

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒5-2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各5匹、投与開始時平均237日齢

投与期間：12ヵ月間（1989年5月9日～1990年5月17日）

投与方法：検体を0、25、150及び625ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与による異常症状または死亡は認められなかった。

625ppm投与群の雄1例が瀕死状態となったため投与99日目に屠殺した。臨床及び病理組織学的検査の結果、この個体の疾患は自然発生性の全身性汎動脈炎、すなわちビーグル犬疼痛症候群であると診断された。検体投与との関連は明らかではない<sup>申請者注2</sup>。

体重変化；試験期間を通して全動物の体重を週1回測定した。

平均体重または平均体重増加量に生物学的に有意な差は認められなかった。雌の625ppm投与群では、試験期間を通じて体重増加量が低値であったため、全試験期間の体重増加量はわずかに減少したが、雌の625ppm投与群では、食味の低下が原因の摂餌量の低値が試験期間を通してみられ、これが体重増加量の減少に関連していた。従って、この変化は直接的な毒性による影響ではないと考えられる。

---

申請者注1：

申請者注2：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；試験期間を通して全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	150	625	25	150	625
摂餌量	2						↓ 84
	3						↓ 81
	5						↓ 76

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05

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

摂餌量及び食餌効率には検体投与の影響は認められなかった。

ただし、雌の 625ppm 投与群では、摂餌量が試験期間中に平均 11%減少し、さらに試験開始から 5 週間のち 3 週で統計学的に有意な減少が認められた。同様に雌の 625ppm 投与群では食餌効率も試験期間中に 37%減少した。これらの摂餌量及び食餌効率の低下は検体混入飼料の食味の低下に起因するものであり、直接的な毒性による影響ではないと考えられる。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		25	150	625
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.826	4.65	17.8
	雌	0.715	4.60	17.3

血液学的検査；投与前に 2 回、投与開始後には 3、6、9 及び 12 ヶ月時に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、総白血球数、白血球分類、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

投与開始後に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	150	625	25	150	625
赤血球数	9						↓ 89
ヘモグロビン量	9						↓ 90
ヘマトクリット値	9						↓ 90
桿状核白血球数	6				↓ 24	↓ 35	
リンパ球数	6			↑ 137			

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

数例で統計学的に有意な差が認められたが、生物学的に有意な差ではないと考えられた<sup>申請者注 3</sup>。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、リン酸、尿素窒素、コレステロール、ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチニンキナーゼ (CK)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)

投与開始後に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	150	625	25	150	625
CK	12	↑ 155					
カルシウム	9	↓ 94	↓ 94	↓ 91			
リン酸	12						↓ 86
クレアチニン	3						↓ 71
総蛋白	9		↓ 92	↓ 92			
ナトリウム	6						↑ 105
	12						↑ 101
カリウム	9	↓ 92	↓ 94				
	12				↑ 111		

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05

Mann-Whitney の U 検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

数例で統計学的に有意な差が認められたが、生物学的に有意な差ではないと考え

申請者注 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丸和バイオケミカル株式会社にある。

られた<sup>申請者注 4</sup>。

尿検査；血液検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、浸透圧、pH、グルコース、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、ヘモグロビン、色調、透明度、尿沈渣

生物学的に有意な検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与期間終了時に全生存動物を対象として検査した。

眼科学的な変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、甲状腺（上皮小体を含む）、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	25	150	625	25	150	625
肝臓	重量					
	対体重比			↓75		
心臓	重量		↑115			
	対体重比					
脳	重量					
	対体重比			↓88		

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

絶対及び対体重比臓器重量に検体投与に関連する影響は認められなかった。

認められた統計学的に有意な変化は偶発的であり、検体投与に起因するものではなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

観察された所見はいずれも自然発生的または一般的に認められる所見であり、検

申請者注 4 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

体投与による影響は認められなかった。

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、検鏡した。

皮膚（腹部）、肋骨（肋軟骨結合部を含む）、胸骨、骨格筋（大腿筋）、気管、肺、胸腺、脾臓、骨髄、リンパ節（腸間膜、下顎）、扁桃、心臓、大動脈（胸郭）、唾液腺、食道、胃（噴門、胃底、幽門）、胆嚢、肝臓、膵臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、乳腺、卵巣、子宮、膣、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼、肉眼的異常部位

認められた主要な病変を表1に示す。

認められた病変は、生物学的に重要とは考えられない軽度なもの、頻度または程度に用量相関性がないもの、あるいは一般的にみられる自然発生病変であり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する1年間反復経口投与試験において慢性毒性所見は認められなかった。625ppmでは雌において食味の低下による影響がみられたが、毒性所見とは考えられなかった。従って、無毒性量は雌雄とも625ppm（雄：17.8mg/kg/日、雌：17.3mg/kg/日）であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表 1. 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	25	150	625	0	25	150	625
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
肝臓	小葉中間/中心性脂肪変化	0	0	0	0	0	0	0	1
	小葉中心性線維症	3	0	1	1	1	2	0	1
	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	亜急性炎症	0	1	1	0	0	2	0	0
	門脈部リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	0	1
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
	被膜下鉄性線維症	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈周囲/動脈 炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	急性肝細胞性壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性間質炎症	0	1	1	2	1	0	0	0
	動脈周囲/動脈 炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	髓質線維症	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	皮髓境界部尿細管上皮細胞空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
	心房:線維症	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈周囲/動脈 炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
	弁:血液嚢胞	0	0	0	1	0	1	1	0
肺	筋細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管支炎/細気管支炎	0	2	1	1	2	0	1	1
	慢性炎症	1	1	1	0	1	0	1	2
	亜急性炎症	1	4	2	1	2	2	3	1
脾臓	血管肥大	0	0	0	0	0	0	1	0
	赤脾髓色素沈着	2	0	0	1	1	2	3	1
甲状腺	鉄性線維症	2	2	0	0	0	0	2	0
	キュルスタイナー管嚢胞	1	0	1	0	1	0	0	0
	鰓後部過形成	0	0	0	2	1	0	0	0
	亜急性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球集簇	0	1	0	2	0	0	0	0
副腎	片側のみ存在	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質セロイド色素沈着	0	0	1	1	1	0	0	1
	皮質過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	亜急性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	頭蓋咽頭管嚢胞	1	2	4	1	1	2	0	2
	急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
胃底部	亜急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	リンパ過形成	0	0	2	3	1	2	1	4
精巣	卵巣網嚢胞	-	-	-	-	0	0	1	0
	両側性精細管萎縮/変性	0	2	0	1	-	-	-	-
	片側性精細管萎縮/変性	0	1	3	2	-	-	-	-
	管内精子蓄積	1	1	1	1	-	-	-	-

Bonferroni 補正 Fisher 直接確率法 (p<0.05 でいずれも有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 毒 4-2)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1989 年[GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Crl:CD 系ラット、1 群雌雄各 72 匹、投与開始時 36 日齢  
各群雌雄 10 匹については 1 年間投与後に屠殺した。

投与期間: 24 ヶ月 (1986 年 9 月 16 日~1988 年 9 月 23 日)

投与方法: 検体を 0、50、250 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。臨床症状の詳細な検査は週 1 回実施した。

対照群と比べて統計学的有意差の見られた症状を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	50	250	2500	傾向	0	50	250	2500	傾向
投与量 (ppm)	0	50	250	2500		0	50	250	2500	
検査動物数	72	72	72	72		72	72	72	72	
歯の切断	16	21	25	↑31	△	16	24	↑31	↑38	△
歯の変形	9	8	11	12		9	10	10	↑15	
口腔腫瘍	0	1	2	↑7	△	3	0	3	3	

Fisher 直接確率法 ↑↓: p<0.05

Cochran-Armitage 傾向検定 △: p<0.05 (増加傾向)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

門歯の長さは餌の粉砕行動により一定に保たれていることから、摂餌量の減少は門歯の過剰成長をもたらす。従って、歯の切断及び変形の増加は摂餌量の減少に関連するものであり、毒性学的に重要な所見であるとは考えられない。口腔の腫瘤については、関連する肉眼的及び病理組織学的変化が認められなかったため、生物学的意義のない変化と判断された。この他の臨床症状の発生頻度にも検体の影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	250	2500	傾向
死亡率 (%)	雄	66	71	73	↓42	▽
	雌	65	55	55	↓40	▽

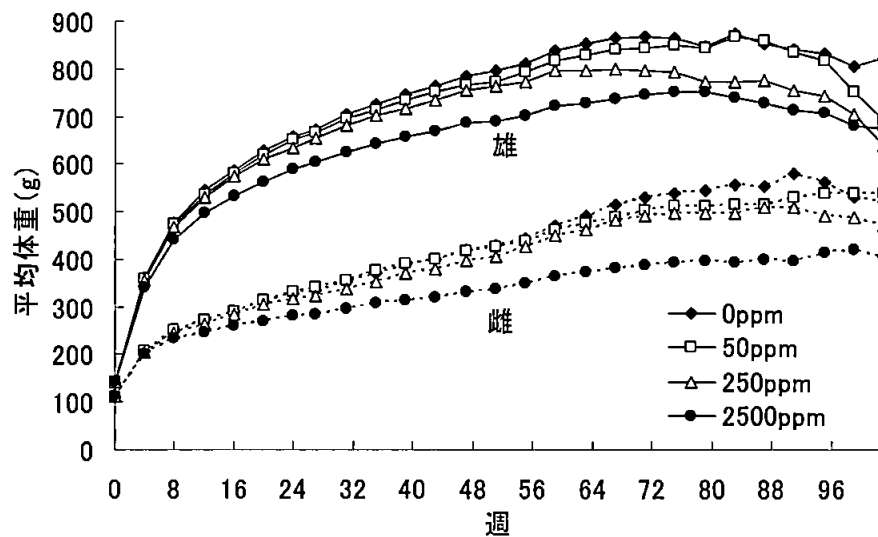
Fisher 直接確率計算法 ↑↓: p<0.05

Cochran-Armitage 傾向検定 ▽: p<0.05 (減少傾向)

2500ppm 投与群では、2年間の全試験期間における途中死亡動物数が有意に減少し、最終屠殺時には、2500ppm 投与群の雌雄で、それぞれの対照群に比べて生存率が71%高かった。2500ppm 投与群にみられた生存率の増加は、体重の減少と関連していると考えられ、検体による毒性ではないと判断した。

体重変化；試験期間後6ヵ月間は週1回、以降は2週間に1回の頻度で全動物の体重を測定した。

体重変化を下図に示す。



主な期間の体重増加量を下表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	2500	50	250	2500
体重 増加量	0-91			↓ 88			↓ 84
	91-182			↓ 81			↓ 56
	182-357			↓ 73			↓ 57
	0-357			↓ 83			↓ 71
	0-651		↓ 86	↓ 79		↓ 84	↓ 64
	0-721	↓ 81	↓ 73	↓ 78			↓ 71

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

2500ppm 投与群の雌雄では試験期間中のほとんどで、平均体重が有意に減少した。対照群に比べた減少の割合は、雄で最大 19.7%、雌で 31.8%であった。250ppm 投与群の雌雄では対照群と比べて 2 年目の試験期間中でのみ平均体重に有意差がみられ、雄で最大 22.2%、雌で最大 12.4%の減少であった。同様に、2500ppm 投与群の雌雄では 1 年目の試験期間を通じての平均体重増加量が有意に減少し、雄で 16.5%、雌で 29.1%の減少であった。2 年間の全試験期間（試験 0～651 日）にわたって評価した場合、平均体重増加量は、250 及び 2500ppm 投与群の雄でそれぞれ 14.2%及び 20.6%、雌ではそれぞれ 15.7%及び 35.6%減少した。

50ppm 投与群の雄では試験 651 日以降に平均体重が急激に減少したが、他の期間では体重の減少が認められなかったことから、検体投与に関連がないと判断された。げっ歯類を用いた長期試験では試験終了前の 2 ヶ月間に体重の大幅な減少がみられることは稀ではなく、本試験の対照群の雌でも同様の減少が認められた。従って、試験 665 日から 721 日までの体重増加量を除いた試験 0～651 日間のデータの方が試験期間全体の体重増加の傾向をよく反映しており、この期間のデータに基づいて検体投与の影響を判断した。

〔申請者注：

〕

摂餌量及び食餌効率；試験期間後 6 ヶ月間は週 1 回、以降は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。また、食餌効率を算出した。

主な期間の摂餌量及び食餌効率を下表に示す（統計解析は実施しなかった）。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	2500	50	250	2500
摂餌量	0～3						
	3～6						
	6～12						
	0～12						
	0～22						
	0～24						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	2500	50	250	2500
食餌効率	0～3						
	3～6						
	6～12						
	0～12						
	0～22						
	0～24						

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

摂餌量については、2500ppm 投与群の雄で 0～12 カ月及び 0～22 カ月の試験期間中それぞれ対照群に比べて 6.8%及び 6.0%減少した。250ppm 投与群の雄の摂餌量は、0～12 カ月間は対照群とほぼ同等（差が 3%未満）であったが、0～22 カ月及び 0～24 カ月間では対照群に比べてそれぞれ 3.0%及び 4.1%の減少が認められた。また、2500ppm 投与群の雌では、0～12 カ月及び 0～22 カ月の試験期間で、対照群と比較してそれぞれ約 13.2%及び 11.3%減少した。250ppm 投与群の雌では、0～12 カ月間の摂餌量が対照群に比べて 3.6%減少したが、体重及び体重増加量に変化がみられなかったことから、意義がないと判断した。50ppm 投与群では、全試験期間中、摂餌量は対照群とほぼ同等であった。

食餌効率については、2500ppm 投与群では 0～12 カ月の試験期間中、雄で 10.1%、雌で 17.8%減少した。2 年間では、それぞれ 17.1%及び 26.5%の減少であった。250ppm 投与群では、2 年間（0～22 カ月）にわたって評価した場合、雄で 12.2%、雌で 11.8%減少した。50ppm 投与群では、全試験期間中、食餌効率は対照群とほぼ同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	250	2500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.96	9.82	103
	雌	2.64	13.3	144

血液学的検査；投与 3、6、12、18 及び 24 カ月時に各群雌雄各 10 匹を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	2500	50	250	2500
赤血球数	6						↓* 95
ヘモグロビン	6						↓* 94
	18						↓# 87
ヘマトクリット	6						↓* 94
	18						↓# 87
MCV	12			↓* 94			
	24	↓* 95	↓* 95	↓* 92			
MCH	12						↓* 100
	24	↓* 90					
MCHC	12		↓# 100	↑# 104			
白血球数	3					↓* 76	↓* 72
好中球数	6				↑* 180		
	24	↑# 178					
リンパ球数	3					↓# 72	↓# 64
	6						↓# 77
	18		↑* 129				
好酸球数	3		↓* 19	↓* 23			

Dunnett 検定 ↑\* ↓\* : p<0.05

Mann-Whitney U 検定 ↑# ↓# : p<0.05

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

検体の投与に起因すると考えられる生物学的に意義のある影響は認められなかった。対照群に比べて統計学的有意差がみられた変化は、投与期間または投与量と相関がなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査用に採取した血液より得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、コレステロール、血糖、カルシウム、ナトリウム、カリウム

また、投与 3、6、12、18 及び 24 月時に、血液生化学的検査対象動物とは別の各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、血清を分取して、以下の項目の測定を行った。

トリヨードチロニン (T3)、トリヨードチロキシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	250	2500	50	250	2500
ALP	18						↓# 52
ALT	3	↑* 124	↑* 124	↑* 129			
	6						↓# 62
	18		↓# 46				
	24			↓# 53			
AST	12						↓# 55
血糖	6			↑* 109			
BUN	3			↑* 113			
	12						↑* 129
	18				↑* 125		↑* 142
	24	↑# 293		↑# 167			
カルシウム	3	↓* 97	↓* 97	↓* 95			↓* 96
コレステロール	12				↓# 70		
クレアチニン	6					↓* 89	↓* 90
	12		↓* 89	↓* 90	↓* 86		
	24	↑# 180				↑# 131	↑# 127
総蛋白	24	↓* 88					
グロブリン	3					↑* 113	↑* 117
	6	↓* 84					
	18				↑* 113	↑* 116	↑* 118
ナトリウム	3		↑* 108	↑* 107	↓* 97	↓* 96	
	6	↓* 96		↓* 96	↓* 99		
	12					↑# 102	
カリウム	3		↑* 112				
T3	9			↓* 80			
T4	3					↑* 153	↑* 184
	6	↑* 127	↑* 130				
TSH	12			↓* 59			

Dunnett 検定 ↑\* ↓\* : p<0.05

Mann-Whitney U 検定 ↑# ↓# : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体の投与に起因すると考えられる生物学的に意義のある影響は認められなかった。対照群に比べて統計学的有意差がみられた変化は、投与期間または投与量と相関がなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に、同じ動物を対象として採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、浸透圧、pH、糖、タンパク、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、外観、沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	50	250	2500	0	50	250	2500
pH	6					(6.0)			↓ 92 (5.5)

Dunnnett 検定 ↑↓: p<0.05

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

この他にも検体の投与に起因すると考えられる生物学的に意義のある影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び終了時に、全生存動物について検査した。

認められた眼科学的所見はほとんどが高齢のラットでみられる典型的な所見であり、その発現頻度には対照群と投与群の間に雌雄とも統計学的有意差は認められなかった。

臓器重量；投与 1 年目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以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、卵巢（固定前後）、副腎、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	項目	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		50	250	2500	50	250	2500	
中間 屠殺	最終体重	99	99	91	99	89	↓# 72	
	肝臓	重量						
		対体重比			↑# 113		↑+ 111	↑# 125
	腎臓	重量						
		対体重比			↑# 122			↑# 122
	心臓	重量						↓# 83
		対体重比						
	脾臓	重量						
		対体重比			↑# 121			↑# 120
	脳	重量					↑# 106	
		対体重比						↑# 132
	卵巢 (固定前)	重量	-	-	-			
		対体重比	-	-	-			↑# 152
	副腎	重量						
		対体重比						↑# 142
	甲状腺	重量				↓# 75		
対体重比					↓# 74		↑# 164	
卵巢 (固定後)	重量	-	-	-			↑# 134	
	対体重比	-	-	-		↑+ 131	↑# 186	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

検査時期	項目	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		50	250	2500	50	250	2500	
最終屠殺	最終体重		↓# 82	↓# 79	↓# 81	100	88	↓# 79
	肝臓	重量						
		対体重比					↑# 121	↑# 124
	腎臓	重量						
		対体重比						↑+ 120
	心臓	重量	↑+ 140					
		対体重比	↑# 159					
	脾臓	重量	↑# 110		↑# 108			
		対体重比	↑# 128	↑# 129	↑# 132			↑+ 119
	卵巣 (固定後)	重量	-	-	-		↑+ 138	
対体重比		-	-	-		↑+ 165		

LSD 検定 ↑ ↓ : p<0.05

LSD 検定及び Dunnett 検定 ↑ ↓# : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

生物学的に意義のある変化は認められなかった。統計学的有意差が散見されたが、いずれも対応する病理組織学的変化は認められなかった。また、対体重比の有意な増加は体重の減少による間接的な影響である。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

中間屠殺動物を除いた発現頻度について、対照群と比べて統計学的有意差の見られた所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
臓器	所見\検査動物数	62	62	62	62	62	62	62	62
尾	結節				↑ 21				
鼻腔	分泌物			↑ 8					
上皮小体	大型化				↓ 2				
皮膚	腫瘍						↑ 49		
	脱毛							↓ 8	↓ 4
歯	変形								↑ 10
卵巣	嚢胞	-	-	-	-				↑ 12
脾臓	大型化						↑ 10		
脳	圧迫								↑ 51
下垂体	腫瘍								↑ 48
乳腺	腫瘍							↑ 20	↑ 28

Fisher 直接確率計算法 ↑ ↓ : p<0.05

生物学的に意義のある変化は認められなかった。

発生頻度に対照群と比べて統計学的に有意差がみられた所見は、いずれも加齢に伴って発生する一般的な病変であり、250 及び 2500ppm 投与群で認められた摂餌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

量及び体重の減少または 2500ppm 投与群における生存率の増加に関連するものであった。

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、検鏡した。

皮膚、胸腺、脾臓、骨髄、リンパ節（腸間膜、顎下）、心臓、大動脈、気管、肺、鼻、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、膣、脳、脊髄、坐骨神経、筋肉、骨、眼、眼窩外涙腺、ハーダー腺、肉眼的病変部

#### 〔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病理組織学的変化として、2500ppm 投与群の雌雄で肝臓の門脈周囲性脂肪変化の発生頻度の有意な減少が認められた。これは、貯蔵脂肪の減少を示唆するもので、体重増加抑制に対する生理的な順応であると考えられた。従って、検体投与による有害作用を示すものではないと解釈された。

また、2500ppm 投与群の雌雄で網膜萎縮（全てのタイプ）の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。認められた網膜萎縮は主に周辺性であり、周辺性網膜萎縮は加齢による病変であることが知られている。網膜萎縮の発現頻度については、最終屠殺動物のみを対象とした統計学的有意差検定を実施した結果、有意差がみられないことから、この病変の発生頻度の統計学的に有意な増加は、2500ppm 投与群の雌雄でみられた生存率の高値による二次的な結果であると判断された。その他の非腫瘍性病変は検体投与に関連しないものであった。

#### 〔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。

投与群の雌雄で認められた腫瘍の発生頻度には対照群と比べて有意差は認められなかった。また、良性及び悪性腫瘍数、総腫瘍数、担腫瘍動物数にも雌雄ともに、群間に差はみられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、2500ppm 投与群雌雄ではほぼ全投与期間を通じて、250ppm 投与群雌雄では投与 2 年目に、体重増加抑制及び食餌効率の低下がみられ、2500ppm 投与群雌雄及び 250ppm 投与群雄では、摂餌量の減少も観察された。従って、本試験における無毒性量は 50ppm（雄：1.96mg/kg/日、雌：2.64mg/kg/日）であると判断される。また、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丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
1 年 中 間 屠 殺	胸腺	所見\検査動物数	10	8	8	10	9	8	10	9
		上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		被膜癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
		セロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		被膜嚢胞	0	0	0	1	0	0	1	0
		ヘモジデリン増加	2	0	4	2	2	6	5	↑9
	顎下リンパ節	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		形質細胞増加	0	2	0	1	2	3	1	0
	心臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		動脈硬化症	0	0	0	1	0	0	0	0
		心筋症	6	5	3	3	1	1	0	0
		心筋変性/鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘液腫様変性	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨化生	0	0	1	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		胸膜癒着/線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		吸引肺炎/肉芽腫	0	0	0	1	0	1	0	0
		限局性組織球増加	0	0	2	1	2	1	1	0
		間質性肺炎	3	0	0	1	1	0	0	0
		尿毒症性血管変性	0	0	1	0	0	0	0	0
		内側性血管肥大	0	0	0	2	0	0	0	0
		限局性血管内側鈣質沈着	4	7	6	5	3	4	4	2
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		血管拡張	1	0	1	0	0	0	0	0
		胆管増生/門脈性硬化	7	7	4	5	1	2	2	3
		嚢胞変性	0	2	1	2	0	0	0	0
		髓外造血	1	0	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性脂肪変化	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性脂肪変化	0	1	0	2	1	3	2	0
被膜線維化/癒着		0	0	0	0	0	0	1	0	
明細胞性変異細胞巣		1	0	0	0	0	1	0	0	
混合型変異細胞巣		0	0	0	1	0	0	0	0	
変異細胞巣 (全タイプ)		1	0	0	1	0	1	0	0	

Fisher 直接確率法 (片側検定) ↑↓: p<0.05

(つづく)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
1 年 中 間 屠 殺	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤/過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性液化性壊死	3	3	0	1	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		好塩基性肥大細胞巢	1	3	1	1	1	0	2	0
		限局性島細胞過形成	0	4	0	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺部びらん/潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		糸球体腎症	9	9	9	10	4	3	3	3
		両側性水腎症	0	0	0	0	2	1	0	0
		片側性水腎症	0	0	1	2	1	0	0	0
		腎杯粘膜過形成/小鉾質 沈着	1	0	2	2	6	9	9	10
		両側性腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	1	0
		片側性腎盂腎炎	1	0	0	2	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	10	10	10	10	-	-	-	-
		両側性変性/萎縮	0	0	0	1	-	-	-	-
		片側性変性/萎縮	1	0	0	1	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
		片側性卵胞性嚢腫	-	-	-	-	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
		拡張症/乳汁嚢胞	-	-	-	-	6	5	6	4
		炎症	-	-	-	-	1	2	↑6	1
	副腎 皮質	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		副腎皮質結節	0	0	1	0	1	1	0	0
		類洞拡張/血液嚢胞/血栓	0	3	0	1	2	↑8	5	3
		球状帯明細胞巢	1	2	1	0	1	1	3	4
		被膜外皮質突出	0	1	↑4	0	1	2	2	0
		嚢胞変性	0	2	1	1	0	1	1	2
		限局性脂肪変化/空胞化	1	1	2	0	1	1	0	0
		索状帯限局性過形成	0	2	0	0	0	3	2	1
網状帯限局性過形成		0	0	0	0	1	0	0	1	
セロイド色素沈着増加		0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher 直接確率法 (片側検定) ↑↓: p<0.05

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
1 年 中 間 屠 殺	副腎 髄質	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		片側性限局性過形成	1	0	0	1	0	2	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		前葉嚢胞	1	1	2	2	2	2	2	0
		中間部嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		前葉び慢性過形成	0	0	0	0	1	3	0	0
		前葉限局性過形成	6	2	2	3	3	2	3	3
	甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		限局性C細胞過形成	0	0	0	0	0	1	1	0
		び慢性濾胞上皮細胞過形成/肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢嚢遺残	1	1	↑7	5	3	7	4	5
	眼	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		片側性限局性網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
		網膜萎縮 (全タイプ)	0	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球浸潤/過形成	3	5	4	5	0	1	0	2
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		限局性変性/涙腺炎	0	2	3	↑4	2	3	2	4
		リンパ球浸潤/過形成	1	2	1	2	0	1	0	2
	前肢	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
骨炎/骨関節炎/骨過形成		0	0	1	1	0	0	0	0	
途中 死亡 ・ 切迫 殺	胸腺	所見\検査動物数	34	37	36	24	33	27	26	19
		上皮過形成	0	2	2	2	6	10	10	8
	脾臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	24
		膿瘍	0	0	0	2	0	0	0	0
		被膜癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ萎縮	13	9	14	9	5	10	10	4
		セロイド沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
		被膜嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		ヘモジデリン増加	13	15	7	9	14	12	16	14
		赤血球過形成	7	8	9	1	8	11	8	3
		顆粒球過形成	1	3	0	1	4	8	3	3
		細網内皮細胞過形成	5	1	1	3	0	0	1	0
		形質細胞増加	4	2	1	6	5	7	6	3
		敗血性塞栓性脾炎	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法 (片側検定) ↑↓: p<0.05

途中死亡・切迫殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
途中死亡・ 切迫殺	顎下リンパ節	所見\検査動物数	41	44	45	26	39	34	34	25
		形質細胞増加	10	5	4	7	11	8	7	10
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	41	42	41	26	37	33	34	25
		類洞組織球増加	0	0	0	0	0	0	3	2
		多発性動脈炎	2	0	3	3	0	0	1	2
	心臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		動脈硬化症	0	0	1	0	0	0	0	1
		心筋症	28	28	33	21	19	19	9	7
		軟骨化生	0	3	2	0	0	2	0	0
		心筋変性/鈣質沈着	6	4	6	3	2	0	3	0
		血管変性/鈣質沈着	8	2	12	4	2	0	4	1
		心内膜炎	2	0	0	0	0	0	0	1
		心外膜炎/心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		敗血性塞栓性心筋炎	1	0	1	0	0	0	0	1
		粘液腫様変性	2	1	0	0	0	1	0	1
		骨化生	0	1	0	0	0	0	0	0
		左心房血栓	2	3	3	1	0	1	0	0
		右心房敗血性塞栓性血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	1
		化膿性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		吸引肺炎/肉芽腫	3	2	2	2	5	6	1	4
		慢性受動性うっ血	5	1	7	2	1	1	2	0
		限局性出血	1	0	1	0	0	0	0	0
		限局性組織球増加	3	4	3	4	3	1	8	2
		限局性II型肺胞上皮過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
		白血球増加	4	1	1	2	0	1	2	1
		びまん性鈣質沈着	0	0	0	1	2	0	1	0
肺胞骨化生		1	0	0	0	0	1	1	0	
限局性胸膜炎		1	0	0	0	0	0	0	0	
敗血性塞栓性肺炎		0	0	0	0	0	1	0	2	
間質性肺炎		3	2	0	0	3	1	0	0	
肺動脈血栓		1	1	1	1	0	0	0	0	
尿毒症性血管変性	4	3	4	3	0	0	0	0		
内側性血管肥大	15	12	12	8	10	6	8	6		
限局性血管内側鈣質沈着	25	27	27	14	20	12	12	8		

途中死亡・切迫殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	50	250	2500	0	50	250	2500	
途中死亡・ 切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		血管拡張	0	1	0	0	1	1	0	0
		胆管増生/門脈性硬化	20	25	20	8	14	15	11	10
		胆嚢嚢胞	0	0	1	1	1	0	0	0
		胆管肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞変性	8	12	9	6	1	1	1	0
		髄外造血	3	3	0	1	3	5	2	2
		小葉中心性脂肪変化	2	2	4	2	3	1	0	0
		限局性脂肪変化	2	6	7	1	8	5	6	4
		門脈周囲性脂肪変化	6	5	5	1	11	4	7	1
		小葉中心性線維化	2	0	1	0	0	0	0	0
		被膜線維化/癒着	0	1	0	1	1	1	2	1
		好塩基性変異細胞巢	1	0	0	1	3	2	2	0
		混合型変異細胞巢	1	0	0	0	0	0	0	0
		変異細胞巢 (全タイプ)	2	0	0	1	3	2	2	0
		敗血性塞栓性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球浸潤/過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	1	4	1	1	2	2	0
		小葉中心性壊死	3	4	0	1	1	1	0	1
		限局性凝固壊死	0	0	4	2	3	3	0	0
	限局性液化性壊死	0	3	0	1	0	0	1	0	
	脾臓	所見\検査動物数	41	44	45	25	39	34	34	25
		好塩基性肥大細胞巢	1	3	2	4	1	2	3	0
		限局性島細胞過形成	4	4	3	4	4	1	6	2
	上皮小 体	所見\検査動物数	40	43	43	26	39	34	34	25
		び慢性変性	3	10	7	3	3	5	3	4
	胃	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		腺部びらん/潰瘍	7	10	10	7	8	7	6	2
尿毒症性/高カリウム血 症性胃疾患		11	7	12	4	3	0	1	1	
腎臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
	結石	1	2	0	0	1	2	3	0	
	孤立性皮質嚢胞	5	1	3	1	2	0	0	2	
	糸球体腎症	34	35	41	23	26	18	16	15	
	近位尿細管硝子滴	0	0	0	1	0	0	0	0	
	両側性水腎症	7	3	5	1	4	3	1	0	
	片側性水腎症	2	5	2	1	2	7	1	2	

途中死亡・切迫殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
腎臓	所見\検査動物数		41	44	45	26	40	34	34	25
	限局性尿細管細胞過形成		1	0	0	1	0	0	1	0
	び慢性鉍質沈着		0	0	1	1	1	0	1	0
	腎杯粘膜過形成/小鉍質沈着		12	18	10	12	34	27	27	24
	化膿性塞栓性腎炎		1	0	0	0	0	1	0	2
	色素沈着性腎炎		0	0	0	0	1	0	0	0
	腎杯骨化生		0	0	0	0	1	0	0	0
	片側性乳頭壊死		0	1	0	0	0	0	0	0
	両側性腎盂腎炎		2	5	1	5	1	0	2	1
	片側性腎盂腎炎		2	3	1	2	0	1	4	1
	腎動脈血栓		0	0	0	0	0	1	0	0
	腎静脈血栓		0	1	3	1	0	1	0	1
	尿毒症性血管変性		2	2	2	1	0	0	0	0
	尿管拡張		0	0	0	0	0	1	0	0
途中死亡・切迫殺	所見\検査動物数		41	44	45	26	-	-	-	-
	両側性変性/萎縮		13	8	16	10	-	-	-	-
	片側性変性/萎縮		6	5	4	1	-	-	-	-
	変性/鉍質沈着		2	2	2	0	-	-	-	-
	限局性ライディツヒ細胞過形成		0	0	0	1	-	-	-	-
	片側性梗塞		0	0	1	0	-	-	-	-
	多発性動脈炎		9	9	13	8	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数		-	-	-	-	40	33	34	25
	両側性萎縮		-	-	-	-	2	3	0	2
	片側性萎縮		-	-	-	-	2	1	0	2
	両側性卵胞性嚢腫		-	-	-	-	2	0	2	1
	片側性卵胞性嚢腫		-	-	-	-	4	4	4	6
	両側性黄体嚢胞		-	-	-	-	0	1	1	0
	片側性黄体嚢胞		-	-	-	-	1	0	1	1
	片側性卵巣嚢拡張		-	-	-	-	0	1	0	1
	両側性セルトリ様細胞過形成		-	-	-	-	2	1	2	2
	片側性セルトリ様細胞過形成		-	-	-	-	1	2	4	0
	リポフスチン沈着		-	-	-	-	1	1	0	2
片側性卵巣炎		-	-	-	-	1	0	0	0	

途中死亡・切迫殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
途中 死亡・ 切迫殺	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	34	34	25
		化膿性炎症	-	-	-	-	12	5	6	9
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	34	34	25
		拡張症/乳汁嚢胞	-	-	-	-	28	24	24	12
		炎症	-	-	-	-	6	9	6	2
	副腎 皮質	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		副腎皮質結節	2	3	2	2	5	2	3	3
		類洞拡張/血液嚢胞/血栓	10	9	9	10	31	29	31	22
		両側性萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		片側性萎縮	0	0	0	0	2	1	0	0
		球状帯明細胞巢	5	12	10	6	8	5	12	7
		被膜外皮質突出	7	11	10	6	3	4	4	4
		嚢胞変性	4	2	2	3	20	11	16	13
		髓外造血	0	0	1	0	5	5	2	3
		限局性脂肪変化/空胞化	6	16	19	9	12	6	7	3
		索状帯限局性過形成	2	5	13	5	7	2	1	4
		網状帯限局性過形成	1	4	6	0	5	5	4	2
		限局性鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		片側性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		セロイド色素沈着増加	0	3	3	0	2	0	0	1
	敗血症性血栓	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副腎 髓質	所見\検査動物数	41	44	45	25	39	34	32	24
		両側性限局性過形成	9	8	10	4	5	2	2	2
		片側性限局性過形成	7	15	14	4	4	9	5	2
		神経節細胞過形成	2	0	1	0	2	1	1	1
	下垂体	所見\検査動物数	40	42	44	24	40	34	34	25
		前葉嚢胞	3	3	4	1	1	6	2	1
		中間部嚢胞	2	6	1	0	2	1	1	0
後葉遺残ラトケ管過形成		0	0	0	0	0	1	1	0	
中間部び慢性過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	
前葉限局性過形成		7	8	7	2	4	8	4	1	
中間葉限局性過形成		0	0	0	1	1	0	0	0	

途中死亡・切迫殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500	
途中死亡・ 切迫殺	甲状腺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
		嚢胞状濾胞	0	2	0	0	1	0	0	1	
		限局性C細胞過形成	5	2	2	0	2	3	6	2	
		限局性濾胞上皮細胞過形成	0	1	0	1	0	0	1	0	
		びまん性濾胞上皮細胞過形成/ 肥大	0	0	0	2	0	0	0	0	
		嚢嚢遺残	3	7	6	6	10	11	7	7	
	脳	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
		腹側圧迫 (下垂体腫瘍による)	13	21	19	8	23	16	26	22	
	眼	所見\検査動物数	41	41	44	24	39	33	33	22	
		両側性びまん性網膜萎縮	0	0	0	0	3	1	3	4	
		片側性びまん性網膜萎縮	0	0	0	0	2	0	1	2	
		片側性限局性網膜萎縮	0	1	0	0	1	1	1	0	
		片側性周辺性網膜萎縮	0	1	1	0	2	2	0	4	
		両側性周辺性網膜萎縮	1	3	2	1	6	5	5	2	
		網膜萎縮 (全タイプ)	1	5	3	1	14	9	9	11	
	涙腺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
		リンパ球浸潤/過形成	5	6	2	4	0	3	0	0	
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
		限局性変性/涙腺炎	2	3	2	0	2	2	2	4	
		リンパ球浸潤/過形成	0	4	3	0	0	4	2	0	
	前肢	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25	
		骨炎/骨関節炎/骨過形成	9	18	13	9	1	4	3	3	
	最終屠殺	胸腺	所見\検査動物数	14	15	13	31	20	19	21	29
			上皮過形成	2	3	1	4	10	7	10	20
		脾臓	所見\検査動物数	21	18	17	35	22	28	28	37
			リンパ萎縮	0	0	0	2	0	0	0	0
			セロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
被膜嚢胞			2	0	0	1	0	0	0	1	
ヘモジデリン増加			0	1	1	1	9	4	8	13	
赤血球過形成			0	2	2	2	3	5	4	3	
顆粒球過形成			0	2	2	0	0	1	2	0	
細網内皮細胞過形成			0	1	0	1	0	0	0	0	
限局性細網細胞過形成			0	0	0	0	1	0	0	0	
形質細胞増加			2	3	3	3	0	2	0	1	

途中死亡・切迫殺動物および最終屠殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	顎下リ ンパ節	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		形質細胞増加	9	6	2	7	5	3	1	10
	腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	21	18	17	35	22	27	28	37
		類洞組織球増加	0	0	0	0	0	0	2	0
		多発性動脈炎	0	1	2	0	0	0	0	3
	心臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		動脈硬化症	0	0	1	0	0	0	1	0
		心筋症	18	16	13	26	13	13	15	23
		軟骨化生	1	2	1	3	0	1	1	4
		血管変性/鈣質沈着	0	1	1	2	0	0	2	0
		粘液腫様変性	1	2	0	2	0	0	1	0
		大動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		胸膜癒着/線維化	0	0	1	1	0	0	0	0
		吸引肺炎/肉芽腫	1	0	2	0	2	2	3	2
		慢性受動性うっ血	0	2	2	2	0	1	0	1
		限局性出血	1	0	0	2	0	0	0	0
		限局性組織球増加	4	5	3	5	3	4	4	10
		限局性II型肺胞上皮過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		白血球増加	0	1	0	0	0	1	1	0
		肺胞骨化生	1	0	1	0	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	2	1	0	0	0	0	0
		肺動脈血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿毒症性血管変性	0	1	0	0	0	0	0	0
		内側性血管肥大	2	3	5	4	0	3	3	2
		限局性血管内側鈣質沈着	11	10	3	18	7	14	13	9
	肝臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		血管拡張	1	1	1	1	0	0	2	1
		胆管増生/門脈性硬化	17	15	11	23	8	16	13	22
		胆嚢嚢胞	0	1	0	1	0	0	0	2
		嚢胞変性	11	11	10	16	0	2	0	0
		被膜嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
髓外造血		0	2	1	0	0	2	0	2	
小葉中心性脂肪変化		0	0	0	2	0	0	1	3	
限局性脂肪変化	1	1	2	2	4	6	5	2		

最終屠殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)



表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				0	50	250	2500	
最終 屠殺	肝臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		門脈周囲性脂肪変化	1	2	1	0	1	0	0	0
		好塩基性変異細胞巢	2	0	1	2	1	5	4	8
		明細胞性変異細胞巢	4	1	0	3	1	1	2	0
		混合型変異細胞巢	3	1	0	3	0	0	2	5
		変異細胞巢(全タイプ)	8	2	1	7	2	6	7	12
		リンパ球浸潤/過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	1	0	1	0	0	1	2	1
		小葉中心性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		葉捻転	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		好塩基性肥大細胞巢	5	4	5	10	4	7	5	3
		限局性島細胞過形成	1	2	0	3	2	3	8	5
	上皮小 体	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	26	28	37
		びまん性変性	0	1	2	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		腺部びらん/潰瘍	1	1	3	1	0	1	1	0
		尿毒症性/高カリウム血 症性胃疾患	0	2	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		結石	0	0	0	1	0	5	4	4
		孤立性皮質嚢胞	1	0	1	2	0	0	0	0
		糸球体腎症	21	17	15	36	8	17	17	25
		両側性水腎症	0	1	0	2	2	2	5	2
		片側性水腎症	1	2	0	4	3	2	1	1
		限局性尿細管細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎杯粘膜過形成/小鉍質 沈着	9	7	3	12	19	27	21	35
		色素沈着性腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎杯骨化生	0	0	0	0	1	0	0	2
		両側性腎盂腎炎	0	1	2	1	1	2	1	2
		片側性腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎静脈血栓	0	1	0	1	0	0	0	0	

最終屠殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	精巢	所見\検査動物数	21	18	17	36	-	-	-	-
		両側性変性/萎縮	2	3	5	3	-	-	-	-
		片側性変性/萎縮	3	5	3	4	-	-	-	-
		変性/鉍質沈着	0	1	0	0	-	-	-	-
		片側性限局線維化	0	0	0	1	-	-	-	-
		片側性梗塞	0	0	0	1	-	-	-	-
		多発性動脈炎	5	1	5	4	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	28	28	37
		両側性萎縮	-	-	-	-	2	0	1	0
		片側性萎縮	-	-	-	-	1	1	3	1
		両側性卵胞性囊腫	-	-	-	-	2	2	1	2
		片側性卵胞性囊腫	-	-	-	-	2	6	5	6
		両側性黄体囊胞	-	-	-	-	0	0	1	0
		片側性黄体囊胞	-	-	-	-	0	1	1	4
		片側性卵巢囊拡張	-	-	-	-	0	0	0	3
		両側性セルトリ様細胞過形成	-	-	-	-	2	4	5	6
		片側性セルトリ様細胞過形成	-	-	-	-	0	5	7	4
		リポフスチン沈着	-	-	-	-	0	1	1	1
		片側性卵巢炎	-	-	-	-	0	0	0	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	26	28	37
		化膿性炎症	-	-	-	-	3	1	4	3
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	28	28	37
		拡張症/乳汁囊胞	-	-	-	-	13	20	17	18
		炎症	-	-	-	-	2	3	4	10
	副腎 皮質	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		副腎皮質結節	0	0	1	3	0	0	4	0
		類洞拡張/血液囊胞/血栓	6	3	3	9	21	24	25	31
		両側性萎縮	0	0	1	0	0	0	0	1
		片側性萎縮	0	0	0	0	0	2	1	2
		球状帯明細胞巢	12	9	11	25	15	15	18	17
		被膜外皮質突出	5	8	3	15	3	6	6	5
		囊胞変性	3	3	2	6	9	10	10	15
		髓外造血	0	0	1	0	0	0	1	0
限局性脂肪変化/空胞化	10	8	7	12	6	6	9	2		

最終屠殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	副腎 皮質	索状帯限局性過形成	3	6	7	9	7	2	7	2
		網状帯限局性過形成	2	4	2	1	2	2	6	5
		限局性鉍質沈着	1	0	1	0	0	0	0	0
		セロイド色素沈着増加	3	4	2	2	1	3	1	1
	副腎 髄質	所見\検査動物数	21	18	17	36	18	25	24	37
		両側性限局性過形成	7	2	4	8	2	2	2	3
		片側性限局性過形成	7	8	9	10	7	10	5	6
		神経節細胞過形成	1	0	0	2	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	21	18	16	36	22	28	28	37
		前葉囊胞	5	2	3	4	3	0	3	2
		中間部囊胞	2	3	2	8	1	0	0	0
		後葉遺残ラトケ管過形成	0	0	0	1	0	0	1	2
		前葉び慢性過形成	0	0	0	0	1	1	0	1
		中間部び慢性過形成	2	1	1	5	0	0	0	0
		前葉限局性過形成	3	0	6	7	1	1	4	3
	中間葉限局性過形成	1	0	0	1	1	0	1	1	
	甲状腺	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		囊胞状濾胞	0	0	1	5	0	1	0	3
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性C細胞過形成	5	3	0	8	5	13	6	5
		限局性濾胞上皮細胞過形成	1	0	0	3	0	0	0	1
		び慢性濾胞上皮細胞過形成/肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢嚢遺残	4	3	3	9	7	11	15	18	
	脳	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		腹側圧迫(下垂体腫瘍による)	5	4	3	6	11	19	10	29
	眼	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	27	37
		両側性び慢性網膜萎縮	1	0	0	0	4	5	2	8
		片側性び慢性網膜萎縮	0	0	1	0	0	2	1	1
片側性限局性網膜萎縮		0	0	2	2	0	0	0	1	
片側性周辺性網膜萎縮		1	0	2	3	5	9	6	15	
両側性周辺性網膜萎縮		3	4	6	12	7	5	10	7	
網膜萎縮(全タイプ)	5	4	8	16	16	20	18	29		

最終屠殺動物については統計解析を実施しなかった。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	涙腺	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		リンパ球浸潤/過形成	4	3	3	3	1	4	2	2
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		限局性変性/涙腺炎	2	4	4	5	1	1	1	8
		リンパ球浸潤/過形成	2	1	0	1	1	4	2	2
	前肢	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
骨炎/骨関節炎/骨過形成		9	10	7	15	2	5	4	4	
全 動物	胸腺	所見\検査動物数	58	60	57	65	62	54	57	57
		上皮過形成	2	5	3	6	16	17	21	28*
	脾臓	所見\検査動物数	72	72	72	71	72	72	72	71
		膿瘍	0	0	0	2	0	0	0	0
		被膜癒着	0	0	0	2	0	0	0	0
		リンパ萎縮	13	9	14	11	5	10	10	4
		セロイド沈着	1	1	0	2	0	0	0	0
		被膜嚢胞	2	0	1	2	0	0	1	1
		ヘモジデリン増加	15	16	12	12	25	22	29	36
		赤血球過形成	7	10	11	3	11	16	12	6
		顆粒球過形成	1	5	2	1	4	9	5	3
		細網内皮細胞過形成	5	2	1	4	0	0	1	0
		限局性細網細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		形質細胞増加	6	5	4	9	5	9	6	4
		敗血性塞栓性脾炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	顎下リ ンパ節	所見\検査動物数	72	72	72	72	71	72	72	72
		形質細胞増加	19	13	6*	15	18	14	9	20
	腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数	72	70	68	71	69	70	72	72
		類洞組織球増加	0	0	0	0	0	0	5*	2
		多発性動脈炎	2	1	5	3	0	0	1	5*
	心臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		動脈硬化症	0	0	2	1	0	0	1	1
		心筋症	52	49	49	50	33	33	24	30
		軟骨化生	1	5	3	3	0	3	1	4
		心筋変性/鈣質沈着	7	4	6	3	2	0	3	0
		血管変性/鈣質沈着	8	3	13	6	2	0	6	1
		心内膜炎	2	0	0	0	0	0	0	1
心外膜炎/心膜炎		0	0	0	0	1	0	0	0	
敗血性塞栓性心筋炎	1	0	1	0	0	0	0	1		

最終屠殺動物及び全動物については統計解析を実施しなかった。

\* : 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全 動 物	心臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		粘液腫様変性	4	3	0	2	0	1	1	1
		骨化生	0	1	1	1	0	0	0	0
		大動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		左心房血栓	2	3	3	1	0	1	0	0
		右心房敗血性塞栓性血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	1
		胸膜癒着/線維化	0	0	1	2	0	0	0	0
		化膿性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		吸引肺炎/肉芽腫	4	2	4	3	7	9	4	6
		慢性受動性うっ血	5	3	9	4	1	2	2	1
		限局性出血	2	0	1	2	0	0	0	0
		限局性組織球増加	7	9	8	10	8	6	13	12
		限局性II型肺胞上皮過形成	2	1	1	0	0	0	0	0
		白血球増加	4	2	1	2	0	2	3	1
		び慢性鉍質沈着	0	0	0	1	2	0	1	0
		肺胞骨化生	2	0	1	0	0	1	1	0
		限局性胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		敗血性塞栓性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	2
		間質性肺炎	6	4	1	1	4	1	0	0
		肺動脈血栓	2	1	1	1	0	0	0	0
		尿毒症性血管変性	4	4	5	3	0	0	0	0
		内側性血管肥大	17	15	17	14	10	9	11	8
		限局性血管内側鉍質沈着	40	44	36	37	30	30	29	19*
	肝臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		血管拡張	2	2	2	1	1	1	2	1
		胆管増生/門脈性硬化	44	47	35	36	23	33	26	35
		胆嚢嚢胞	0	1	1	2	1	0	0	2
		胆管肝炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞変性	19	25	20	24	1	3	1	0
		被膜嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		髓外造血	4	5	1	1	3	7	2	4
		小葉中心性脂肪変化	2	2	4	5	3	1	1	3
		限局性脂肪変化	3	8	9	5	13	14	13	6
	門脈周囲性脂肪変化	7	7	6	1*	12	4	7	1*	

全動物については統計解析を実施しなかった。

\* : 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
肝臓	所見\検査動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	小葉中心性線維化		2	0	1	0	0	0	0	0
	被膜線維化/癒着		0	1	0	1	1	1	3	1
	好塩基性変異細胞巢		3	0	1	3	4	7	6	8
	明細胞性変異細胞巢		5	1	0	3	1	2	2	0
	混合型変異細胞巢		4	1	0	4	0	0	2	5*
	変異細胞巢 (全タイプ)		11	2*	1*	9	5	9	9	12
	出血		0	0	1	0	0	0	0	0
	敗血性塞栓性肝炎		0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤/過形成		0	2	1	1	0	0	0	0
	小肉芽腫		1	1	5	2	1	3	4	1
	小葉中心性壊死		3	4	1	1	1	1	0	1
	限局性凝固壊死		0	0	4	2	3	3	0	0
	限局性液化性壊死		3	6	0	2	0	0	1	0
	葉捻転		0	0	0	0	1	0	0	0
全動物	所見\検査動物数		72	72	72	71	71	72	72	72
	好塩基性肥大細胞巢		7	10	8	15*	6	9	10	3
	限局性島細胞過形成		5	10	3	8	6	4	14*	7
上皮小 体	所見\検査動物数		71	71	70	71	71	70	72	72
	び慢性変性		3	11*	9	3	3	5	3	4
胃	所見\検査動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	腺部びらん/潰瘍		9	11	13	8	8	8	7	2*
	尿毒症性/高カリウム血症性胃疾患		11	9	12	4*	3	0	2	1
腎臓	所見\検査動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	結石		1	2	0	1	1	7*	7*	4
	孤立性皮質嚢胞		6	1	4	3	2	0	0	2
	糸球体腎症		64	61	65	69	38	38	36	43
	近位尿細管硝子滴		0	0	0	1	0	0	0	0
	両側性水腎症		7	4	5	3	8	6	6	2
	片側性水腎症		3	7	3	7	6	9	2	3
	限局性尿細管細胞過形成		1	0	0	1	0	0	1	1
	び慢性鉍質沈着		0	0	1	1	1	0	1	0
	腎杯粘膜過形成/小鉍質沈着		22	25	15	26	59	63	57	69
化膿性塞栓性腎炎		1	0	0	0	0	1	0	2	

全動物については統計解析を実施しなかった。

\* : 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全 動 物	腎臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		色素沈着性腎炎	0	0	0	0	1	0	0	1
		腎杯骨化生	0	0	0	0	2	0	0	2
		片側性乳頭壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		両側性腎盂腎炎	2	7	3	6	2	2	4	3
		片側性腎盂腎炎	4	3	1	4	0	1	4	2
		腎動脈血栓	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎静脈血栓	0	2	3	2	0	1	0	1
		尿毒症性血管変性	2	2	2	1	0	0	0	0
		尿管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	所見\検査動物数	72	72	72	72	-	-	-	-
		両側性変性/萎縮	15	11	21	14	-	-	-	-
		片側性変性/萎縮	10	10	7	6	-	-	-	-
		変性/鉍質沈着	2	3	2	0	-	-	-	-
		片側性限局線維化	0	0	0	1	-	-	-	-
		限局性ライディッヒ細胞過形成	0	0	0	1	-	-	-	-
		片側性梗塞	0	0	1	1	-	-	-	-
		多発性動脈炎	14	10	18	12	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	71	72	72
		両側性萎縮	-	-	-	-	4	3	1	2
		片側性萎縮	-	-	-	-	3	2	3	3
		両側性卵胞性嚢腫	-	-	-	-	4	2	3	3
		片側性卵胞性嚢腫	-	-	-	-	6	10	9	13
		両側性黄体嚢胞	-	-	-	-	0	1	2	0
		片側性黄体嚢胞	-	-	-	-	1	1	2	5
		片側性卵巣嚢拡張	-	-	-	-	0	1	0	4
		両側性セルトリ様細胞過形成	-	-	-	-	4	5	7	8
		片側性セルトリ様細胞過形成	-	-	-	-	1	7*	11*	4
		リポフスチン沈着	-	-	-	-	1	2	1	3
		片側性卵巣炎	-	-	-	-	1	0	0	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	70	72	72
		化膿性炎症	-	-	-	-	15	6*	10	12

全動物については統計解析を実施しなかった。

\* : 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

(つづく)

表1〔非腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全 動 物	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	72	72	72
		拡張症/乳汁嚢胞	-	-	-	-	47	49	47	34*
		炎症	-	-	-	-	9	14	16	13
	副腎 皮質	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		副腎皮質結節	2	3	4	5	6	3	7	3
		類洞拡張/血液嚢胞/血栓	16	15	12	20	54	61	61	56
		両側性萎縮	0	0	1	0	0	1	0	1
		片側性萎縮	0	0	0	0	2	3	1	2
		球状帯明細胞巢	18	23	22	31*	24	21	33	28
		被膜外皮質突出	12	20	17	21	7	12	12	9
		嚢胞変性	7	7	5	10	29	22	27	30
		髄外造血	0	0	2	0	5	5	3	3
		限局性脂肪変化/空胞化	17	25	28*	21	19	13	16	5*
		索状帯限局性過形成	5	13	20*	14*	14	7*	10	7*
		網状帯限局性過形成	3	8	8	1	8	7	10	8
		限局性鉍質沈着	1	0	1	0	0	1	0	0
		片側性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
		セロイド色素沈着増加	3	7	5	2	3	3	1	3
	敗血症性塞栓	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副腎 髄質	所見\検査動物数	72	72	72	71	67	69	66	71
		両側性限局性過形成	16	10	14	12	7	4	4	5
		片側性限局性過形成	15	23	23	15	11	21	10	8
		神経節細胞過形成	3	0	1	2	2	1	1	2
	下垂体	所見\検査動物数	71	70	70	70	72	72	72	72
		前葉嚢胞	9	6	9	7	6	8	7	3
		中間部嚢胞	4	10	3	8	3	1	1	0
		後葉遺残ラトケ管過形成	0	0	0	1	0	1	2	2
		前葉び漫性過形成	0	0	0	0	2	4	0	1
中間部び漫性過形成		3	1	1	5	0	0	0	0	
前葉限局性過形成		16	10	15	12	8	11	11	7	
中間葉限局性過形成		1	0	0	2	2	0	1	1	

全動物については統計解析を実施しなかった。

\* : 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

(つづく)



表1〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	50	250	2500	0	50	250	2500	
全 動 物	甲状腺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		嚢胞状濾胞	0	2	1	5*	1	1	0	4
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性C細胞過形成	10	5	2*	8	7	17*	13	7
		限局性濾胞上皮細胞過形成	1	1	0	4	0	0	1	1
		びまん性濾胞上皮細胞過形成/肥大	1	0	0	3	0	0	0	0
		嚢嚢遺残	8	11	16	20*	20	29	26	30
	脳	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		腹側圧迫(下垂体腫瘍による)	18	25	22	14	34	35	36	51*
	眼	所見\検査動物数	72	69	71	70	71	71	70	69
		両側性びまん性網膜萎縮	1	0	0	0	7	6	5	12
		片側性びまん性網膜萎縮	0	0	1	0	2	2	2	3
		片側性限局性網膜萎縮	0	1	2	2	1	1	2	1
		片側性周辺性網膜萎縮	1	1	3	3	7	11	6	19*
		両側性周辺性網膜萎縮	4	7	8	13*	13	10	15	9
		網膜萎縮(全タイプ)	6	9	11	17*	30	29	28	40*
	涙腺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		リンパ球浸潤/過形成	12	14	9	12	1	8*	2	4
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		限局性変性/涙腺炎	4	9	9	9	5	6	5	16*
		リンパ球浸潤/過形成	3	7	4	3	1	9*	4	4
	前肢	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		骨炎/骨関節炎/骨過形成	18	28*	21	25	3	9	7	7

全動物については統計解析を実施しなかった。

\*: 中間屠殺動物を除いた動物での統計解析で有意差あり (p<0.05、Fisher 直接確率法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表 2 [腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
1 年 中 間 屠 殺	皮膚	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		基底細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	10	10	10	10
		乳腺腫瘍 (全タイプ)	-	-	-	-	1	0	0	1
		孤立性腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1
	副腎皮質	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		両側性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫 (前葉) (B)	2	1	1	1	1	1	2	1
腺腫 (中間部) (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	皮膚	所見\検査動物数	41	44	44	26	40	34	34	25
		線維腫 (B)	0	3	1	2	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	1	4	4	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	2	0	2	2	1	0	0	0
		癌肉腫 (乳腺) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	34	37	36	24	33	27	26	19
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	41	42	41	26	37	33	34	25
		血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	41	41	45	26	40	33	34	25
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
肺芽細胞腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
途中 死亡・ 切迫殺	鼻部	所見\検査動物数	40	44	45	26	39	33	33	25
		軟骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (ジンバル腺) (M)	1	0	2	1	1	1	0	0
		骨肉腫 (上顎骨) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	2	0	0
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	41	44	45	25	39	34	34	25
		腺房細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	1	5	3	1	1	1	1	1
		島細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	1	1	0
	唾液腺	所見\検査動物数	41	44	45	26	39	34	34	25
		嚢胞状肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		腎細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎細胞脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	41	44	45	26	-	-	-	-
		両側性ライディッヒ細胞腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		片側性ライディッヒ細胞腫 (B)	2	1	2	1	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査動物数	41	43	45	26	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	34	34	25
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	2	1
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
扁平上皮癌 (M)		-	-	-	-	0	1	0	1	
膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	34	34	25	
	線維腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	40	34	34	25
		乳腺腫瘍 (全タイプ)	-	-	-	-	16	17	17	11
		多発性腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		孤立性腺腫 (B)	-	-	-	-	2	1	0	1
		多発性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	1	4	5	1
		孤立性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	7	7	8	6
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		多発性腺癌 (M)	-	-	-	-	3	3	0	2
		孤立性腺癌 (M)	-	-	-	-	4	5	7	3
		癌肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		皮質腺腫 (B)	1	3	0	0	1	3	0	2
		皮質癌 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0
	副腎髄質	所見\検査動物数	41	44	45	25	39	34	32	24
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		両側性褐色細胞腫 (B)	5	2	3	3	1	0	0	0
		片側性褐色細胞腫 (B)	3	7	7	2	3	1	3	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	40	42	44	24	40	34	34	25
		腺腫 (前葉) (B)	26	25	27	16	32	21	27	23
		腺腫 (中間部) (B)	2	0	0	0	0	1	0	0
		癌 (前葉) (M)	0	0	1	1	1	1	1	0
		下垂体細胞腫 (後葉) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	3	1	0	2
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	2	2	2	0	0	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
	脳	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0
		骨腫 (頭蓋冠) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
星状膠細胞腫 (M)		1	3	0	0	0	1	0	0	
膠腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
悪性髄膜腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
神経芽細胞腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
途中死亡・ 切迫殺	全身	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		組織球性肉腫 (M)	0	2	3	0	1	0	1	1
		悪性線維性組織球腫 (M)	1	1	1	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0
		形質細胞性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹膜	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	41	44	45	26	40	34	34	25
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	皮膚	所見\検査動物数	21	18	17	36	21	28	28
線維腫 (B)			0	0	0	2	0	0	0	0
基底細胞腫瘍 (B)			2	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)			0	0	0	1	0	1	0	0
角化棘細胞腫 (B)			2	1	2	2	0	0	0	0
皮脂腺腫 (B)			2	0	1	1	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫 (B)			1	1	0	0	0	0	2	0
腺腫 (B)			1	1	0	1	0	0	0	0
線維肉腫 (M)			0	0	2	0	0	0	0	0
腺癌 (M)			0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺		所見\検査動物数	14	15	13	31	20	19	21	29
		胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
脾臓		所見\検査動物数	21	18	17	35	22	28	28	37
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節		所見\検査動物数	21	18	17	35	22	27	28	37
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
鼻部		所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	36
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (ジンバル腺) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓		所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	0	0	2	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
膵臓		所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		島細胞腺腫 (B)	5	5	2	4	3	2	2	2
		島細胞癌 (M)	3	0	0	0	2	0	1	2

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	盲腸	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		腎細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		腎細胞脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	26	28	37
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見\検査動物数	21	18	17	36	-	-	-	-
		片側性ライディッヒ細胞腫 (B)	2	0	2	1	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	28	28	37
		両側性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		片側性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	0	1	1
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	26	28	37
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2	0	1	2
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	26	28	37
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	1	0	2
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	22	28	28	37
		乳腺腫瘍 (全タイプ)	-	-	-	-	12	22	15	24
		孤立性腺腫 (B)	-	-	-	-	0	2	2	3
		多発性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	1	2	3	2
		孤立性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	8	13	9	11
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	2	2
多発性腺癌 (M)		-	-	-	-	2	1	0	4	
孤立性腺癌 (M)	-	-	-	-	5	8	5	8		
副腎 皮質	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37	
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
副腎 髄質	所見\検査動物数	21	18	17	36	18	25	24	37	
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	両側性褐色細胞腫 (B)	1	2	1	6	0	1	0	3	
	片側性褐色細胞腫 (B)	4	4	3	6	1	1	2	0	
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	1	1	0	0	1	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終 屠殺	下垂体	所見\検査動物数	21	18	16	36	22	28	28	37
		腺腫(前葉)(B)	16	15	8	24	19	24	23	28
		腺腫(中間部)(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		癌(前葉)(M)	0	0	0	0	1	2	0	4
	甲状腺	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		C細胞腺腫(B)	2	0	1	5	2	4	6	2
		濾胞細胞腺腫(B)	3	0	0	5	0	0	0	2
		C細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌(M)	0	1	0	2	1	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	20	17	16	32	17	20	15	24
		腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		星状膠細胞腫(M)	0	0	1	1	0	0	1	0
	全身	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	21	18	17	36	22	28	28	37
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	全 動物	所見\検査動物数	72	72	71	72	71	72	72	72
		線維腫(B)	0	3	1	4	0	0	0	0
基底細胞腫瘍(B)		2	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪腫(B)		0	1	0	1	0	1	0	0	
角化棘細胞腫(B)		6	3	6	6	0	0	0	0	
皮脂腺腫(B)		4	0	1	1	0	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫(B)		2	1	0	1	1	0	2	0	
血管腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
腺腫(B)		1	1	0	1	0	0	0	0	
線維肉腫(M)		2	0	4	2	1	0	0	0	
癌肉腫(乳腺)(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
扁平上皮癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
胸腺		所見\検査動物数	58	60	57	65	62	54	57	57
	胸腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher 直接確率法(片側検定)(中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全 動 物	脾臓	所見\検査動物数	72	72	72	71	72	72	72	71
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	72	70	68	71	69	70	72	72
		血管肉腫 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0
	骨髄	所見\検査動物数	72	69	72	72	72	71	72	72
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		肺芽細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼻部	所見\検査動物数	71	72	72	72	71	71	71	71
		軟骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (ジンバル腺) (M)	1	1	2	1	1	1	0	0
	骨肉腫 (上顎骨) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	2	1	2	2	1
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	2	2	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	72	72	72	71	71	72	72	72
		腺房細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	6	10	5	5	4	3	3	3
		島細胞癌 (M)	3	1	0	0	3	1	2	2
	唾液腺	所見\検査動物数	72	72	72	72	71	72	72	72
		嚢胞状肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	72	70	72	70	71	72	71	72
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		腎細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
腎細胞癌 (M)		0	1	1	1	0	0	0	0	
腎細胞脂肪肉腫 (M)		0	0	0	0	1	1	0	0	
膀胱	所見\検査動物数	72	71	72	72	71	70	72	72	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	所見\検査動物数	72	72	72	72	-	-	-	-	
	両側性ライディッヒ細胞腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-	
	片側性ライディッヒ細胞腫 (B)	4	1	4	2	-	-	-	-	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2〔腫瘍性病変〕(つづき)

検査 時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	50	250	2500	0	50	250	2500	
全 動 物	前立腺	所見\検査動物数	72	71	72	72	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	71	72	72
		両側性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		片側性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	0	1	1
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	70	72	72
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	3	0	3	3
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	1	1	0	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	70	72	72
		線維腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1	1	0	2
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	72	72	72	72
		乳腺腫瘍 (全タイプ)	-	-	-	-	29	39	32	36
		多発性腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		孤立性腺腫 (B)	-	-	-	-	2	3	2	4
		多発性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	2	6	8	3
		孤立性線維腺腫 (B)	-	-	-	-	15	20	17	17
		線維腫 (B)	-	-	-	-	0	2	2	2
		多発性腺癌 (M)	-	-	-	-	5	4	0	6
		孤立性腺癌 (M)	-	-	-	-	10	13	12	12
		癌肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	副腎皮質	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		皮質腺腫 (B)	2	3	0	0	1	4	0	3
皮質癌 (M)		1	0	1	1	0	0	1	0	
副腎髄質	所見\検査動物数	72	72	72	71	67	69	66	71	
	神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	
	両側性褐色細胞腫 (B)	6	4	4	10	1	1	0	3	
	片側性褐色細胞腫 (B)	7	11	10	8	4	2	5	0	
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	2	1	1	0	0	1	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全 動 物	下垂体	所見\検査動物数	71	70	70	70	72	72	72	72
		腺腫 (前葉) (B)	44	41	36	41	52	46	52	52
		腺腫 (中間部) (B)	3	0	1	0	0	1	0	0
		癌 (前葉) (M)	0	0	1	1	2	3	1	4
		下垂体細胞腫 (後葉) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		C細胞腺腫 (B)	2	0	1	6	5	5	6	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	5	2	2	7	0	0	0	2
		C細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	3	1	0	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	71	65	64	66	60	57	50	53
		腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0
		骨腫 (頭蓋冠) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫 (M)	1	3	1	1	0	1	1	0
		膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		神経芽細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		組織球性肉腫 (M)	0	2	3	0	1	0	1	2
		悪性線維性組織球腫 (M)	1	1	2	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0
		形質細胞性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腹膜	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
合 計	検査動物数		72	72	72	72	72	72	72	72
	腫瘍数	良性	99	86	74	99	97	97	106	105
		悪性	18	17	23	18	31	33	22	29
	腫瘍総数		117	103	97	117	128	130	128	134
	担腫瘍動物数	良性	49	54	50	58	60	59	58	58
		悪性	16	15	21	16	27	28	20	24
担腫瘍動物数		55	58	58	62	63	64	61	62	

Fisher 直接確率法 (片側検定) (中間屠殺動物及び中間屠殺動物を除いた全動物について実施。有意差なし。)

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍