

1. 試験実施概要

1.1 表題

P092・マレイン酸塩のラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験－病理組織学的検査－

1.2 試験番号

B140667

1.3 試験目的

P092・マレイン酸塩をラットに 4 週間間歇静脈内投与した場合の毒性プロファイルを明らかにするため、当該試験（試験番号 B131138）で採取した器官、組織について、病理組織学的検査を行う。

1.4 適用ガイドライン

なし

1.5 適用 GLP

なし

1.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学
〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1
委託責任者 桑田 一夫
TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

1.7 試験受託者

株式会社 L S I メディエンス
〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目 13 番 4 号

1.8 試験施設

1.8.1 名称及び所在地

株式会社 L S I メディエンス 鹿島研究所
〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

1.8.2 試験責任者

大西 康之
株式会社 L S I メディエンス
創薬支援事業本部 試験研究センター 安全性研究部

TEL : 0479-46-3461, FAX : 0479-46-7505

1.8.3 分担責任者

病理検査：佐藤 順子

1.8.4 試験日程

試験開始： 2014年11月13日

検査終了： 2015年2月13日

試験終了： 試験責任者署名日

1.8.5 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存室に保存する。保存期間は試験終了後10年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。なお、コンピュータシステムに格納されたデータについては、三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所 安全性研究棟 ホストコンピュータ室 (A007) のホストコンピュータ内に保管する。

1.8.6 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 試験結果に関する資料
- (3) 標本
- (4) 通信文書等の記録文書
- (5) 最終報告書

2. 試験責任者署名

表 題： P092・マレイン酸塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験－病理組織学的検査－

試験番号： B140667

試験責任者：

2015年2月26日

大西 康之



大西 康之

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

安全性研究部

3. 要約

P092・マレイン酸塩をラット (Crl: CD (SD), 雌雄各 6 匹/群) に, 0, 1, 10 及び 25 mg/kg の用量で, 4 週間間歇静脈内投与 (週 1 回) し, 現れる毒性変化を確認した. 投与は大静脈から後大静脈内に留置したカテーテルを介して行い, 無拘束下でおよそ 5.42 mL/kg/h の速度で低速持続投与 (約 23 時間) した. 投与液量は 125 mL/kg とした. 対照群 (0 mg/kg) には媒体 (生理食塩液) のみを投与した.

その結果, 10 mg/kg 群の雄 3 例, 25 mg/kg 群の雄 4 例, 雌 6 例が死亡した. 死因はいずれも投与カテーテル先端付近の大静脈からの出血と考えられ, おそらく被験物質の影響で血管が脆弱化したためと考えられた (試験番号 B131138).

本試験では, 0, 1 及び 10 mg/kg 群の雄の代表例について病理組織学的検査を行った. 0 及び 1 mg/kg 群は動物番号の若い順に各 3 例, 10 mg/kg 群は, 第 29 日まで生存した 3 例を選択した. 検査の結果, 投与部位において 10 mg/kg 群では血管及び血管周囲組織の壊死, 並びに周囲組織には激しい炎症性細胞浸潤, 出血および水腫が認められた. 一方 1 mg/kg 群では, 静脈周囲の線維化や軽微な細胞浸潤が見られたが, 血管壁の壊死などの顕著な障害性変化は見られなかった. その他, 脾臓の濾胞辺縁帯におけるマクロファージの軽微な空胞化が 10 mg/kg 群の 1 例で認められた.

上述のごとく, 投与部位 (血管) には種々の変化が認められたものの, 全身諸臓器の血管にも変化は認められず, 血管の変化は投与部位付近に限定的なものであった.

以上の結果から, P092・マレイン酸塩は, 1 mg/kg (濃度: 0.008 mg/mL) 以上の用量で持続静脈内投与を行うことにより投与部位血管に障害を引き起こすが, 血管障害性は限局的であり, 10 mg/kg の用量でも全身性の毒性変化を引き起こす可能性は低いと考えられた.

4. 動物実験条件（試験番号：B131138）

4.1 被験物質

4.1.1 名称

P092・マレイン酸塩

4.1.2 ロット番号

CMPG-RQ

4.1.3 換算係数（フリー体）

1.493

4.1.4 性状

白色の粉末

4.2 媒体

4.2.1 名称

局方生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）

4.3 試験動物

4.3.1 動物種

ラット（大腿静脈カニューレション動物を使用した）

4.3.2 系統

CrI:CD (SD)

4.3.3 微生物レベル

SPF

4.3.4 購入先

日本チャールス・リバー株式会社

4.3.5 投与開始時週齢

9週齢

4.4 投与

4.4.1 投与経路・方法

持続静脈内投与

大腿静脈に挿入されたカテーテルよりシリンジポンプ（テルモ株式会社）及びディスプレイルシリンジを用いて、およそ 5.42 mL/kg/h の投与速度で投与した。

4.4.2 投与回数・期間

週1回, 4週間, 計4回

4.4.3 投与液量

125 mL/kg

4.5 群構成

被験物質	投与用量 (mg/kg/日)	投与液量 (mL/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	動物数 (動物番号)	
				雄	雌
Control *	0	125	0	6 (10101~10106)	6 (50101~50106)
P092	1	125	0.008	6 (10201~10206)	6 (50201~50206)
P092	10	125	0.08	6 (10301~10306)	6 (50301~50306)
P092	25	125	0.2	6 (10401~10406)	6 (50401~50406)

* 媒体 (生理食塩液) 投与

4.6 病理学的検査

4.6.1 検査対象器官・組織

下表に従い採材を行った。

器官・組織	採材 側性
心臓	○ -
リンパ節	○ -
	下顎
	腸間膜
胸腺	○ -
脾臓	○ -
気管	○ -
肺/気管支	○ -
舌	○ -
食道	○ -
胃	○ -
十二指腸	○ -
空腸	○ -
回腸	○ -
	パイエル板を含む
盲腸	○ -
結腸	○ -
直腸	○ -
唾液腺	○ 両側
	耳下腺
	顎下腺/舌下腺
肝臓	○ -
膵臓	○ -

器官・組織	採材 側性
腎臓	○ 両側
膀胱	○ -
精巣	○ 両側
精巣上部	○ 両側
精嚢	○ -
前立腺 腹葉	○ -
下垂体	○ -
甲状腺/上皮小体	○ 両側
副腎	○ 両側
大腿骨/骨髄	○ 片側
胸骨/骨髄	○ -
皮膚/乳腺	○ -
眼球/視神経/ハーダー腺	○ 両側
脳	○ -
脊髄 頸部	○ -
胸部	○ -
腰部	○ -
卵巣	○ 両側
子宮	○ -
膣	○ -
大動脈 胸部	○ -
骨格筋/坐骨神経 大腿部	○ 片側
投与部位	○ -
その他肉眼的異常のみられた器官/組織	○ -

○：採材， -：側性の区別なし

4.6.2 器官・組織の採材及び保存

第29日に、チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺三菱製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で、腹大動脈を切断・放血して安楽死させた後に剖検し、4.6.1項に示した器官・組織を採取した。採取した器官・組織を10 vol%リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、精巣はブアン液で、眼球、ハーダー腺及び視神経はダビドソン液で固定後、10 vol%リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

5. 病理組織学的検査

対照群及び1 mg/kg群については動物番号の若い順、10 mg/kg群については、第29日計画解剖日まで生存した雄各3例を選抜した（下記検査対象動物参照）。25 mg/kg群については、ほとんどが死亡しており、出血による二次的な変化が多いと考えられることから、当該群の動物は選択しなかった。選抜した動物の全組織について、定法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。なお両側性臓器については、片側検査とした。脊髄については頸部のみを検査対象とした。これらの動物でみられた剖検所見を以下に示す。

【検査対象動物】

対照群 : No. 10101, 10102, 10103

1 mg/kg 群 : No. 10201, 10202, 10203

10 mg/kg 群 : No.10302, 10303, 10306

剖検所見 (試験番号 B131138)

	10101	10102	10103	10201	10202	10203	10302	10303	10306
<u>投与部位</u>									
結節	-	-	-	-	-	-	-	-	P
白色斑	-	-	-	-	P	-	-	-	-
血腫	-	-	-	-	-	-	P	P	-
<u>全身性</u>									
貧血	-	-	-	-	-	-	P	-	-

P: present, -: absent

【組織検査標本作製場所】

名称及び所在地

株式会社 バイオ病理研究所

〒873-0511 大分県国東市国東町小原 1200-2

TEL : 0978-72-0454, FAX : 0978-72-2320

E-mail : mail@biopathology.jp

実施項目

病理組織標本 (ヘマトキシリン・エオジン染色標本) の作製

6. コンピュータシステムの使用

6.1 使用するコンピュータシステム

Provantis システム (INSTEM 社)

6.2 コンピュータシステムのプロトコール番号

B131138

コンピュータプロトコールにはデータ収集範囲, データ収集の日程等を登録した。

7. 結果

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

被験物質に直接起因すると思われる変化が投与部位の後大静脈に認められた。また、投与部位における出血および炎症の影響と思われる変化が肝臓、肺、脾臓、骨髄（大腿骨及び胸骨）、及び心臓に、ストレス性の二次的変化が胸腺および副腎に認められた。

投与部位の変化の詳細を付表 1 に示す。

生理食塩液を投与した対照群では、カテーテルを挿入していることによる物理的影響あるいは血流障害によると思われる変化、すなわち、血管内の血栓、血管内皮のびらんおよび内膜の一部肥厚、活性化した中膜平滑筋の増生などが、いずれも軽微もしくは軽度な変化として認められた。

1 mg/kg 群では、対照群と類似の内膜、中膜の変化に加えて、血管周囲の線維化や血管周囲組織への炎症性細胞浸潤が認められた。

10 mg/kg 群では、血管および周囲組織の壊死により本来の血管壁を同定することは不可能であった。周囲組織の壊死は脊椎周囲の筋肉や隣接する動脈にまで及び、動脈と静脈が融合した状態にありながら、線維性結合織で被包化された腔内で血流が維持されていた。加えて周囲組織には激しい炎症性細胞浸潤、出血および水腫が認められた。No.10302, 10303 と較べて No.10306 は障害の程度が低かった。

(付表 1) 投与部位の変化

Organ	Sex	Male		
	Test Substance	P092		
	Dose (mg/kg)	0	1	10
Findings	Number of Animals	3	3	3
		Grade		
Administered site (Inferior vena cava)		<3>	<3>	<3>
Thrombus	1	1	1	0
	2	1	0	0
	3	0	1	3
Erosion, endothelium	1	1	2	0
	2	2	0	0
Thickening, intima, focal	1	2	0	1
Proliferation, smooth muscle cell	1	1	1	0
	2	2	0	0

Organ	Sex	Male		
	Test Substance	P092		
	Dose (mg/kg)	0	1	10
Findings	Number of Animals	3	3	3
		Grade		
Fibrosis, perivascular	1	0	1	0
	2	0	0	1
	3	0	0	2
Necrosis, vascular wall	1	0	0	0
	2	0	0	1
	3	0	0	0
	4	0	0	2
Hemorrhage, peripheral tissue	1	0	0	0
	2	0	0	1
	3	0	0	2
Edema, peripheral tissue	1	0	0	1
	2	0	0	1
	3	0	0	1
Cell infiltration, inflammatory, peripheral tissue	1	0	3	0
	2	0	0	0
	3	0	0	3
Necrosis, peripheral tissue	1	0	0	0
	2	0	0	1
	3	0	0	2

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

10 mg/kg 群の投与部位における出血および炎症の影響と思われる変化として、肝臓における髄外造血 (No.10302)、肺の動静脈内に見られる好中球の増加 (No.10302, 10303)、脾臓における髄外造血および好中球の増加 (No.10302, 10303)、骨髄 (大腿骨および胸骨) における造血充進 (No.10302, 10303)、心臓の静脈内に見られる好中球の増加 (No.10303) が認められた。さらにストレスによる二次的変化として胸腺の急性萎縮と副腎束状帯細胞の肥大 (No.10302, 10303) が認められた。

その他、投与部位以外の変化として、脾臓の濾胞辺縁帯におけるマクロファージの軽微な空

胞化が 10 mg/kg 群の 1 例 (No. 10306) で認められた。

8. 考察

P092・マレイン酸塩をラット (Ctrl: CD (SD), 雌雄各 6 匹/群) に, 0, 1, 10 及び 25 mg/kg の用量で, 4 週間間歇静脈内投与 (週 1 回) した。投与は大静脈から後大静脈内に留置したカテーテルを介して行い, 無拘束下でおよそ 5.42 mL/kg/h の速度で低速持続投与 (約 23 時間投与) した。

その結果, 10 mg/kg 群の雄 3 例, 25 mg/kg 群の雄 4 例, 雌 6 例が死亡した。死因はいずれも投与カテーテル先端付近の大静脈からの出血と考えられ, おそらく被験物質の影響で血管が脆弱化したためと考えられた (試験番号 B131138)。

代表例 (0, 1, 及び 10 mg/kg の各雄 3 例) について病理組織学的検査を行った結果, 投与部位において 10 mg/kg 群では血管及び血管周囲組織の壊死, 並びに周囲組織には激しい炎症性細胞浸潤, 出血および水腫が認められた。一方 1 mg/kg 群では, 静脈周囲の線維化や軽微な細胞浸潤が見られたが, 血管壁の壊死などの顕著な障害性変化は見られなかった。

上述のごとく, 投与部位 (血管) には種々の変化が認められたものの, 全身諸臓器の血管にも変化は認められず, 血管の変化は投与部位付近に限定的なものであった。なお, 血液生化学的検査 (B131138) では, 尿素窒素及びクレアチニンの増加傾向が 10 mg/kg 群で認められ, 被験物質の腎臓への影響が懸念されたが, 該当する病理組織学的な変化は認められなかったことから, この血液生化学検査値の変化は, 二次的なものである可能性が考えられ, 毒性学的意義の低いものと推察された。

その他の変化として, 10 mg/kg 群の 1 例で脾臓の濾胞辺縁帯におけるマクロファージの軽微な空胞化が認められた。

以上の結果から, P092・マレイン酸塩は, 1 mg/kg (濃度: 0.008 mg/mL) 以上の用量で持続静脈内投与を行うことにより投与部位血管に障害を引き起こすが, 血管障害性は限局的であり, 10 mg/kg の用量でも全身性の毒性変化を引き起こす可能性は低いと考えられた。

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	
	Number of Animals:			
	3	3	3	
Tongue				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Esophagus				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Stomach				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Duodenum				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Jejunum				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Ileum				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Cecum				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Colon				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Rectum				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Liver				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	2	2	
Cell infiltration; inflammatory, focal	0	1	0	
.... minimal	0	1	0	
Extramedullary hematopoiesis	0	0	1	
.... minimal	0	0	1	
Pancreas				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	2	3	2	
Atrophy; lobular	1	0	1	
.... minimal	1	0	1	

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male		
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	3	3	3
Submandibular Gland			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Sublingual Gland			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Parotid Gland			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Trachea			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Lungs (And Bronchus)			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	2	1
Cell infiltration; perivascular, focal	0	1	0
.... minimal	0	1	0
Increase; neutrophil, vein, artery	0	0	2
.... minimal	0	0	2
Thymus			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	1
Atrophy; acute	0	0	2
.... minimal	0	0	2
Spleen			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	0
Extramedullary hematopoiesis	0	0	2
.... mild	0	0	2
Increase; neutrophil	0	0	2
.... minimal	0	0	2
Vacuolation; macrophage, marginal zone	0	0	1
.... minimal	0	0	1
Bone Marrow (Femur)			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	1
Increase; hematopoietic cell, granulocytic	0	0	2
.... minimal	0	0	2
Bone Marrow (Sternum)			

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male		
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	3	3	3
Bone Marrow (Sternum) (Continued...)			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	1
Increase; hematopoietic cell, granulocytic	0	0	2
.... minimal	0	0	2
Mandibular Lymph Node			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Mesenteric Lymph Node			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Heart			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	2
Increase; neutrophil, vein	0	0	1
.... minimal	0	0	1
Aorta			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Kidney			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	2
Basophilic tubule	0	0	1
.... minimal	0	0	1
Hyaline cast	0	0	1
.... minimal	0	0	1
Urinary Bladder			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Testis			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Epididymis			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Prostate			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	1	3	3
Cell infiltration; inflammatory, focal	2	0	0
.... minimal	2	0	0

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male			
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	
Number of Animals:	3	3	3	
Seminal Vesicle				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Mammary Gland				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	2	
Atrophy	0	0	1	
.... minimal	0	0	1	
Pituitary				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Thyroid				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Parathyroid				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Adrenal				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	1	
Hypertrophy; cortical cell, fascicular zone	0	0	2	
.... minimal	0	0	2	
Brain				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Spinal Cord				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Optic Nerve				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Sciatic Nerve				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	3	3	3	
Eyeball				
Examined	3	3	3	
No Visible Lesions	2	3	3	
Retinal dysplasia	1	0	0	
.... minimal	1	0	0	

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male		
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	3	3	3
Harderian Gland			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Femoral Muscle			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Femur			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Sternum			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Skin			
Examined	3	3	3
No Visible Lesions	3	3	3
Administered Site (Caudal Vena Cava)			
Examined	3	3	3
Thrombus	2	2	3
.... minimal	1	1	0
.... mild	1	0	0
.... moderate	0	1	3
Cell infiltration; inflammatory, peripheral tissue	0	3	3
.... minimal	0	3	0
.... moderate	0	0	3
Thickening; intima, focal	2	0	1
.... minimal	2	0	1
Fibrosis; perivascular	0	1	3
.... minimal	0	1	0
.... mild	0	0	1
.... moderate	0	0	2
Necrosis; peripheral tissue	0	0	3
.... mild	0	0	1
.... moderate	0	0	2
Necrosis; vascular wall	0	0	3
.... mild	0	0	1
.... severe	0	0	2
Edema; peripheral tissue	0	0	3
.... minimal	0	0	1
.... mild	0	0	1

Table 1 Histopathology - Summary

B140667

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male			
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	
Number of Animals:	3	3	3	
Administered Site (Caudal Vena Cava) (Continued...)				
... moderate	0	0	1	
Hemorrhage; peripheral tissue	0	0	3	
... mild	0	0	1	
... moderate	0	0	2	
Erosion; endothellum	3	2	0	
... minimal	1	2	0	
... mild	2	0	0	
Proliferation; smooth muscle cell, media	3	1	0	
... minimal	1	1	0	
... mild	2	0	0	

SEX: MALE	GROUP 1	1	1	2	2	2	3	3	3
REMOVAL REASON F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
ANIMAL NUMBER	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	2	2	2	3	3	3
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	3	1	2	3	2	3	6
Tongue;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Stomach;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Duodenum;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Jejunum;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ileum;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Colon;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Liver;	N	N	N	+	N	N	+	N	N
Cell infiltration; inflammatory; focal	1
Extramedullary hematopoiesis	1	.	.
Pancreas;	N	+	N	N	N	N	N	+	N
Atrophy; lobular	1	1	.
Submandibular Gland;	N	N	N	N	N	N	N	N	N

SEX: MALE	GROUP 1	1	1	2	2	2	3	3	3
REMOVAL REASON F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
ANIMAL NUMBER	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	2	2	2	3	3	3
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	3	1	2	3	2	3	6
Sublingual Gland;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid Gland;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lungs (And Bronchus);	N	N	N	N	N	+	+	+	N
Cell infiltration; perivascular; focal	1	.	.	.
Increase; neutrophil; vein; artery	1	1	.
Thymus;	N	N	N	N	N	N	+	+	N
Atrophy; acute	1	1	.
Spleen;	N	N	N	N	N	N	+	+	+
Extramedullary hematopoiesis	2	2	.
Increase; neutrophil	1	1	.
Vacuolation; macrophage; marginal zone	1
Bone Marrow (Femur);	N	N	N	N	N	N	+	+	N
Increase; hematopoietic cell; granulocytic	1	1	.
Bone Marrow (Sternum);	N	N	N	N	N	N	+	+	N
Increase; hematopoietic cell; granulocytic	1	1	.
Mandibular Lymph Node;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric Lymph Node;	N	N	N	N	N	N	N	N	N

SEX: MALE	GROUP 1	1	1	2	2	2	3	3	3
REMOVAL REASON	F	F	F	F	F	F	F	F	F
ANIMAL NUMBER	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	2	2	2	3	3	3
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	2	3	1	2	3	2	3	6
Heart;	N	N	N	N	N	N	N	+	N
Increase; neutrophil; vein	1	.
Aorta;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney;	N	N	N	N	N	N	N	N	+
Basophilic tubule	1
Hyaline cast	1
Urinary Bladder;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Testis;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Epididymis;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Prostate;	+	N	+	N	N	N	N	N	N
Cell infiltration; inflammatory; focal	1	.	1
Seminal Vesicle;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mammary Gland;	N	N	N	N	N	N	N	+	N
Atrophy	1	.
Pituitary;	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thyroid;	N	N	N	N	N	N	N	N	N

- 853 -