

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			
投与量(mg/kg/日)											
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		
用量 (mg/kg/日)															
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、外觀、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	
		12		24		12	24
検査時期(月)							
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、1,3-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、精巢上部、食道、眼、心、肉眼的病変部、回腸、空腸、腎、涙腺／ハーゲン腺、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、脾、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変化を表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/日以上群で減少しており、総数でみ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、また総数でみ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
		尿管石灰沈着 (軽微)	7	6	10	9	2	3	7	9↓	
		尿管色素沈着増加	(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・ ハダ腺	所見/検査組織数	50	18	16	5	50	15	20	50	
	単核細胞浸潤 (軽微)	3	2	0	11↑	17	7	10	26		
	喉頭	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	所見/検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50		
	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	
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	
	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)	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
		尿管管石灰沈着 (軽微)	16	14	18	18	8	6	8	11	
		尿管管色素沈着	(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・ ハダ腺	所見/検査組織数	60	18	16	60	60	15	20	60	
単核細胞凝集		(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)	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	
12 カ 月	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		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 (神経腫膠腫) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
頸管	/検査組織数	/				49	15	19	50		
						平滑筋肉腫 (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
χ² 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	
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	
	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	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
	上皮小体	/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
	(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
 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(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
	胸線	/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
		平滑筋肉腫 (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	
		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	
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肺	/検査組織数	60	60	60	60	60	60	60	60	
		肺泡腺腫 (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	
		顆粒膜英膜細胞腫 (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	
	上小皮	/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	22
		(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	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 of 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 of 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 of 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				
	投与量 (mg/kg/日)		50		
検査時期 (月)	2.5	25	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，解剖のうち，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					
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、対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、1,3-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、精巢上部、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、膵、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/日以上の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		
12 カ 月	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10		
		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)	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	
	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	
			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	
12 カ月	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		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)	(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・ ハダ腺	/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	
		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	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	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 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(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	
		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	
		耳介組織球形肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		後肢組織球形肉腫 (M) *	1	0	1	0	0	0	0	0	
		頸部組織球形肉腫 (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 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	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	
			(総数)	0	0	1	0	0	0	1	
		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	
		耳介組織球形肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		後肢組織球形肉腫 (M) *	1	0	1	0	0	0	0	0	
		頸部組織球形肉腫 (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	
			(総数)	2	2	0	2	1	0	2	
		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	
	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			
	3	6	9	12	3	6	9	12
性別 検査時期 (カ月) 項目								
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 2.5mg/kg/日群の雌雄で腎重量の増加, 15mg/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。

15mg/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, 精巣上部, 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, 脾, 上皮上部, 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、精巢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。