

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。

③ マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒6)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1980年

検体純度：

供試動物：CD-1系マウス、1群雌雄各80匹、投与開始時約6週齢

投与期間：78週間（1978年6月27日～1980年1月2日）

投与方法：検体をコーン油に懸濁して、0、250、1250及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、78週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び生存率；全動物について、生死及び一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連すると考えられる異常は観察されなかった。

もっとも多く観察された所見は脱毛/皮膚炎であったが、その発現頻度に用量相関性はなく、検体投与に関連しないと考えられた。その他の所見は発現頻度や程度が低い、あるいは発現期間が短いもので、検体投与との関連はなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
|-----------|---|---|-----|------|------|
| 死亡率 (%) | 雄 | | | | |
| | 雌 | | | | ↑64 |

生命表分析 ↑↓: p<0.025

雌の死亡率が用量依存性に増加した。しかし、雄では対照群の死亡率が最も高く、用量相関性がなかった。また、雌雄とも途中死亡・切迫殺の主な原因は、病理組織学的に診断されたアミロイド症と考えられた。

〔申請者注：

〕

体重変化；全動物について、体重を試験開始後26週間は週1回、投与27～52週目は2週間に1回、53～76週目には4週間に1回の頻度で測定し、試験終了時にも測定した。

体重増加量について対照群に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。

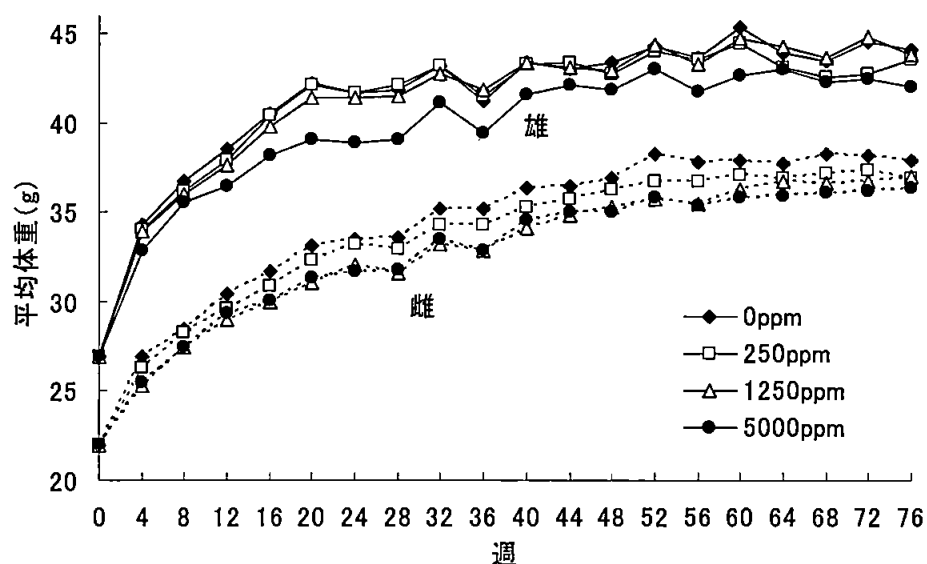
| 項目 | 検査 時期 (日) | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-----|-----------------|-----------|------|------|-----|------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 250 | 1250 | 5000 | 250 | 1250 | 5000 |
| 体重 | 0~26 | | | ↓79 | | ↓86 | ↓85 |
| 増加量 | 0~52 | | | | | ↓84 | ↓85 |

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。

5000ppm 投与群の雌雄及び 1250ppm 投与群の雌において投与初期より明らかな体重増加抑制が認められた。この変化は試験後期では徐々に軽減されたが、平均体重は対照群よりも低値のままであった。その他の投与群では対照群に比べほとんど差はなかった。

体重変化を下図に示す。



摂餌量及び食餌効率；全動物について、摂餌量を試験開始後 26 週間は週 1 回、投与 27～52 週目は 2 週間に 1 回、53～76 週目には 4 週間に 1 回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

試験期間を通して、摂餌量には投与群と対照群との間に差異はなかった。食餌効率は 5000ppm 投与群の雌雄及び 1250ppm 投与群の雌で、試験前半（投与 0～52 週）において対照群に比べわずかに低値を示したが、試験期間を通した総平均値には投与群と対照群との間で差はほとんどなかった。

主な期間の食餌効率を下表に示す（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 | | |
| | | 250 | 1250 | 5000 | 250 | 1250 | 5000 |
| 食餌効率 | 0~52 | | | | | | |
| | 0~76 | | | | | | |

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) | | 250 | 1250 | 5000 |
|----------------------|---|-----|------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 34 | 163 | 719 |
| | 雌 | 52 | 256 | 1032 |

血液学的検査；投与 1、3、6、12 及び 18 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹を対象として、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、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)、白血球数、白血球分類、総蛋白

対照群に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 | | |
| | | 250 | 1250 | 5000 | 250 | 1250 | 5000 |
| ヘマトクリット値 | 1 | | | | | 120 | 114 |
| | 3 | | | | | 100 | 104 |
| | 6 | | | | | 102 | 102 |
| | 12 | | | | | 100 | 102 |
| | 18 | | | | | 116 | 124 |
| | | | | | | ↑ | ↑ |
| MCV | 1 | | 105 | 100 | | 113 | 108 |
| | 3 | | 105 | 105 | | 103 | 100 |
| | 6 | | 106 | 108 | | 118 | 115 |
| | 12 | | 109 | 105 | | 97 | 96 |
| | 18 | | 109 | 111 | | 101 | 109 |
| | | | ↑ | ↑ | | ↑ | ↑ |
| MCH | 1 | | 100 | 100 | | | |
| | 3 | | 100 | 105 | | | |
| | 6 | | 104 | 108 | | | |
| | 12 | | 105 | 105 | | | |
| | 18 | | 109 | 109 | | | |
| | | | ↑ | ↑ | | | |

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 | | |
| | | 250 | 1250 | 5000 | 250 | 1250 | 5000 |
| MCHC | 1 | | 94 | | | 88 | 91 |
| | 3 | | 100 | | | 97 | 97 |
| | 6 | | 100 | | | 103 | 100 |
| | 12 | | 97 | | | 100 | 100 |
| | 18 | | 97 | | | 89 | 86 |
| | | | | ↓ | | | ↓ |
| 白血球数 | 1 | | 97 | | | | |
| | 3 | | 125 | | | | |
| | 6 | | 125 | | | | |
| | 12 | | 138 | | | | |
| | 18 | | 130 | | | | |
| | | | | ↑ | | | |
| 好中球% | 1 | | | | | | 88 |
| | 3 | | | | | | 112 |
| | 6 | | | | | | 118 |
| | 12 | | | | | | 126 |
| | 18 | | | | | | 115 |
| | | | | | | | |
| 単球% | 1 | | | 26 | | | |
| | 3 | | | 56 | | | |
| | 6 | | | 400 | | | |
| | 12 | | | 71 | | | |
| | 18 | | | 60 | | | |
| | | | | | ↓ | | |

二元配置分散分析 ↑↓: 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。

統計学的に有意な増減がみられたが、いずれも投与量及び投与期間との相関性はなく、検体投与に関連した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、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓（副腎を含む）、精巢（精巢上体を含む）、胸腺

対照群に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 | | 投与量 (ppm) | | | | | |
|----|------|-----------|------|--------|--------|--------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 250 | 1250 | 5000 | 250 | 1250 | 5000 |
| 脳 | 重量 | | | | | | |
| | 対体重比 | | | ↑# 108 | | | |
| 肝臓 | 重量 | | | ↑+ 128 | ↑+ 117 | ↑+ 124 | |
| | 対体重比 | | | ↑+ 135 | ↑+ 116 | ↑+ 123 | |
| 腎臓 | 重量 | | | ↓+ 90 | | | |
| | 対体重比 | | | | | | |

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の。

5000ppm 投与群の雌雄及び 1250ppm 投与群の雌において、肝臓重量が絶対及び対体重比ともに有意に増加した。

〔申請者注：

〕

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫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。

認められた所見はいずれも発現頻度に用量相関性がなく、検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的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。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、胸腺、皮膚、気管、骨髄（胸骨、大腿骨）、リンパ節（頸部、下顎部、腸間膜）、大動脈、唾液腺（耳下腺、顎下腺、舌下腺）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、胆嚢、膵臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣上体、前立腺、乳腺、卵巣、子宮、子宮頸管、膣、脊髄、坐骨神経、眼、ハーダー腺、外涙腺、大腿筋、大腿骨、頭部、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。

検体投与に関連する病変は肝臓及び精巣に認められた。肝臓では、5000ppm 群の雌雄及び 1250ppm 群の雄で肝細胞肥大の発現頻度増加が、5000ppm 群の雄で単細胞壊死の発現頻度増加が認められた。また、250ppm 群の雄における小葉中心性空胞化の発現頻度増加も、肝細胞肥大と関連することから検体投与の影

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。

響と考えられた。精巣では、精細管萎縮の発現頻度が全群で用量相関性に増加し、精母細胞壊死、精子石灰化及び間細胞過形成／肥大の発現頻度増加が 1250 及び 5000ppm 群で認められた。

その他、1250 及び 5000ppm 群の雌雄で肺の塵埃細胞集簇、5000ppm 群の雌で肝臓血管壁における単核細胞集簇の発現頻度増加、5000ppm 群の雄で心房血栓の発現頻度増加、1250 及び 5000ppm 群の雄で細胞内に赤血球集積を含む変性肝細胞がみられたが、生物学的意義は明らかではなかった。

〔申請者注〕

〔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。

5000ppm 投与群の雄では、下表に示すように肝細胞腺腫と肝細胞癌を併せた発現頻度が統計学的に有意に増加した。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
| | 0 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 投与量 (ppm) | 0 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 検査動物数 | 74 | 71 | 71 | 70 | 78 | 76 | 74 | 75 |
| 肝細胞腺腫＋肝細胞癌数 | 10 | 11 | 8 | 19* | 1 | 3 | 0 | 1 |
| 肝細胞腺腫・癌発現動物数 | 8 | 11 | 7 | 17* | 1 | 3 | 0 | 1 |

Fisher 直接確率検定 * : $p < 0.05$

その他には、検体投与に関連する影響は認められなかった。肝細胞腺腫および肝細胞癌の多くは最終屠殺動物にみられ、途中死亡・切迫屠殺動物での発現はごくわずかであった。

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

〔申請者注〕

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、5000ppm 投与群では雌雄ともに食餌効率の低下を伴う体重増加抑制、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められた。また、1250ppm 投与群でも雌において食餌効率の低下を伴う体重増加抑制及び肝臓重量増加が、雌雄で病理組織学的変化がみられたので、無毒性量は 250ppm (雄：34mg/kg/日、雌：52mg/kg/日) であると判断される。また、5000ppm 投与群の雄では肝臓腫瘍の発現頻度が軽度ながら増加した。

〔申請者注：無毒性量については報告書に記載されておらず、申請者が報告書の要約及び考察から判断した。〕

表1〔非腫瘍性病変〕

| 検査 時期 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|-----------|----------------|----|-----|------|------|----|-----|------|------|
| | 投与量 (ppm) | | 0 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中 死亡・ 切迫殺 | ハーダー 腺 | 所見\検査動物数 | 7 | 2 | 5 | 6 | 4 | 14 | 11 | 0 |
| | | 色素沈着/上皮扁平化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 | 8 | 0 |
| | | 線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 50 | 47 | 42 | 43 | 36 | 42 | 47 | 49 |
| | | アミロイド沈着 | 19 | 24 | 15 | 15 | 11 | 19 | 26 | 33 |
| | | 単核細胞浸潤 | 9 | 7 | 7 | 5 | 4 | 6 | 0 | 3 |
| | 外涙腺 | 所見\検査動物数 | 43 | 43 | 29 | 31 | 23 | 25 | 28 | 33 |
| | | アミロイド沈着 | 4 | 19 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 46 | 44 | 37 | 42 | 49 | 51 |
| | | 心筋細胞空胞化 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋アミロイド沈着 | 18 | 27 | 25 | 28 | 5 | 14 | 16 | 30 |
| | | 大動脈-房室弁アミロイド沈着 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 冠動脈動脈炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋変性/線維化 | 15 | 6 | 13 | 9 | 3 | 9 | 6 | 4 |
| | | 大動脈起始部炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 4 | 6 |
| | | 肉芽腫を伴う心筋変性 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 凝血塊を伴う心内膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 限局性石灰化 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性骨化 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 心房血栓形成 | | 3 | 5 | 4 | 13 | 0 | 1 | 0 | 3 | |
| 弁血栓 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| 大動脈-房室弁血栓 | | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | |
| 脂肪変化 | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 炎症細胞浸潤 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | | |
| 大動脈炎/炎症細胞浸潤 | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 大動脈起始部フィブリノイド壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | | |
| 左心室血栓塞栓 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 弁膜炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 48 | 45 | 37 | 29 | 32 | 41 | 44 | 46 |
| | | 髄外造血 | 8 | 10 | 5 | 6 | 8 | 7 | 8 | 12 |
| | | 骨髄性組織過形成 | 5 | 7 | 1 | 5 | 11 | 2 | 10 | 6 |
| | | リンパ過形成/肥大 | 6 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | リンパ萎縮 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 17 | 27 | 30 | 19 | 9 | 18 | 23 | 22 |
| | | 過形成 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ濾胞単細胞壊死 | 2 | 6 | 1 | 6 | 4 | 2 | 7 | 12 |
| | | アミロイド沈着 | 13 | 22 | 24 | 10 | 8 | 13 | 20 | 18 |
| | | ヘモジリン沈着 | 7 | 5 | 0 | 6 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| | | 巨核球増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 形質細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | リンパ節 | 所見\検査動物数 | 43 | 39 | 34 | 29 | 29 | 38 | 41 | 41 |
| | | 腸間膜リンパ節低形成 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 5 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 6 | 11 | 9 | 15 | 13 | 19 | 12 | 21 |
| | | 萎縮 | 4 | 10 | 9 | 14 | 12 | 13 | 11 | 18 |
| | | 嚢胞 | 0 | 5 | 3 | 4 | 0 | 3 | 1 | 3 |
| | 胃 | 所見\検査動物数 | 44 | 43 | 42 | 40 | 35 | 39 | 41 | 47 |
| | | 陰窩拡張 | 2 | 3 | 6 | 6 | 5 | 7 | 3 | 9 |
| | | アミロイド沈着 | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 2 | 6 | 11 |
| | | 腺部粘膜扁平上皮嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| | 十二指腸 | 所見\検査動物数 | 42 | 40 | 37 | 31 | 30 | 35 | 37 | 43 |
| | | 粘膜/粘膜下アミロイド沈着 | 22 | 26 | 20 | 20 | 17 | 23 | 28 | 39 |
| | 空腸/回腸 | 所見\検査動物数 | 43 | 43 | 38 | 32 | 34 | 37 | 40 | 45 |
| | | 絨毛アミロイド沈着 | 29 | 37 | 32 | 30 | 23 | 28 | 33 | 45 |
| | | 粘膜/粘膜下アミロイド沈着 | 22 | 26 | 26 | 24 | 13 | 27 | 29 | 40 |
| | | リンパ小節 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 46 | 46 | 39 | 32 | 33 | 36 | 41 | 41 |
| | | 萎縮 | 0 | 3 | 10 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | | 限局性腺房細胞空胞化 | 3 | 5 | 5 | 2 | 4 | 8 | 4 | 6 |
| | | 水腫 | 4 | 13 | 14 | 6 | 4 | 12 | 11 | 16 |
| | 胆嚢 | 所見\検査動物数 | 26 | 32 | 32 | 23 | 22 | 22 | 22 | 32 |
| 拡張 | | 13 | 10 | 18 | 9 | 11 | 10 | 13 | 13 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中 死亡・ 切迫殺 | 所見\検査動物数 | 45 | 41 | 38 | 34 | 35 | 39 | 44 | 46 |
| | 巨大核 | 45 | 44 | 39 | 41 | 25 | 34 | 32 | 25 |
| | 小葉周辺性壊死 | 3 | 10 | 6 | 6 | 3 | 2 | 2 | 6 |
| | 小葉中心性壊死 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性水腫性変化 | 6 | 13 | 21 | 13 | 4 | 13 | 12 | 7 |
| | 血管周囲アミロイド沈着 | 26 | 32 | 28 | 31 | 16 | 24 | 28 | 39 |
| | 門脈性類洞アミロイド沈着 | 2 | 5 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 5 |
| | 血管壁単核細胞集簇 | 16 | 5 | 21 | 16 | 7 | 12 | 19 | 29 |
| | 単細胞壊死 | 6 | 8 | 5 | 13 | 3 | 5 | 0 | 7 |
| | 細胞質硝子滴 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心性嚢胞性変性 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 核濃縮を伴う門脈性空胞変性 | 4 | 7 | 7 | 6 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| | 小葉中心性空胞化 | 4 | 2 | 3 | 2 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| | 多発性空胞化 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 変異細胞巣 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | セロイド沈着 | 0 | 2 | 1 | 1 | 9 | 7 | 7 | 6 |
| | 肝臓 脂肪変化 | 5 | 6 | 3 | 2 | 3 | 4 | 4 | 2 |
| | 限局性アミロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 限局性類洞拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 髄外造血 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 細胞質好酸性/硝子質封入体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| | 類洞炎症細胞浸潤 | 4 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 門脈炎症細胞浸潤 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管周囲急性炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲性線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 小型嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 塊状壊死/膿瘍/再生性結節 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性風船様変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| び慢性肝細胞肥大 | 1 | 1 | 1 | 15 | 0 | 3 | 1 | 0 | |
| 細胞内に赤血球集積を含む変 性肝細胞* | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

*申請者注：原文に Hepatocellular lysis with intracellular RBC accumulation と記載された所見

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 45 | 41 | 38 | 34 | 35 | 39 | 44 | 46 |
| | | 動脈周囲肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性壊死/血栓/線維化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維化を伴うセロイド沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 散在性細胞分裂像増加 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血管拡張/血栓/壊死 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胆管門脈炎症/壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 明細胞性細胞巣 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ細網細胞巣 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| | | 好塩基性細胞巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 壊死/梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 胆管拡張 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | | 巨核球散在 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 限局性嚢胞状変性/壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 小葉中心性変性/壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| | 気管 | 所見\検査動物数 | 48 | 46 | 41 | 39 | 28 | 41 | 42 | 41 |
| | | 水腫/上皮脱落 | 0 | 10 | 4 | 4 | 2 | 7 | 11 | 10 |
| | | 限局性石灰沈着 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 51 | 49 | 44 | 44 | 37 | 41 | 48 | 49 |
| | | 肺中隔充血/肥厚 | 47 | 42 | 41 | 36 | 25 | 39 | 39 | 43 |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | 17 | 20 | 19 | 8 | 10 | 26 | 27 | 13 |
| | | 細気管支粘液増加 | 9 | 8 | 5 | 7 | 6 | 7 | 10 | 7 |
| | | 内皮下アミロイド沈着 | 7 | 11 | 11 | 10 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| | | 肺胞壁アミロイド沈着 | 7 | 14 | 10 | 5 | 3 | 0 | 6 | 7 |
| | | 限局性アミロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 無気肺 | 12 | 23 | 13 | 5 | 0 | 2 | 3 | 11 |
| | | 塵埃細胞 | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 5 | 15 |
| | | 細気管支上皮過形成 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 4 | 3 |
| | | 血管周囲炎症細胞浸潤 | 12 | 10 | 6 | 8 | 4 | 1 | 4 | 10 |
| | | 細気管支周囲炎症細胞浸潤 | 6 | 3 | 1 | 2 | 2 | 4 | 3 | 9 |
| 胸膜/胸膜下リンパ球集簇 | | 10 | 8 | 3 | 7 | 0 | 1 | 5 | 5 | |
| 気管支拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 7 | | |
| 胸膜出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 肺 | 所見\検査動物数 | 51 | 49 | 44 | 44 | 37 | 41 | 48 | 49 |
| | | 肺胞水腫 | 8 | 7 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 6 |
| | | 血管周囲水腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性間質単核細胞浸潤 | 0 | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性硬変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性間質線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | び慢性組織球増加 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| | | 限局性組織球増加 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性血管炎/血管周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肺胞リンパ球集簇 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性細気管支-肺胞炎 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | 胸膜胸壁線維化/癒着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜/胸膜下線維化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜炎 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性線維化 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性出血 | 0 | 3 | 4 | 0 | 4 | 1 | 3 | 7 |
| | | 膨化/気管支拡張 | 0 | 10 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性腺過剰増殖 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血栓-塞栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 精巢 上体 | 所見\検査動物数 | 47 | 50 | 43 | 41 | - | - | - | - | |
| | 両側性精母細胞変性 | 2 | 2 | 4 | 6 | - | - | - | - | |
| 精巢 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 46 | 41 | - | - | - | - | |
| | 間細胞過形成/肥大 | 8 | 4 | 6 | 4 | - | - | - | - | |
| | 精細管アミロイド沈着 | 2 | 5 | 4 | 11 | - | - | - | - | |
| | 血管周囲アミロイド沈着 | 5 | 1 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| | 萎縮 | 10 | 12 | 23 | 18 | - | - | - | - | |
| | 精母細胞壊死 | 4 | 9 | 7 | 14 | - | - | - | - | |
| | 動脈炎/フィブリノイド増殖 | 0 | 3 | 9 | 5 | - | - | - | - | |
| | 精子石灰化 | 2 | 3 | 6 | 0 | - | - | - | - | |
| | 類結晶 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| | 間細胞セロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| | 間質線維化 | 0 | 1 | 1 | 0 | - | - | - | - | |
| | フィブリノイド壊死 | 3 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | |
| 血管硝子質化 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 前立腺 | 所見\検査動物数 | 37 | 38 | 39 | 37 | - | - | - | - |
| | | 間質水腫 | 5 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 精囊 | 所見\検査動物数 | 24 | 19 | 15 | 22 | - | - | - | - |
| | | 蛋白による膨張 | 4 | 5 | 4 | 6 | - | - | - | - |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 20 | 29 | 31 | 44 |
| | | 両側性萎縮 | - | - | - | - | 2 | 2 | 1 | 5 |
| | | 片側性萎縮 | - | - | - | - | 1 | 7 | 1 | 6 |
| | | 両側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 4 | 1 | 5 | 16 |
| | | 片側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 5 | 2 | 13 | 18 |
| | | 両側性嚢胞 | - | - | - | - | 2 | 0 | 2 | 3 |
| | | 片側性嚢胞 | - | - | - | - | 2 | 15 | 10 | 10 |
| | | 出血嚢胞 | - | - | - | - | 2 | 1 | 5 | 1 |
| | | 動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 間膜動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | | 片側性出血 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 41 | 47 | 39 | 33 | 28 | 27 | 36 | 38 |
| | | 蛋白性プラグ | 3 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 35 | 38 | 44 | 46 |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | - | - | - | - | 6 | 6 | 2 | 1 |
| | | 限局性動脈炎 | - | - | - | - | 9 | 13 | 16 | 9 |
| | | 扁平上皮化生 | - | - | - | - | 1 | 5 | 2 | 1 |
| | | 血管周囲/内膜アミロイド沈着 | - | - | - | - | 6 | 14 | 18 | 16 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 51 | 50 | 46 | 43 | 36 | 42 | 46 | 51 |
| | | 皮質嚢胞 | 14 | 13 | 15 | 12 | 1 | 10 | 6 | 4 |
| | | 尿細管壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | | 尿細管間質アミロイド沈着 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 15 | 17 | 19 |
| 糸球体間質肥厚/アミロイド沈着 | | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 5 | 5 | 3 | |
| 糸球体腎炎 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 糸球体硬化/アミロイド沈着 | | 37 | 38 | 34 | 38 | 18 | 26 | 34 | 39 | |
| ボウマン嚢肥厚 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 14 | 18 | 28 | |
| 尿管周囲単核細胞浸潤 | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 血管周囲単核細胞浸潤 | | 32 | 33 | 29 | 36 | 13 | 19 | 28 | 32 | |
| 尿管管拡張/上皮扁平化 | | 12 | 16 | 23 | 4 | 11 | 13 | 16 | 26 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中 死亡・ 切迫殺 | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 51 | 50 | 46 | 43 | 36 | 42 | 46 | 51 |
| | | 間質/尿細管周囲線維化 | 9 | 14 | 18 | 8 | 7 | 1 | 0 | 23 |
| | | 上皮肥大を伴う尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 硝子質/アルブミン円柱 | 11 | 20 | 20 | 14 | 10 | 14 | 19 | 23 |
| | | 動脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | | 動脈炎/フィブリノイド | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死/梗塞/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 尿細管内単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 限局性鉍質沈着 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | | 限局性出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 静脈血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 限局性梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 尿細管上皮黄褐色色素沈着 | 6 | 16 | 17 | 5 | 8 | 8 | 8 | 4 |
| | | ボウマン嚢肥厚 | 12 | 21 | 17 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ボウマン腔拡張 | 5 | 11 | 8 | 3 | 9 | 12 | 17 | 15 |
| | | 水腎症 | 1 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 10 | 4 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 7 | 8 |
| | | 尿細管上皮腫大 | 4 | 7 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| | | 尿細管腔急性炎症細胞浸潤 | 0 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 門部動脈炎 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 腎周囲結合組織急性炎症細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 漿膜出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮質膿瘍 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 髄外造血を伴う限局性骨化生 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 31 | 24 | 16 | 17 | 22 | 27 | 23 | 19 |
| | | 前葉嚢胞 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 限局性壊死 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎 | 所見\検査動物数 | 44 | 45 | 38 | 36 | 35 | 40 | 44 | 49 | |
| | 皮髄境界部セロイド沈着 | 27 | 30 | 23 | 14 | 8 | 14 | 8 | 10 | |
| | 皮髄境界部うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | |
| | 被膜下限局性単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 髄外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 副腎 | 所見\検査動物数 | 44 | 45 | 38 | 36 | 35 | 40 | 44 | 49 |
| | | 皮髄境界部炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 両側性アミロイド沈着 | 27 | 22 | 23 | 20 | 9 | 18 | 14 | 22 |
| | | 片側性アミロイド沈着 | 4 | 11 | 4 | 10 | 6 | 5 | 12 | 13 |
| | | 両側性 A 型被膜下細胞増殖 | 8 | 3 | 4 | 5 | 17 | 26 | 11 | 15 |
| | | 片側性 A 型被膜下細胞増殖 | 4 | 13 | 0 | 6 | 11 | 7 | 13 | 16 |
| | | 索状帯限局性過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脂肪症 | 3 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 2 | 1 | |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 26 | 28 | 27 | 25 | 18 | 31 | 20 | 30 |
| | | アミロイド沈着 | 7 | 6 | 5 | 4 | 8 | 14 | 15 | 22 |
| 濾胞拡張/コロイド嚢胞 | | 3 | 8 | 6 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | |
| 最終屠殺 | 脊髄 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 32 | 36 | 43 | 36 | 30 | 28 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 3 | 0 | 0 |
| | ハーダー腺 | 所見\検査動物数 | 27 | 28 | 32 | 33 | 36 | 30 | 24 | 28 |
| | | 色素沈着/上皮扁平化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 31 | 13 | 15 | 21 |
| | | 線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 3 | 4 | 1 |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 28 |
| | | アミロイド沈着 | 4 | 7 | 6 | 10 | 8 | 10 | 10 | 5 |
| | | 単核細胞浸潤 | 8 | 9 | 13 | 8 | 22 | 16 | 10 | 10 |
| | 外涙腺 | 所見\検査動物数 | 26 | 23 | 26 | 30 | 20 | 25 | 15 | 21 |
| | | アミロイド沈着 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 35 | 43 | 37 | 28 | 29 |
| | | 心筋細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋アミロイド沈着 | 5 | 9 | 9 | 15 | 9 | 7 | 7 | 5 |
| 大動脈-房室弁アミロイド沈着 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 心筋変性/線維化 | | 5 | 4 | 2 | 5 | 8 | 8 | 3 | 5 | |
| 大動脈起始部炎症 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 2 | 2 | |
| 心筋炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 心房血栓形成 | | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 大動脈-房室弁血栓 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 脂肪変化 | | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 炎症細胞浸潤 | | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 弁炎症 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 大動脈炎/炎症細胞浸潤 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 大動脈起始部限局性鈣質沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 胸骨 骨髄 | 所見\検査動物数 | 26 | 29 | 26 | 35 | 39 | 36 | 26 | 25 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 大腿骨 骨髄 | 所見\検査動物数 | 27 | 30 | 33 | 35 | 40 | 33 | 28 | 29 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 27 | 29 | 34 | 35 | 43 | 37 | 30 | 27 |
| | | 髓外造血 | 3 | 6 | 13 | 13 | 15 | 6 | 12 | 9 |
| | | 骨髄性組織過形成 | 1 | 5 | 4 | 7 | 14 | 8 | 7 | 11 |
| | | リンパ過形成/肥大 | 1 | 5 | 5 | 2 | 8 | 0 | 2 | 1 |
| | | 萎縮 | 3 | 3 | 5 | 5 | 2 | 7 | 2 | 3 |
| | | アミロイド沈着 | 1 | 4 | 1 | 3 | 3 | 4 | 3 | 1 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 形質細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | リンパ 節 | 所見\検査動物数 | 25 | 29 | 31 | 34 | 38 | 36 | 29 | 28 |
| | | 腸間膜リンパ節低形成 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 15 | 18 | 22 | 23 | 29 | 23 | 24 | 17 |
| | | 萎縮 | 13 | 17 | 19 | 21 | 29 | 15 | 15 | 12 |
| | | 嚢胞 | 3 | 5 | 8 | 5 | 2 | 7 | 1 | 3 |
| | 胃 | 所見\検査動物数 | 26 | 30 | 34 | 36 | 41 | 35 | 28 | 28 |
| | | 陰窩拡張 | 7 | 6 | 10 | 11 | 7 | 7 | 3 | 8 |
| | | アミロイド沈着 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 十二指 腸 | 所見\検査動物数 | 28 | 30 | 34 | 36 | 40 | 35 | 29 | 28 |
| | | 粘膜/粘膜下アミロイド沈着 | 4 | 8 | 8 | 7 | 15 | 11 | 19 | 9 |
| | 空腸/ 回腸 | 所見\検査動物数 | 27 | 30 | 31 | 36 | 37 | 37 | 29 | 29 |
| | | 絨毛アミロイド沈着 | 21 | 26 | 28 | 33 | 28 | 27 | 27 | 28 |
| | | 粘膜/粘膜下アミロイド沈着 | 13 | 17 | 25 | 23 | 23 | 26 | 25 | 24 |
| | | リンパ小節 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 4 |
| 膵臓 | 所見\検査動物数 | 28 | 29 | 34 | 36 | 42 | 37 | 29 | 28 | |
| | 限局性腺房細胞空胞化 | 2 | 1 | 1 | 4 | 1 | 6 | 3 | 3 | |
| | 水腫 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 胆嚢 | 所見\検査動物数 | 19 | 27 | 24 | 26 | 34 | 30 | 24 | 25 | |
| | 拡張 | 8 | 22 | 20 | 12 | 24 | 22 | 16 | 15 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 33 | 36 | 43 | 37 | 30 | 29 |
| | 巨大核 | 29 | 30 | 27 | 36 | 40 | 12 | 21 | 24 |
| | 小葉周辺性壊死 | 4 | 3 | 13 | 8 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| | 小葉中心性壊死 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性水腫性変化 | 2 | 2 | 6 | 7 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| | 血管周囲アミロイド沈着 | 6 | 8 | 4 | 12 | 10 | 10 | 12 | 7 |
| | 門脈性類洞アミロイド沈着 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 血管壁単核細胞集簇 | 12 | 4 | 7 | 15 | 24 | 16 | 16 | 23 |
| | 単細胞壊死 | 5 | 4 | 9 | 16 | 5 | 7 | 2 | 5 |
| | 細胞質硝子滴 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心性嚢胞性変性 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 核濃縮を伴う門脈性空胞変性 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | 小葉中心性空胞化 | 5 | 19 | 10 | 0 | 4 | 1 | 4 | 9 |
| | 変異細胞巣 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | セロイド沈着 | 0 | 1 | 5 | 8 | 14 | 10 | 11 | 7 |
| | 脂肪変化 | 8 | 4 | 3 | 2 | 10 | 5 | 6 | 2 |
| | 髓外造血 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 | 3 | 2 | 1 |
| | 類洞炎症細胞浸潤 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 門脈周囲性線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | 小型嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性肝細胞肥大 | 2 | 0 | 16 | 32 | 0 | 0 | 2 | 12 |
| | 細胞内に赤血球集積を含む 変性肝細胞* | 0 | 0 | 3 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 石灰化を伴う線維化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 炎症を伴う胆管拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 線維化を伴うセロイド沈着 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心性風船様変性 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 散在性細胞分裂像増加 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管拡張/血栓/壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 大型嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

*申請者注：原文に Hepatocellular lysis with intracellular RBC accumulation と記載された所見

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 33 | 36 | 43 | 37 | 30 | 29 |
| | | リンパ細網細胞巢 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 4 | 5 | 5 |
| | | 胆管拡張 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 胆管重複/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 門脈栓塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 中心静脈拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 気管 | 所見\検査動物数 | 24 | 29 | 30 | 32 | 39 | 34 | 29 | 25 |
| | | 水腫/上皮脱落 | 0 | 5 | 1 | 0 | 4 | 4 | 7 | 4 |
| | | 限局性石灰沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 27 |
| | | 肺泡中隔充血/肥厚 | 17 | 17 | 16 | 26 | 32 | 33 | 30 | 25 |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | 8 | 4 | 5 | 3 | 4 | 17 | 13 | 20 |
| | | 細気管支粘液増加 | 11 | 10 | 9 | 9 | 7 | 6 | 7 | 8 |
| | | 内皮下アミロイド沈着 | 4 | 2 | 3 | 11 | 3 | 4 | 1 | 1 |
| | | 肺泡壁アミロイド沈着 | 0 | 5 | 7 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | | 限局性アミロイド沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 無気肺 | 5 | 5 | 5 | 2 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| | | 塵埃細胞 | 0 | 1 | 5 | 18 | 0 | 5 | 5 | 16 |
| | | 細気管支上皮過形成 | 2 | 0 | 9 | 6 | 2 | 0 | 3 | 4 |
| | | 血管周囲炎症細胞浸潤 | 11 | 10 | 18 | 17 | 17 | 9 | 8 | 12 |
| | | 細気管支周囲炎症細胞浸潤 | 10 | 11 | 16 | 14 | 7 | 4 | 6 | 9 |
| | | 胸膜/胸膜下リンパ球集簇 | 9 | 8 | 18 | 16 | 3 | 0 | 3 | 5 |
| | | 気管支拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 | 4 | 3 |
| | | 肺泡水腫 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 限局性間質単核細胞浸潤 | 0 | 5 | 7 | 3 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| | | 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性急性細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性硬変 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | |
| 限局性間質線維化 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 細気管支上皮扁平化/脱落 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| び慢性組織球増加 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | | |
| 限局性組織球増加 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | | |
| 限局性気腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 肺 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 27 |
| | | 肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 大葉性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 肺泡リンパ球集簇 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | び慢性間質単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性細気管支-肺肺炎 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 肺胞壁フィブリン | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞フィブリノイド/肺胞 壁線維化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜/胸膜下線維化 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜炎 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 限局性線維化 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性出血 | 0 | 1 | 3 | 0 | 4 | 1 | 3 | 4 |
| | | 膨化/気管支拡張 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質限局性骨化 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血栓-塞栓 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | |
| | 精巣上体 | 所見\検査動物数 | 28 | 30 | 34 | 35 | - | - | - | - |
| | | 両側性精母細胞変性 | 0 | 2 | 1 | 4 | - | - | - | - |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 33 | 35 | - | - | - | - |
| | | 間細胞過形成/肥大 | 6 | 13 | 19 | 26 | - | - | - | - |
| | | 精細管アミロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 3 | - | - | - | - |
| 血管周囲アミロイド沈着 | | 0 | 3 | 0 | 2 | - | - | - | - | |
| 萎縮 | | 1 | 9 | 6 | 16 | - | - | - | - | |
| 精母細胞壊死 | | 0 | 3 | 8 | 10 | - | - | - | - | |
| 動脈炎/フィブリノイド/ 増殖 | | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | |
| 精子石灰化 | | 0 | 3 | 3 | 5 | - | - | - | - | |
| 間細胞セロイド沈着 | | 0 | 0 | 0 | 4 | - | - | - | - | |
| 間質急性炎症細胞浸潤 | | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| 上皮菲薄化/精細管拡張 | | 2 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| 精囊 | 所見\検査動物数 | 15 | 18 | 17 | 20 | - | - | - | - | |
| | 蛋白による膨張 | 4 | 11 | 8 | 7 | - | - | - | - | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 25 | 25 | 20 | 18 |
| | | 両側性萎縮 | - | - | - | - | 5 | 2 | 2 | 3 |
| | | 片側性萎縮 | - | - | - | - | 7 | 2 | 6 | 3 |
| | | 両側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 片側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 6 | 1 | 8 | 1 |
| | | 両側性嚢胞 | - | - | - | - | 4 | 5 | 3 | 3 |
| | | 片側性嚢胞 | - | - | - | - | 7 | 10 | 6 | 8 |
| | | 出血嚢胞 | - | - | - | - | 2 | 1 | 4 | 2 |
| | | 血管拡張 | - | - | - | - | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 乳頭状卵胞性嚢胞 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 23 | 26 | 25 | 29 | 31 | 23 | 18 | 23 |
| | | 蛋白性プラグ | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 43 | 37 | 30 | 28 |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | - | - | - | - | 11 | 6 | 4 | 2 |
| | | 限局性動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮化生 | - | - | - | - | 14 | 5 | 8 | 3 |
| | | 血管周囲/内膜アミロイド沈着 | - | - | - | - | 7 | 8 | 6 | 8 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 29 |
| | | 皮質嚢胞 | 8 | 11 | 8 | 10 | 5 | 0 | 4 | 4 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 尿細管間質アミロイド沈着 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | | 糸球体間質肥厚/アミロイド沈着 | 22 | 8 | 18 | 17 | 17 | 11 | 8 | 13 |
| | | 糸球体腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 糸球体硬化/アミロイド沈着 | 7 | 10 | 15 | 15 | 18 | 12 | 16 | 9 |
| | | ボウマン嚢肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 0 |
| | | 限局性急性炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿管周囲単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| | | 血管周囲単核細胞浸潤 | 18 | 11 | 16 | 23 | 28 | 13 | 17 | 20 |
| | | 尿細管拡張/上皮扁平化 | 3 | 3 | 1 | 0 | 7 | 1 | 2 | 0 |
| | | 間質/尿細管周囲線維化 | 5 | 3 | 3 | 2 | 6 | 2 | 0 | 3 |
| | | 硝子質/アルブミン円柱 | 5 | 4 | 2 | 2 | 6 | 4 | 2 | 0 |
| | | 間質単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 動脈炎/フィブリノイド | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 29 |
| | | 尿細管内単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 限局性鉍質沈着 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 静脈血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 尿細管上皮黄褐色色素沈着 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | ボウマン嚢肥厚 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ボウマン腔拡張 | 3 | 5 | 2 | 2 | 8 | 4 | 5 | 3 |
| | | 水腎症 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 尿細管上皮腫大 | 6 | 3 | 8 | 0 | 12 | 5 | 4 | 6 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管腔急性炎症細胞浸潤 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 門部動脈炎 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維化/尿細管再生 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜線維化/癒着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 限局性粘液様変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 25 | 21 | 30 | 30 | 39 | 31 | 28 | 25 |
| | | 前葉嚢胞 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 前葉限局性過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間部限局性過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 副腎 | 所見\検査動物数 | 18 | 28 | 30 | 29 | 36 | 34 | 25 | 28 | |
| | 皮髄境界部セロイド沈着 | 14 | 24 | 22 | 21 | 15 | 11 | 12 | 8 | |
| | 両側性アミロイド沈着 | 0 | 6 | 4 | 7 | 2 | 9 | 7 | 4 | |
| | 片側性アミロイド沈着 | 3 | 2 | 4 | 6 | 4 | 3 | 5 | 5 | |
| | 両側性A型被膜下細胞増殖 | 0 | 8 | 5 | 4 | 18 | 15 | 12 | 18 | |
| | 片側性A型被膜下細胞増殖 | 11 | 9 | 16 | 14 | 16 | 13 | 10 | 10 | |
| | 索状帯限局性過形成 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪症 | 6 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 索状帯萎縮 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 索状帯肥大 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 26 | 15 | 22 | 28 | 27 | 25 | 17 | 17 |
| | | アミロイド沈着 | 0 | 5 | 6 | 4 | 8 | 4 | 4 | 6 |
| | | 濾胞拡張/コロイド嚢胞 | 3 | 4 | 3 | 5 | 9 | 10 | 6 | 3 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 限局性上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 急性炎症性細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 全動物 | 脊髄 | 所見\検査動物数 | 50 | 54 | 54 | 51 | 59 | 52 | 46 | 51 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 3 | 0 | 0* |
| | ハーダー 腺 | 所見\検査動物数 | 34 | 30 | 37 | 39 | 40 | 44 | 35 | 28 |
| | | 色素沈着/上皮扁平化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 35 | 18*** | 23* | 21 |
| | | 線維化 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 5 | 5 | 1* |
| | 唾液腺 | 所見\検査動物数 | 79 | 77 | 76 | 79 | 79 | 79 | 77 | 77 |
| | | アミロイド沈着 | 23 | 31 | 21 | 25 | 19 | 29 | 36** | 38*** |
| | | 単核細胞浸潤 | 17 | 16 | 20 | 13 | 26 | 22 | 10** | 13* |
| | 外涙腺 | 所見\検査動物数 | 69 | 66 | 55 | 61 | 43 | 50 | 43 | 54 |
| | | アミロイド沈着 | 4 | 20*** | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 心臓 | 所見\検査動物数 | 79 | 80 | 80 | 79 | 80 | 79 | 77 | 80 |
| | | 心筋細胞空胞化 | 3 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋アミロイド沈着 | 23 | 36* | 34 | 43** | 14 | 21 | 23 | 35*** |
| | | 大動脈-房室弁アミロイ ド沈着 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 冠動脈動脈炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋変性/線維化 | 20 | 10* | 15 | 14 | 11 | 17 | 9 | 9 |
| | | 大動脈起始部炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 | 6 | 8 |
| | | 肉芽腫を伴う心筋変性 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 心筋炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 凝血塊を伴う心内膜炎 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 限局性石灰化 | | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 限局性骨化 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 心房血栓形成 | | 3 | 5 | 4 | 15** | 0 | 1 | 0 | 4 | |
| 弁血栓 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | |
| 大動脈-房室弁血栓 | 0 | 1 | 4 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | | |
| 脂肪変化 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 炎症細胞浸潤 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | | |
| 弁炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 | |
| 全 動 物 | 心臓 | 所見\検査動物数 | 79 | 80 | 80 | 79 | 80 | 79 | 77 | 80 |
| | | 大動脈炎/炎症細胞浸潤 | 1 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 大動脈起始部限局性鈣質 沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 大動脈起始部フィブリノ イド壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 左心室血栓塞栓 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 弁膜炎 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸骨骨髄 | 所見\検査動物数 | 70 | 69 | 62 | 60 | 69 | 70 | 68 | 70 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 0 | 7** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 大腿骨 骨髄 | 所見\検査動物数 | 76 | 75 | 73 | 67 | 71 | 70 | 69 | 77 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 0 | 0 | 0 | 6** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 75 | 74 | 71 | 64 | 75 | 78 | 74 | 73 |
| | | 髓外造血 | 11 | 16 | 18 | 19 | 23 | 13* | 20 | 21 |
| | | 骨髄性組織過形成 | 6 | 12 | 5 | 12 | 25 | 10** | 17 | 17 |
| | | リンパ過形成/肥大 | 7 | 6 | 5 | 3 | 9 | 1** | 2* | 2* |
| | | リンパ萎縮 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 萎縮 | 20 | 30 | 35** | 24 | 11 | 25* | 25** | 25** |
| | | 過形成 NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | リンパ濾胞単細胞壊死 | 2 | 6 | 1 | 6 | 4 | 2 | 7 | 12* |
| | | アミロイド沈着 | 14 | 26* | 25* | 13 | 11 | 17 | 23* | 19 |
| | | ヘモジデリン沈着 | 7 | 5 | 3 | 10 | 0 | 0 | 2 | 11*** |
| | | 巨核球増加 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 形質細胞過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6* | |
| | リンパ節 | 所見\検査動物数 | 68 | 68 | 65 | 63 | 67 | 74 | 70 | 69 |
| | | 腸間膜リンパ節低形成 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 6* |
| | 胸腺 | 所見\検査動物数 | 21 | 29 | 31 | 38 | 42 | 42 | 36 | 38 |
| | | 萎縮 | 17 | 27 | 28 | 35 | 41 | 28** | 26** | 30** |
| | | 嚢胞 | 3 | 10 | 11 | 9 | 2 | 10* | 2 | 6 |
| 胃 | 所見\検査動物数 | 70 | 73 | 76 | 76 | 76 | 74 | 69 | 75 | |
| | 陰窩拡張 | 9 | 9 | 16 | 17 | 12 | 14 | 6 | 17 | |
| | アミロイド沈着 | 1 | 3 | 4 | 4 | 1 | 2 | 6* | 12*** | |
| | 腺部粘膜扁平上皮嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5* | |
| 十二指腸 | 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 71 | 67 | 70 | 70 | 66 | 71 | |
| | 粘膜/粘膜下アミロイド 沈着 | 26 | 34 | 28 | 27 | 32 | 34 | 47** | 48** | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | |
| 全 動 物 | 空腸/ 回腸 | 所見\検査動物数 | 70 | 73 | 69 | 68 | 71 | 74 | 69 | 74 |
| | | 絨毛アミロイド沈着 | 50 | 63* | 60* | 63** | 51 | 55 | 60* | 73*** |
| | | 粘膜/粘膜下アミロイド沈着 | 35 | 43 | 51** | 47* | 36 | 53** | 54*** | 64*** |
| | | リンパ小節 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 4 | 7* |
| | 膵臓 | 所見\検査動物数 | 74 | 75 | 73 | 68 | 75 | 73 | 70 | 69 |
| | | 萎縮 | 0 | 3 | 10*** | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | | 限局性腺房細胞空胞化 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 14* | 7 | 9 |
| | | 水腫 | 4 | 15** | 14** | 8 | 4 | 12* | 12* | 16** |
| | 胆嚢 | 所見\検査動物数 | 45 | 59 | 56 | 49 | 56 | 52 | 46 | 57 |
| | | 拡張 | 21 | 32 | 38* | 21 | 35 | 32 | 29 | 28 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 74 | 71 | 71 | 70 | 78 | 76 | 74 | 75 |
| | | 巨大核 | 74 | 74 | 66 | 77 | 65 | 46*** | 53* | 49** |
| | | 小葉周辺性壊死 | 7 | 13 | 19** | 14 | 13 | 11 | 11 | 15 |
| | | 小葉中心性壊死 | 1 | 2 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | び慢性水腫性変化 | 8 | 15 | 27*** | 20** | 5 | 13* | 14* | 9 |
| | | 血管周囲アミロイド沈着 | 32 | 40 | 32 | 43* | 26 | 34 | 40** | 46*** |
| | | 門脈性類洞アミロイド沈着 | 2 | 7 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 6 |
| | | 血管壁単核細胞集簇 | 28 | 9*** | 28 | 31 | 31 | 28 | 35 | 52*** |
| | | 単細胞壊死 | 11 | 12 | 14 | 29*** | 8 | 12 | 2 | 12 |
| | | 細胞質硝子滴 | 0 | 2 | 0 | 7* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 小葉中心性囊胞性変性 | 3 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 核濃縮を伴う門脈性空胞変性 | 4 | 7 | 10* | 8 | 3 | 2 | 5 | 6 |
| | | 小葉中心性空胞化 | 9 | 21** | 13 | 2 | 6 | 1 | 7 | 12 |
| | | 多発性空胞化 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 変異細胞巣 | 2 | 2 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | セロイド沈着 | 0 | 3 | 6* | 9** | 23 | 17 | 18 | 13* |
| | | 脂肪変化 | 13 | 10 | 6 | 4* | 13 | 9 | 10 | 4* |
| | | 限局性アミロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 限局性類洞拡張 | | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 髄外造血 | | 3 | 1 | 0 | 0 | 7 | 5 | 2 | 1* | |
| 細胞質好酸性/硝子質封入体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | | |
| 類洞炎症細胞浸潤 | 5 | 0* | 1 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 | | |
| 門脈炎症細胞浸潤 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 所見\検査動物数 | 74 | 71 | 71 | 70 | 78 | 76 | 74 | 75 |
| | 血管周囲急性炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲性線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 門脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 2 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| | 小型嚢胞 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 塊状壊死/膿瘍/再生性結節 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性風船様変性 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | び慢性肝細胞肥大 | 3 | 1 | 17*** | 47*** | 0 | 3 | 3 | 12*** |
| | 細胞内に赤血球集積を含む変性肝細胞 | 0 | 0 | 3 | 23*** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動脈周囲肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 石灰化を伴う線維化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 限局性壊死/血栓/線維化 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 炎症を伴う胆管拡張 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 線維化を伴うセロイド沈着 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心性風船様変性 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 散在性細胞分裂像増加 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血管拡張/血栓/壊死 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胆管門脈炎症/壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 大型嚢胞 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 明細胞性細胞巣 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ細網細胞巣 | 2 | 0 | 0 | 0 | 10 | 6 | 6 | 6 |
| | 好塩基性細胞巣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 壊死/梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胆管拡張 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 4 |
| | 胆管重複/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 巨核球散在 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 限局性嚢胞状変性/壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 小葉中心性変性/壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 門脈栓塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 中心静脈拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

*申請者注：原文に Hepatocellular lysis with intracellular RBC accumulation と記載された所見

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 気管 | 所見\検査動物数 | 72 | 75 | 71 | 71 | 67 | 75 | 71 | 66 |
| | | 水腫/上皮脱落 | 0 | 15*** | 5 | 4 | 6 | 11 | 18** | 14* |
| | | 限局性石灰沈着 | 0 | 3 | 5* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 80 | 79 | 78 | 80 | 80 | 78 | 78 | 76 |
| | | 肺胞中隔充血/肥厚 | 64 | 59 | 57 | 62 | 57 | 72*** | 69** | 68** |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | 25 | 24 | 24 | 11** | 14 | 43*** | 40*** | 33*** |
| | | 細気管支粘液増加 | 20 | 18 | 14 | 16 | 13 | 13 | 17 | 15 |
| | | 内皮下アミロイド沈着 | 11 | 13 | 14 | 21* | 5 | 5 | 2 | 5 |
| | | 肺胞壁アミロイド沈着 | 7 | 19** | 17* | 8 | 5 | 0 | 7 | 8 |
| | | 限局性アミロイド沈着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 無気肺 | 17 | 28* | 18 | 7 | 0 | 4 | 5* | 16*** |
| | | 塵埃細胞 | 1 | 1 | 7* | 22*** | 0 | 5* | 10*** | 31*** |
| | | 細気管支上皮過形成 | 5 | 1 | 10 | 7 | 4 | 0 | 7 | 7 |
| | | 血管周囲炎症細胞浸潤 | 23 | 20 | 24 | 25 | 21 | 10* | 12 | 22 |
| | | 細気管支周囲炎症細胞浸潤 | 16 | 14 | 17 | 16 | 9 | 8 | 9 | 18* |
| | | 胸膜/胸膜下リンパ球集簇 | 19 | 16 | 21 | 23 | 3 | 1 | 8 | 10* |
| | | 気管支拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 12 | 5 | 10 |
| | | 胸膜出血 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞水腫 | 9 | 9 | 3 | 2* | 4 | 2 | 1 | 6 |
| | | 血管周囲水腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性間質単核細胞浸潤 | 0 | 8** | 11*** | 4 | 12 | 0*** | 0*** | 0*** |
| | | 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性急性細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性硬変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| | | 限局性間質線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 細気管支上皮扁平化/脱落 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | び慢性組織球増加 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | 2 | 7* |
| | | 限局性組織球増加 | 0 | 2 | 6* | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | | 限局性気腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 限局性血管炎/血管周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 肉芽腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | | |
| 大葉性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |
| 肺胞リンパ球集簇 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動物 | 肺 | 所見\検査動物数 | 80 | 79 | 78 | 80 | 80 | 78 | 78 | 76 |
| | | び慢性間質単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性細気管支-肺炎 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| | | 肺胞壁フィブリン | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞フィブリノイド/肺胞 壁線維化 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜胸壁線維化/癒着 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜/胸膜下線維化 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 胸膜炎 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | | 限局性線維化 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性出血 | 0 | 4 | 7** | 0 | 8 | 2 | 6 | 11 |
| | | 膨化/気管支拡張 | 0 | 14*** | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質限局性骨化 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 限局性腺過剰増殖 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血栓-塞栓 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 |
| 精巢 上体 | 所見\検査動物数 | 75 | 80 | 77 | 76 | - | - | - | - | |
| | 両側性精母細胞変性 | 2 | 4 | 5 | 10* | - | - | - | - | |
| 精巢 | 所見\検査動物数 | 79 | 80 | 79 | 76 | - | - | - | - | |
| | 間細胞過形成/肥大 | 14 | 17 | 25* | 30** | - | - | - | - | |
| | 精細管アミロイド沈着 | 2 | 5 | 4 | 14*** | - | - | - | - | |
| | 血管周囲アミロイド沈着 | 5 | 4 | 0* | 2 | - | - | - | - | |
| | 萎縮 | 11 | 21 | 29 | 34 | - | - | - | - | |
| | 精母細胞壊死 | 4 | 12 | 15* | 24*** | - | - | - | - | |
| | 動脈炎/フィブリノイド/ 増殖 | 0 | 3 | 10*** | 5* | - | - | - | - | |
| | 精子石灰化 | 2 | 6 | 9 | 5 | - | - | - | - | |
| | 類結晶 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| | 間細胞セロイド沈着 | 0 | 0 | 0 | 5* | - | - | - | - | |
| | 間質線維化 | 0 | 1 | 1 | 0 | - | - | - | - | |
| | 間質急性炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - | - | - | |
| | フィブリノイド壊死 | 3 | 0 | 1 | 0 | - | - | - | - | |
| | 血管硝子質化 | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| 上皮菲薄化/精細管拡張 | 2 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | | |
| 前立腺 | 所見\検査動物数 | 60 | 61 | 63 | 64 | - | - | - | - | |
| | 間質水腫 | 5 | 0* | 0* | 0* | - | - | - | - | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した（但し、精巣萎縮及び副腎皮髄境界部のセロイド沈着は所見の記録が片側と両側で統一されておらず、両者合算した数値を載せたため検定を実施しなかった）。*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 精囊 | 所見\検査動物数 | 39 | 37 | 32 | 42 | - | - | - | - |
| | | 蛋白による膨張 | 8 | 16* | 12 | 13 | - | - | - | - |
| | 卵巢 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 45 | 54 | 51 | 62 |
| | | 両側性萎縮 | - | - | - | - | 7 | 4 | 3 | 8 |
| | | 片側性萎縮 | - | - | - | - | 8 | 9 | 7 | 9 |
| | | 両側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 5 | 1 | 6 | 16 |
| | | 片側性アミロイド沈着 | - | - | - | - | 11 | 3 | 21 | 19 |
| | | 両側性嚢胞 | - | - | - | - | 6 | 5 | 5 | 6 |
| | | 片側性嚢胞 | - | - | - | - | 9 | 25** | 16 | 18 |
| | | 出血嚢胞 | - | - | - | - | 4 | 2 | 9 | 3 |
| | | 血管拡張 | - | - | - | - | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | 動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 間膜動脈炎 | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | | 片側性出血 | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 乳頭状卵胞性嚢胞 | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 膀胱 | 所見\検査動物数 | 64 | 73 | 64 | 62 | 59 | 50 | 54 | 61 |
| | | 蛋白性プラグ | 5 | 0 | 0 | 0* | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 78 | 75 | 74 | 74 |
| | | 急性炎症細胞浸潤 | - | - | - | - | 17 | 12 | 6* | 3*** |
| | | 限局性動脈炎 | - | - | - | - | 9 | 13 | 17* | 9 |
| | | 扁平上皮化生 | - | - | - | - | 15 | 10 | 10 | 4** |
| | | 血管周囲/内膜アミロイド沈着 | - | - | - | - | 13 | 22* | 24* | 24 |
| | 腎臓 | 所見\検査動物数 | 80 | 80 | 80 | 79 | 79 | 79 | 76 | 80 |
| | | 皮質嚢胞 | 22 | 24 | 23 | 22 | 6 | 10 | 10 | 8 |
| | | 尿細管壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | | 限局性壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 尿細管間質アミロイド沈着 | 0 | 4 | 0 | 0 | 5 | 17** | 20*** | 19** |
| 糸球体間質肥厚/アミロイド沈着 | | 28 | 12** | 22 | 20 | 20 | 16 | 13 | 16 | |
| 糸球体腎炎 | | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 糸球体硬化/アミロイド沈着 | | 44 | 48 | 49 | 53 | 36 | 38 | 50** | 48* | |
| ボウマン嚢肥厚 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 16* | 22** | 28*** | |
| 限局性急性炎症細胞浸潤 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 尿管周囲単核細胞浸潤 | | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 腎 臓 | 所見\検査動物数 | 80 | 80 | 80 | 79 | 79 | 79 | 76 | 80 |
| | | 血管周囲単核細胞浸潤 | 50 | 44 | 45 | 59 | 41 | 32 | 45 | 52 |
| | | 尿細管拡張/上皮扁平化 | 15 | 19 | 24 | 4** | 18 | 14 | 18 | 26 |
| | | 間質/尿細管周囲線維化 | 14 | 17 | 21 | 10 | 13 | 3** | 0*** | 26* |
| | | 上皮肥大を伴う尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 硝子質/アルブミン円柱 | 16 | 24 | 22 | 16 | 16 | 18 | 21 | 23 |
| | | 間質単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 動脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| | | 動脈炎/フィブリノイド | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 壊死/梗塞/線維化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 尿細管内単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 限局性鉍質沈着 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | | 限局性出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 静脈血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 限局性梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 尿細管上皮黄褐色色素沈着 | 7 | 18* | 19* | 6 | 9 | 9 | 9 | 4 |
| | | ボウマン嚢肥厚 | 15 | 22 | 17 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ボウマン腔拡張 | 8 | 16 | 10 | 5 | 17 | 16 | 22 | 18 |
| | | 水腎症 | 2 | 5 | 5 | 4 | 3 | 6 | 10* | 4 |
| | | 乳頭壊死 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 7** | 10*** |
| | | 尿細管上皮腫大 | 10 | 10 | 13 | 0*** | 12 | 5 | 6 | 11 |
| | | 腎盂炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管腔急性炎症細胞浸潤 | 0 | 6* | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 門部動脈炎 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維化/尿細管再生 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 被膜線維化/癒着 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腎周囲結合組織急性炎症細胞浸潤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 漿膜出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 皮質膿瘍 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 髓外造血を伴う限局性骨化生 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 限局性粘液様変性 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 56 | 45 | 46 | 47 | 61 | 58 | 51 | 44 |
| | | 前葉嚢胞 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | | 限局性壊死 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 前葉限局性過形成 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中間部限局性過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 副腎 | 所見\検査動物数 | 62 | 73 | 68 | 65 | 71 | 74 | 69 | 77 |
| | | 皮髄境界部セロイド沈着 | 41 | 54 | 45 | 35 | 23 | 25 | 20 | 18 |
| | | 皮髄境界部うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | 被膜下限局性単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 髄外造血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 皮髄境界部炎症細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 両側性アミロイド沈着 | 27 | 28 | 27 | 27 | 11 | 27** | 21* | 26** |
| | | 片側性アミロイド沈着 | 7 | 13 | 8 | 16* | 10 | 8 | 17 | 18 |
| | | 両側性A型被膜下細胞増殖 | 8 | 11 | 9 | 9 | 35 | 41 | 23* | 33 |
| | | 片側性A型被膜下細胞増殖 | 15 | 22 | 16 | 20 | 27 | 20 | 23 | 26 |
| | | 索状帯限局性過形成 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪症 | 9 | 0*** | 5 | 8 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | | 嚢胞 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 索状帯萎縮 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 索状帯肥大 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 52 | 43 | 49 | 53 | 45 | 56 | 37 | 47 |
| | | アミロイド沈着 | 7 | 11 | 11 | 8 | 16 | 18 | 19 | 28* |
| | | 濾胞拡張/コロイド嚢胞 | 6 | 12 | 9 | 8 | 10 | 13 | 8 | 7 |
| | | 単核細胞浸潤 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 限局性上皮過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 急性炎症性細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : 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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 途中死亡・ 切迫殺 | 全身 | 組織球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | | リンパ球性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球性リンパ腫 (M) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 3 |
| | | 混合型リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | リンパ腫 NOS (M) | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 | 6 | 2 |
| | | 未分化型リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 骨髄性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳 | 所見\検査動物数 | 46 | 43 | 39 | 30 | 33 | 42 | 46 | 48 |
| | | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハーパー腺 | 所見\検査動物数 | 7 | 2 | 5 | 6 | 4 | 14 | 11 | 0 |
| | | 腺腫 (B) | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 48 | 45 | 37 | 29 | 32 | 41 | 44 | 46 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ節 | 所見\検査動物数 | 43 | 39 | 34 | 29 | 29 | 38 | 41 | 41 |
| | | 肉腫 NOS (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 45 | 41 | 38 | 34 | 35 | 39 | 44 | 46 |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 51 | 49 | 44 | 44 | 37 | 41 | 48 | 49 |
| | | 肺胞上皮癌 (M) | 3 | 6 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 50 | 50 | 46 | 41 | - | - | - | - |
| | | ライディッヒ細胞腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 20 | 29 | 31 | 44 |
| | | 黄体腫 (M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞腺腫 (B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 35 | 38 | 44 | 46 |
| ポリープ (B) | | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 子宮内膜肉腫 (M) | | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 1 | |
| 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 26 | 28 | 27 | 25 | 18 | 31 | 20 | 30 | |
| | 濾胞細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 最終 屠殺 | 全身 | 組織球性リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | | 混合型リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 1 |
| | | 骨髄性白血病 (M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 皮膚 | 所見\検査動物数 | 28 | 30 | 34 | 36 | 42 | 35 | 30 | 29 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハーダ ー腺 | 所見\検査動物数 | 27 | 28 | 32 | 33 | 36 | 30 | 24 | 28 |
| | | 腺腫 (B) | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 27 | 29 | 34 | 35 | 43 | 37 | 30 | 27 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ 節 | 所見\検査動物数 | 25 | 29 | 31 | 34 | 38 | 36 | 29 | 28 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 胆嚢 | 所見\検査動物数 | 19 | 27 | 24 | 26 | 34 | 30 | 24 | 25 |
| | | 乳頭腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 33 | 36 | 43 | 37 | 30 | 29 |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 2 | 6 | 2 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 3 | 3 | 4 | 9 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 肝芽細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 34 | 36 | 43 | 37 | 30 | 27 |
| | | 肺胞上皮癌 (M) | 6 | 2 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| | 精巣 | 所見\検査動物数 | 29 | 30 | 33 | 35 | - | - | - | - |
| | | ライディッヒ細胞腫 (B) | 0 | 2 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| | 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 25 | 25 | 20 | 18 |
| 黄体腫 (M) | | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| 顆粒膜細胞腫 (B) | | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 43 | 37 | 30 | 28 | |
| | ポリープ (B) | - | - | - | - | 0 | 5 | 0 | 0 | |
| | 子宮内膜肉腫 (M) | - | - | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 下垂体 | 所見\検査動物数 | 25 | 21 | 30 | 30 | 39 | 31 | 28 | 25 | |
| | 前葉腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 全身 | 組織球性リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| | | リンパ球性白血病 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | リンパ球性リンパ腫 (M) | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 5 | 2 | 4 |
| | | 混合型リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 | 2 |
| | | リンパ腫 NOS (M) | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 | 6 | 2 |
| | | 未分化型リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 骨髄性白血病 (M) | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 脳 | 所見\検査動物数 | 75 | 73 | 73 | 66 | 76 | 79 | 75 | 77 |
| | | 髄膜腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚 | 所見\検査動物数 | 77 | 74 | 78 | 76 | 75 | 71 | 76 | 78 |
| | | 線維肉腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハーダ ー腺 | 所見\検査動物数 | 34 | 30 | 37 | 39 | 40 | 44 | 35 | 28 |
| | | 腺腫 (B) | 6 | 2 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾臓 | 所見\検査動物数 | 75 | 74 | 71 | 64 | 75 | 78 | 74 | 73 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫 (M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ 節 | 所見\検査動物数 | 68 | 68 | 65 | 63 | 67 | 74 | 70 | 69 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉腫 NOS (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 胆嚢 | 所見\検査動物数 | 45 | 59 | 56 | 49 | 56 | 52 | 46 | 57 |
| | | 乳頭腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | 所見\検査動物数 | 74 | 71 | 71 | 70 | 78 | 76 | 74 | 75 |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | 5 | 7 | 4 | 9 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌 (M) | 5 | 4 | 4 | 10 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| | | 肝細胞腫瘍合計 (腺腫+癌) | 10 | 11 | 8 | 19* | 1 | 3 | 0 | 1 |
| | | 肝芽細胞腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 肺 | 所見\検査動物数 | 80 | 79 | 78 | 80 | 80 | 78 | 78 | 76 | |
| | 肺胞上皮癌 (M) | 9 | 8 | 5 | 5 | 5 | 6 | 4 | 5 | |
| 精巣 | 所見\検査動物数 | 79 | 80 | 79 | 76 | - | - | - | - | |
| | ライディツヒ細胞腫 (B) | 1 | 2 | 0 | 0 | - | - | - | - | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。*：p<0.05

(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 | 250 | 1250 | 5000 | 0 | 250 | 1250 | 5000 |
| 全 動 物 | 卵巣 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 45 | 54 | 51 | 62 |
| | | 黄体腫 (M) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | - | - | - | - | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 嚢胞腺腫 (B) | - | - | - | - | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 | 所見\検査動物数 | - | - | - | - | 78 | 75 | 74 | 74 |
| | | ポリープ (B) | - | - | - | - | 0 | 5 | 0 | 2 |
| | | 子宮内膜肉腫 (M) | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | 下垂体 | 所見\検査動物数 | 56 | 45 | 46 | 47 | 61 | 58 | 51 | 44 |
| | | 前葉腺腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 所見\検査動物数 | 52 | 43 | 49 | 53 | 45 | 56 | 37 | 47 |
| 濾胞細胞腺腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合 計 | 検査動物数 | | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| | 腫瘍数 | 良性 | 12 | 12 | 9 | 12 | 4 | 9 | 0 | 2 |
| | | 悪性 | 20 | 18 | 14 | 25 | 21 | 18 | 15 | 22 |
| | 総腫瘍数 | | 32 | 30 | 23 | 37 | 25 | 27 | 15 | 24 |
| | 担腫瘍動物数 | 良性 | 11 | 12 | 9 | 11 | 4 | 9 | 0 | 2 |
| | | 悪性 | 17 | 16 | 12 | 23 | 19 | 17 | 14 | 16 |
| 担腫瘍動物数 | | 23 | 25 | 19 | 27 | 23 | 21 | 14 | 17 | |

申請者注：全動物での発現頻度についてのみ申請者が Fisher 直接確率検定を実施した。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍