

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

(9) 2年間反復吸入毒性及び発がん性

①ラットを用いた吸入暴露による慢性毒性及び発がん性試験

(資料 No. C-21, B-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

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

試験期間: 24カ月 (1984年1月31日~1987年6月13日)

投与方法: 計算した量の液体の検体をJチューブ内に注入し、検体蒸気を発生させた。
チャンバー容積は14m³、通気量は2500L/秒であった。
0, 5, 20および60ppmの検体を1日6時間、1週5日間、24カ月にわたって全身吸入暴露させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても中毒症状は観察されなかった。

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

いずれの群においても投与による影響はなかった。

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

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

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

最終体重は雌雄ともに投与群と対照群の差は認められなかった。

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

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

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

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、頸部血管より採血して、GOT, GPT, 総蛋白, アルカリフォスターゼ、アルブミン、尿素窒素、ブドウ糖、グロブリンを測定した。
下表に对照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群	60ppm					
	雄			雌		
性別						
検査時期(ヵ月)	6	12	24	6	12	24
尿素窒素				↓82		
GPT					↓68	
総蛋白				↓93		↓94
アルブミン				↓92		↓94

↑↓：P<0.05 Dunnet のt 検定

表中の数値は、对照群に対する変動率(%)を表わす

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

尿検査；投与後、6、12カ月時に各群雌雄10匹、24カ月時に各群雌雄20匹ずつについて、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及びpHを測定した。
雌雄とも、对照群と投与群に差は認められなかった。

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

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

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

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

検体暴露に関連したと判断される肉眼的病理所見は観察されなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、以下の組織の標本を作成し、対照群および60ppm投与群で鏡検した；

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

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

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

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

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

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

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

表1 非腫瘍性病変(1)

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

↑↓: $p < 0.05$ Yate の χ^2 検定

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

表 1 非腫瘍性病変 (2)

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

↓: $p < 0.05$ Yateの χ^2 検定

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

表1 非腫瘍性病変 (3)

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

Yateの χ^2 検定

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

表2 腫瘍性病変(1)

B: 良性 M: 悪性

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

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

Yateの χ^2 検定

*: 転移

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

表2 腫瘍性病変(2)

B: 良性 M: 悪性

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

Yateの χ^2 検定

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

表2 腫瘍性病変 (3)

B : 良性 M : 悪性

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

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (4)

B : 良性 M : 悪性

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

Yateの χ^2 検定

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

表2 腫瘍性病変 (5)

B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	小腸	腺癌 (M)		0	0	0	2	0	0	0	0
	脾	／検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		線維腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
		白血病 (M)		16	16	16	15	7	14	12	8
		線維肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
		細網細胞肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	／検査組織数		50	25	23	50	50	25	12	50
		乳頭腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	／検査組織数		50	50	50	50	—	—	—	—
		精巣間細胞腫 (B)		45	46	44	39	—	—	—	—
		中皮腫 (M)		5	1	2	0	—	—	—	—
	胸腺	／検査組織数		50	50	44	50	50	24	12	50
		胸腺腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	／検査組織数		50	50	50	50	49	50	50	50
		明細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	2	0	0
		腺癌 (M)		0	1	0	1	1	0	0	0
		腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞腺腫 (B)		6	6	7	5	3	4	1	5
	舌	／検査組織数		50	23	19	50	50	25	13	50
扁平乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	2	0		

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (6)

B : 良性 M : 悪性

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

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (7)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	副 腎	皮 質 腺 腫 (B)		0/70	0/49	0/50	0/70	1/70	0/50	1/50	0/70
		皮 質 癌 (M)		0/70	0/49	0/50	0/70	1/70	0/50	0/50	0/70
		褐 色 細 胞 腫 (B)		8/70	4/49	8/50	2/70	1/70	1/50	4/50	0/70
		褐 色 細 胞 腫 (M)		0/70	1/49	0/50	2/70	0/70	0/50	0/50	0/70
	聴 覚 皮 脂 腺	腺 腫 (B)		—	0/ 2	0/ 3	—	1/ 1	0/ 1	—	—
		癌 (M)		—	2/ 2	3/ 3	—	0/ 1	1/ 1	—	—
	骨	軟 骨 肉 腫 (M)		0/70	0/50	0/50	1/70	0/70	0/24	0/12	0/70
		骨 肉 腫 (M)		0/70	1/50	0/50	0/70	0/70	1/24	0/12	0/70
	脳	骨 肉 腫 (M)		0/70	0/26	0/22	0/70	0/70	1/27	0/18	0/70
		星 細 胞 腫 (M)		1/70	0/26	1/22	0/70	0/70	0/27	0/18	0/70
		乏 枝 神 經 膠 腫 (B)		1/70	0/26	0/22	0/70	0/70	0/27	0/18	0/70
	頸 管	線 維 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/24	1/13	1/70
		線 維 肉 腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/24	0/13	1/70
		平 滑 筋 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/24	0/13	1/70
	精 巢 上 体	中 皮 腫 (M)		1/69	0/24	0/20	1/70	—	—	—	—
	腎	腺 癌 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		腺 腫 (B)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
	腎	腎 芽 細 胞 腫 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70
		未 分 化 肉 腫 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
	涙 腺 ハタテ腺	癌 (M)		0/70	1/23	0/20	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70
大 腸	腺 腫 (B)		1/70	0/23	0/20	0/70	0/70	0/24	0/12	0/70	
肝	肝 細 胞 腺 腫 (B)		3/70	3/70	3/70	0/70	1/70	0/70	1/70	1/70	
	肝 細 胞 癌 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	

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

表2 腫瘍性病変 (8)

B : 良性 M : 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	肺	腺腫 (B)		3/70	1/50	0/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
		気管支癌 (M)		0/70	0/50	1/50	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
	乳腺	腺癌 (M)		0/70	0/29	0/24	0/70	3/70	1/35	0/25	2/70
		腺腫 (B)		1/70	0/29	0/24	0/70	1/70	0/35	1/25	2/70
		癌 (M)		0/70	0/29	1/24	0/70	1/70	1/35	0/25	0/70
		線維腺腫 (B)		3/70	4/29	4/24	2/70	12/70	12/35	11/25	13/70
		扁平細胞癌 (M)		0/70	0/29	0/24	0/70	1/70	0/35	0/25	0/70
		線維腫 (B)		0/70	1/29	0/24	0/70	0/70	0/35	0/25	0/70
	縦隔洞組織	大動脈体腫瘍 (M)		0/70	0/50	0/50	0/70	0/70	0/24	1/16	0/70
	腸間膜組織	中皮腫 (M)		2/70	0/23	0/20	0/70	0/70	0/27	0/15	0/70
	口腔	扁平細胞癌 (M)		0/70	1/25	0/22	0/70	0/70	0/24	0/18	0/70
		扁平乳頭腫 (B)		2/70	1/25	4/22	0/70	0/70	0/24	2/18	1/70
	卵巢	顆粒膜莢膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	0/70	1/60	2/60	0/70
		顆粒膜莢膜細胞腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/60	0/60	1/70
		間質細胞腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/60	0/60	1/70
		未分化肉腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/60	1/60	0/70
	膵	腺胞腺腫 (B)		0/70	0/50	0/50	0/70	0/70	1/50	0/50	0/70
		島腺腫 (B)		8/70	9/50	4/50	2/70	1/70	1/50	2/50	0/70
	下垂体	腺腫 (B)		14/69	18/49	17/50	19/70	26/68	22/47	17/47	23/67
		癌 (M)		2/69	0/49	0/50	0/70	1/68	0/47	0/47	0/67
包皮・陰核腺	腺腫 (B)		4/7	1/10	1/9	1/6	0/1	0/2	1/2	—	
前立腺	癌 (M)		0/69	0/29	0/26	1/69	—	—	—	—	

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

表 2 腫瘍性病変 (9)

B : 良性 M : 悪性

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

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

表2 腫瘍性病変 (10)

B : 良性 M : 悪性

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

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マウスを用いた吸入暴露による慢性毒性及び発がん性試験

(資料 No. C-22, B-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: B6C3F1マウス 1群雌雄各70匹、開始時5~6週令
体重-雄 21.7 ~22.3g, 雌 18.8 ~19.1g

投与後6及び12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間: 24カ月 (1984年1月23日~1987年7月13日)

投与方法: 計算した量の液体の検体をJチューブ内に注入し、検体蒸気を発生させた。
チャンバー容積は14m³、通気量は2500ℓ/秒であった。
0, 5, 20及び60ppmの検体を1日6時間、1週5日間、24カ月にわたって全身吸入暴露させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの群においても中毒症状は観察されなかった。

試験終了時の死亡率は、0, 5, 20および60ppm投与群の雄でそれぞれ10, 12, 10及び6%、雌でそれぞれ16, 12, 14及び20%であった。

いずれの群においても投与による影響はなかった。

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

平均体重は、60ppm投与群の雄で、投与1週目より対照群と比較して3~9%の減少が認められた。雌でも同群で同様の体重減少(2~11%)がみられ、投与後5カ月目以降で統計学的有意差が認められた。

最終体重は雌雄ともに投与群と対照群の差は認められなかった。

検体暴露量; 各チャンバー内の検体濃度はMIRA I 赤外線分光光度計を使用し、1時間最低1回測定した。

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, 20及び60ppm投与群でそれぞれ、 5.3 ± 0.4 , 19.5 ± 0.9 及び 58.5 ± 1.7 ppmであった。

血液学的検査；投与後6, 12カ月時に各群雌雄10匹ずつ、24カ月時には20匹ずつを対象として、眼窩静脈叢より採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、平均赤血球体積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数及び白血球百分率を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群	60ppm					
	雄			雌		
性別						
検査時期(カ月)	6	12	24	6	12	24
赤血球数			↓94			
ヘモグロビン量	↓94					
ヘマトクリット			↓94			

↓ : $P < 0.05$ Dunnett の t 検定

表中の数値は対照に対する変動率 (%) を表わす

血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリットで、統計的に有意な減少がみられたが、正常値範囲内の変動と考えられる。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、GOT, GPT, 総蛋白, アルブミン、グロブリン、血糖、アルカリフォスターゼ、尿素窒素を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群	5 ppm						60 ppm					
	雄			雌			雄			雌		
性別												
検査時期 (カ月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
尿素窒素									↑118			
アルカリフォスターゼ									▲110			
アルブミン							↑104					
グロブリン		↑104					↓91	↑104	▼88			

↑↓ : $P < 0.05$ Dunnett の t 検定 ▲▼ : $P < 0.05$ Wilcoxon の検定

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす

上記の変化はいずれも正常値範囲内の変動と考えられる。

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。

臓器重量；投与後6, 12カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、肝、腎、心、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											
検査時期	6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月			24ヶ月		
投与群(ppm)	5	20	60	5	20	60	5	20	60	5	20	60
体重									↓ 96			
脳重量												↓ 97
対体重比									↑ 103			
心重量			↓ 90						↓ 86			↓ 92
対体重比			↓ 92						↓ 90			
腎重量		↓ 93	↓ 85			↓ 87	▲ 106		▼ 85			
対体重比			↓ 87			↓ 90			▼ 89			
肝重量			↓ 87			↓ 82			▼ 89			
対体重比			↓ 89			↓ 85						
精巣重量												
対体重比						↑ 111						

↑↓ : P < 0.05 Dunnett の検定 ▲▼ : P < 0.05 Wilcoxon の検定
 表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす

上記のうち、雄の60ppm投与群で腎および肝の平均対体重比、あるいは絶対重量が対照群と比較してわずかに減少していた。これは病理組織学的変化を伴っていた。その他の臓器重量の統計学的有意差は、病理組織学的変化を伴っていないことより、体重減少にともなう影響、あるいは生理学的変動と考えられた。

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

雌雄とも、60ppm投与群の雄の肺では、単発あるいは多発性腫瘍の発生頻度が対照群と比較して増加していた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め次の組織・器官について病理標本を作成し検鏡した。

副腎、大動脈、耳道腺、骨、脳、骨髄、頸管、盲腸、凝固腺、精巣上部、食道、眼、胆のう、肉眼的腫瘍、心、腎、涙腺/ハーガー腺、大腸、喉頭、肝、乳腺、縦隔洞リンパ節、縦隔洞組織、肺、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、膝、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、陰。

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。

以下、特徴的な病理学的変化、良性及び悪性腫瘍等に関し対照群も含め得られた結果を簡潔に記載する。

なお、認められた主要な非腫瘍病変を表 1 に、また認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

本試験で暴露に関連した主要な非腫瘍性変化は、20及び60ppm投与群で膀胱及び鼻粘膜にみられた。膀胱上皮の過形成の発生頻度の増加は、6及び12カ月中間屠殺群の60ppm投与群雌でみられ、2年の最終解剖時では、20及び60ppm投与群の雌雄にみられた。また、鼻粘膜の嗅覚上皮変性は、最終解剖時で60ppm投与群の雌雄でみられた。呼吸上皮の過形成及び肥大は、6及び12カ月中間屠殺時の60ppm投与群雌雄、12カ月時の20ppm投与群の雄、及び最終解剖時の20及び60ppm投与群の雌雄でみられた。

その他、毒性学的に意義のある所見として、前胃上皮の軽度な過形成が、最終解剖時に60ppm投与群の雄でみられた。

また、6及び12カ月時では、60ppm投与群の雄で、肝細胞及び腎尿管上皮の空胞化がみられた。

本試験でみられた唯一の催腫瘍性変化は、60ppm投与群の雄の良性肺腫瘍（細気管支肺胞腺腫）の発生頻度の増加であった。本腫瘍は小さく、境界は明瞭であり、試験期間中の動物の生存率に影響しなかった。

その他の腫瘍の発生頻度は各群ともに対照群と同程度であった。

また、検体投与による早期化を示すことはなかった。

以上の結果より、本剤の24カ月間吸入暴露による慢性毒性／発がん性試験における影響として、20ppm投与群以上に膀胱上皮過形成及び鼻粘膜呼吸上皮過形成がみられたので、最大無作用量は 5 ppm であると判断される。また腫瘍性変化については、最終解剖で雄の60ppm群で細気管支肺胞腺腫の発生頻度が増加した。雌では催腫瘍性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1 非腫瘍性病変 (1)

検査時期	臓器	性 別 所 見	雄				雌			
			0	5	20	60	0	5	20	60
		投与群 (ppm)								
		剖 検 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10
6ヶ月計画殺	腎	近位尿細管空胞化	4/10	1/10	2/10	9/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		萎 縮	0/10	1/10	3/10	1/10	0/10	0/10	1/10	1/10
	膀胱	単核細胞集簇	9/10	8/10	10/10	8/10	9/10	9/10	9/10	8/10
		移行上皮過形成	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10
	鼻腔	上皮細胞過形成/肥大	1/10	0/10	3/10	10/10	0/10	0/10	0/10	7/10
12ヶ月計画殺	肝	肝細胞空胞化	1/10	0/10	1/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	腎	近位尿細管空胞化	1/10	0/10	0/10	9/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		萎 縮	5/10	6/10	5/10	7/10	3/10	1/10	1/10	2/10
	膀胱	単核細胞集簇	5/10	7/10	8/10	7/10	10/10	10/10	10/10	5/10
		上皮細胞過形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	9/10
		亜急性～慢性炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10
	鼻腔	嗅覚上皮菲薄化	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10
		亜急性～慢性炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
		上皮細胞過形成/肥大	1/10	0/10	7/10	10/10	0/10	0/10	0/10	8/10

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。

表 1 非腫瘍性病変 (2)

検査時期	臓器	性 別 所 見 投与群 (ppm)	雄				雌				
			0	5	20	60	0	5	20	60	
		剖 検 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・切迫殺・最終計画殺	脳	検査組織数	50	6	5	50	50	7	5	50	
		石灰化	(軽微)	28	3	3	19	27	2	2	32
			(軽度)	12	0	0	7	20	0	1	10↓
		計	40	3	3	26↓	47	2	3	42	
	胆のう	検査組織数	46	44	46	46	49	47	48	48	
		単核細胞集簇	(軽微)	6	5	6	6	8	11	12	4
			(軽度)	1	3	2	0	6	1	0↓	1
		計	7	8	8	6	14	12	12	5	
	腎	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		尿細管石灰化	26	35	9↓	5↓	0	0	0	0	
		尿細管上皮空胞化減少	9	8	8	29↑	0	0	0	0	
	喉頭	検査組織数	49	48	44	50	49	49	50	50	
		拡 張	20	19	11	15	9	14	12	22↑	
	肝	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		肝細胞空胞化減少	15	17	22	14	10	9	11	24↑	
	縦隔洞 リンパ節	検査組織数	45	4	2	41	42	7	2	41	
		形質細胞増加症	11	0	0	3↓	5	1	0	4	
	鼻腔	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		嗅覚上皮変性 (両側性)	(軽微)	1	0	1	32↑	0	0	1	29↑
			(軽度)	0	0	0	16↑	0	0	0	16↑
計			1	0	1	48↑	0	0	1	45↑	
呼吸上皮 過形成 /肥大		(軽微)	5	1	4	38↑	4	4	28↑	39↑	
		(軽度)	0	0	0	10↑	0	0	0	10↑	
	計	5	1	4	48↑	4	4	28↑	49↑		

↑ ↓ : p<0.05 Yatesの χ^2 検定

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

表1 非腫瘍性病変(3)

検査時期	臓器	性別 所見	雄				雌				
			0	5	20	60	0	5	20	60	
		投与群(ppm)									
		剖検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終計画殺	卵巣	検査組織数	—	—	—	—	49	50	50	49	
		のう胞	—	—	—	—	8	20↑	9	17↑	
	胃	検査組織数	50	50	50	50	50	9	4	50	
		角化亢進	0	0	1	0	0	0	1	2	
		潰瘍	3	5	5	2	1	1	0	4	
		粘膜過形成	0	3	1	8↑	0	0	0	2	
	胸腺	検査組織数	39	3	0	41	44	7	2	39	
		のう胞	13	0	0	4↓	0	0	0	0	
	膀胱	検査組織数	47	48	48	47	47	46	48	45	
		粘膜過形成 (軽微)	(軽度)	4	7	7	16↑	1	3	13↑	5
			(中等度)	0	0	3	18↑	0	1	6↑	18↑
			計	4	7	10	37↑	1	4	21↑	44↑
			単核細胞集簇 (軽微)	(軽度)	36	36	39	28	41	36	32
		(中等度)		1	0	1	1	4	7	7	16↑
		計		37	36	40	29	45	43	39↓	35↓
慢性 (軽度～中等度)		0	0	0	0	0	1	2	7↑		
炎症 (中等度～重度)		(中等度～重度)	0	0	0	2	0	0	4	1	
		計	0	0	0	2	0	1	6↑	8↑	

↑ ↓ : p<0.05 Yateの χ^2 検定

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

表1 非腫瘍性病変(4)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	副腎	洞様血管拡張		19/70	20/50	15/51	19/70	17/70	12/50	16/50	15/70
		皮質細胞病巣		22/70	23/50	22/51	21/70	7/70	6/50	4/50	6/70
		紡錘細胞過形成		59/70	47/50	46/51	64/70	60/70	50/50	50/50	67/70
	脳	石灰化		55/70	3/6	3/5	38/70	61/70	2/7	3/5	52/70
		軸索膨張		19/70	1/6	1/5	13/70	0/70	0/7	0/5	0/70
	骨	椎間円板脱		20/70	0/26	1/25	22/70	18/70	2/26	0/23	25/70
		線維性骨形成異常		0/70	0/26	0/25	0/70	40/70	1/26	0/23	46/70
	頸部リンパ節	形質球増加症		12/20	—	—	0/19	3/18	0/2	—	0/16
		洞組織球増加症		7/20	—	—	8/19	2/18	1/2	—	7/16
	凝固腺	単核細胞集簇		8/69	0/6	0/5	8/70	—	—	—	—
	胆のう	単核細胞集簇		7/66	8/63	8/64	6/66	14/68	12/67	12/67	5/68
	腎	単核細胞集簇		4/70	9/70	9/70	6/70	11/70	11/70	20/70	13/70
		尿細管石灰化		26/70	37/70	9/70	7/70	0/70	0/70	0/70	6/70
		尿細管変性/再生		42/70	40/70	39/70	37/70	13/70	14/70	18/70	18/70
		尿細管上皮空胞化減少		14/70	9/70	10/70	47/70	0/70	0/70	0/70	0/70
		尿細管拡張(軽微)		3/70	3/70	3/70	4/70	23/70	15/70	18/70	16/70

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

表1 非腫瘍性病変(5)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	涙腺 ハダ腺	単核細胞集簇		16/70	18/70	7/70	10/70	17/70	13/70	15/70	12/70
	喉頭	拡張		20/69	19/48	11/45	15/69	9/69	14/49	12/50	22/70
	肝	単核細胞集簇		4/70	6/70	5/70	1/70	11/70	4/70	9/70	10/70
		細網内皮(RE)細胞集簇		23/70	27/70	17/70	28/70	31/70	45/70	37/70	29/70
		肝細胞空胞化減少		17/70	17/70	30/70	19/70	10/70	9/70	11/70	24/70
	肺	単核細胞集簇		1/70	5/70	0/70	5/70	6/70	8/70	11/70	8/70
	乳腺	管拡張		0/3	—	—	0/3	13/69	1/5	2/2	19/69
	縦隔洞 リンパ節	形質細胞増加症		11/62	0/4	0/2	3/57	5/61	1/8	0/2	4/58
	腸間膜 リンパ節	洞様血管出血		9/69	16/50	18/48	10/68	0/67	2/50	0/47	0/66
		洞組織球増加症		26/69	15/50	14/48	19/68	11/67	16/50	25/47	14/66
	その他の リンパ節	色素(マクロファージ)		13/27	1/3	2/3	6/19	4/19	0/3	—	3/16
	鼻腔	嗅覚上皮変性 (単発/多発性)		5/70	5/70	6/70	1/70	5/70	6/70	10/70	2/70
		嗅覚上皮変性(両側性)		1/70	0/70	1/70	48/70	0/70	0/70	1/70	45/70
		呼吸上皮過形成/肥大		7/70	1/70	14/70	68/70	4/70	4/70	28/70	64/70
	口腔	膿瘍		10/70	6/70	11/70	11/70	2/70	1/70	3/70	2/70
	卵巣	単核細胞巢		—	—	—	—	24/69	22/51	25/51	21/69
		のう胞(片側)		—	—	—	—	7/69	19/51	8/51	15/69
		のう胞(両側)		—	—	—	—	2/69	1/51	2/51	2/69
	末梢神経	軸索変性		46/70	3/6	2/6	45/70	47/70	2/6	1/2	46/70
	下垂体	前葉過形成		1/69	2/48	2/50	1/68	13/69	13/48	12/49	4/57
包皮・ 陰核腺	膿瘍		4/13	2/13	6/12	1/6	—	—	—	—	
	管のう胞性拡張		1/13	3/13	6/12	2/6	—	—	—	—	
前立腺	単核細胞集簇		13/66	0/5	0/5	8/68	—	—	—	—	

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

表 1 非腫瘍性病変 (6)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	脊髄	変性 (白質)		43/70	4/6	2/6	36/70	33/70	1/6	0/2	39/70
		単核細胞袖口様集簇		2/70	0/6	0/6	0/70	10/70	0/6	0/2	7/70
	脾	髄外増血亢進		4/70	7/51	8/51	5/70	11/70	12/51	14/50	10/70
	胃	角化亢進		0/70	0/50	1/51	0/70	0/70	0/51	1/50	2/70
		潰瘍		3/70	5/50	6/51	2/70	1/70	1/50	0/50	4/70
		粘膜過形成		0/70	3/50	1/51	8/70	0/70	0/50	0/50	2/70
	甲状腺	のう胞		41/70	29/49	37/51	37/70	28/69	34/50	37/49	36/70
	膀胱	単核細胞集簇 (軽微)		50/70	50/70	55/70	41/69	56/70	49/70	46/70	26/70
		単核細胞集簇 (軽度)		1/70	1/70	3/70	3/69	8/70	13/70	12/70	22/70
		粘膜過形成 (単一)		4/70	7/70	10/70	36/69	1/70	4/70	19/70	42/70
		粘膜過形成 (結節)		0/70	0/70	1/70	1/69	0/70	0/70	2/70	2/70
		慢性炎症		0/70	0/70	0/70	2/69	0/70	0/70	6/70	8/70
	子宮	拡張		—	—	—	—	7/70	8/51	4/51	6/70
		のう胞性内膜過形成		—	—	—	—	45/70	38/51	45/51	43/70

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

表 2 腫瘍性病変 (1) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
6 カ 月	肺	気管支腺腫 (B)		0/10	—	—	0/10	0/10	—	—	1/10
12 ヶ 月	肝	肝細胞腺腫 (B)		1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		肝細胞癌 (M)		1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	皮膚	扁平細胞癌 (M)		0/10	0/1	0/1	0/10	0/10	—	—	1/10
	涙腺 ハーゲ腺	腺腫 (B)		0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死 亡 ・ 切 迫 殺 ・ 最 終 解 剖	副腎	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		褐色細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0
		褐色細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
		紡錘細胞腫瘍 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50
		白血病 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	骨	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50
		骨肉腫 (M)		0	0	0	0	2	0	0	0
	頸管	検査組織数		—	—	—	—	48	6	3	46
		平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0
	食道	検査組織数		50	42	40	50	50	49	50	50
		扁平細胞乳頭腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
	胆のう	検査組織数		46	44	46	46	49	47	48	48
		乳頭腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1

Yateの χ^2 検定

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

表 2 腫瘍性病変 (2) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別 所見 投与群 (ppm)	雄				雌				
			0	5	20	60	0	5	20	60	
		剖検動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	涙腺 ハダ腺	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
		のう胞腺腫 (B)	1	6	10	5	6	3	3	3	
	肝	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		肝細胞腺腫 (B)	(1)	13	14	8	11	8	6	7	9
			(2)	2	3	3	0	1	0	1	0
			(3)	0	0	2	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	(1)	11	5	3	3	1	1	0	1
			(2)	0	0	0	0	0	0	1	0
			(3)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌* (M)	0	1	1	1	0	0	0	0	
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	肺	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	
		気管支腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		気管支腺腫 (B)	(1)	9	6	11	20↑	3	3	4	3
			(2)	0	0	2	2	0	0	1	0
			(3)	0	0	0	0	1	0	0	0
計	9	6	13	22↑	4	3	5	3			
乳腺	検査組織数	0	0	0	0	49	5	2	49		
	腺癌 (M)	—	—	—	—	2	0	0	1		
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1		

↑ : p<0.05 Yateの χ^2 検定

* : 転移

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

表2 腫瘍性病変(3) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性 別 所 見	投与群(ppm)	雄				雌			
				0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺・ 最終解剖	腸間膜 リンパ節	検査組織数		49	50	48	48	48	49	47	48
		リンパ肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 組織	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50
		血管肉腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	その他の リンパ節	検査組織数		16	3	3	8	10	2	0	6
		リンパ肉腫(M)		1	0	0	0	0	1	—	0
	卵 巢	検査組織数		—	—	—	—	49	50	50	49
		顆粒膜莢膜細胞腫(B)		—	—	—	—	1	0	1	0
		血 管 腫(B)		—	—	—	—	3	1	2	0
		奇 形 腫(B)		—	—	—	—	0	1	0	0
		黄 体 腫(B)		—	—	—	—	1	1	0	1
		胚上皮腺腫(B)		—	—	—	—	0	1	1	1
		胚上皮癌(M)		—	—	—	—	1	1	1	0
膵	検査組織数		50	31	31	50	50	42	36	50	
	島 腺 癌(M)		0	0	0	0	1	0	0	1	
下垂体	検査組織数		50	48	49	48	49	48	49	48	
	腺 癌(M)		0	0	0	0	1	1	3	0	
	腺 腫(B)		0	0	0	1	6	16	11	7	
包皮・ 陰核腺	検査組織数		13	13	12	6	0	0	0	0	
	扁平細胞癌(M)		0	2	0	0	—	—	—	—	
骨格筋	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50	
	血管肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	2	0	

Yateの χ^2 検定

*: 転移

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

表 2 腫瘍性病変(4) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性 別 所 見	雄				雌			
			投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20
		剖 検 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	皮 膚	検査組織数	50	6	9	50	50	8	3	50
		基底細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
		扁平乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維組織球腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		血 管 腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	小 腸	検査組織数	50	8	6	50	50	8	6	50
		腺 癌(M)	0	0	1	1	0	0	1	0
		リンパ肉腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	脾	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血 管 腫(B)	0	0	1	0	0	0	2	2
		血 管 肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		血 管 肉 腫*(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	0	0
		組織球性肉腫*(M)	0	2	0	0	5	0	1	0
		リンパ肉腫*(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平乳頭腫(B)	0	3	2	0	3	1	0	3
	胃	検査組織数	50	50	50	50	50	9	4	50
		扁平乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		ポリープ状腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精 巢	検査組織数	40	4	4	44	—	—	—	—
		精巢間細胞腫(B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	甲状腺	検査組織数	50	49	50	50	49	50	49	50
のう胞腺腫(B)		1	0	0	0	1	0	0	0	

Yateの χ^2 検定

*: 転移

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

表 2 腫瘍性病変 (5) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	膀胱	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		癌 (M)		0	0	0	0	0	0	2	0
		乳頭腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	検査組織数		—	—	—	—	50	50	50	50
		腺癌 (M)		—	—	—	—	1	0	0	1
		腺腫 (B)		—	—	—	—	0	1	0	0
		子宮内膜間質 (1)		—	—	—	—	2	4	1	4
		ポリープ (B) (2)		—	—	—	—	1	0	0	0
		血管腫 (B)		—	—	—	—	0	0	0	2
		血管肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0	2	1	0		
平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	1	1		

Yateの χ^2 検定

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
動物	副腎	褐色細胞腫 (B)		0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	1/50	1/50	0/70
		褐色細胞腫 (M)		0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	1/50	0/50	0/70
		紡錘細胞腫瘍 (M)		0/70	0/50	0/51	0/70	1/70	0/50	0/50	0/70
	骨	骨肉腫 (M)		0/70	0/26	0/25	0/70	2/70	0/26	0/23	0/70
		骨髓	白血病 (M)		0/70	0/26	0/25	0/70	0/70	0/26	1/23
	頸管	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/7	1/3	0/70
	食道	扁平細胞乳頭腫 (B)		1/70	0/42	0/41	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70
	胆のう	乳頭腺腫 (B)		0/66	0/63	0/64	0/66	0/68	0/67	0/67	1/68
	涙腺 ハーダー腺	癌 (M)		0/70	1/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70
		のう胞腺腫 (B)		1/70	6/70	10/70	5/70	6/70	3/70	3/70	3/70

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

表2 腫瘍性病変(6) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
動物	肝	肝細胞腺腫(B)		16/70	18/50	14/70	11/70	9/70	6/70	8/70	10/70
		肝細胞癌(M)		12/70	7/70	4/70	4/70	1/70	1/70	1/70	1/70
		血管腫(B)		0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		血管肉腫(M)		0/70	0/70	1/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70
		組織球性肉腫(M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		リンパ肉腫(M)		0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70
	肺	気管支腺癌(M)		0/70	0/51	1/51	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
		気管支腺腫(B)		9/70	6/51	13/51	22/70	4/70	3/50	5/50	4/70
	乳腺	腺癌(M)		0/3	—	—	0/3	2/69	0/5	0/2	1/69
		線維腺腫(B)		0/3	—	—	0/3	0/69	0/5	0/2	1/69
	縦隔洞組織	未分化肉腫(M)		0/50	0/6	0/5	0/50	1/50	0/6	0/2	0/50
	腸間膜リンパ節	リンパ肉腫(M)		2/69	3/50	2/48	0/68	3/68	11/50	5/47	6/64
		細網細胞肉腫(M)		0/69	0/50	0/48	0/68	0/68	0/50	1/47	0/64
	腸間膜組織	血管肉腫(M)		1/50	0/7	0/6	0/50	0/50	0/6	0/4	0/50
	その他のリンパ節	リンパ肉腫(M)		1/27	1/3	1/3	0/19	0/19	1/3	—	1/16
	全身	組織球性肉腫(M)		0/70	2/70	0/70	0/70	5/70	0/70	1/70	0/70
	卵巢	顆粒膜莢膜細胞腫(B)		—	—	—	—	1/69	0/51	1/51	0/69
		血管腫(B)		—	—	—	—	3/69	1/51	2/51	0/69
		奇形腫(B)		—	—	—	—	0/69	1/51	0/51	0/69
		黄体腫(B)		—	—	—	—	1/69	1/51	0/51	1/69
胚上皮腺腫(B)		—	—	—	—	0/69	1/51	1/51	1/69		
胚上皮癌(M)		—	—	—	—	1/69	1/51	1/51	0/69		

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

表 2 腫瘍性病変(7) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	膵	島 腺 癌 (M)		0/70	0/31	0/32	0/70	1/70	0/44	0/36	1/70
	下垂体	腺 癌 (M)		0/69	0/48	0/50	0/68	1/69	1/48	3/49	0/57
		腺 腫 (B)		0/69	0/48	0/50	1/68	6/69	16/48	11/49	7/57
	胞皮・陰核腺	扁 平 細 胞 癌 (M)		0/13	2/13	0/12	0/6	—	—	—	—
	骨格筋	血 管 肉 腫 (M)		0/70	0/6	0/6	0/70	0/70	0/12	2/6	0/70
	皮 膚	基底細胞腺腫 (B)		0/70	0/7	0/10	0/70	0/70	1/8	1/3	0/70
		扁 平 乳 頭 腫 (B)		0/70	0/7	0/10	0/70	0/70	1/8	0/3	1/70
		扁 平 細 胞 癌 (M)		0/70	0/7	0/10	0/70	0/70	0/8	0/3	1/70
		線維組織球腫 (M)		1/70	0/7	1/10	0/70	0/70	0/8	0/3	0/10
		血 管 腫 (B)		0/70	0/7	1/10	1/70	0/70	0/8	0/3	0/10
	皮 膚	未分化肉腫 (M)		0/70	0/7	0/10	0/70	1/70	0/8	0/3	0/70
	小 腸	腺 癌 (M)		0/70	0/8	1/7	1/70	0/70	0/8	1/6	0/70
		リンパ肉腫 (M)		1/70	0/8	0/7	0/70	0/70	1/8	0/6	0/70
	脾	血 管 腫 (B)		0/70	0/51	1/51	0/70	0/70	0/51	2/50	2/70
		血 管 肉 腫 (M)		1/70	0/51	0/51	1/70	0/70	0/51	1/50	0/70
		組織球性肉腫 (M)		1/70	3/51	0/51	0/70	6/70	0/51	1/50	0/70
		リンパ肉腫 (M)		1/70	1/51	0/51	0/70	0/70	0/51	1/50	1/70
	胃	扁 平 乳 頭 腫 (B)		0/70	3/50	2/51	0/70	3/70	2/50	0/50	3/70
		ポリープ状腺腫 (B)		0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	0/50	1/50	0/70
	精 巢	精巢間細胞腫 (B)		1/70	0/6	0/6	0/70	—	—	—	—
甲状腺	のう胞腺腫 (B)		1/70	0/49	0/51	0/70	1/69	0/50	0/49	0/70	
膀 胱	癌 (M)		0/70	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70	2/70	0/70	
	乳 頭 腺 腫 (B)		0/70	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70	1/70	0/70	
	血 管 腫 (B)		0/70	1/70	0/70	0/69	0/70	0/70	0/70	0/70	

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

表 2 腫瘍性病変(8) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	子 宮	腺 癌 (M)		—	—	—	—	1/70	0/51	0/51	1/70
		腺 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	1/51	0/51	0/70
		子宮内膜間質ポリープ (B)		—	—	—	—	3/70	4/51	1/51	4/70
		血 管 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/51	0/51	2/70
		血 管 肉 腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/51	1/51	0/70
		平 滑 筋 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	2/51	1/51	0/70
		平 滑 筋 肉 腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/51	1/51	2/70
合 計	合	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
		腫瘍数	良性	29	31	42	41	37	45	40	39
			悪性	25	24	18	9	34	29	31	23
		腫瘍総数		54	55	60	50	71	74	71	62
		担腫瘍動物数		30	33	31	31	32	35	36	35

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ラットを用いた強制経口投与による 2 年間発がん性試験

(参考資料 14-1)

米国 National Toxicity Program 報告書

試験機関：Frederick Cancer Research Center

報告書作成年：1985 年

検体の純度：92% (シス体 45%、トランス体 47%)

(Epichlorohydrin 1.0%及び 1,2-dichloropropane 2.5% 含む)

供試動物：F344/N ラット、主群：1 群雌雄各 52 匹、中間屠殺群：1 群雌雄各 5 匹、

衛星群 (血液検査用) 1 群雌雄各 20 匹

投与開始時 6 週齢、群平均体重；雄 98.3 g、雌 89.0 g

投与開始後第 9、16、21、24 及び 27 ヶ月に雌雄各 5 匹を中間屠殺し、剖検した。

投与期間：2 年間 (1977 年 2 月 25 日～1979 年 2 月 21 日)

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0、25 及び 50 mg/kg の用量を 5.0 mL/kg の容量で

1 週間に 3 回、104 週間にわたり強制経口投与した。投与液は投与日に調製した。

投与量設定根拠；

初期の短期試験結果の主に体重減少の影響に基づいて設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察し、触診を週 1 回実施した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

性別	雄			雌		
	0	25	50	0	25	50
投与量 (mg/kg)	0	25	50	0	25	50
供試動物数 (主群)	52	52	52	52	52	52
最終屠殺以前の死亡数 (切迫殺含み) a	7	13	11	17	13	14
事故死亡数	2	1	1	1	4	0
最終屠殺期間中死亡数	1	1	0	0	0	0
最終屠殺数	42	37	40	34	35	38
生存率 (P 値) b	0.414	0.222	0.459	0.560	0.655	0.626

a：最終屠殺は、104～106 週で実施した。

b：Tarone 生命表 (一対比較)

生存率に有意差は認められなかった。

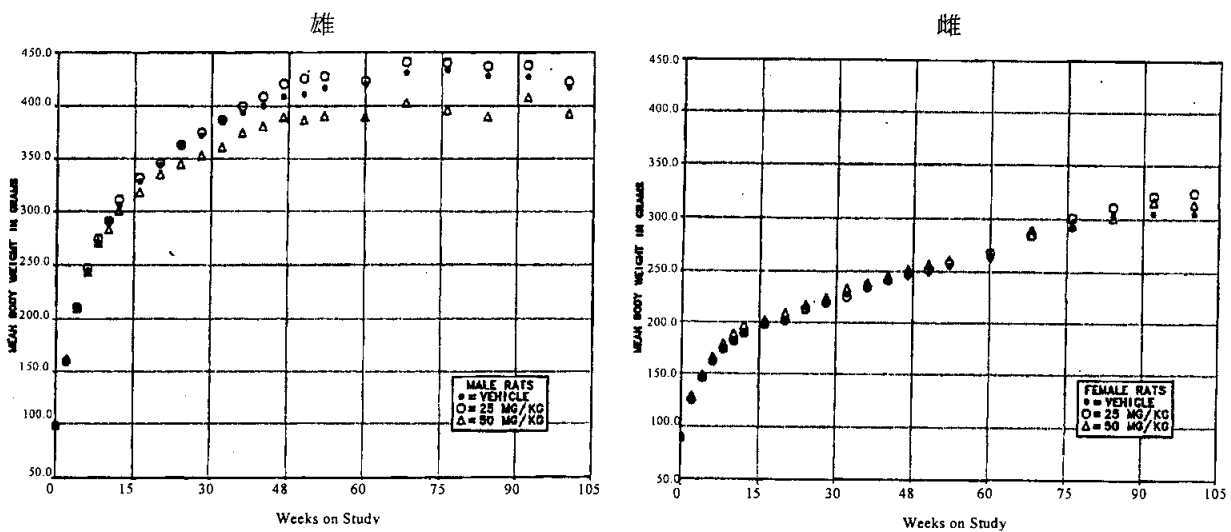
一般症状では、少数例に痙攣、削瘦が見られたが、検体投与による異常な症状は認められなかった。

体重変化；体重を週 1 回測定した。

50 mg/kg 群雄の平均体重が第 28 週以降溶媒対照群と比較して 5% 低下した。

雌は対照群と比較して同程度であった。

体重変化のグラフを次に示す。



血液学的検査；投与開始1週間前、投与第3、7、11、15、19、23、27、31、35及び39週に、衛星群雌雄各8匹の眼窩内から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球分画（桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、絶対桿状核好中球数、絶対分葉核好中球数、絶対リンパ球数、絶対単球数、絶対好酸球数

平均赤血球容積に対照群と比べ統計学的有意差（t-検定）が認められたが、試験期間を通じ一貫性及び進行性がなく、ばらつきが正常より大きかったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始1週間前、投与第1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、39及び69週に、衛星群雌雄各12匹の眼窩内から採血し、血漿コリンエステラーゼを検査し、投与約26、52、78及び104週間後に採取した血液試料を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、アルブミン、アルブミン/（総蛋白質-アルブミン）比、トリグリセリド、コレステロール、血糖、乳酸脱水素酵素、クレアチニンホスホキナーゼ、ヒドロキシ酪酸脱水素酵素、ホスホヘキソイソメラーゼ、ロイシニアミノペプチダーゼ、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ソルビトール脱水素酵素、イソクエン酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、カルシウム、無機リン、カルシウム/無機リン比

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。

コリンエステラーゼ、血糖、乳酸脱水素酵素、トリグリセライド、ヒドロキシ酪酸脱水素酵素に統計学的有意差 (t-検定) が認められたが、試験期間を通じ一貫性及び進行性がなく、ばらつきが正常より大きかったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

血漿コリンエステラーゼ値の対照群と比べ統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

検査週	投与量 (mg/kg)			
	雄		雌	
	25	50	25	50
1				↓86.9
5			↑↑128.7	
9	↓89.6			
13				↓↓77.9
17				↓↓76.5
21				↓↓73.9
25	↓↓83.6			↓↓62.3
29			↓↓73.2	↓↓56.5
33				↓77.7
37				↓↓58.9
69				↓↓68.4

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

t-検定 ↓ : $p \leq 0.05$ ↑↑↓↓ : $p \leq 0.01$

病理組織学的検査 ; 途中死亡動物、切迫屠殺及び試験終了時の全生存例につき剖検を行い、次の臓器及び組織について、病理組織学的検査を行った。

脳 (大脳及び小脳)、下垂体、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、気管、肝臓、腎臓、肺及び気管支、脾臓、副腎、膵臓、食道、胃、小腸 (1 切片)、結腸、膀胱、前立腺/精巣、卵巣/子宮、乳腺、リンパ節 (下顎、腸間膜)、大腿骨 (骨髓を含む)、皮膚

[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。

検体投与群において、雌雄に胃の基底細胞過形成又は上皮過形成を有する動物数が経時的に増加し、合計動物数に用量反応傾向が見られた。

性 別			雄			雌		
臓器	所見	検査群 \ 投与群 (mg/kg)	0	25	50	0	25	50
胃+ 前胃	基底細胞過形成	主群	2/52	5/52	13/52	1/52	0/52	16/52
	+上皮過形成	主群+途中屠殺群	3/77	13/77	31/77	1/75	5/77	35/77

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。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

50 mg/kg 群雄で、胃の扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんを有する動物数が有意に増加し、背景データ (6/1114 例) と比較し高値を示した。50 mg/kg 群雌主群動物では扁平上皮乳頭腫を有する動物数は有意ではなかったが、途中屠殺動物と合わせると用量依存的に有意に増加し、通常雌ラットではまれ (背景データ : 5/1125 例) なことから、検体投与によるものと考えられた。

また、50 mg/kg 群雄で肝臓の腫瘍結節を有する動物数が有意に増加し、検体投与によるものと考えられた。

25 mg/kg 群雄副腎の褐色細胞腫を有する動物数が有意であったが、用量反応関係がなく、平均背景頻度が 17% (193/1135 例) であることから検体投与と関連したものではないと考えられた。雌ラットの甲状腺で濾胞細胞腺腫と濾胞細胞腺がんを有する動物数の合計に増加傾向が見られたが、対照群と比較して有意ではなかった。

臓器	性 別	所見	検査群\投与群 (mg/kg)	雄			雌		
				0	25	50	0	25	50
胃 +	扁平上皮乳頭腫	主群	1/52	1/52	↑9/52	0/52	2/52	3/52	
		主群+途中屠殺群	1/77	1/77	↑↑13/77	0/75	2/77	↑8/77	
	扁平上皮がん	主群	0/52	0/52	4/52	0/52	0/52	0/52	
		主群+途中屠殺群	0/77	0/77	4/77	0/75	0/77	0/77	
	扁平上皮乳頭腫 +がん	主群	1/52	1/52	↑↑13/52	0/52	2/52	3/52	
		主群+途中屠殺群	1/77	1/77	↑↑17/77	0/75	2/77	↑8/77	
肝臓	腫瘍結節	主群	1/52	6/52	↑7/52	6/52	6/52	10/52	
		主群+途中屠殺群	1/77	6/76	↑8/77	6/75	8/77	12/77	
	肝細胞がん	主群	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52	
		主群+途中屠殺群	0/77	0/76	1/77	0/75	0/77	0/77	
	腫瘍結節+がん	主群	1/52	6/52	↑8/52	6/52	6/52	10/52	
		主群+途中屠殺群	1/77	6/76	↑9/77	6/75	8/77	12/77	
副腎	皮質褐色細胞腫	主群	2/52	7/52	6/52	1/52	2/52	0/52	
	髄質褐色細胞腫	主群	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52	
	褐色細胞腫	主群	2/52	↑8/52	6/52	1/52	2/52	0/52	

Fisher の正確確率検定 ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.001

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。

以上の結果より、本試験における検体のラットに対する強制経口投与による2年間慢性毒性及び発がん性試験における影響として、雌雄共に胃の扁平上皮乳頭腫又は扁平上皮がんが認められ、前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成を有する動物数の用量反応傾向も認められた。さらに、雄では検体投与に関連した肝臓の腫瘍結節又はがんの増加も認められた。

考察（補足）

1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin の潜在的影響：

本検体中には、1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin が、それぞれ2.5%及び1.0%含まれていた。この両物質は発がん性を有することが知られている（Laskin ら, 1980；Konishi ら, 1980；NTP, 1985）。

変異原性：

本検体により S9 存在下及び非存在下で *Salmonella* TA100、TA1535 及び TA1978 菌株で変異原性が認められた（De Lorenzo et al., 1977）。

一方、Talcott and King (1984)により、本検体の有効成分である 1,3-dichloropropene の精製物を検体として *Salmonella typhimurium* TA100 株を用いて変異原性試験を実施したところ、変異原性は認められなかった。極性不純物である epichlorohydrin では、*Salmonella* で変異原性が認められた（McCann et al., 1975；Stolzenberg and Hine, 1980）。

これらの結果から 1,3-dichloropropene 製剤の変異原性は 1,3-dichloropropene によるものではなく、不純物によることを示唆している。

構造/活性との関連：

Chu and Milman (1981)が vinyl chloride (1,3-dichloropropene の構造類似体)、epichlorohydrin などを用いた発がん性データを再調査したところ、少なくとも1試験で発がん性が認められた。これら化学物質の発がん性については議論があるが、いずれも構造的に炭素鎖の短い小分子であり、塩素化されている。Epichlorohydrin は直接作用化合物で、強制経口投与により前胃に腫瘍が生じる。1,3-dichloropropene は反応性のあるアリル炭素を有し、前胃の腫瘍を誘発する原因となりうる。さらに、炭素-炭素間の二重結合で代謝活性化が生じる。適用場所から離れた部位での腫瘍発生は反応中間体の形成と関連している可能性がある。

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

表 1 非腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
9 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	0	0	0	0	2	3
	前胃	基底細胞過形成	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腎症	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4
	膀胱	慢性炎症	0	0	0	1	0	0
16 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	3	4	3	5	5	5
		限局性過形成	0	0	2	0	0	0
	前胃	基底細胞過形成	0	1	5	0	2	5
	腎臓	腎症	1	0	0	0	0	0
	膀胱	慢性炎症	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
副腎皮質	限局性過形成	1	0	0	3	0	1	
21 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	腎臓	腎症	5	4	4	2	1	2
	前胃	基底細胞過形成	1	3	4	0	2	5
	胃	慢性炎症	0	0	0	1	2	2
	副腎皮質	限局性過形成	0	0	0	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	5	4	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	5	4	4	5	5	5
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	4	5	5
	膀胱	慢性炎症	0	1	0	2	3	1
24 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	4	5	5	4	4	4
		限局性過形成	3	0	0	0	0	0
	腎臓	腎症	5	5	5	2	4	5
	副腎皮質	限局性過形成	4	3	0	1	1	3
	前胃	基底細胞過形成	0	3	4	0	1	4
	胃	慢性炎症	0	0	4	1	3	0
27 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	5	2	4	3	4	4
	腎臓	腎症	5	5	5	3	5	5
	前胃	基底細胞過形成	0	1	4	0	0	5
	胃	慢性炎症	0	0	1	0	0	1
	副腎皮質	限局性過形成	0	0	0	0	3	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	3	5	5
	膀胱	慢性炎症	0	0	1	1	1	1

統計解析は実施しなかった。

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1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	心臓	慢性炎症	43	40	39	27	31	33
		線維化	43	36	31	23	19	12
	肝臓	限局性細胞変化	38	39	34	35	36	40
	腎臓	腎症	38	35	42	15	24	25
	胃	上皮過形成	1	0	1	1	0	4
		基底細胞過形成	1	3	9	0	0	12
		限局性過形成	0	0	1	2	1	1
		慢性炎症	0	1	1	1	1	0
		潰瘍	1	1	1	0	0	0
	前胃	基底細胞過形成	0	2	3	0	0	0
	膵臓	腺房萎縮	24	20	21	15	16	21
		動脈周囲炎	1	9	8	0	1	0
		脾島過形成	0	2	5	0	0	2
	副腎皮質	過形成	1	3	1	0	10	9
		限局性過形成	7	6	2	15	7	13
	副腎髄質	過形成	1	1	0	0	0	0
		限局性過形成	3	2	0	0	0	0
	膀胱	粘膜下組織浮腫	0	0	9	0	0	3
	臓器	所見\検査動物数	52	52	51	-	-	-
前立腺	限局性過形成	4	2	7	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	51	52	
脾臓	ヘモジデリン沈着症	2	2	2	7	7	8	

統計解析は実施しなかった。

- : 対象臓器なし

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

表 2 腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
16 ヵ月	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
	副腎	髓質褐色細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0
21 ヵ月	臓器	所見\検査動物数	5	4	5	5	5	5
	肝臓	単球性白血病 (M)	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		髓質褐色細胞腫 (M)	1	1	1	0	1	1
	甲状腺	C-細胞腺腫	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	2	3
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1
腺腫 (B)		0	0	0	1	0	0	
24 ヵ月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	腫瘍結節 (B)	0	0	1	0	2	0
		単球性白血病 (M)	2	1	0	1	2	0
	副腎	髓質褐色細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
	多臓器	組織球性悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		単球性白血病 (M)	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
	甲状腺	C-細胞がん (M)	1	0	0	0	0	0
		C-細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	3	4	4	5	5	4	
乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	1	0	1	
27 ヵ月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	5	5
	肝臓	単球性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0
		腫瘍結節 (B)	0	0	0	0	0	2
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		髓質褐色細胞腫 (M)	1	3	1	0	1	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	5
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	2	0
	多臓器	単球性白血病 (M)	0	0	1	1	2	0
	臓器	所見\検査動物数	4	2	3	3	4	3
	乳腺	線維腺腫 (B)	1	0	1	0	2	2
腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	

全動物のみ Fisher の正確確率検定

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

表2 腫瘍性病変（続き）

検査時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
死亡 ・ 切迫 殺	臓器	所見\検査動物数	9	14	12	18	16	14
	外皮腹腔	線維性組織球腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	皮膚	扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	1
	皮下組織	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	造血系 多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		単球性白血病 (M)	1	1	1	6	3	3
	脾臓	単球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0
	舌	扁平上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	0	0	0	1	2	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	1	2	1	1	0	0
		島細胞がん (M)	0	1	0	0	0	0
	胃+前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	2	0	1	1
	腎臓	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	0	0	3	1	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	1	0	4	3	4
	精巣	間細胞腫 (B)	4	8	8	-	-	-
	子宮	腺がん (M)	-	-	-	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	4	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	1	0	0
	卵巣	線維肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1
	脳	神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腰椎	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (M)	1	0	1	0	0	0
	部位不明	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞細胞がん (M)	0	1	1	0	0	1
		C-細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1
C-細胞がん (M)		0	0	0	1	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

全動物のみ Fisher の正確確率検定

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	13	12	16	16	14
	下垂体	色素嫌性細胞腺腫 (B)	4	2	3	5	7	6
		色素嫌性細胞がん (M)	0	0	0	2	1	1
		好酸性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	9	8	12	16	15	9	
最終屠殺(終了期死亡動物を含む)	上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	38	40	34	36	38
	皮膚	基底細胞がん (M)	1	0	1	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	1	1	0	0	0
		皮下組織	腺腫 (B)	3	0	0	0	1
		線維性組織球腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		がん肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	肺	肺泡/細気管支腺腫 (B)	1	2	0	0	0	2
		肺泡/細気管支腺がん (M)	1	0	0	1	1	1
	造血系多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0
		単球性白血病 (M)	11	11	9	3	6	2
		単核球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	骨髓	肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	1	6	7	5	4	10
		肝細胞がん (M)	0	0	1	0	0	0
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	2	0	2	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	9	5	8	2	1	0
		島細胞がん (M)	2	5	0	0	0	1
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	6	0	1	2
		扁平上皮がん (M)	0	0	4	0	0	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0
腎臓	尿細管腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	
膀胱	腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	0	1	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

全動物のみ Fisher の正確確率検定

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
最終屠殺 (終了期死亡動物を含む)	臓器	所見\検査動物数	42	38	40	34	36	38
	副腎	皮質腺腫 (B)	2	1	0	1	0	1
		皮質がん (M)	0	0	0	0	1	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	2	7	3	0	2	0
		髄質褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	1	4	1	10	17	20
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		腺がん (M)	0	0	0	2	0	1
	包皮腺	がん (M)	1	0	0	0	1	2
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		腺がん (M)	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	42	38	40	-	-	-
	陰核腺	がん (M)	-	-	-	0	1	0
		腺腫 (B)	-	-	-	0	1	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	12	8	12
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	1	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞がん (M)	-	-	-	0	0	1
	ジンバル腺	がん (M)	0	0	0	0	0	1
	脳	乏突起細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腹腔	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (B/M)	2	1	1	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	多臓器	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	部位不明	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	1	2
		濾胞細胞がん (M)	0	1	0	0	1	1
		C-細胞腺腫 (B)	3	0	2	3	6	1
		C-細胞がん (M)	3	4	2	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	42	37	37	34	36	38
	下垂体	がん (M)	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
色素嫌性細胞腺腫 (B)		19	11	13	23	19	24	
臓器	所見\検査動物数	30	24	31	29	22	28	
上皮小体	がん (M)	0	0	1	0	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

全動物のみ Fisher の正確確率検定

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

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	外皮腹腔	線維性組織球腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	皮膚	扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	1
		基底細胞がん (M)	1	0	1	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	1	1	0	0	0
	皮下組織	腺腫 (B)	3	1	0	0	1	0
		線維性組織球腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0
		がん肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	肺	肺泡/細気管支腺腫 (B)	1	2	0	0	0	2
		肺泡/細気管支腺がん (M)	1	0	0	1	1	1
	造血系多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	0	0
		単球性白血病 (M)	12	12	10	9	9	5
		単核球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	骨髓	肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	脾臓	単球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	1	6	↑7	6	6	10
		肝細胞がん (M)	0	0	1	0	0	0
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	2	0	2	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	10	7	9	3	1	0
		島細胞がん (M)	2	6	0	0	0	1
	胃+前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	↑9	0	2	3
		扁平上皮がん (M)	0	0	4	0	0	0
	腎臓	尿細管腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
腺腫性ポリープ (B)		0	0	0	0	1	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定

↑ : p<0.05

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	副腎	皮質腺腫 (B)	2	1	0	2	0	1
		皮質がん (M)	0	0	0	0	1	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	2	7	6	1	2	0
		髄質褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	1	5	1	14	20	↑24
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		腺がん (M)	0	0	0	2	0	1
	包皮腺	がん (M)	1	0	0	0	1	2
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		腺がん (M)	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	46	46	48	0	0	0
	陰核腺	がん (M)	-	-	-	0	1	0
		腺腫 (B)	-	-	-	0	1	0
	子宮	腺がん (M)	-	-	-	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	16	10	12
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	2	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞がん (M)	-	-	-	0	0	1
		線維肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1
	ジンバル腺	がん (M)	0	0	0	0	0	1
	脳	神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		乏突起細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腰椎	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	腹腔	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (B/M)	2	1	1	0	0	0
		中皮腫 (M)	1	0	2	0	0	0
多臓器	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

Fisher の正確確率検定 ↑ : p<0.05

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

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	部位不明	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	52	50	50	50	51	52
	下垂体	がん (M)	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	23	13	16	28	26	30
		色素嫌性細胞がん (M)	0	0	0	2	1	1
		好酸性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	52	51	51	52	52	52
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	1	2
		濾胞細胞がん (M)	0	2	1	0	1	2
		C-細胞腺腫 (B)	3	0	2	4	6	2
		C-細胞がん (M)	3	4	2	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	39	32	39	0	0	0
上皮小体	がん (M)	0	0	1	0	0	0	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数		52	52	52	52	52	52
	腫瘍数	良性	96	88	97	70	72	76
		悪性	24	32	30	22	18	22
		良性/悪性不明	3	7	8	6	6	10
	腫瘍総数		123	127	135	98	96	108
	担腫瘍動物数	良性	50	46	49	38	39	39
		悪性	23	26	27	18	15	19
良性/悪性不明		3	7	8	6	6	10	
担腫瘍動物数		51	47	50	45	44	44	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定 $p \geq 0.05$