血の様相であり、また血液塗抹標本では軽度～重度の低色素性、軽度～中等度の多染性、標的細胞、有核赤血球などの態的变化もみられた。これらの変化は、9及び12カ月時には雌で症状が軽減した。網状赤血球数が増加し、この貧血が再生性であることを示していた。

また、血小板数が増加し、その容積も増大した。この変化は、造血変化の一種であると考えられた。

以上はすべて15mg/kg/日群の変化であり、他の投与群では投与関連性の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 1, 3-D 技術協議会にある。

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に全動物を対象として、その血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、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、血糖、コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、リン、塩素を測定した。

以下に統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量	15mg/kg/日							
	雄				雌			
性別 検査時期 (カ月) 項目	3	6	9	12	3	6	9	12
アルカリフォスファターゼ	↓ 66	↓ 82		↓ 86				
G P T	↑ 104	↑ 125	↑ 104	↑ 132	↑ 125	↑ 130	↑ 126	↑ 141
クレアチンフォスフォキナーゼ	↑ 111	↑ 130	↑ 120	↑ 146	↑ 213	↑ 162	↑ 129	↑ 187

分散分析 ↑ ↓ : $p < 0.05$, 表中の値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

15mg/kg/日群, 雄で, 投与後3, 6, 9 および12カ月時に, アルカリフォスファターゼの減少が, 雌雄で, 同群・同時期にクレアチンキナーゼ及びGPTの増加がみられた。これらの変化は比較的軽度であり, 関連する病理組織学的変化もみられなかった。

特に, GPTの値 (雄: 24-30, 雌: 24-31) は, 本研究所のバックグラウンドデータの範囲内 (雄: 21-36, 雌: 21-32) であった。

尿検査；試験終了時に, 全動物について, pH, ビリルビン, 糖, 蛋白, ケトン, 潜血, ウロビリノーゲン, 沈渣, 外観を検査した。

各投与群とも, 対照群と比べて統計学的有意差がみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に, 全動物について検査を行った。

各投与群とも検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に, 全動物を対象として, 解剖ののち脳, 肝, 腎, 甲状腺, 上皮小体, 下垂体, 副腎, 心, 卵巣, 精巣の重量を測定し, 対体重比も算出した。

次頁に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。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		0.5	2.5	15	0.5	2.5	15
腎	重量	↑ 135	↑ 135		↑ 109	↑ 109	
	対体重比						
肝	重量			↑ 122			↑ 105
	対体重比			↑ 142			↑ 118
下垂体	重量			↑ 168			↑ 117
	対体重比			↑ 200			↑ 138
心	対体重比			↑ 111			↑ 146

分散分析 ↑ ↓ : p < 0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

0.5 及び 2.5 mg/kg/日群の雌雄で腎重量の増加, 15 mg/kg/日群の雌雄で肝重量・対体重比の増加, 下垂体重量・対体重比の増加, 心の対体重比の増加がみられたが, これらに関連した病理組織学的変化は認められなかった。したがって, これら臓器重量変化の原因は, 体重抑制, 生物学的変動, また, 1群の例数が少なかったため統計学的有意差が出現したことなどが原因と考えられた。これらの値はほとんどが背景データの範囲内であった。

肉眼的病理検査; 試験終了後, 全動物を対象として, 検査を行った。

15 mg/kg/日群の雄 1 例で, 身体の矮小化, 体脂肪の減少及び脱毛がみられた。本例は, 一般状態が悪化し, 貧血も最も重篤であった。その他異常所見はみられなかった。

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として, 以下の臓器・組織の病理標本を作成し鏡検した;

副腎, 大動脈弓, 骨, 骨髄, 脳, 盲腸, 頸管, 結腸, 十二指腸, 精巣上体, 食道, 眼, 膀胱, 肉眼的異常部位, 心, 回腸, 空腸, 腎, 喉頭, 肝, 肺, 乳腺, 縦隔洞リンパ節, 縦隔洞組織, 腸間膜リンパ節, 腸間膜組織, 鼻腔, 口腔, 卵巣, 卵管, 膵, 上皮上体, 末梢神経, 下垂体, 前立腺, 直腸, 唾液腺, 骨格筋, 皮膚, 皮下組織, 脊髄, 脾, 胃, 精巣, 胸腺, 甲状腺, 舌, 扁桃, 気管, 膀胱, 子宮, 膣

次頁に主な病変を表に記す。

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	性別	雄				雌			
	投与群 (mg/kg/日) 所見	0	0.5	2.5	15	0	0.5	2.5	15
	剖検動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
骨髓	造血亢進	0/4	0/4	0/4	4/4	0/4	0/4	0/4	4/4
腎	単核細胞簇(軽微)	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	尿細管拡張	1/4	2/4	1/4	1/4	2/4	1/4	1/4	1/4
肝	単核細胞簇(軽微)	3/4	4/4	3/4	4/4	2/4	4/4	4/4	4/4
肺	炎症〔肺胞〕(軽微)	2/4	2/4	1/4	3/4	2/4	2/4	1/4	3/4
脾	髓外造血亢進	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	0/4	0/4	2/4
舌	炎症(軽微)	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	1/4	0/4	0/4

15mg/kg/日群雌雄で、骨髓及び脾に投与関連性の変化がみられた。

骨髓では、赤血球、骨髓球、巨大骨髓球数が増加し、脂肪量が減少するという造血反応がみられた。赤血球、骨髓球の成熟度は正常であった。同群雌雄で2例ずつに脾髓外造血亢進がみられた。

これらの所見は、小球性低色素性貧血に対する再生反応に相当していた。また、前述の栄養不良の個体(15mg/kg/日群、雄)で、皮膚過形成、精巣管過形成がみられたが、栄養状態に適応した反応と考えられた。

15mg/kg/日群雄2例で、軽度の舌粘膜炎症がみられた。これは、検体の刺激性によるものと考えられたが、食道、胃腸管に投与関連性の変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤の12カ月飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、15mg/kg/日群に体重抑制、貧血及び貧血に関連した病理組織学的所見がみられたため、最大無作用量は、雌雄とも2.5 mg/kg/日であった。

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

(9) 2年間反復吸入毒性及び発がん性

①ラットを用いた吸入暴露による慢性毒性及び発がん性試験

(資料 No. C-21, B-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer344ラット、1群雌雄各70匹、開始時体重雄148-150g、雌107-108g
投与後6, 12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間: 24カ月 (1984年1月31日～1987年6月13日)

投与方法: 計算した量の液体の検体をJチューブ内に注入し、検体蒸気を発生させた。
チャンバー容積は14m³、通気量は25000/秒であった。
0, 5, 20および60ppmの検体を1日6時間、1週5日間、24カ月にわたって全身吸入暴露させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても中毒症状は観察されなかった。

試験終了時の死亡率は、0, 5, 20および60ppm 群の雄で各々46, 56, 60
及び56%、雌で各々60, 52, 76及び72%であった。

いずれの群においても投与による影響はなかった。

体重変化; 投与開始から13週間は週1回、その後は、1カ月間に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

平均体重は、60ppm 投与群の雄で、投与後13～425日目まで、同群雌では投与後6～327日目までは、対照群と比べ約5%低下したが、その他の期間は、雌雄とも対照群と同様であった。

また、20ppm 投与群雄の平均体重は、投与後117, 201～229 及び285～327日目に対照群と比較して約3%の統計学的有意な低下を示したが、他の期間中は対照群と同様だった。20ppm投与群雌では投与565日目に、対照群と比べ統計学的有意差がみられた。

最終体重は雌雄ともに投与群と対照群の差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。

検体暴露量；各チャンバー内の検体濃度はMIRA I 赤外線分光光度計を使用し、1時間最低1回測定した。5, 20及び60ppm投与群でそれぞれ、 5.0 ± 0.2 、 20.1 ± 0.5 及び 60.1 ± 0.9 ppmであった。

血液学的検査；投与後6, 12カ月時に各群雌雄10匹ずつ、24カ月時には20匹ずつを対象として、眼窩静脈叢より採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、平均赤血球体積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数及び白血球百分率を測定した。
いずれの検査時期、いずれの投与群においても統計学的有意差はみられなかった。

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、頸部血管より採血して、GOT, GPT, 総蛋白, アルカリフォスターゼ、アルブミン、尿素窒素、ブドウ糖、グロブリンを測定した。
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	60ppm					
	雄			雌		
検査時期(カ月)	6	12	24	6	12	24
尿素窒素				↓82		
G P T					↓68	
総蛋白				↓93		↓94
アルブミン				↓92		↓94

↑ ↓ : P < 0.05 Dunnet の t 検定

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす

60ppm群の雌で、6ヶ月時に尿素窒素、12ヶ月時にG P Tの減少がみられたが、その後は統計学的有意差は認められなかった。また、6ヶ月及び最終解剖時に、総蛋白及びアルブミンの減少が認められたが、変化率は少なく毒性学的に意味をもつ変化ではないと考えられた。

尿検査；投与後、6, 12カ月時に各群雌雄10匹、24カ月時に各群雌雄20匹ずつについて、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及びpHを測定した。

雌雄とも、対照群と投与群に差は認められなかった。

臓器重量；投与後6, 12および24カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、肝、腎、心、脳および精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

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

最終検査において、60ppm投与群雌の脳の平均絶対重量は対照群と比較して統計学的に有意な低下を示したが、毒性学的には意義のない変化と判断された。

肉眼的病理検査；投与後6，12及び24カ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

検体暴露に関連したと判断される肉眼的病理所見は観察されなかった。

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として、重量測定臓器を含め、以下の組織の標本を作成し、対照群および60ppm投与群で鏡検した；

副腎*，大動脈，耳道腺，骨，脳，骨髄，頸管，盲腸，凝固腺，精巢上部，食道*，眼，肉眼的腫瘍，心，腎*，涙腺／ハーダー腺，大腸，喉頭*，肝*，乳腺，縦隔洞リンパ節，縦隔洞組織，肺*，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，唾液腺，貯精のう，骨格筋，皮膚，小腸，脊髄，脾*，胃，精巣*，胸腺，甲状腺*，舌，気管*，膀胱*，子宮*，膣
5及び20ppm投与群では*印の標本を作成し、鏡検した。

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

60ppm投与群の雌雄で、鼻腔の片側あるいは両側性の嗅覚上皮菲薄化、片側性あるいは両側性の嗅覚上皮びらん、片側あるいは両側性の粘膜下腺維化が観察され、統計学的に暴露に関連した変化と判断された。

その他、心、肝、腎で統計学的な有意差がみられたが、病変の発生頻度の減少、老化性変化などであり毒性学的に重要な所見とは考えられなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は表2のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

以上の結果から、本剤の24カ月吸入暴露による慢性毒性・発がん性試験における影響として、60ppm投与群の雌雄で、平均体重が約1年間低かったこと、及び鼻嗅上皮の病理組織学的変化がみられたことにより、最大無作用量は20ppmと判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

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

表 1 非腫瘍性病変 (1)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm) 所見	雄				雌				
			0	5	20	60	0	5	20	60	
	剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・切迫殺・最終屠殺	心	／検査組織数	50	24	21	50	50	24	13	50	
		慢性心筋炎	5	0	1	0↓	2	0	0	1	
	腎	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		糸球体腎炎 (多発性)	33	31	35	35	34	38	41	30	
		糸球体腎炎 (び慢性)	15	15	15	10	9	1↓	2↓	7	
	肝	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		線維症	40	47↑	44	34	17	26	26	14	
		肝細胞 (軽微)	10	9	12	11	13	11	4	10	
		小増殖巣	(軽度)	23	15	19	19	11	13	11	12
			(中等度)	2	10↑	2	2	17	15	22	15
		計	35	34	33	32	41	39	37	37	
		局所性梗塞	0	1	5↑	0	0	0	0	0	
		洞様血管うっ血	2	4	2	2	5	4	2	0↓	
	肝細胞壊死	7	7	11	0	1	7↑	4	0		
	肺	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		うっ血	3	4	1	3	8	6	1	4	
		間質細胞浸潤	15	16	9	21	7	14	12	7	
	鼻腔	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
嗅覚上皮菲薄化		0	1	0	20↑	0	0	0	15↑		
嗅覚上皮びらん		0	0	1	15↑	0	0	0	6↑		
線維化		0	0	0	6↑	0	0	0	2		

↑↓: $p < 0.05$ Yate の χ^2 検定

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

表 1 非腫瘍性病変 (2)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm) 所見	雄				雌			
			0	5	20	60	0	5	20	60
	剖	検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終屠殺	胃	／検査組織数	50	25	23	50	50	25	12	50
		腺胃びらん (多発性)	9	11	9	4	4	7	3	2
		前胃びらん (限局性)	0	0	0	0	1	0	1	0
		前胃びらん (多発性)	3	4	1	0	0	3	0	0
		前胃角化症 (多発性)	0	0	0	0	1	0	0	0
		前胃過形成 (限局性)	0	0	0	1	0	2	0	0
		前胃過形成 (多発性)	0	0	0	0	0	2	0	1
	舌	／検査組織数	50	23	19	50	50	25	13	50
		石灰化	7	3	2	5	5	3	0	0↓

↓: $p < 0.05$ Yatesの χ^2 検定

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

表 1 非腫瘍性病変 (3)

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm) 所見	雄				雌			
			0	5	20	60	0	5	20	60
	剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	心	慢性心筋炎	5/50	0/24	1/21	0/50	2/50	0/24	0/13	1/50
	腎	糸球体腎炎 (多発性)	37/70	37/70	38/70	42/70	36/70	40/70	44/70	35/70
		糸球体腎炎 (び慢性)	15/70	15/70	15/70	10/70	9/70	1/70	2/70	7/70
	肝	線維症	40/70	47/70	44/70	34/70	17/70	26/70	26/70	14/70
		肝細胞小増殖巣	35/70	34/70	32/70	32/70	41/70	37/70	37/70	37/70
	肺	うっ血	3/70	4/70	1/50	3/70	8/70	6/50	2/50	4/70
		間質細胞浸潤	15/70	16/50	16/50	14/70	7/70	14/50	12/50	7/70
	鼻腔	嗅覚上皮菲薄化	0/70	1/70	1/70	21/70	0/70	0/70	0/70	15/70
		嗅覚上皮びらん	1/70	2/70	3/70	16/70	3/70	0/70	1/70	6/70
		線維化	0/70	0/70	0/70	6/70	0/70	0/70	0/70	2/70
	胃	腺胃びらん (多発性)	9/70	11/25	9/23	4/70	4/70	7/25	3/12	2/70
		前胃びらん (限局性)	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	1/70	0/70
		前胃びらん (多発性)	3/70	4/70	1/70	0/70	0/70	3/70	0/70	0/70
		前胃角化症 (多発性)	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70
		前胃過形成 (限局性)	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	2/70	0/70	0/70
		前胃過形成 (多発性)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	2/70	0/70	0/70
	舌	石灰化	7/70	3/23	2/19	5/70	5/70	3/25	0/13	0/70

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (1)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
12ヶ計 画面 殺	肺	腺腫 (B)	1/10	—	—	0/10	0/10	—	—	0/10
	腸間膜組織	中皮腫 (M)	2/10	—	—	0/10	0/10	—	—	0/10
	包皮・陰核腺	腺腫 (B)	1/10	0/1	0/1	—	0/10	—	—	0/10
	精巣上体	中皮腫 (M)	1/10	—	—	1/10	—	—	—	—
	精巣	精巣間細胞腫 (B)	1/10	—	0/1	0/10	—	—	—	—
		中皮腫 (M)	1/10	—	0/1	0/10	—	—	—	—
	子宮	子宮内膜間質*リーフ (B)	—	—	—	—	0/10	1/10	0/10	2/10

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	副腎	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	8	4	8	2	0	1	4	0
		褐色細胞腫* (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
	聴覚皮脂腺	／検査組織数	0	2	3	0	1	1	0	0
		腺腫 (B)	—	0	0	—	1	0	—	—
		癌 (M)	—	2	3	—	0	1	—	—
	骨	／検査組織数	50	50	50	50	50	24	12	50
		軟骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0

Yateの χ^2 検定

* : 転移

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 腫瘍性病変 (2)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数	50	26	22	50	50	27	18	50
死亡・切迫殺・最終解剖	脳	／検査組織数	50	50	50	50	50	24	12	50
		星細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		乏枝神経膠腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頸管	／検査組織数	—	—	—	—	50	24	13	50
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		線維腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	1
		平滑筋腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	腎	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	涙腺 ハタゲ腺	／検査組織数	50	23	20	50	50	24	12	50
		癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腸	／検査組織数	50	23	20	50	50	24	12	50
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	3	3	3	0	1	0	1	1
	肺	／検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50
気管支癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
腺腫 (B)		2	1	0	0	0	0	0	0	

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (3)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	乳腺	／検査組織数		50	29	24	50	50	35	25	50
		腺	癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	2
		腺	腫 (B)	1	0	0	0	1	0	1	2
		癌	(M)	0	0	1	0	1	1	0	0
		腺	維腺腫 (B)	3	4	4	2	12	12	11	12
		扁平細胞癌	(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線	維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	縦隔洞組織	／検査組織数		50	50	50	50	50	24	16	50
		大動脈体腫瘍	(M)	0	0	0	0	0		1	0
	腸間膜組織	／検査組織数		50	23	20	50	50	27	15	50
		腺維組織球腫	(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	／検査組織数		50	23	20	50	50	27	15	50
		扁平細胞癌	(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜扁平乳頭腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		硬口蓋扁平乳頭腫	(B)	2	1	3	0	0	0	2	1
	卵巣	／検査組織数		—	—	—	—	50	50	50	50
		顆粒膜莢膜細胞腫	(B)	—	—	—	—	0	1	2	0
		顆粒膜莢膜細胞腫	(M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		未分化肉腫	(M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	脾	／検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		腺傍細胞腺腫	(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		島腺腫	(B)	8	9	4	2	1	1	2	0
	下垂体	／検査組織数		49	49	50	50	48	47	47	47
		腺腫	(B)	14	18	17	19	26	22	17	23
		癌	(M)	2	0	0	0	1	0	0	0

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (4)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	包皮・ 陰核腺	／検査組織数		6	9	8	6	1	2	2	0
		腺腫 (B)		2	0	0	0	1	0	0	—
	前立腺	／検査組織数		50	29	22	50	—	—	—	—
		癌 (M)		0	0	0	1	—	—	—	—
	唾液腺	／検査組織数		50	23	22	50	50	24	12	50
		腺腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋	／検査組織数		50	23	20	50	50	24	12	50
		線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚 及び 皮下	／検査組織数		50	27	30	50	50	25	15	50
		基底細胞腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
		逆乳頭腫 (B)		0	0	2	1	0	0	0	0
		扁平細胞癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)		0	2	3	1	2	1	1	1
		線維腫 (B)		3	3	3	5	1	0	2	3
		線維肉腫 * (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0
		線維組織球腫 (M)		0	0	1	0	0	0	1	0
血管腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0		
脂肪腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0		
未分化肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0		
小腸	／検査組織数		50	23	23	50	50	24	12	50	
	腺腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0	
	平滑筋腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (5)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	小 腸	腺 癌 (M)		0	0	0	2	0	0	0	0
	脾	／検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		線 維 腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		未 分 化 肉 腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
		白 血 病 (M)		16	16	16	15	7	14	12	8
		線 維 肉 腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		血 管 腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	細 網 細 胞 肉 腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
	胃	／検査組織数		50	25	23	50	50	25	12	50
		乳 頭 腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	精 巢	／検査組織数		50	50	50	50	—	—	—	—
		精 巢 間 細 胞 腫 (B)		45	46	44	39	—	—	—	—
		中 皮 腫 (M)		5	1	2	0	—	—	—	—
	胸 腺	／検査組織数		50	50	44	50	50	24	12	50
		胸 腺 腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	甲 状 腺	／検査組織数		50	50	50	50	49	50	50	50
		明 細 胞 癌 (M)		0	0	0	0	0	2	0	0
		腺 癌 (M)		0	1	0	1	1	0	0	0
		腺 腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
		明 細 胞 腺 腫 (B)		6	6	7	5	3	4	1	5
舌	／検査組織数		50	23	19	50	50	25	13	50	
	扁 平 乳 頭 腫 (B)		0	0	0	0	0	1	2	0	

Yateの χ^2 検定

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

表2 腫瘍性病変(6)

B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	子宮	／検査組織数	—	—	—	—	50	50	50	50
		子宮内膜間質ホリフ(B)	—	—	—	—	16	16	12	13
		脂肪腫(B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		間質細胞肉腫(M)	—	—	—	—	1	2	0	0
	膣	／検査組織数	—	—	—	—	50	24	12	50
		未分化肉腫(M)	—	—	—	—	0	0	0	1

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (7)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		所見 投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	副腎	皮質腺腫 (B)	0/70	0/49	0/50	0/70	1/70	0/50	1/50	0/70
		皮質癌 (M)	0/70	0/49	0/50	0/70	1/70	0/50	0/50	0/70
		褐色細胞腫 (B)	8/70	4/49	8/50	2/70	1/70	1/50	4/50	0/70
		褐色細胞腫 (M)	0/70	1/49	0/50	2/70	0/70	0/50	0/50	0/70
	聴覚皮脂腺	腺腫 (B)	—	0/2	0/3	—	1/1	0/1	—	—
		癌 (M)	—	2/2	3/3	—	0/1	1/1	—	—
	骨	軟骨肉腫 (M)	0/70	0/50	0/50	1/70	0/70	0/24	0/12	0/70
		骨肉腫 (M)	0/70	1/50	0/50	0/70	0/70	1/24	0/12	0/70
	脳	骨肉腫 (M)	0/70	0/26	0/22	0/70	0/70	1/27	0/18	0/70
		星細胞腫 (M)	1/70	0/26	1/22	0/70	0/70	0/27	0/18	0/70
		乏枝神経膠腫 (B)	1/70	0/26	0/22	0/70	0/70	0/27	0/18	0/70
	頸管	線維腫 (B)	—	—	—	—	0/70	0/24	1/13	1/70
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0/70	0/24	0/13	1/70
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0/70	0/24	0/13	1/70
	精巣上体	中皮腫 (M)	1/69	0/24	0/20	1/70	—	—	—	—
	腎	腺癌 (M)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		腺腫 (B)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
	腎	腎芽細胞腫 (M)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70
		未分化肉腫 (M)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
	涙腺 ハート腺	癌 (M)	0/70	1/23	0/20	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70
大腸	腺腫 (B)	1/70	0/23	0/20	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
肝	肝細胞腺腫 (B)	3/70	3/70	3/70	0/70	1/70	0/70	1/70	1/70	
	肝細胞癌 (M)	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	

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 腫瘍性病変 (8)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		所 見 投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数	70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	肺	腺 腫 (B)	3/70	1/50	0/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
		気 管 支 癌 (M)	0/70	0/50	1/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
	乳 腺	腺 癌 (M)	0/70	0/29	0/24	0/70	3/70	1/35	0/25	2/70
		腺 腫 (B)	1/70	0/29	0/24	0/70	1/70	0/35	1/25	2/70
		癌 (M)	0/70	0/29	1/24	0/70	1/70	1/35	0/25	0/70
		線 維 腺 腫 (B)	3/70	4/29	4/24	2/70	12/70	12/35	11/25	13/70
		扁 平 細 胞 癌 (M)	0/70	0/29	0/24	0/70	1/70	0/35	0/25	0/70
		線 維 腫 (B)	0/70	1/29	0/24	0/70	0/70	0/35	0/25	0/70
		縦 隔 洞 組 織	大 動 脈 体 腫 瘍 (M)	0/70	0/50	0/50	0/70	0/70	0/24	1/16
	腸 間 膜 組 織	中 皮 腫 (M)	2/70	0/23	0/20	0/70	0/70	0/27	0/15	0/70
	口 腔	扁 平 細 胞 癌 (M)	0/70	1/25	0/22	0/70	0/70	0/24	0/18	0/70
		扁 平 乳 頭 腫 (B)	2/70	1/25	4/22	0/70	0/70	0/24	2/18	1/70
	卵 巢	顆 粒 膜 莢 膜 細 胞 腫 (B)	—	—	—	—	0/70	1/60	2/60	0/70
		顆 粒 膜 莢 膜 細 胞 腫 (M)	—	—	—	—	0/70	0/60	0/60	1/70
		間 質 細 胞 腫 (B)	—	—	—	—	0/70	0/60	0/60	1/70
		未 分 化 肉 腫 (M)	—	—	—	—	0/70	0/60	1/60	0/70
	睪	腺 胞 腺 腫 (B)	0/70	0/50	0/50	0/70	0/70	1/50	0/50	0/70
		島 腺 腫 (B)	8/70	9/50	4/50	2/70	1/70	1/50	2/50	0/70
	下 垂 体	腺 腫 (B)	14/69	18/49	17/50	19/70	26/68	22/47	17/47	23/67
		癌 (M)	2/69	0/49	0/50	0/70	1/68	0/47	0/47	0/67
包 皮 ・ 陰 核 腺	腺 腫 (B)	4/ 7	1/10	1/ 9	1/ 6	0/ 1	0/ 2	1/ 2	—	
前 立 腺	癌 (M)	0/69	0/29	0/26	1/69	—	—	—	—	

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 腫瘍性病変 (9)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌				
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60	
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70	
全 動 物	唾液腺	腺	腫 (B)	1/70	0/23	1/22	0/70	0/70	0/24	0/12	0/50	
	骨格筋	線 維 肉	腫 (M)	0/70	0/23	0/20	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
		血 管	腫 (B)	0/70	0/23	0/20	1/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
	皮 膚 及 び 皮 下	皮	基底細胞腺腫	(B)	0/70	0/27	1/30	0/70	0/70	0/25	0/15	0/70
			逆 乳 頭	腫 (B)	0/70	0/27	2/30	1/70	0/70	0/25	0/15	0/70
		皮	角化棘細胞腫	(B)	0/70	1/27	0/30	0/70	0/70	0/25	0/15	0/70
			乳 頭	腫 (B)	0/70	2/27	3/30	1/70	2/70	1/25	1/15	1/70
			扁 平 細 胞 癌	(M)	0/70	0/27	1/30	0/70	0/70	0/25	1/15	0/70
			線 維	腫 (B)	3/70	3/27	3/30	5/70	1/70	0/25	2/15	3/70
			線 維 肉	腫 (M)	1/70	0/27	1/30	1/70	0/70	0/25	0/15	0/70
			血 管	腫 (B)	1/70	0/27	0/30	0/70	0/70	0/25	0/15	0/70
			脂 肪	腫 (B)	1/70	0/27	1/30	0/70	0/70	0/25	0/15	0/70
			未 分 化 肉	腫 (B)	0/70	0/27	1/30	0/70	0/70	0/25	0/15	0/70
	小 腸	腺	癌 (M)	0/70	0/23	0/23	2/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
		腺	腫 (B)	1/70	0/23	1/23	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
		平 滑 筋	腫 (B)	0/70	0/23	1/23	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
	脾	線 維	腫 (B)	0/70	1/50	0/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70	
		線 維 肉	腫 (M)	1/70	0/50	0/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70	
		血 管	腫 (B)	0/70	0/50	0/50	0/70	0/70	1/50	0/50	0/70	
		未 分 化 肉	腫 (M)	0/70	0/50	0/50	1/70	0/70	0/50	0/50	0/70	
脾	白 血 病	(M)	16/70	16/50	16/50	15/70	7/70	14/50	12/50	8/70		
	細 網 細 胞 肉 腫	(M)	0/70	1/50	0/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70		
胃	乳 頭	腫 (B)	0/70	0/25	0/23	0/70	1/70	0/25	0/14	0/70		
精 巢	精 巢 間 細 胞 腫	(B)	46/70	46/50	44/50	39/70	—	—	—	—		
	中 皮	腫 (M)	6/70	1/50	2/50	0/70	—	—	—	—		

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 腫瘍性病変 (10)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	胸腺	胸腺腫 (M)		0/70	0/50	0/44	1/70	0/70	0/24	0/12	0/70
	甲状腺	腺癌 (M)		0/70	1/50	0/50	1/70	1/69	0/50	0/50	0/70
		腺腫 (B)		1/70	0/50	0/50	0/70	1/69	0/50	0/50	0/70
		明細胞癌 (M)		0/70	0/50	0/50	0/70	0/69	2/50	0/50	0/70
		明細胞腺腫 (B)		6/70	6/50	7/50	5/70	3/69	4/50	1/50	5/70
	舌	扁平乳頭腫 (B)		0/70	0/23	0/19	0/70	0/70	1/25	2/13	0/70
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)		—	—	—	—	17/70	17/60	12/60	15/70
		脂肪腫 (B)		—	—	—	—	0/70	1/60	0/60	0/70
		間質細胞肉腫 (M)		—	—	—	—	1/70	2/60	1/60	0/70
	膣	未分化肉腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/60	0/60	1/70
合計	検査動物数			70	70	70	70	70	70	70	70
	腫瘍数	良性		109	100	106	79	69	64	61	67
		悪性		51	52	51	41	24	46	37	26
	腫瘍総数			160	152	157	120	93	110	98	93
担腫瘍動物数			56	48	50	49	44	45	43	43	