

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 m³
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。

雄で頻繁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 |
|------|-------|-------|--------|
| 投与群 | 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 投与量 (ppm) / 所見 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 0 | 10 | 30 | 90 | 0 | 10 | 30 | 90 |
| 3 カ 月 | 剖検動物数 | | 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 | 1/10 | 0/10 | 0/10 |

主要な非腫瘍性病変

| 検査時期 | 臓器 | 性別 投与量 (ppm) / 所見 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | | 0 | 10 | 30 | 90 | 0 | 10 | 30 | 90 |
| 3 カ 月 | 剖検動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 肺 | 肺炎 | 2/10 | 2/10 | 3/10 | 2/10 | 4/10 | 1/10 | 3/10 | 2/10 |
| 異物 | | 2/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 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 | |
| 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 | |
| | 肝臓壊死 | 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 | |
| | 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 | |
| | 尿細管拡張 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | |
| | 瘢痕性梗塞 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | |
| | うっ血 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 精巣 | 血管周囲リンパ病巣 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 1/10 | — | — | — | — | |
| | 精巣上体の精子肉芽腫 | 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 | — | — | — | — | |
| 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 | |
| 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 | |
| | 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 1,3-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「自律神経系機能 (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 (Dunnnett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 (Dunnnett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 | ↑115 | 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 |
| 18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. 授餌量(続き)

| 用 量 (ng/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 | ↑118 |
| 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)

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 | ↓8.8 | ↓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 | 5.7 | 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CO₂/O₂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，CO₂/O₂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，尿素窒素，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。

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(%)。
↓, $p < 0.05$; ↓↓, $p < 0.01$ (Dunnnett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、各用量群雄雌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 (mg/kg/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)、精巣上体(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(腸間膜及び顎下)、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、胸骨及び骨髓、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)、臍、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カ月途中計画殺時、10及び25 mg/kg/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 | スポンジ腫のう胞化 | 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 | スポンジ様のう蝕化 | 11 | 12 | ↑22 | ↑15 | 3 | 3 | 5 | 6 |
| | | 小葉周辺性肝細胞変性 | 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 | 星状野細胞腫(M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 顆粒細胞腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血病細胞(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄膜腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 絲突起神経膠細胞腫(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 |
| | 垂腺 | 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 | 血管内白血病細胞(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 | 腸間膜/線維肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腸間膜/血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腸間膜/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 |
| | 膵臓 | 外分泌腺細胞腫(B) | 2 | 2 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 外分泌腺細胞癌(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 (続き) | 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 |
| | | | 弓状細胞腺腫(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 |
| | 腫 | 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 | - | - | - | - |
| | 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 | 腸胸膜/血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腸胸膜/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 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 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 |
| 最終計画殺 | 臓器 | 所見/検査例数 | 21 | 3 | 2 | 14 | 15 | 1 | 0 | 24 |
| | 脾臓 | 外分泌腺腫瘍(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 |
| | | 線維性細胞肉腫(B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化細胞肉腫(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 | 線維性細胞肉腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見/検査例数 | 21 | 2 | 1 | 14 | - | - | - | - |
| | 精巣 | ライディック細胞(前精巣)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 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 | 5 | 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

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 | 星状膠細胞腫(M) | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 顆粒細胞腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管内白血球細胞(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄膜腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 結実状神経膠細胞腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 臓器 | 所見/検査例数 | - | - | - | - | 18 | 7 | 12 | 9 |
| | 耳 | 腺癌性組織球腫(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 |
| | 垂腺 | 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 | 血管内白血肉腫(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 (mg/kg/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 | 副腎腫/副腎肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腸間膜/血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腸間膜/腸管内腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腸間膜/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 |
| | 横紋筋 | 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 | 血管内白血病細胞腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 臓器 | 所見/検査例数 | - | - | - | - | 68 | 54 | 47 | 66 |
| | 卵巢 | 腺癌(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 | 65 | 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 | |
| 上皮小葉 | 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 |
| | | 線維性細胞肉腫 (B) | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 線維性細胞肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化細胞肉腫 (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 | 線維性細胞肉腫 (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 (ng/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 | ライディット腫瘍(間質性)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 | 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

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 | 1 |
| | | 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 | 65 | 65 | 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

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

[GLP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。

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 週間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、膵臓、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）、膣、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）の毒性学的意義は、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

(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・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 種類の種特異的な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 |
| | 卵巣 | 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 |