

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) ジクワットジプロミドのイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-26)

試験機関:

報告書作成年: 1990年

報告書番号:

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時21~24週齢

投与期間: 52週間 (1988年3月8日~1989年3月17日)

投与方法: 検体をジクワットイオンとして0、0.5、2.5および12.5 mg/kg/日の用量となるよう飼料に混入してペレット化し、52週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は約4週間に1回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 全動物について一般状態および行動の変化を1日2回観察し、詳細な臨床観察を週1回実施した。また、糞便の外観および硬さについて1日1回観察した。心および肺の聴診を試験開始前、投与13、26、39および52週目に全動物を対象に実施した。

死亡は認められなかった。

一般状態の観察および詳細な臨床観察では、投与に関連した変化は観察されなかった。12.5 mg/kg/日群の雌では投与開始から20週間、下痢の発現率が対照群よりもわずかに高くなった。しかし、これは1匹に起因するところが大きく、試験期間中の下痢の全発現率は低かった (5%未満)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

項目	観察 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
観察動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
下痢発症 動物数 (発現回数)	1~4	2 (11)	2 (5)	1 (3)	2 (9)	3 (8)	2 (9)	3 (4)	4 (24)
	5~8	1 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	1 (1)	3 (4)	3 (13)
	9~12	2 (10)	1 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	3 (7)
	13~16	1 (4)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	17~20	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
	21~52	1 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
	1~52	2 (44)	3 (9)	2 (44)	2 (24)	3 (22)	3 (13)	4 (13)	4 (70)
下痢発現率		3.0%	0.6%	3.0%	1.6%	1.5%	0.9%	0.9%	4.8%

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

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 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.5	2.5	12.5	0.5	2.5	12.5
体重増加量	1	119	111	63	60	28	↓0
	2	126	107	↓46	81	64	↓32
	4	↑131	104	75	103	103	79
	5	↑129	112	96	98	98	72
	6	↑132	115	95	107	105	84
	7	↑145	114	102	98	96	79
	8	↑129	109	95	98	100	76
	15	↑121	102	96	95	110	85

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student's t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

12.5 mg/kg/日群の雌雄では投与開始から2週間、対照群に比して体重増加抑制が認められた。しかし、それ以降の体重増加量に差は認められなかった。

2.5および0.5 mg/kg/日群では、投与に関連した体重変化は認められなかった。0.5 mg/kg/日群の雄では対照群に比べて統計学的に有意な体重増加量の高値がみられたが、毒性的に意義のある変化ではなかった。

摂餌量；雄には400g、雌には350gを1日1回給餌し、残餌があればその量を毎日測定した。

ほぼ全例が与えられた飼料を全量摂取した。投与群に摂餌に対する有害作用はみられず、忌避性も認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の体重、摂餌量および検体の飼料中設定濃度から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

設定投与量 (mg/kg/日)		0.5	2.5	12.5
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.46	2.42	11.48
	雌	0.53	2.53	13.21

血液学的検査；投与開始前、投与 4、13、26 および 52 週時に全生存動物を対象にして頸静脈より血液を採取して、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、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)、白血球数、白血球分類、血小板数、赤血球形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

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 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.5	2.5	12.5	0.5	2.5	12.5
MCH	13	99	102	↑ 104	100	102	102
	26	100	↑ 103	↑ 103	↓ 97	100	100
白血球数	4 ^{a)}	↓ 79 (92)	↓ 74 (87)	↓ 69 (82)	116	92	114
好中球数	4	74	↓ 74	↓ 61	133	106	↑ 138
好酸球数	4	84	↓ 24	71	↑ 261	149	148
	13	↑ 214	149	112	144	148	114
血小板数	4	100	96	87	111	95	↓ 81
	26	101	95	88	100	96	↓ 82
	52	113	101	89	96	86	↓ 78
PT	26	91	↓ 92	↓ 93	102	104	104
APTT	4	103	↓ 86	↓ 91	105	105	108
	13	102	99	↓ 88	99	108	101
	26	↑ 111	↓ 95	↓ 90	104	98	↑ 108
	52	103	93	89	108	↑ 113	↑ 121

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student's t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

a) () 内の数値は異常値であった対照群の 1 例を除いた平均値で算出した変動率。

投与に関連した変化は認められなかった。

4 週時の検査において、全投与群の雄で白血球数に統計学的に有意な低下がみられた。この変化は対照群の 1 例で白血球数が高かったことによるものであった。この個体を除いて解析したところ統計学的有意差は認められず、他の検査時期にも変化はなかった。12.5 mg/kg/日群の雌では、試験 4、26 および 52 週時に血小板数の低下がみられたが、毒性学的意義は不明であった。試験期間を通して、APTT に統計学的有意差がみ

られたが、増減に一貫性がないか、あるいは変動の程度が用量段階に伴うものでないことから、毒性学的意義は不明であった。

その他にも統計学的有意差が認められた変化は、用量相関性がみられない、一過性の変化である、または関連する項目に変動がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与4、13、26および52週時に全生存動物を対象として、頸静脈より血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

尿素、クレアチニン、血糖、アルブミン、総蛋白、コレステロール、ビリルビン、カルシウム、マグネシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、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)、クレアチンキナーゼ (CK)、トリグリセリド

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 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.5	2.5	12.5	0.5	2.5	12.5
アルブミン	26	95	↑110	102	102	106	103
総蛋白	13	101	101	↑107	100	102	↑107
	26	98	103	102	103	↑106	106
ALT	26	110	76	↓75	86	113	86
ALP	13	96	102	101	95	93	↓83
	52	81	75	101	119	100	94
AST	13	106	108	98	↑132	118	95
CK	13	84	80	102	↑191	108	80
血糖	52	105	104	105	103	100	↑107
クレアチニン	4	103	↑116	110	111	113	91
ナトリウム	4	100	100	↓99	100	100	100
	13	100	↑101	100	100	100	100
クロール	4	100	101	↑102	99	100	↑104
	13	100	↑101	↑102	101	100	↑101
	26	100	102	↑108	98	101	↑107
	52	101	103	↑107	100	102	↑106
マグネシウム	26	100	105	99	94	93	↓89
コレステロール	13	97	101	102	107	↑119	↑119
	26	95	121	95	107	↑131	109
トリグリセリド	4	95	76	↑141	97	105	107
	26	110	110	↑159	123	↑133	112

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student's t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

投与に関連した変化は認められなかった。

12.5 mg/kg/日群では、雄雌とも投与期間をとおしてクロールが統計学的有意に増加し、

対照群との差は雄で2~8%、雌で1~7%であった。しかし、クロール測定に用いた方法は、臭化物が正の干渉を示すことが知られており、検体は二臭化物として投与されているため、クロール濃度が高値であったことは、検体投与に関連したものではなく、分析方法による干渉が反映した可能性が高いと推察される。

12.5 mg/kg/日群の雄でトリグリセリドが高値を示し、4 および 26 週では統計学的に有意であった。しかし、試験期間を通して一貫した変化ではなかったこと、同群では関連するコレステロールに変動がみられていないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

その他にみられた統計学的に有意な差は、一過性の変化であること、用量相関性がないこと、変化の程度が小さいことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

尿検査；投与開始前、投与 26 および 52 週時に全動物からカテーテル法で採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣

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 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		0.5	2.5	12.5	0.5	2.5	12.5
尿比重	52	100	100	100	100	100	↓99

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05 (Student's t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

12.5 mg/kg/日群の雌でみられた尿比重の統計学的に有意な低下は、ごくわずかな差であることから毒性学的意義はないものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与 8、16、24、32、40、48 および 52 週に間接検眼鏡検査を実施した。

12.5 mg/kg/日群で両眼に水晶体の混濁（白内障）が認められた。ほとんどの個体では後囊縫合線の隆起が増大した後、不規則または後囊縫合線に沿った三角形の混濁がみられた。16 週に雄 3 例雌 1 例に初めて後囊縫合線の隆起がみられたが、水晶体混濁そのものは雄では 16 週から、雌では 24 週から観察され、試験終了時まで全例で認められた。

2.5 mg/kg/日群の雌 2 例の片側に水晶体混濁が観察され、投与に関連したものと考えられた。1 例では投与 8 週に不規則な星形の混濁がかすかにみられたがその後進行せず、52 週になって 12.5 mg/kg/日群と同様な混濁がみられたことから、検体投与による混濁は 52 週にみられたもののみと考えられた。もう 1 例では 40 週以降に限局性の水晶体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

混濁が観察された。

以下に水晶体混濁の発現頻度を示す。

検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
8	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
16	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0
24	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (1)	2 (2)
32	0	0	0	4	0	0	1 (1)	4
40	0	0	0	4	0	0	2 (2)	4
48	0	0	0	4	0	0	2 (2)	4
52	0	0	0	4	0	0	2 (2)	4

() 内の数値は発現例数に含まれる片側のみ水晶体混濁がみられた動物数を示す。

臓器重量；投与期間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、最終体重で補正した補正重量を算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）

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。

性 別	雄			雌			
	0.5	2.5	12.5	0.5	2.5	12.5	
投与量 (mg/kg/日)							
最終体重	105	100	108	98	107	101	
副腎	重量	99	93	98	94	91	96
	補正重量	92	92	↓85	95	90	96
	体重比	95	92	90	96	85	95
精巣上体	重量	92	↓84	90	—	—	—
	補正重量	88	↓84	↓83	—	—	—
	体重比	88	83	83	—	—	—
腎臓	重量	102	100	↑124	97	99	↑118
	補正重量	102	100	↑124	97	97	↑118
	体重比	97	100	114	98	93	117

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05 (Student's t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

腎臓重量の増加が 12.5 mg/kg/日群の雌雄で認められ、副腎重量および精巣上体重量の減少が投与群の雄で認められたが、関連した病理組織学的所見がみられていないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

主な肉眼的病理所見を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
十二指腸	腸壁肥厚の発現動物数 ^{a)}	0	1	2	1	0	1	1	1
	粘膜 2mm 肥厚		(1)	(1)					
	粘膜下組織 2mm 肥厚		(1)	(2)			(1)		
	粘膜下組織 3mm 肥厚				(1)			(1)	(1)
空腸	腸壁肥厚の発現動物数 ^{a)}	0	1	2	1	0	1	1	1
	粘膜 2mm 肥厚		(1)	(1)					
	粘膜下組織 2mm 肥厚		(1)	(2)	(1)		(1)		
	粘膜下組織 3mm 肥厚							(1)	(1)
回腸	腸壁肥厚の発現動物数 ^{a)}	0	1	2	1	0	1	1	1
	粘膜 2mm 肥厚		(1)	(1)					
	粘膜下組織 2mm 肥厚		(1)	(2)	(1)		(1)		
	粘膜下組織 3mm 肥厚							(1)	(1)
結腸	腸壁肥厚の発現動物数 ^{a)}	0	1	2	1	0	1	1	1
	粘膜 2mm 肥厚		(1)	(1)					
	粘膜下組織 2mm 肥厚		(1)	(2)	(1)		(1)		
	粘膜下組織 3mm 肥厚							(1)	(1)
直腸	腸壁肥厚の発現動物数 ^{a)}	0	0	1	1	0	0	0	0
	粘膜 2mm 肥厚			(1)					
	粘膜下組織 2mm 肥厚			(1)	(1)				
眼	水晶体混濁 (両側)	0	0	0	↑4	0	0	0	3

a)統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Fisherの直接確率検定)

検体投与に関連する変化として、水晶体混濁 (両側) が 12.5 mg/kg/日群の雄全例と雌 3/4 例に観察された。

小腸壁 (十二指腸、空腸、回腸) および結腸壁の均一な肥厚が、0.5 mg/kg/日群では雌雄各 1 例、2.5 mg/kg/日群では雄 2 例雌 1 例、12.5 mg/kg/日群では雌雄各 1 例に観察された。雄の 2.5 および 12.5 mg/kg/日群の各 1 例では、腸壁肥厚が直腸にまで及んだ。これらの肥厚は平滑筋層の肥厚によるものであることが病理組織学的検査で確認された。この変化は負荷増大に対する生理的反応としてみられるものであり、発現率および重症度には用量相関性がなく、炎症性病変との相関も認められなかった。この所見の原因は不明だが、腸機能障害を強く示唆する臨床症状はないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他にも肉眼的変化が認められたが、いずれも発現頻度が低いことから、毒性学的重要性はないと考えられた。

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。

副腎、大動脈 (腹部)、胸骨および骨髄 (胸骨)、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、大腿骨 (後膝関節含む)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜、肩甲骨前)、乳腺 (雌のみ)、食道、卵巣、膝

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下）、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、随意筋、肉眼的病変部

認められた全ての病理組織学的所見を表1に示す。

検体投与の影響として、眼では12.5 mg/kg/日群の雄雌各3例に両側性の白内障、各1例に片側性の白内障が認められ、2.5 mg/kg/日群の雌1例でもごく軽度な片側性白内障が認められた。また、結腸および直腸では12.5 mg/kg/日群の全例に慢性炎症性変化が認められ、その病変の程度は、ほとんどの個体で結腸よりも直腸の方がより重度であった。12.5 mg/kg/日群の雄全例と雌2例の盲腸にも同様の変化がみられた。

肉眼的病理検査でみられた腸壁の肥厚は、平滑筋層の内層（輪走筋）と外層（縦走筋）に及ぶ平滑筋の肥大によるものであった。この腸壁の肥厚には毒性学的重要性はないと考えられる。

その他の病理組織学的変化は発現頻度が低く、用量相関性がないことから投与に起因するものではなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、12.5 mg/kg/日群の雌雄の全例に両眼性水晶体混濁（白内障）、2.5 mg/kg/日群の雌2例に片眼性水晶体混濁が認められ、12.5 mg/kg/日群雌雄の全例に大腸（結腸と直腸）の慢性炎症性変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg/日（雄0.46 mg/kg/日、雌0.53 mg/kg/日）であると判断される。

表 1〔病理組織学的検査所見〕

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
副腎	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	結節性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	重度	0	0	0	0	0	0	1	0
脳	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脳室拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	合計	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	組織球増加 (パイエル板)	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞状粘液腺	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	0	0	0	0	0	0	1	1
	軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
	慢性盲腸炎	0	0	0	↑4	0	0	0	2
	合計	0	0	0	↑4	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	2
中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	
リンパ球浸潤 (粘膜)	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	0	0	1	0	0	0	0	0	
軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
結腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘液腺拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	合計	1	0	0	0	1	0	0	0
	軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
	慢性腸炎	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
	合計	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	2
	中等度	0	0	0	3	0	0	0	2
	びまん性平滑筋肥大 (内外層)	0	1	0	0	0	0	1	0
	合計	0	1	0	0	0	0	1	0
軽度	0	1	0	0	0	0	1	0	
十二指腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞状ブルンナー腺	0	0	0	1	0	0	0	0
	合計	0	0	0	1	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞状粘液腺	0	1	2	0	1	0	0	0
	合計	0	1	2	0	1	0	0	0
	軽微	0	1	2	0	1	0	0	0
びまん性平滑筋肥大 (内外層)	0	1	2	1	0	0	1	1	
合計	0	1	2	1	0	0	1	1	
軽度	0	0	1	1	0	0	0	0	
中等度	0	1	1	0	0	0	1	1	
精巣 上体	所見\検査動物数	4	4	4	4	—	—	—	—
	間質リンパ球浸潤	2	0	0	0	—	—	—	—
	合計	2	0	0	0	—	—	—	—
	軽度	2	0	0	0	—	—	—	—
眼	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	両側性白内障	0	0	0	3	0	0	0	3
	合計	0	0	0	3	0	0	0	3
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	1
	重度	0	0	0	1	0	0	0	1
	片側性白内障	0	0	0	1	0	0	1	1
	合計	0	0	0	1	0	0	1	1
軽微	0	0	0	1	0	0	1	0	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney U 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

(つづく)

表1〔病理組織学的検査所見〕(つづき)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
心臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	心筋鈣質沈着								
	合計 軽微	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
回腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	びまん性平滑筋肥大 (内外層)								
	合計 軽度 中等度	0 0 0	1 0 1	2 2 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0	1 0 1	1 0 1
	空腸								
腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞状粘液腺								
	合計 軽微	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	腔内線虫								
	合計 軽微 軽度 中等度	0 0 0 0	1 0 0 1	2 1 1 0	1 0 1 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 1	1 0 1 0
	硝子円柱を含む尿細管拡張								
	合計 軽微	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞浸潤 (実質)								
	合計 軽微 軽度	2 2 0	0 0 0	1 1 0	0 0 0	2 2 0	0 0 0	1 0 1	2 2 0
	褐色色素沈着 (クッパー細胞)								
	合計 軽微	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0
	線維化 (莢膜)								
	合計 軽微	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1
	線維化								
合計 軽微	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	滲出性肺炎								
	合計 軽微 軽度	1 0 1	1 0 1	0 0 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
	間質性肺炎/細気管支周囲炎								
	合計 軽微 軽度 中等度	3 1 2 0	3 1 2 0	2 0 2 0	4 0 4 0	2 0 1 1	3 2 1 0	3 3 0 0	4 2 1 1
	胸膜下間質線維化								
	合計 軽微 軽度	1 1 0	0 0 0	1 0 1	0 0 0	1 0 1	0 0 0	0 0 0	1 0 1
	肉芽腫								
	合計 軽微	1 1	1 1	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0

Fisherの直接確率検定および Mann-Whitney U 検定 ↑↓: p < 0.05

(つづく)

表1〔病理組織学的検査所見〕(つづき)

性 別			雄				雌			
			0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
投与量 (mg/kg/日)			0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
肺	胸膜炎	合計	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞出血	合計	1	0	0	0	0	0	1	0
		軽微	1	0	0	0	0	0	1	0
	慢性気管支炎	合計	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	気管支拡張	合計	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺胞炎	合計	0	0	0	0	0	0	1	0
		軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
気管支リンパ節	所見\検査動物数		1	1	0	0	0	0	0	1
	反応性リンパ球過形成	合計	1	1	0	0	0	0	0	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	1	1	0	0	0	0	0	0
	血液貯留洞	合計	0	1	0	0	0	0	0	0
軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
	血液貯留洞	合計	1	1	1	1	0	1	1	1
		軽度	1	1	1	0	0	1	1	0
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	1
	赤血球食細胞増加	合計	1	0	0	0	0	0	0	1
		軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	反応性リンパ球過形成	合計	1	1	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
前肩甲骨部リンパ節	所見\検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
	血液貯留洞	合計	0	2	1	2	2	1	2	2
		軽微	0	0	0	1	0	0	1	0
		軽度	0	2	1	0	1	1	0	1
		中等度	0	0	0	1	1	0	1	1
	洞組織球増加	合計	1	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	1	0	0	0	0	0	0	1
	赤血球食細胞増加	合計	0	0	0	0	0	0	0	2
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺部リンパ節	所見\検査動物数		0	1	0	0	—	—	—	—
	血液貯留洞	合計	0	1	0	0	—	—	—	—
		重度	0	1	0	0	—	—	—	—
卵巣	所見\検査動物数		—	—	—	—	4	4	4	4
	嚢胞状黄体	合計	—	—	—	—	0	1	0	0
	傍卵巣嚢胞	合計	—	—	—	—	0	0	1	0

Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney U 検定 ↑↓: p < 0.05

(つづく)

表1〔病理組織学的検査所見〕(つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
膵臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	合計	0	1	0	0	0	0	0
		軽度	0	1	0	0	0	0	0
	慢性膵臓炎	合計	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	
上皮小体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
	発育嚢胞	合計	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞 (前葉)	合計	3	1	1	0	0	1	0
	嚢胞 (中間部)	合計	1	2	0	0	0	0	0
	類洞拡張	合計	0	0	2	1	0	0	0
	軽度	0	0	2	1	0	0	0	
前立腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	—	—	—	—
	間質リンパ球浸潤	合計	2	0	0	1	—	—	—
		軽度	1	0	0	0	—	—	—
		中等度	1	0	0	1	—	—	—
	前立腺炎	合計	1	1	0	3	—	—	—
		中等度	1	1	0	3	—	—	—
尿道周囲出血	合計	0	0	0	1	—	—	—	—
	軽度	0	0	0	1	—	—	—	—
直腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘液腺拡張	合計	0	0	1	0	0	1	0
		軽微	0	0	0	0	0	1	0
		軽度	0	0	1	0	0	0	0
	パイエル板の嚢胞状間隙に粘液貯留	軽度	1	0	0	0	0	0	0
		軽度	1	0	0	0	0	0	0
	慢性直腸炎	合計	0	0	0	↑4	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	↑4
		中等度	0	0	0	1	0	0	0
		重度	0	0	0	3	0	0	0
類洞浮腫 (パイエル板)	合計	0	0	1	0	0	0	0	
	中等度	0	0	1	0	0	0	0	
出血 (パイエル板)	合計	0	0	0	0	0	0	1	
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	
唾液腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球浸潤 (間質)	合計	2	0	0	0	1	0	1
		軽微	2	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	1	0	0	
坐骨神経	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脱髓	合計	0	0	0	0	1	0	0
	軽微	0	0	0	0	1	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鉄線維症	合計	1	0	0	0	0	0	0
	軽度	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney U 検定 ↑↓: p < 0.05

(つづく)

表1〔病理組織学的検査所見〕(つづき)

性 別		雄				雌				
投与量 (mg/kg/日)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5	
胃	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	粘膜石灰化	合計	3	1	1	1	1	1	1	
		軽微	3	0	1	1	1	1	1	
		軽度	0	1	0	0	0	0	0	
		合計	0	0	0	1	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	濾胞性嚢胞	合計	0	0	0	1	0	0	0	0
	コロイドを含まない濾胞	合計	0	0	0	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞過形成	合計	3	2	1	0	3	1	1	3
		軽微	2	1	0	0	1	0	0	1
		軽度	1	1	1	0	2	1	1	2
	リンパ球浸潤	合計	0	0	0	1	0	0	0	0
		軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	単核細胞含有濾胞	合計	1	0	0	0	0	0	0	0
		軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
舌	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	上皮炎症細胞浸潤	合計	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	
	濾胞性膀胱炎	合計	0	1	0	0	0	0	0	1
		軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘液うっ血	合計	0	1	0	1	1	1	1	0
		軽微	0	1	0	1	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	1	1	1	0
	乳頭腫(良性)	合計	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜出血	合計	0	0	1	0	0	0	0	0
		軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱炎	合計	0	0	0	0	0	0	1	0	
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	

Fisher の直接確率検定および Mann-Whitney U 検定を実施したが有意差は認められなかった。

(資料 No.T-27)

2) ジクワットジプロミドのラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性
／発がん性併合試験

試験機関：

報告書作成年：1985年

報告書番号：

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、主群1群雌雄各50匹、衛星群1群雌雄各10匹、
投与開始時約6週齢、投与53週時に衛星群各群雌雄10匹を中間屠殺した。

投与期間：104週投与（1981年3月27日～1983年4月12日）

投与方法：検体をジクワットイオンとして0、5、15、75および375 ppm含有する飼料を104週間にわたり自由に摂食させた。検体を含有する飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；生死は毎日観察した。詳細な臨床症状の観察を投与開始後4週間は毎日1回、それ以降は週1回の頻度で実施した。

検体投与に関連する変化として、375 ppm投与群の雌雄多数例に眼の混濁がみられた（投与11～104週）。

各群における混濁の発現頻度を下表に示す。

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
26	0	0	0	2	35	0	0	1	0	37
52	0	2 ^{a)}	0	2	56	0	0	1	0	54
104	1	3	3	6	59	0	0	2	2	59

a) 外傷性白内障の1例を含む。

くしゃみと鼻からの分泌物が投与11週目から13週目にかけてみられ、375 ppm投与群で鼻からの分泌物がより高い頻度でみられた。この所見は軽微な一過性の感染症に

よるもので、375 ppm 投与群における高い発現頻度は投与に関連するストレスを反映するものと考えられるが、持続性がないことから毒性学的意義はないと考えられた。投与 34 週時から 37 週時に対照群を含む全群において、くしゃみがみられ、体重増加抑制がみられたが、その後早急な回復がみられた。

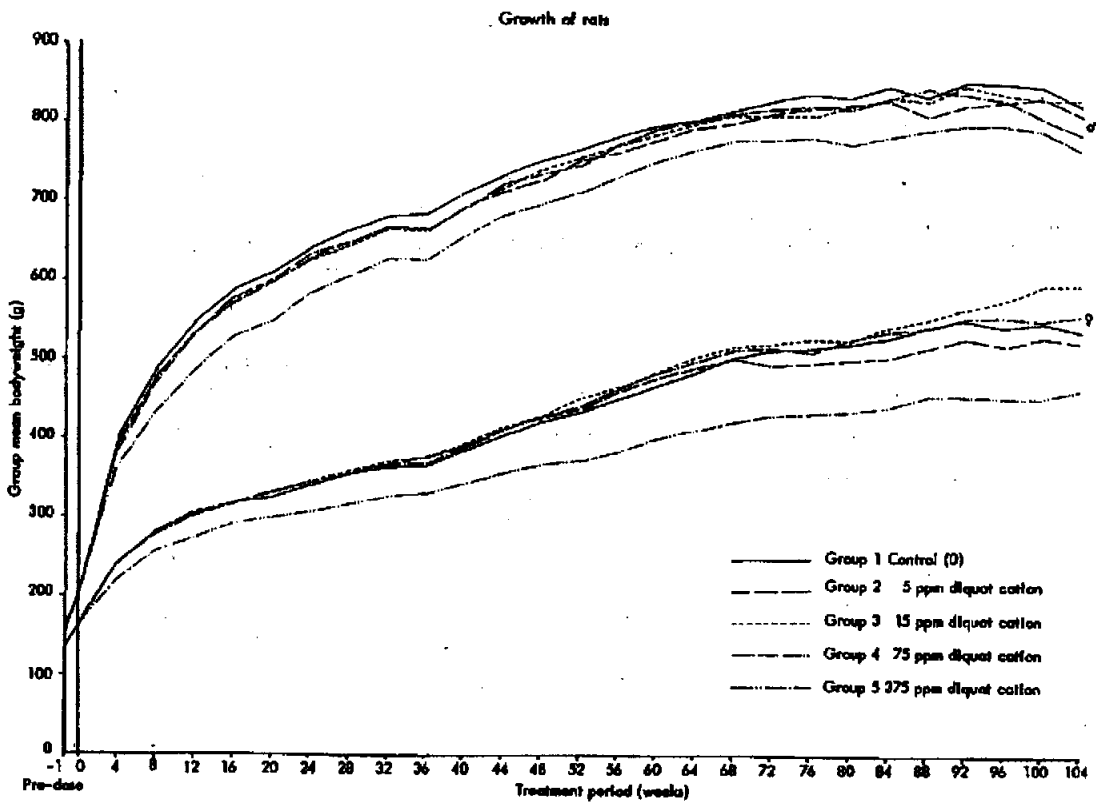
試験終了時の死亡率を下表に示す。いずれの投与群においても検体投与による影響はみられなかった。

投与量 (ppm)		0	5	15	75	375
死亡率 (%)	雄	56	72	56	58	52
	雌	60	56	60	60	46

生命表解析による群間有意差なし。

体重変化；投与開始 11 日前および 1 週間前、投与開始後は毎週 1 回、全生存動物の体重を測定した。

体重変化を下図に示す。



体重増加量について、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			
		5	15	75	375	5	15	75	375
体重増加量	0~6	98	98	95	↓ 80	97	98	97	↓↓ 77
	6~13	95	95	96	↓ 90	102	103	106	89
	26~52	96	104	94	102	104	113	110	↓ 72
	52~78	102	104	86	91	89	96	95	↓ 69

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

375 ppm 投与群の雌では投与期間を通じて体重増加抑制がみられ、雄では投与開始後 13 週間に有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量および飼料要求率；各ケージの飼料摂取量を週 1 回測定し、投与 24 週目まで 4 週毎の飼料要求率（摂餌量／体重増加量）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			
		5	15	75	375	5	15	75	375
摂餌量	1~6	101	100	98	↓↓↓ 89	99	98	97	↓↓↓ 88
	7~13	98	99	100	↓↓↓ 92	101	100	102	↓↓↓ 93
	14~26	99	97	98	↓ 95	101	101	101	↓ 96
	27~52	100	98	98	98	101	102	101	↓↓ 94
	53~78	98	99	99	98	98	102	100	↓ 93
飼料要求率	1~13	103	103	103	109	101	99	100	113

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

375 ppm 投与群の雄では、投与 1 週目から 26 週目の摂餌量は対照群と比較して有意に少なかったが、投与 27 週目以降は差がみられなかった。375 ppm 投与群の雌では投与期間を通じて摂餌量が有意に少なかった。

投与 13 週目までの飼料要求率は 375 ppm 投与群の雌雄で僅かに増加した。

飲水量；投与 6、12 および 24（または 25）週目に各々連続 5 日間、対照群および 375 ppm 投与群を対象として飲水量を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	15	75	375	5	15	75	375
飲水量/ 摂餌量比	6	—	—	—	↑↑ 114	—	—	—	↑↑ 113
	12	—	—	—	↑ 114	—	—	—	↑ 113
	24/25	—	—	—	↑ 107	—	—	—	↑ 107

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

—：検査せず。

飲水量について群間に有意な差はみられなかったが、摂餌量に対する飲水量の比は対照群よりもわずかに高かった。しかし、尿量および尿検査結果には投与に関連する顕著な差がなかったため、毒性学的意義のあるものではないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の摂餌量および投与濃度から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		5	15	75	375
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.19	0.58	2.91	14.88
	雌	0.24	0.72	3.64	19.44

血液学的検査；投与開始前および投与 26、52、78 および 104 週目には主群の各群雌雄各 10 匹、さらに投与開始前と投与 52 週目には衛星群の各群雌雄各 5 匹を対象として、眼窩洞より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、白血球数、白血球分類、血小板数、トロンボテスト (TT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

ヘモグロビン量および MCV に有意な変化がみられ、検体投与との関連性が示唆されたが、投与前値にも統計学的有意差が認められたため、群間の平均値の差が誤差変動の範囲よりも大きく認められるか否かを確認するために、26 および 52 週目のデータについて、投与前値を共変量として共分散分析を実施した。なお、投与前の検査を実施しなかった個体 (死亡例の代わりに検査に供した個体：5ppm 雌雄各 1 匹、15ppm 雌 1 匹、375ppm 雄 1 匹) および明らかに異常値を示した個体 (375ppm 雌 1 匹) は、解析から除外した。

<群平均値の群間比較の結果>

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	15	75	375	5	15	75	375
ヘマトクリット値	投与前 ^{a)}	98	98	98	↓96*	98	98	98	98
	26	100	98	96	100	98	↓↓92**	↓↓92**	↓↓94**
	52	98	↓↓94**	↓↓94**	↓↓94**	102	↓96	98	96
	78	98	↓94*	↓92*	↓96*	100	98	98	98
ヘモグロビン量	投与前 ^{a)}	↓97*	↓↓96**	↓↓96**	↓↓95**	101	101	101	101
	26	98	↓↓94**	↓↓89**	↓↓93**	↑105	101	↑105	103
	52	98	↓↓92**	↓↓93**	↓↓94**	100	↓97	100	101
	104	103	97	99	97	101	99	96	↑105
赤血球数	投与前 ^{a)}	98	97	97	↓95*	100	102	100	102
	26	100	96	↓91**	↓92**	103	103	↑110	104
	52	97	97	94	↓94**	97	96	101	100
	78	98	94	↓93	95	99	97	96	100
MCHC	投与前 ^{a)}	98	↓98*	↓98*	99*	↑↑103**	↑↑104**	↑↑104**	↑↑103**
	26	99	↓95**	↓↓92**	↓↓93**	↑107**	↑↑110**	↑↑112**	↑↑109**
	52	101	99	99	101	99	100	↑103*	↑↑105**
	78	103	101	102	↑↑108**	100	101	101	↑↑103**
MCV	投与前 ^{a)}	99	100	100	100	99	↓96	97	↓96**
	26	100	102	↑106*	↑108**	97	↓↓90**	↓↓87**	↓↓91**
	52	102	↓97	100	100	↑105	100	97	↓95*
	78	101	101	102	↑108**	102	102	↑105	103
MCH	投与前 ^{a)}	98	99	98	100	103	100	102	99
	52	103	↓95	98	99	103	100	100	100
	78	101	101	102	↑108**	102	102	↑105	103
	104	101	99	100	102	99	102	100	↑104*
白血球数	52	112	97	94	101	93	104	100	↑123*
	104	108	97	99	97	118	115	114	↑127*
好中球数	52	135	136	111	99	↓75	92	75	146
	78	90	114	94	132	138	101	↑144*	↑138*
リンパ球数	52	108	91	90	102	98	106	106	↑119*
	104	111	89	105	91	↑130	↑130	120	↑143**
単球数	78	125	25	200	↑325*	450	725	1250	600
血小板数	投与前 ^{a)}	↓92	98	94	103	105	96	101	106
	26	106	98	97	↑↑126**	↑125	119	↑125	117
	78	98	↓90	94	95	100	102	109	98
	104	100	89	103	110	123	107	↑138	115
TT	26	94	101	99	103	↓87	95	98	103
	52	↓94	98	↓↓88**	↓93**	100	96	98	99
	104	102	105	102	103	97	94	106	↓90**
APTT	26	99	100	↓95	98	98	105	102	101
	52	98	99	96	99	104	↑109**	↑↑112**	↑↑120**
	78	97	99	96	98	101	105	105	↑110*
	104	103	100	101	103	105	101	↑114*	↑111**

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)

*：p<0.05、**：p<0.01 (Williams 検定)

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

a)：有意差がみられた項目は、投与前値も示す。

<ヘモグロビン量および MCV の共分散分析結果 (26 および 52 週時) >

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	15	75	375	5	15	75	375
ヘモグロビン 量	投与前	96 [#]	94 ^{###}	94 ^{###}	94 ^{###}	100	103	99	100
	26	100	97	92 ^{**}	96	105 [*]	100	105 [*]	103
	52	100	94	92 [*]	95	100	96 ^{**}	99	101
MCV	投与前	99	102	102	100	99 [#]	97	99	96 [#]
	26	100	101	105 [*]	107 ^{**}	97	92 ^{***}	87 ^{***}	94 [*]
	52	103	97	98	99	103	105 [*]	98	98

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

統計学的有意差：* : p < 0.05、** : p < 0.01、*** : p < 0.001 (共分散分析)

投与前値を共変量として解析した。

各検査時点で投与前値のない個体(死亡例の代わりに検査に供した個体および異常値を示した個体は解析から除外した：5ppm 雌雄各 1 匹、15ppm 雌 1 匹、375ppm 雌雄各 1 匹。)

: p < 0.05、### : p < 0.001 (分散分析)

共分散分析の結果、雄では 15、75 および 375ppm 投与群で投与 26 週にヘモグロビン量の低値がみられ、75ppm で統計学的有意差がみられたが、375ppm では変化がより早期に発生し、投与 26 週の検査時点では回復していたものと推察された。75 および 375ppm 投与群の雄で赤血球数の低値(群平均値の群間比較の結果)および MCV の高値がみられた。

雌では 15、75 および 375ppm 投与群で投与 26 週に MCV の統計学的に有意な低値がみられ、75ppm で毒性学的に有意であったが、375ppm では変化がより早期に発生し、投与 26 週の検査時点では回復していたものと推察された。15ppm 以上の投与群の雌で 52 週目のみに APTT の延長が認められた。

上記以外には、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

なお、雄では、投与 26 週目に血小板数の有意な高値がみられたが、その後の検査時期には同様の変化がなく、投与とは無関係と考えられた。雌では全投与群で投与 26 週目に MCHC の有意な高値がみられたが、意義のない変化と考えられた。投与 78 週目に 375ppm 投与群の雌で APTT の有意な高値がみられたが、測定値は対照群の値と比べて大きな差がなく(個体別値の範囲：対照群 15.1~18.5 秒、375ppm 群 17.0~21.2 秒)、投与による変化とは考えられなかった。投与 104 週目に 75 および 375ppm 投与群の雌で APTT の有意な高値がみられたが、同時期に 375ppm 投与群では TT に有意な低値が

みられており、矛盾する結果となった。これらの APTT および TT の測定値は、対照群と比べて大きな差がなく（個体別値の範囲：対照群 TT；20.0～24.0 秒、APTT；14.6～16.4 秒、75ppm 群 TT；23.0～25.0 秒、APTT；16.0～20.1 秒 375ppm 群 TT；18.0～23.0 秒、APTT；14.9～19.1 秒）、投与による変化とは考えられなかった。それ以外の項目にも統計学的に有意な変化が散見されたが、一貫性または用量相関性がないことから、投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 26、52、78 および 104 週目に主群の各群雌雄各 10 匹（血液学的検査に用いた動物）、さらに投与開始前と投与 52 週目には衛星群の各群雌雄各 5 匹を対象として、眼窩洞より血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

血糖、アルカリホスファターゼ（ALP）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、A/G 比、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、クレアチニン、コレステロール（Cho）

また、投与 104 週目に雌については血漿蛋白電気泳動を行った。

投与開始後の検査で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			
		5	15	75	375	5	15	75	375
総蛋白	52	100	99	↓97*	↓↓94**	97	97	↓96*	↓95*
	104	100	100	99	101	99	100	100	↑107*
アルブミン	26	↓98	↓98	98	100	100	100	105	98
	52	↓↓95**	↓↓95**	↓↓93**	↓↓93**	98	98	↓94*	↓↓89**
A/G 比	104	97	100	100	↓90*	↓97	100	100	100
	26	↓88	93	96	93	108	↑↑117	103	103
	52	↓↓87*	↓93*	↓92*	97*	105	100	96	↓89**
	78	105	94	97	↓90*	99	104	98	92
尿素窒素	104	96	103	101	↓83**	97	99	100	91
	26	↑↑123*	108*	108*	↑115*	↓82	94	100	100
	52	108	100	100	100	107	107	↑114*	↑↑143**
クレアチニン	78	118	100	118	100	100	107	107	↑136**
	26	↑↑114	100	100	86	100	100	100	100
	52	↓83*	↓100*	↓83**	↓↓83**	100	↓89**	↓↓67**	↓↓78**
	78	117	100	100	83	↑120*	120*	↑120**	↑↑140**
GPT	104	100	83	133	↑150*	100	↓67	117	100
	26	104	96	96	93	108	100	↑129	92
	52	103	103	106	91	↑185	62	77	66
ナトリウム	104	106	103	78	↓66**	92	75	81	94
	26	100	↓99	99	↑↑102**	100	↑↑101	100	99
	52	99	99	↓98**	↓↓96**	↓99	99	100	99
	78	101	↓99	↓99	↑101	100	99	99	100
カリウム	104	99	99	99	99	100	99	100	↑101**
カルシウム	78	↑113	109	↑116	109	106	103	↑110	100
	26	98	100	↓96	98	98	100	102	102
リン	52	↓98	98	↓98*	↓96**	↓98*	↓98*	↓↓96**	↓98**
	26	107	93	100	104	116	↑121	111	↑↑137**
	52	104	100	107	100	100	105	105	↑114*
クロール	104	100	96	104	100	↑117	100	104	108
	26	101	99	100	↑102**	↓98*	↓98*	↓↓97*	↑102*
	52	99	100	↓↓96**	98**	100	↓99*	↓98*	↓99*
Cho	78	101	↑102	101	↑102*	100	99	100	↑↑105**
血糖	26	↑125	111	106	103	91	89	111	96
ビリルビン	78	103	90	101	104	102	103	101	↓86*
	78	100	100	100	200	100	50	↓50	50

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)

*：p<0.05、**：p<0.01 (Williams 検定)

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

検体投与に関連した毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

尿素窒素の増加が投与 52 週目に 75 および 375 ppm 群の雌で、クレアチニンの増加を伴う尿素窒素の軽度な増加が投与 78 週目に 375 ppm 群の雌でみられたが、104 週目には同様な変化がみられなかったことから、毒性学的な意義はないと考えられた。また、投与 52 週目に総蛋白とアルブミンの減少が 75 および 375 ppm 群の雌雄、A/G 比の減少が 375 ppm 群の雌でみられ、アルブミンの減少は 5 および 15 ppm 群の雄でもみられたが、その後の 78 週目には同様な変化がみられず、104 週目には 375 ppm 群の雄で

アルブミンと A/G 比の減少がみられたのみであり、これらの変化はいずれも毒性学的な意義はないと考えられた。

その他に、雄または雌でクレアチニン、GPT、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、クロール、コレステロール、血糖およびビリルビンに統計学的に有意な変化がみられたが、一定の傾向、一貫性または用量相関性がなく、毒性学的な意義はないと考えられた。

尿検査；投与 24、50、76 および 102 週目に主群の各群雌雄各 10 匹（血液学的検査に用いた動物）、さらに投与 50 週目には衛星群の各群雌雄各 5 匹を対象として、以下の項目を検査した。

pH、比重、蛋白、還元物質、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差または毒性学的に意義のある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			
		5	15	75	375	5	15	75	375
尿 pH	50	102	100	102	↑ 105*	↑ 103	↑ 103	102	↑ 103**
	76	102	98	100	103	↑ 107	103	102	102
尿蛋白	76	102	127	110	96	179	↑ 270	81	130
尿比重	24	100	100	100	↓ 99**	100	100	100	99
	50	100	100	↓ 99*	↓↓ 99**	↓ 100	100	100	↓ 100*
	76	99	100	100	↓ 99*	100	100	100	100
	102	100	100	100	↓ 99	100	100	100	100
尿量	24	157	126	109	151	117	70	104	148
	50	110	98	140	↑ 160**	137	134	↑ 166	154
	76	111	86	96	137	76	97	82	71
	102	95	90	139	↑ 161*	108	104	124	85

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001 (Student の t 検定)

*：p<0.05、**：p<0.01 (Williams 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

検体投与に関連する変化として、375ppm 投与群の雌雄で尿量の増加および尿比重の低下が認められ、雄ではほぼ全測定時期に有意差がみられた。

なお、投与 50 週目に 75 ppm 投与群でも尿量の増加傾向および尿比重の低下傾向がみられたが、統計学的に有意な差ではなかった。その他の変化は用量相関性がないか、あるいは一過性の変化であり、投与に関連しないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13、26、52、78 および 104 週目に主群の全生存動物の眼科学的検査を行った。

主な所見の発現頻度を下表に示す。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
13 週	所見\検査例数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	水晶体縫線	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	後極水晶体包下混濁点	0	0	0	8	7	0	2	1	5	0
	後極水晶体包下混濁	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	三角形後極水晶体包下混濁	0	0	0	1	37	0	0	0	3	42
	完全白内障	0	0	0	1	11	0	0	1	0	2
26 週	所見\検査例数	50	50	50	49	49	50	50	50	50	50
	水晶体縫線	0	0	1	1	3	0	0	0	0	1
	後極水晶体包下混濁点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	後極水晶体包下混濁	1	2	3	3	0	0	1	0	5	0
	三角形後極水晶体包下混濁	0	0	0	3	20	0	0	0	5	18
	完全白内障	0	0	0	1	38	0	0	0	0	37
52 週	所見\検査例数	50	49	50	49	48	49	50	48	50	48
	水晶体縫線	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	後極水晶体包下混濁点	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0
	三角形後極水晶体包下混濁	0	0	0	1	3	0	0	0	5	4
	完全白内障	0	0	0	2	45	0	0	0	0	43
	混濁斑	1	0	3	1	0	0	1	0	0	0
78 週	所見\検査例数	46	44	44	40	40	39	41	42	40	46
	水晶体縫線	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
	後極水晶体包下混濁点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	後極水晶体包下混濁	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	三角形後極水晶体包下混濁	0	0	1	3	0	0	0	0	6	1
	完全白内障	1	0	0	2	40	0	0	0	2	45
	混濁斑	3	2	4	4	0	0	2	0	6	0
104 週	所見\検査例数	22	16	22	21	24	20	22	20	20	27
	水晶体縫線	1	0	2	0	0	1	1	2	3	0
	後極水晶体包下混濁	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	後極水晶体包下混濁点	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	三角形後極水晶体包下混濁	0	0	1	10	0	0	0	0	3	0
	完全白内障	0	0	1	3	24	0	0	1	3	27
	混濁斑	6	4	6	5	0	5	0*	0*	3	0
	角膜びらん	4	0	2	0	0	1	1	3	2	0
	角膜炎	0	4	4	2	0	0	2	1	0	1
	虹彩炎	0	0	1	3	14	0	0	0	2	16
	癒着	0	0	0	1	9	0	0	0	2	14
出血	0	0	0	0	5	0	0	0	0	7	

Fisher の直接確率検定を実施した。* : p<0.05、** : p<0.01

375 ppm 投与群の雌雄において、投与 13 週目より水晶体の混濁がみられ、この変化は白内障へと進行し、投与 78 週目には検査動物のすべてに完全白内障がみられた。この変化は投与 104 週目まで持続した。75 ppm 投与群の雌雄においては、投与 13 週目より水晶体の混濁がみられ、投与 26 週目より 104 週目まで三角形後極水晶体包下混濁および完全白内障が低頻度でみられた。15 ppm 投与群では、104 週目にのみ、低い発現頻度で水晶体混濁が認められた。

臓器重量；投与 52 週目の計画屠殺動物および投与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、最終体重で補正した補正重量を計算した。

副腎、脳（脳幹を含む）、心臓、腎臓、肝臓、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。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		5	15	75	375	5	15	75	375
最終屠殺	肝臓	絶対重量	94	99	107	101	106	118	107	93
		補正重量	97	99	↑110	106	108	110	105	102
		体重比	99	99	112	110	110	105	104	107
	精巣	絶対重量	104	110	106	102	—	—	—	—
		補正重量	104	↑110	106	102	—	—	—	—
		体重比	109	110	112	111	—	—	—	—

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

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

統計学的に有意な変化には用量相関性がなく、投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

主な所見の発現頻度を下表に示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週	臓器	所見\検査例数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
	盲腸	拡張	0	0	1	2	6	0	0	1	1	6
	眼	水晶体混濁	0	0	0	0	9	0	0	0	0	9
死亡・切迫屠殺	臓器	所見\検査例数	28	36	28	29	26	30	28	30	30	23
	盲腸	拡張	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1
	眼	水晶体混濁	1	3	0	3	25	0	0	0	0	21
水晶体うっ血/出血		1	0	0	1	4	0	0	0	0	9	
最終屠殺	臓器	所見\検査例数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
	盲腸	拡張	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	眼	水晶体混濁	0	0	2	3	24	0	0	1	2	27
水晶体うっ血/出血		0	0	0	1	8	0	0	0	2	9	

375 ppm 投与群の雌雄および 75 ppm 投与群雄の投与終了時の生存動物および途中死亡動物で、眼の水晶体混濁およびうっ血あるいは出血の発現頻度が対照群と比較して高かった。

52 週目の中間屠殺では、375 ppm 投与群の雌雄で盲腸の拡張が高頻度でみられたが、

最終屠殺での発現頻度は低く、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。
他の所見はいずれも加齢によるものと考えられ、投与の影響とは考えられなかった。

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。

副腎、大動脈、大腿骨、脳、盲腸、十二指腸、眼球、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨（骨髄）、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕

眼について認められたすべての非腫瘍性病変を表1に示す。眼以外の組織について認められたすべての非腫瘍性病変は表2に示す。

検体投与による非腫瘍性病変としては、75 および 375 ppm 投与群の雌雄で投与 52 週目より白内障がみられ、この変化の発現頻度と重篤度は両群とも投与 2 年目にも継続的に増大した。15 ppm 投与群では投与 79 週目までは投与に関連する水晶体の変化はみられなかったが、79 週目以降の途中死亡・切迫屠殺動物では雌 3 例に白内障性変化がみられ、試験終了時には進行した白内障性変化が雄 3 例と雌 2 例にみられたことから、検体は 15 ppm でも長期投与により白内障性変化を誘発すると考えられた。また、75 および 375 ppm 投与群でみられた水晶体外変化は末期白内障の水晶体包破裂に伴う二次的変化であった。

それ以外には投与の影響と考えられる変化はなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表3に示す。

最高用量の 375 ppm でも催腫瘍性は認められなかった。

75 および 375 ppm 投与群の雄では投与終了時に副腎の良性褐色細胞腫の増加がみられたが、これらの発現頻度は 75 ppm 投与群でのみ統計学的に有意であり、用量相関性がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。雌では投与 53 週目以降の途中死亡・切迫屠殺動物の全投与群で乳腺腺癌の有意な増加がみられたが、用量相関性がなく、最終屠殺動物では対照群よりも発現頻度が低かったことから、偶発的な変化と考えられた。雄では、骨肉腫および甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度に用量相関性の増加傾向がみられたが、375 ppm 投与群における発現頻度に統計学的有意差がみられないことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。また、5 および 75 ppm 投与群の雌で悪性腫瘍を有する動物数が増加したが、用量相関性はみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

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 2 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、375 ppm 投与群では雌雄で体重増加の抑制、並びに尿量の増加および尿比重の低下がみられた。15ppm 以上の投与群の雄でヘモグロビン量の減少、雌で MCV の減少が投与 6 ヶ月目までに可逆的に認められた。75ppm 以上の投与群の雄で MCV の増加および赤血球数の減少がみられた。15ppm 以上の投与群の雌で 52 週目のみに APTT の延長が認められた。75 ppm 以上の投与群の雌雄では用量相関性の白内障誘発作用が認められた。15 ppm 群では 104 週目にのみ軽度な白内障変化がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄 ; 0.19 mg/kg/日、雌 ; 0.24 mg/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。

表1 [眼の非腫瘍性病変]

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週 ま だ の 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	所見\検査動物数	0	1	0	1	1	1	0	3	0	2
	白内障性変化 ^{a)} -合計	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
	-軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-その他	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	-高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	-重度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	水晶体残屑排出	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	網膜剥離	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩癒着形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	硝子体癒着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
52 週 中 間 屠 殺	所見\検査動物数	10	10	9	9	9	10	8	9	10	10
	白内障性変化 ^{a)} -合計	0	0	0	4*	9**	0	0	0	6*	10**
	-軽微	0	0	0	3+	0++	0	0	0	5+	0++
	-その他	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	-高度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	6
	-重度	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3
	水晶体残屑排出	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
	水晶体破裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	網膜剥離	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	1
	虹彩癒着形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
53 ~ 78 週 の 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	所見\検査動物数	4	3	2	8	8	10	9	4	6	2
	軽微な線維腫脹	3	2	0	1	0*	8	7	4	5	0
	白内障性変化 ^{a)} -合計	0	0	0	6	8**	1	1	0	1	2*
	-軽微	0	0	0	3+	0++	0	1	0	1	0+
	-その他	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	-高度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	-重度	0	0	0	0	7	0	0	0	0	1
	虹彩炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
水晶体残屑排出	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
水晶体破裂	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
眼球癆	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
網膜剥離	0	0	0	0	7*	0	0	0	0	0	
虹彩癒着形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
硝子体癒着	0	0	0	0	7*	0	0	0	0	1	
両側性白内障変化	0	0	0	4	8**	0	0	0	0	2*	
片側性白内障変化	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

白内障変化の程度についてのみMann-Whitney U検定 + : p < 0.05, ++ : p < 0.01

白内障の程度分け : 軽微(ポイント2)、その他(ポイント2)、軽度(ポイント4)、中等度(ポイント6)、高度(ポイント8)、重度(ポイント10)
(つづく)

表1〔眼の非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
78 ～ 105 週 の 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	所見\検査動物数	14	26	19	15	15	16	18	21	21	18
	軽微な線維腫脹	11	20	13	7	0**	13	15	16	5**	0**
	白内障変化 ^{a)} -合計	1	3	4	6	15**	1	0	3	15**	18**
	-軽微	0	1	4	1	0++	0	0	0	8++	0++
	-その他	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	2	3	0
	-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
	-高度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	-重度	1	1	0	3	14	0	0	1	0	15
	石灰化 (水晶体)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	角膜びらん/過形成	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	眼球内出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	虹彩炎	1	0	0	0	6	0	0	0	0	7**
	水晶体残屑排出	1	0	0	1	5	0	0	0	0	7**
	眼球瘻	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜剥離	1	1	0	3	13**	0	0	0	0	14**	
虹彩癒着形成	1	0	0	2	7*	0	0	1	0	8**	
硝子体癒着	1	1	0	3	10**	0	0	0	0	15**	
両側性白内障変化	1	1	1	4	15**	0	0	0	6*	18**	
片側性白内障変化	0	2	3	1	0	0	0	2	4	0	
最 終 屠 殺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	20	19	19	27
	白内障変化 ^{a)} -合計	6	3	4	19**	24**	3	1	3	15**	27**
	-軽微	4	2	0	5++	0++	2	1	0	4++	0++
	-その他	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	-軽度	1	0	0	5	0	0	0	1	3	0
	-中等度	0	0	0	4	0	0	0	0	1	0
	-高度	0	0	1	2	2	0	0	1	5	10
	-重度	0	0	2	3	22	0	0	1	2	17
	眼球内出血	0	0	0	0	3	0	0	0	1	1
	虹彩炎	0	0	2	1	14**	0	0	0	2	6*
	角膜炎/角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	水晶体残屑排出	0	0	2	2	20**	0	0	0	2	15**
	水晶体破裂	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	眼球炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	網膜剥離	0	0	2	3	18**	0	0	0	3	16**
虹彩癒着形成	0	0	0	2	13**	0	0	0	1	11**	
硝子体癒着	0	0	2	3	21**	0	0	1	3	16**	
両側性白内障変化	2	1	2	15**	24**	0	0	1	9**	27**	
片側性白内障変化	4	2	2	3	0*	3	1	1	5	0	

Fisherの直接確率検定 * : p<0.05、** : p<0.01

白内障変化の程度についてのみMann-Whitney U検定 + : p<0.05、++ : p<0.01

白内障の程度分け：軽微(ポイント2)、その他(ポイント2)、軽度(ポイント4)、中等度(ポイント6)、高度(ポイント8)、重度(ポイント10)
(つづく)

表1 [眼の非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全 動 物	所見\検査動物数	50	53	52	54	57	57	55	56	56	59
	白内障性変化 ^{a)}										
	-合計	7	7	8	35**	57**	5	2	6	37**	59**
	-軽微	4	3	4	12++	0++	2	2	0	18++	0++
	-その他	1	2	1	2	2	3	0	0	3	2
	-軽度	1	0	0	7	0	0	0	3	6	0
	-中等度	0	0	0	5	1	0	0	0	3	0
	-高度	0	0	1	3	6	0	0	1	5	21
	-重度	1	2	2	6	48	0	0	2	2	36
	石灰化 (水晶体)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	角膜びらん/過形成	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	眼球内出血	0	0	0	0	4	0	0	0	1	2
	虹彩炎	1	0	2	1	22**	0	0	0	2	14**
	角膜炎/角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	水晶体残屑排出	1	1	2	3	34**	0	0	0	2	26**
	水晶体破裂	0	0	0	1	3	0	0	0	0	3
	眼球炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼球癆	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	網膜剥離	1	2	2	6	43**	0	0	0	3	31**
	虹彩癒着形成	1	1	0	4	23**	0	0	1	1	20**
硝子体癒着	1	2	2	6	42**	0	0	0	3	36**	
両側性白内障変化	3	3	3	26**	57**	0	0	1	15**	59**	
片側性白内障変化	4	4	5	6	0*	3	1	3	14**	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

白内障変化の程度についてのみMann-Whitney U検定 + : p < 0.05、++ : p < 0.01

白内障の程度分け : 軽微(ポイント2)、その他(ポイント2)、軽度(ポイント4)、中等度(ポイント6)、高度(ポイント8)、重度(ポイント10)

表2〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週 ま だ の 途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	副腎	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		皮質変性	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	大動脈	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		内側石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	1
		慢性膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	脳	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	1	3	0	2
		圧迫萎縮域	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	0	1	0	1	3	1	0	3	0	2
		急性盲腸炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	0	1	0	1	1	1	0	3	0	2
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣上体	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	—	—	—	—	—
		精子滞留	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	ハーダー腺	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		慢性涙腺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		亜急性涙腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		白血球増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	後肢	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性蜂窩織炎・筋炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	1	0	3	0	2
		石灰化円柱	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細胞内脂肪	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎石灰沈着		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
腎症		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎盂炎		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	1	0	3	0	2	
	胆管増殖/拡張	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	限局性造血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	限局性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	細胞内脂肪	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2	
	類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52週までの途中死亡・切迫屠殺	肺	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		限局性肺胞組織球増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		石灰化肺胞体	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血/浮腫	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
		限局性間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ節	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	1	0	3	0	2
		線維芽細胞増殖	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		マクロファージ融合細胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		傍皮質過形成	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	3	0	2
		乳腺嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		分泌活性亢進	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	1	0	3	0	2
		嚢胞性卵胞	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		不活発	—	—	—	—	—	0	0	2	0	1
	膵臓	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		限局性萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	前立腺	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	—	—	—	—	—
		慢性炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	坐骨神経	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		神経障害	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	精囊	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	—	—	—	—	—
		慢性炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	皮膚/皮下組織	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		軽微な炎症性変化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	1	0	3	0	2
		造血増加	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
		ヘモジデリン増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鉄沈着線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	所見\検査動物数	0	1	0	1	3	1	0	3	0	2
		拡張(胃腺)	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	0	1	0	2	2	—	—	—	—	—
		梗塞	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		精子肉芽腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		精液瘤	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
精細管萎縮		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
精細管石灰化		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375	
52週までの途中死亡・切迫屠殺	胸腺	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	2	0	2	
		萎縮	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
		上皮細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		出血/うっ血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		重度リンパ球枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2	
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	子宮/子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	1	0	3	0	1	
		急性子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
		上皮細胞過形成(子宮頸管内膜)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
		扁平上皮化生(子宮内膜腺)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
	52週	副腎	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
			皮質変性	1	0	0	0	0	2	2	0	2	0
			皮質肥大	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			皮質空胞化	0	1	2	0	2	0	0	0	0	2
過形成性結節			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血管拡張			0	0	1	2	0	2	5	3	6	6	
膀胱		所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10	
		限局性リンパ球浸潤	1	1	2	2	1	2	3	3	4	4	
骨		所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10	
		局所性異形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
脳		所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10	
		軟膜限局性石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		限局性脳炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
盲腸		所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10	
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
子宮頸部		所見\検査動物数	—	—	—	—	—	10	8	10	10	10	
		子宮頸管内膜上皮過形成	—	—	—	—	—	2	2	1	2	2	
膵臓内 分泌部		所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10	
	島細胞過形成	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0		
精巣上体	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	—	—	—	—	—		
	上皮空胞化	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—		
	軽微な炎症性変化	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—		
	血管周囲炎	2	0	0	0	1	—	—	—	—	—		
	精子減少・欠損/変性細胞増加	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—		
膵臓外 分泌部	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10		
	萎縮	0	1	1	1	0	1	2	1	0	3		
	軽微な炎症性変化	1	0	1	0	2	0	0	1	1	1		
ハーダー腺	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	8	10	10	10		
	慢性涙腺炎	3	4	7	7	4	4	8*	9	8	9		
	限局性リンパ球浸潤	2	0	0	1	1	2	0	1	0	0		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週	心臓	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		限局性石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋症	8	8	5	6	2*	1	0	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	9
		リンパ過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		限局性腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		石灰化円柱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮質嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞性尿細管	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1
		限局性リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		限局性腎盂石灰化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		限局性尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎石灰沈着	0	0	0	0	0	4	3	2	3	0
		腎症	5	7	6	5	5	6	6	7	7	3
		化膿性乳頭炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	眼窩外 涙腺	所見\検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		涙腺炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		空胞化肝細胞域	0	2	0	1	0	0	2	3	3	0
		胆管増殖	3	2	6	6	3	4	0	1	0	2
		石灰化巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		変異細胞巣/域	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性造血	0	0	0	1	0	2	0	0	1	1
		限局性肝炎	1	1	0	2	2	0	0	1	0	0
		限局性壊死-軽微	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性/帯状肝細胞空胞化	5	2	4	5	3	2	1	3	1	1
		細胞内脂肪	6	3	2	4	3	2	4	3	2	2
		リンパ球/混合炎症細胞浸潤	1	2	3	4	2	1	0	1	0	2
		重度細胞内脂肪巣/域	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		限局性肺胞上皮化	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肺胞出血	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		限局性肺胞組織球増加	2	4	2	3	1	0	1	1	1	1
		嚙下性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		石灰化肺胞体	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
限局性肺胞炎/間質性肺炎		1	2	1	1	1	1	1	3	0	2	
限局性リンパ球浸潤	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週	リンパ節	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		皮質巨細胞/融合細胞	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0
		濾胞過形成	0	1	2	1	1	0	0	1	0	4
		肥満細胞増加	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍皮質過形成	5	2	3	2	5	5	3	4	4	7
		リンパ節周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		形質細胞過形成	5	2	5	9*	3	3	2	5	6	8
	乳腺	所見\検査動物数	8	4	4	6	6	10	9	9	10	8
		管肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		乳腺嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		分泌活性亢進	0	0	0	0	0	4	3	5	3	3
		小葉間組織内分泌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	10	9	10	10	10
		嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
		不活発	—	—	—	—	—	8	7	6	7	6
	下垂体	所見\検査動物数	10	9	10	9	9	10	9	9	9	10
		嚢胞	1	1	2	0	1	0	1	0	0	1
		限局性神経膠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		細胞変異巣	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0
	包皮腺	所見\検査動物数	1	1	0	1	1	—	—	—	—	—
		化膿性炎症	1	1	0	1	1	—	—	—	—	—
	前立腺	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	—	—	—	—	—
		萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		前立腺炎	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—
	唾液腺	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		脂肪浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	坐骨神経	所見\検査動物数	9	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		神経障害	3	4	4	3	2	3	2	3	3	5
	精囊	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	—	—	—	—	—
		萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		慢性皮膚炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		亜急性皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		限局性マクロファージ集簇	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		造血増加	0	2	2	0	0	4	4	4	4	5
	胃	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		拡張(胃腺)	3	4	2	4	1	0	3	6*	7**	3
		異所性扁平上皮	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮過形成	1	1	3	1	1	2	0	1	1	0
		亜急性/慢性胃炎	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	—	—	—	—	—
精細管萎縮		1	0	0	2	0	—	—	—	—	—	
精細管石灰化		1	1	0	1	0	—	—	—	—	—	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52 週	胸腺	所見\検査動物数	10	6	10	6	8	9	9	10	10	10
		萎縮	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		上皮細胞増殖	0	0	0	0	0	2	0	1	2	1
	甲状腺	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	10	9	10	10	10
		嚢胞	4	4	3	3	5	5	4	2	1	4
		限局性傍濾胞細胞過形成	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	10	8	10	10	10
		嚢胞性腺拡張	—	—	—	—	—	1	4	2	3	2
		限局性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	1	0	1	1	0
		子宮水腫	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		扁平上皮化生 (子宮内膜腺)	—	—	—	—	—	4	3	4	6	1
53 週 以降 の 途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	腹腔内 脂肪組織	所見\検査動物数	4	1	1	0	0	5	3	1	3	2
		脂肪壊死	1	0	0	0	0	2	2	0	2	0
		出血/担鉄細胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副脾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	27	35	28	27	24	29	28	27	30	21
		過剰/異所性組織	0	2	1	0	2	0	2	0	0	1
		皮質萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性細胞変化	1	2	2	7	1	1	1	3	2	2
		限局性細胞腫大	5	6	6	0	8	2	1	6	2	2
		うっ血	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0
		限局性変性	5	2	4	1	2	11	9	6	5	4
		線維性結節	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質限局性過形成	11	12	8	11	9	9	9	5	9	6
		炎症	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		皮質限局性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質限局性空胞化	13	18	15	11	13	3	4	3	6	2
		血管拡張	5	5	6	5	4	17	21	21	20	18
	大動脈	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		動脈炎/動脈周囲炎/動脈瘤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰化	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21
		限局性石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		膀胱炎	1	1	3	1	2	1	0	0	0	0
		びまん性線維化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
浮腫		4	7	4	4	4	3	5	4	7	2	
血管	所見\検査動物数	1	8	3	3	2	0	1	1	0	0	
	動脈炎/動脈周囲炎/動脈瘤	1	7	3	1	1	0	1	1	0	0	
	石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血栓	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53週以降の途中死亡・切迫屠殺	骨	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		骨異栄養性線維化	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		骨髄炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨周囲炎	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0
	骨髄	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		脂肪浸潤	3	2	1	2	2	0	3	0	2	0
		過形成	0	1	2	2	1	1	2	2	1	2
		骨髄線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		脳炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		圧迫萎縮/脳室拡張	8	6	3	9	3	7	13	10	8	5
	頬側口腔	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		潰瘍形成 (口蓋)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	15	25	18	23	21	27	28	27	27	20
		カタル性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		盲腸炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	16	25	21	24	22	28	28	27	27	20
		結腸炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	所見\検査動物数	14	28	22	22	21	28	28	27	27	20
		憩室	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	耳/シンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	—	—	—	—	—
		変性生殖細胞増加	0	1	0	1	0	—	—	—	—	—
		精液瘤	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
精子減少/欠損		0	1	4	4	0	—	—	—	—	—	
膵臓外分泌部	所見\検査動物数	25	33	28	28	22	27	28	27	28	20	
	萎縮	3	8	5	5	4	4	4	4	3	3	
	管拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	過形成性結節	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	
	軽微な炎症性変化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
動脈周囲炎	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
ハーダー腺	所見\検査動物数	28	34	28	27	24	29	28	27	30	21	
	限局性細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	涙腺炎	5	13	8	6	9	23	20	19	18	18	
心臓	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21	
	石灰化 (冠動脈)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
	石灰化 (心筋)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	
	内皮細胞増殖	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	上皮細胞遺残	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	心筋症	18	28	19	19	15	13	9	13	11	10	
動脈周囲炎 (冠動脈)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375	
53 週 以 降 の 途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	回腸	所見\検査動物数	15	24	19	23	21	28	27	27	27	20	
		カタル性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	空腸	所見\検査動物数	15	25	19	23	21	28	28	27	27	20	
		カタル性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	関節/ 滑膜構造	所見\検査動物数	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0
		関節炎	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		滑膜炎	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21	
		石灰化円柱	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	
		腎盂内石灰化物	0	0	0	0	0	3	0	0	3	0	
		被膜癒着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		嚢胞	2	2	1	3	0	0	1	1	1	0	
		尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
		水腎症	0	2	1	0	2	2	2	2	2	1	
		梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		細胞内脂肪	8	5	5	2	2	4	1	3	1	1	
		限局性リンパ球浸潤	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
		腎石灰沈着	0	0	0	0	1	12	9	5	12	5	
		腎症	23	29	23	24	16	21	17	16	20	11	
		腎乳頭壊死	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
		限局性腎盂石灰化	0	0	0	0	0	6	10	10	13	2	
	腎盂炎	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0		
	限局性尿細管好塩基球増加	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0		
	限局性尿路上皮過形成	0	0	0	2	0	1	0	0	3	0		
	眼窩外 涙腺	所見\検査動物数	6	10	8	6	6	0	0	0	0	0	
		涙腺炎	6	10	7	5	6	1	0	0	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21	
		限局性風船様変性	7	8	7	5	6	0	1	2	1	0	
		胆管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胆管増殖/線維化		18	21	15	17	16	11	10	12	15	8		
胆汁嚢胞		0	1	0	0	0	1	0	1	1	2		
被膜破裂		1	0	0	0	0	2	0	1	0	0		
限局性細胞変異		1	0	0	0	0	1	3	2	2	1		
胆管腫様変化		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
胆管炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
うっ血		2	3	1	4	1	1	0	1	1	1		
髓外造血		0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
線維化(被膜肥厚/癒着を含む)		1	2	0	0	0	1	3	2	0	0		
限局性造血		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
限局性肝炎		0	1	0	1	2	1	1	1	2	1		
限局性/带状肝細胞空胞化		9	9	8	7	3	18	14	13	14	6*		
肝細胞空胞化域		5	6	3	4	2	7	10	4	10	4		
梗塞(尾状葉)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0			
限局性/带状細胞内脂肪	17	16	17	14	11	21	16	16	20	12			

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53 週 以 降 の 途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	肝臓	クッパー細胞増殖	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球／混合炎症細胞浸潤	8	4	2	4	5	3	5	3	0	3
		限局性／帯状壊死	1	2	1	1	0	0	1	0	0	0
		限局性肝周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	8	6	14	8	4	6	10	13*	8	7
		毛細血管拡張	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		限局性肺胞上皮化	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
		限局性肺胞出血	0	0	2	1	0	1	0	0	0	1
		限局性肺胞組織球増加	10	7	13	6	4	6	8	8	9	6
		限局性肺炎／間質性肺炎／ 血管周囲炎	4	3	1	2	2	4	5	3	2	1
		気管支肺炎	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0
		石灰化肺胞体	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0
		うっ血／浮腫	9	14	8	6	2*	1	1	2	2	2
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維性被膜肥厚／癒着	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		間質性線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
		化膿性／肉芽腫性肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節 (頸部・ 腸間膜)	所見\検査動物数	23	35	28	28	22	29	28	26	28	21
		うっ血／出血	2	1	2	2	1	1	0	1	3	2
		皮質巨細胞／融合細胞	2	2	1	1	1	4	2	3	1	1
		限局性線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞過形成	0	1	0	0	2	2	1	1	1	0
		過形成性結節	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		赤血球貪食細胞増加／担鉄細 胞増加／ヘモジデリン沈着	1	2	2	2	2	1	1	0	2	3
		肥満細胞増加	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		洞組織球増加	0	1	1	1	3	2	1	0	0	2
		リンパ管拡張	4	2	0*	2	2	2	0	0	3	2
		リンパ球枯渇／細網増殖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		傍皮質過形成	5	4	4	8	9	10	10	4	6	3
		形質細胞過形成	10	16	15	9	16	19	18	16	23	13
	リンパ節 (その他)	所見\検査動物数	3	14	9	12	9	4	4	6	3	2
萎縮		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
うっ血／出血		1	1	5	2	3	1	0	2	1	0	
濾胞過形成		0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
赤血球貪食細胞増加／担鉄細 胞増加／ヘモジデリン沈着		1	6	6	3	2	1	1	0	0	0	
洞組織球増加		1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	
リンパ管拡張		4	12	5	7	6	0	0	0	0	0	
リンパ球枯渇／細網増殖		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
傍皮質過形成		0	1	0	0	0	0	2	0	1	0	
リンパ節周囲炎		0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	
形質細胞過形成	2	4	0*	4	3	1	0	2	0	1		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53 週 以 降 の 途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	乳腺	所見\検査動物数	13	16	16	18	13	28	25	26	29	21
		管肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		乳腺嚢胞形成	0	0	0	1	0	11	9	5	6	9
		びまん性過形成	1	1	0	0	0	2	1	6	5	4
		結節性過形成	0	0	0	0	0	2	0	2	2	2
		分泌活性亢進	4	3	5	3	2	17	22*	16	18	14
		限局性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巢	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	29	27	27	30	21
		萎縮	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		嚢胞/嚢胞性卵胞	—	—	—	—	—	4	4	6	3	3
		卵巢嚢拡張	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1
		不活性	—	—	—	—	—	16	15	16	19	15
		セルトリ細胞様巣	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	26	30	25	23	23	27	21	26	23	19
		細胞変異	0	1	0	0	0	2	0	0	1	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		びまん性過形成	2	4	5	5	1	0	0	2	1	1
		限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	23	30	23	27	20	29	28	27	30	21
		限局性細胞変異	1	1	2	5	2	5	1	5	3	2
		うっ血	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	1	1	0	0	1	0	2	2	0	1
		過形成	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
		限局性空胞化	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		限局性血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	1	7	3	4	0	0	0	0	1	1
		嚢胞性拡張	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		炎症	1	4	3	5	0	0	0	0	1	1
	前立腺	所見\検査動物数	26	35	28	28	24	—	—	—	—	—
		前立腺炎	1	4	4	3	5	—	—	—	—	—
	坐骨神経	所見\検査動物数	27	35	27	27	23	29	28	27	30	21
		神経障害	5	14	12	12	7	10	6	5	11	4
	精囊	所見\検査動物数	26	35	28	28	24	—	—	—	—	—
膨満		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
精囊炎		0	1	3	0	2	—	—	—	—	—	
皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21	
	膿瘍(石灰化)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性表皮肥厚/角化亢進	1	2	1	2	1	0	0	0	0	1	
	蜂窩織炎	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症/潰瘍形成	2	2	1	3	1	2	1	1	2	0	
	皮膚炎	7	5	3	1	1	3	1	3	0	1	
	類皮/類表皮嚢胞	6	5	1	2	4	0	0	0	1	0	
	拡張性/嚢胞性毛包	2	5	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性線維化/癬痕化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	毛包炎	8	15	10	11	6	4	1	2	0	2	
	浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	化膿性/肉芽腫性炎症	1	0	0	0	3	0	0	1	0	2	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53週以降の途中死亡・切迫屠殺	脊髄	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		骨髄炎/髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨髄症	3	1	1	2	2	5	3	4	2	2
	脾臓	所見\検査動物数	27	35	26	28	22	28	27	27	28	20
		萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		被膜癒着/肥厚	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		うっ血	0	1	2	2	1	0	0	0	0	0
		嚢胞(被膜内)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		造血増加	7	17	8	7	7	15	7	15	15	10
		ヘモジデリン/担鉄細胞増加	1	1	0	1	2	3	3	1	0	3
		リンパ球枯渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		副脾	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	所見\検査動物数	24	33	27	27	23	29	28	27	28	20
		石灰化/変性	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		拡張(胃腺)	6	10	6	7	6	5	7	6	9	3
		異所性粘膜	3	1	2	3	4	0	1	2	0	0
		上皮細胞過形成(境界縁)	2	5	4	4	13**	3	2	1	2	1
		胃炎/胃潰瘍	5	6	4	4	3	2	2	5	2	2
		内側肥大(漿膜動脈)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		軽微炎症/変性変化	3	0	2	1	1	2	3	0	2	1
		びまん性/限局性浮腫	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈周囲炎(漿膜動脈)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		限局性腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	27	35	28	28	24	—	—	—	—	—
		石灰化(精巣動脈)	0	1	2	0	1	—	—	—	—	—
		精母細胞剥離増加	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
		間細胞過形成(限局性)	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		動脈周囲炎	6	10	7	9	2	—	—	—	—	—
		精細管萎縮	2	7	6	9*	2	—	—	—	—	—
		精細管石灰化	2	1	2	0	1	—	—	—	—	—
	胸腺	所見\検査動物数	24	32	24	25	21	27	27	26	29	20
		萎縮	24	31	22	23	19	21	22	23	24	17
		うっ血	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	2	3	1	12	7	6	9	2*
		上皮細胞増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	24	32	25	25	22	28	28	27	29	20
		嚢胞	4	10	5	7	4	6	6	1	7	1
		嚢胞状/拡張性濾胞	2	1	1	3	2	1	0	0	0	2
		上皮細胞遺残	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性濾胞細胞過形成	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
軽微な炎症性変化		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
限局性傍濾胞細胞過形成		4	6	5	3	6	4	6	8	6	5	
血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53週以降の途中死亡・切迫屠殺	尿管	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
		水尿管	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮／子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	29	28	27	30	21
		嚢胞	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		拡張（子宮内膜腺）	—	—	—	—	—	9	13	8	12	9
		子宮内膜炎／子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
		子宮水腫	—	—	—	—	—	5	4	2	2	4
		過形成（子宮頸管内膜上皮）	—	—	—	—	—	2	3	2	5	2
		軽微な炎症性変化	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		扁平上皮化生（子宮内膜腺）	—	—	—	—	—	6	5	4	7	4
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	2	1	1	2
		膣炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	随意筋	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		限局性石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
筋症		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
筋炎		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺	腹腔	所見\検査動物数	2	0	1	1	3	3	1	1	0	1
		脂肪壊死	2	0	0	1	1	3	1	0	0	1
		限局性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		過剰／異所性組織	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
		限局性細胞変化	2	4	2	2	5	0	0	1	0	0
		限局性細胞腫大	13	9	15	11	19	7	5	7	7	9
		限局性変性	4	2	1	3	6	6	7	7	9	14
		線維化／金色色素集簇	0	0	2	0	1	3	8	4	7	9
		線維性被膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質限局性過形成	7	5	6	4	10	5	7	7	5	9
		髓質限局性過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		皮質限局性空胞化	15	10	18	14	11	6	2	6	1	5
		血管拡張	5	1	5	1	1	20	19	18	20	25
	大動脈	所見\検査動物数	22	15	24	23	31	20	24	20	20	27
		動脈炎／動脈周囲炎／動脈瘤	0	1	2	2	6*	0	2	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		膀胱炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	3	6	5	3	3	3	7	5	5	3
	骨	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		骨髓炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨周囲炎	1	0	2	0	0	1	1	0	0	0
	骨髓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		びまん性過形成	3	1	3	5	6	0	1	0	0	3
	脳	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		圧迫萎縮／脳室拡張	1	0	1	0	0	5	5	3	3	5

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	頬側口腔	所見\検査動物数	11	10	10	11	11	10	10	10	10	13
		限局性表皮肥厚/角化亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		甲状舌管遺残	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		限局性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		軽微な炎症性変化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分節性萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	19	20	27
		憩室	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈周囲炎(漿膜動脈)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓内 分泌部	所見\検査動物数	22	14	22	21	23	20	22	20	20	27
		島細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	—	—	—	—	—
		精液瘤	1	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		精子減少/欠損	4	0	1	1	2	—	—	—	—	—
	膵臓外 分泌部	所見\検査動物数	22	14	22	21	23	20	22	20	20	27
		動脈炎/動脈周囲炎/動脈瘤	0	1	1	0	2	1	0	0	1	1
		萎縮	2	4	3	3	0	3	3	2	0	4
		過形成性結節	1	1	2	0	1	0	2	1	0	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		涙腺炎	0	1	3	1	2	8	11	8	2	14
		限局性癬痕	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		心筋症	14	10	19	20*	21	14	11	11	13	14
	回腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	23	20	22	20	20	27
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		泡沫マクロファージ巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
関節	所見\検査動物数	0	0	0	1	2	2	2	1	1	1	
	関節炎/骨関節炎	0	0	0	1	2	2	2	1	1	1	
腎臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	石灰化円柱	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腎盂内石灰化物	0	0	0	0	0	1	1	0	1	4	
	嚢胞	0	1	1	2	3	0	0	0	0	1	
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	限局性線維化	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
	水腎症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	細胞内脂肪	1	1	0	1	2	0	1	1	0	0	
	腎石灰沈着	0	0	0	0	0	6	8	5	8	5	
	腎症	19	12	20	20	21	13	17	16	16	18	
限局性腎盂石灰化	0	0	0	0	0	11	5	4*	2**	6*		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	腎臓	腎盂炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血栓 (腎静脈)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性尿細管好塩基球増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性尿路上皮過形成	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
	眼窩外 涙腺	所見\検査動物数	19	10	15	13	17	0	0	0	0	1
		涙腺炎	19	10	15	13	17	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		限局性風船様変性	12	6	9	13	14	2	3	2	1	1
		胆管増殖/拡張/線維化	18	9	16	18	22	9	13	8	9	15
		胆汁嚢胞	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		限局性細胞変異	2	2	0	0	2	2	3	3	2	1
		線維化 (被膜肥厚/癒着を含む)	0	0	1	1	1	1	1	3	1	0
		限局性肝炎	0	2	1	0	2	0	2	0	2	0
		限局性/帯状肝細胞空胞化	6	2	3	2	6	8	9	9	11	6
		肝細胞空胞化域	6	4	8	6	8	7	10	7	9	10
		限局性/結節性過形成	0	0	0	0	0	2	1	2	2	1
		梗塞 (尾状葉)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		限局性/帯状細胞内脂肪	13	10	11	13	15	10	8	12	12	6
		リンパ球/混合炎症細胞浸潤	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性肝周囲炎	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	類洞拡張	7	6	10	14*	14	8	11	12	11	13	
	毛細血管拡張	2	1	1	0	1	1	1	1	0	0	
	肺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		限局性肺胞上皮化	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
		限局性肺胞組織球増加	6	5	11	6	10	5	7	4	2	3
		限局性肺炎/間質性肺炎/ 血管周囲炎	1	0	0	1	3	2	2	2	1	1
		無気肺	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		気管支炎	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
気管支肺炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
うっ血/浮腫/出血		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
線維性被膜肥厚/癒着		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
気管支周囲リンパ過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ節 (頸部・ 腸間膜)	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	18	22	20	20	27	
	うっ血/出血	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	
	皮質巨細胞/融合細胞	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	濾胞過形成	1	0	2	0	0	1	2	4	0	1	
	赤血球貪食細胞増加/担鉄細 胞増加/ヘモジデリン沈着	0	0	1	0	0	1	0	1	0	2	
	肥満細胞増加	0	0	1	2	0	2	1	0	0	1	
	リンパ管拡張	2	1	3	1	0	0	0	1	0	0	
	傍皮質過形成	2	0	6	3	9*	4	1	0*	2	4	
形質細胞過形成	16	7	15	13	11	13	12	9	9	22		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	リンパ節 (その他)	所見\検査動物数	10	6	11	11	7	4	2	4	3	7
		うっ血/出血	3	1	0	2	3	0	2	2	1	1
		濾胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		赤血球貪食細胞増加/担鉄細胞増加/ヘモジリン沈着	5	2	0*	4	3	0	2	2	0	1
		洞組織球増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ管拡張	6	1	3	8	4	0	0	1	2	2
		傍皮質過形成	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0
		形質細胞過形成	5	2	7	3	2	2	0	1	1	6
	乳腺	所見\検査動物数	9	6	14	11	13	20	20	20	20	26
		管肉芽腫	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1
		びまん性/限局性線維化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳腺嚢胞形成	2	1	1	3	4	4	8	5	8	6
		びまん性過形成	0	0	3	0	1	5	11	9	8	8
		結節性過形成	0	0	0	0	0	5	1	2	4	3
		分泌活性亢進	4	3	1	5	4	12	17	12	9	22
		乳腺炎/乳管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	軽微な炎症性変化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	鼻腔	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	20	22	20	20	27
		嚢胞/嚢胞性卵胞または黄体	—	—	—	—	—	5	5	9	4	3
		不活性	—	—	—	—	—	9	10	6	6	17
		間細胞過多	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
		びまん性間質過形成	—	—	—	—	—	2	0	1	1	2
	上皮小体	所見\検査動物数	19	12	21	20	20	13	21	17	18	25
		限局性細胞変異	2	1	2	6	2	0	0	0	0	3
		嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		びまん性過形成	2	2	1	1	1	0	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	21	11	18	21	23	20	22	19	19	27
		限局性細胞変異	2	1	3	2	4	0	3	3	1	3
		うっ血	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0
嚢胞		1	1	2	2	1	0	1	2	2	0	
金色色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
限局性過形成		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
包皮腺	所見\検査動物数	5	2	6	3	5	4	1	4	0	6	
	嚢胞性拡張	3	2	3	0	1	3	1	3	0	5	
	炎症	4	0	4	3	5	3	1	4	0	3	
前立腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	—	—	—	—	—	
	限局性過形成	0	0	2	2	0	—	—	—	—	—	
	前立腺炎	4	2	2	2	4	—	—	—	—	—	
唾液腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	唾液腺炎	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	坐骨神経	所見\検査動物数	21	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		肥満細胞増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経障害	20	14	18	16	21	13	11	5*	7	9*
	精囊	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	—	—	—	—	—
		精囊炎	1	0	0	0	3	—	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		表皮肥厚/角化亢進	2	1	2	1	2	1	1	0	0	0
		限局性眼瞼炎	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		蜂窩織炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性炎症/潰瘍形成	3	3	1	1	1	1	1	1	1	6
		皮膚炎	1	1	0	0	4	0	1	0	1	3
		類皮/類表皮嚢胞	3	2	1	5	4	1	0	0	1	1
		拡張性/嚢胞性毛包	1	0	3	0	2	0	0	0	0	0
		限局性線維化/癬痕化	4	2	0	2	0*	3	0	3	2	1
		毛包炎	7	5	13	15*	14	5	6	5	3	3
		軽微な炎症性変化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		化膿性/肉芽腫性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨髄炎/髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨髄症	5	0	8	0*	5	7	8	4	3	3
	脾臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	21	19	20	27
		被膜癒着/肥厚	0	0	0	0	1	2	1	0	0	2
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞(被膜内)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		造血増加	5	4	7	5	6	8	9	11	13	8
		ヘモジデリン/担鉄細胞増加	1	0	0	1	1	4	6	6	7	8
		リンパ球枯渇/細網細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球過形成	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
胃	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	動脈炎(漿膜動脈)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	嚢胞/嚢胞状腺	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
	拡張(胃腺)	2	3	5	5	5	7	2	2	4	8	
	異所性粘膜	3	2	1	3	1	2	6	2	0	1	
	上皮細胞過形成(境界縁)	1	4	4	4	2	0	2	1	2	1	
	胃炎/胃潰瘍	2	4	5	5	4	0	0	2	1	0	
	軽微炎症/変性変化	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	—	—	—	—	—	
	間細胞過形成(限局性)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	
	動脈周囲炎	5	3	3	8	10	—	—	—	—	—	
	精細管萎縮	8	7	5	4	11	—	—	—	—	—	
	精細管石灰化	1	2	0	1	1	—	—	—	—	—	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	胸腺	所見\検査動物数	21	14	22	20	20	18	20	20	20	26
		萎縮	21	14	22	20	20	18	18	20	20	26
		嚢胞	1	0	2	0	0	8	8	11	4	8
		過形成(髓質)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		嚢胞	4	2	3	3	1	3	5	3	5	6
		嚢胞状/拡張性濾胞	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	気管	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		腺拡張	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
		気管炎	5	0	6	4	5	1	2	3	1	2
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	--	--	--	--	--	20	22	20	20	27
		萎縮	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
		拡張(子宮内膜腺)	--	--	--	--	--	7	7	3	4	11
		限局性子宮内膜過形成	--	--	--	--	--	1	0	1	0	1
		上皮細胞過形成(子宮頸管内膜)	--	--	--	--	--	0	1	2	3	3
		子宮頸部びまん性線維化/間質過形成	--	--	--	--	--	1	0	0	0	0
		限局性金色色素沈着	--	--	--	--	--	1	0	0	0	0
		子宮水腫	--	--	--	--	--	5	6	4	7	12
	随意筋	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性間葉細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		筋症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
全動物	腹腔	所見\検査動物数	2	0	1	1	3	3	1	1	0	1
		脂肪壊死	2	0	0	1	1	3	1	0	0	1
		限局性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔内 脂肪組織	所見\検査動物数	4	1	1	0	0	5	3	1	3	2
		脂肪壊死	1	0	0	0	0	2	2	0	2	0
		出血/担鉄細胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副脾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	59	60	60	58	59	60	59	60	60	60
		過剰/異所性組織	0	2	1	0	3	1	3	1	0	1
		皮質萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性細胞変化	3	6	4	9	6	1	1	4	2	2
限局性細胞腫大		18	15	21	11	27	9	6	13	9	11	
うっ血		0	0	0	2	0	0	0	1	1	0	
皮質変性	1	1	0	0	0	2	2	1	2	2		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01 (つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
副腎	皮質肥大		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質空胞化		0	1	2	0	2	0	0	0	0	2
	過形成性結節		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性変性		9	4	5	4	8	17	16	13	14	18
	線維化／金色色素集簇		0	0	2	0	1	3	8	4	7	9
	線維性被膜肥厚		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維性結節		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質限局性過形成		18	17	14	15	19	14	16	12	14	15
	髓質限局性過形成		0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	炎症		0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	皮質限局性壊死		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質限局性空胞化		28	28	33	25	24	9	6	9	7	7
	血管拡張		10	6	12	8	5	39	45	42	46	50
	大動脈	所見\検査動物数		50	51	52	52	57	50	52	50	50
動脈炎／動脈周囲炎／動脈瘤		0	1	3	2	6	0	2	0	0	0	
石灰化		1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
内側石灰化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
軽微な炎症性変化		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
膀胱	所見\検査動物数		60	60	60	59	59	60	58	60	60	59
	限局性石灰化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性膀胱炎		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎		3	1	3	1	2	1	0	0	0	0
	びまん性線維化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性リンパ球浸潤		1	1	2	2	1	2	3	3	4	4
	軽微な炎症性変化		1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血管	所見\検査動物数		1	8	3	3	2	0	1	1	0	0
	動脈炎／動脈周囲炎／動脈瘤		1	7	3	1	1	0	1	1	0	0
	石灰化		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血栓		0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
骨	所見\検査動物数		60	59	60	58	57	59	59	57	60	58
	局所性異形成		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨異栄養性線維化		0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄炎		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	骨周囲炎		3	1	3	1	0	1	1	1	1	0
骨髄	所見\検査動物数		50	49	50	49	48	49	50	47	50	48
	脂肪浸潤		3	2	1	2	2	0	4	0	2	0
	過形成		0	1	2	2	1	1	2	2	1	2
	びまん性過形成		3	1	3	5	6	0	1	0	0	3
	骨髄線維化		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数		60	60	60	59	59	60	60	60	60	60
	嚢胞		0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	脳炎		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軟膜限局性石灰化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性脳炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全 動 物	脳	髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性壊死	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		圧迫萎縮域	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		圧迫萎縮/脳室拡張	9	6	4	9	3	12	18	13	11	10
	類側口腔	所見\検査動物数	11	10	11	12	11	10	11	11	10	13
		限局性表皮肥厚/角化亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		限局性舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		甲状腺管遺残	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	盲腸	潰瘍形成 (口蓋)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	47	50	50	54	57	58	59	60	57	59
		急性盲腸炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		カタル性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	結腸	盲腸炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	38	39	43	45	46	48	50	47	47	47
		結腸炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽微な炎症性変化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	分節性萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	36	43	44	44	46	49	50	49	47	49
		憩室	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		限局性腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	耳/シンバル腺	動脈周囲炎 (漿膜動脈)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
所見\検査動物数		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
膵臓内 分泌部	囊胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	所見\検査動物数	32	24	32	30	32	30	31	30	30	37	
精巣上体	島細胞過形成	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	
	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	-	-	-	-	-	
	上皮空胞化	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
	変性生殖細胞増加	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-	
	軽微な炎症性変化	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	血管周囲炎	2	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	精子滞留	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
	精液瘤	1	1	0	0	1	-	-	-	-	-	
精子減少/欠損	4	1	5	5	2	-	-	-	-	-		
精子減少・欠損/変性細胞増加	1	0	0	1	0	-	-	-	-	-		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05, ** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全動物	膵臓外 分泌部	所見\検査動物数	57	57	60	58	54	57	59	57	58	57
		動脈炎/動脈周囲炎/動脈瘤	0	1	1	0	2	1	0	0	1	1
		萎縮	5	13	9	9	4	8	9	7	3	10
		管拡張	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		過形成性結節	2	2	3	1	1	0	3	1	0	0
		軽微な炎症性変化	1	0	1	0	3	0	0	1	1	1
		動脈周囲炎	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	60	59	60	58	59	60	58	60	60	60
	ハーダ ー腺	限局性細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性涙腺炎	3	4	7	7	4	5	8	9	8	10
		涙腺炎	5	14	11	7	11	31	31	27	20	32
		限局性リンパ球浸潤	2	0	0	1	1	2	0	1	0	0
		限局性癒痕	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		亜急性涙腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	58	60	60	60
	心臓	石灰化 (冠動脈)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		石灰化 (心筋)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1
		内皮細胞増殖	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		上皮細胞遺残	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性石灰化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		白血球増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋症	40	46	43	45	38	28	20	25	24	24
		心筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎 (冠動脈)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	後肢	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		急性蜂窩織炎・筋炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸	所見\検査動物数	47	48	51	53	53	58	58	57	57	56
カタル性炎症		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
嚢胞		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
腸炎		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
泡沫マクロファージ巣		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ過形成		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
空腸	所見\検査動物数	25	35	29	32	30	38	37	37	37	30	
	カタル性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
関節	所見\検査動物数	0	0	0	1	2	2	2	1	1	1	
	関節炎/骨関節炎	0	0	0	1	2	2	2	1	1	1	
関節/ 滑膜構造	所見\検査動物数	2	1	1	1	0	0	0	0	1	0	
	関節炎	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	
	滑膜炎	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	60	60	60	
	石灰化円柱	0	0	0	0	0	1	2	1	2	2	
	腎盂内石灰化物	0	0	0	0	0	4	1	0	4	4	
	被膜癒着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全動物	腎臓	皮質嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	2	3	2	5	3	0	1	1	1	1
		嚢胞性尿細管	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1
		尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		限局性線維化	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		限局性リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		限局性腎盂石灰化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		限局性尿路上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		水腎症	0	2	1	0	4	2	2	2	2	1
		梗塞	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		細胞内脂肪	9	6	5	3	4	4	2	5	1	1
		限局性リンパ球浸潤	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
		腎石灰沈着	0	0	0	0	1	22	20	14	23	10
		腎症	47	49	49	49	42	41	40	39	43	32
		腎乳頭壊死	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		限局性腎盂石灰化	0	0	0	0	0	17	15	14	15	8
		腎盂炎	2	2	1	2	1	1	0	0	0	0
		化膿性乳頭炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血栓 (腎静脈)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性尿細管好塩基球増加	1	1	0	0	2	0	1	0	0	0
	限局性尿路上皮過形成	0	1	1	2	1	1	1	0	3	0	
	尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	眼窩外 涙腺	所見\検査動物数	27	20	23	19	23	0	0	0	0	1
		涙腺炎	27	20	22	18	23	1	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	60	60	60
		空胞化肝細胞域	0	2	0	1	0	0	2	3	3	0
		限局性風船様変性	19	14	16	18	20	2	4	4	2	1
胆管拡張		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胆管増殖		3	2	6	6	3	4	0	1	0	2	
胆管増殖/拡張		0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	
胆管増殖/線維化		18	21	15	17	16	11	10	12	15	8	
胆管増殖/拡張/線維化		18	9	16	18	22	9	13	8	9	15	
胆汁嚢胞		0	1	1	0	0	1	1	2	1	2	
石灰化巣		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
被膜破裂		1	0	0	0	0	2	0	1	0	0	
限局性細胞変異		3	2	0	0	2	3	6	5	4	2	
変異細胞巣/域		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
小葉中心性壊死		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
胆管腫様変化		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
胆管炎		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
うっ血		2	3	1	4	1	1	0	1	1	1	
髓外造血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
線維化 (被膜肥厚/癒着を含む)	1	2	1	1	1	2	4	5	1	0		
限局性造血	0	0	1	1	1	3	0	0	1	1		
限局性肝炎	1	4	1	3	6	1	3	2	4	2		
限局性壊死-軽微	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
限局性/带状肝細胞空胞化	20	13	15	14	12	28	24	25	26	13		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
肝臓	肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞空胞化		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞空胞化域		11	10	11	10	10	14	20	11	19	14
	限局性／結節性過形成		0	0	0	0	0	2	1	2	2	1
	梗塞 (尾状葉)		1	0	1	0	2	0	0	1	1	0
	細胞内脂肪		6	3	2	5	3	3	4	5	2	4
	限局性／帯状細胞内脂肪		30	26	28	27	26	31	24	28	32	18
	クッパー細胞増殖		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球／混合炎症細胞浸潤		10	6	7	10	8	4	5	4	0	5
	軽微な炎症性変化		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	限局性／帯状壊死		1	2	1	1	0	0	1	0	0	0
	限局性肝周囲炎		2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	重度細胞内脂肪巣／域		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	類洞拡張		16	12	24	22	19	14	21	25	20	20
	毛細血管拡張		3	1	1	0	1	2	1	2	0	0
全動物	所見\検査動物数		60	60	60	59	59	60	59	60	60	60
	限局性肺胞上皮化		1	2	3	1	0	1	1	1	1	1
	限局性肺胞出血		1	0	3	1	0	1	0	1	0	1
	限局性肺胞組織球増加		18	16	26	15	16	11	16	13	12	10
	限局性肺炎／間質性肺炎／ 血管周囲炎		5	3	1	1	5	6	7	5	3	2
	嚥下性肺炎		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	無気肺		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管支炎		2	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	気管支肺炎		1	1	0	0	0	1	0	0	2	0
	石灰化肺胞体		0	1	0	1	3	2	0	1	0	1
	うっ血／浮腫		9	14	8	6	4	1	1	3	2	2
	うっ血／浮腫／出血		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	嚢胞		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維性被膜肥厚／癒着		2	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	限局性肺炎／間質性肺炎		1	2	1	1	1	1	1	3	0	2
	限局性間質性肺炎		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性リンパ球浸潤		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	間質性線維化		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽微な炎症性変化		0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
	気管支周囲リンパ過形成		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
化膿性／肉芽腫性肺炎		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ節	所見\検査動物数		10	11	10	11	11	11	9	13	10	12
	皮質巨細胞／融合細胞		0	1	0	0	1	2	1	0	0	0
	線維芽細胞増殖		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞過形成		0	2	2	1	2	0	0	1	0	4
	肥満細胞増加		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	マクロファージ融合細胞		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	傍皮質過形成		5	3	3	2	5	6	3	5	4	7
	リンパ節周囲炎		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	形質細胞過形成		5	3	5	10	3	3	2	5	6	9

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
リンパ節 (頸部・ 腸間膜)	所見\検査動物数		45	49	50	49	46	47	50	46	48	48
	うっ血/出血		2	2	3	3	1	2	1	1	3	2
	皮質巨細胞/融合細胞		5	2	1	1	1	4	2	4	1	1
	限局性線維化		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	濾胞過形成		1	1	2	0	2	3	3	5	1	1
	過形成性結節		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	赤血球貪食細胞増加/担鉄細胞増加/ヘモジデリン沈着		1	2	3	2	2	2	1	1	2	5
	肥満細胞増加		1	0	1	3	0	3	1	0	0	1
	洞組織球増加		0	1	1	1	3	2	1	0	0	2
	リンパ管拡張		6	3	3	3	2	2	0	1	3	2
	リンパ球枯渇/細網増殖		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	傍皮質過形成		7	4	10	11	18	14	11	4	8	7
	形質細胞過形成		26	23	30	22	27	32	30	25	32	35
	リンパ節 (その他)	所見\検査動物数		13	20	20	23	16	8	6	10	6
萎縮		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
うっ血/出血		4	2	5	4	6	1	2	4	2	1	
濾胞過形成		0	1	1	1	2	0	0	0	1	0	
赤血球貪食細胞増加/担鉄細胞増加/ヘモジデリン沈着		6	8	6	7	5	1	3	2	0	1	
洞組織球増加		1	1	1	0	2	0	1	0	0	1	
リンパ管拡張		10	13	8	15	10	0	0	1	2	2	
リンパ球枯渇/細網増殖		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
傍皮質過形成		1	1	2	1	0	0	2	0	2	0	
リンパ節周囲炎		0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	
全動物	所見\検査動物数		30	27	34	35	33	58	54	58	59	57
	管肉芽腫		0	0	0	0	0	1	4	2	2	1
	びまん性/限局性線維化		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺嚢胞形成		2	1	1	4	4	15	18	12	14	15
	びまん性過形成		1	1	3	0	1	7	12	15	13	12
	結節性過形成		0	0	0	0	0	7	1	4	6	5
	分泌活性亢進		8	6	6	8	6	33	42	34	30	39
	限局性炎症		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺炎/乳管炎		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	軽微な炎症性変化		0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	小葉間組織内分泌		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
鼻腔	所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	嚢胞		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣	所見\検査動物数		—	—	—	—	—	60	58	60	60	60
	萎縮		—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	嚢胞		—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
	嚢胞/嚢胞性卵胞		—	—	—	—	—	4	4	6	3	3
	嚢胞/嚢胞性卵胞または黄体		—	—	—	—	—	5	5	9	4	3
	嚢胞性卵胞		—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	卵巣嚢拡張		—	—	—	—	—	0	0	1	1	1
不活性		—	—	—	—	—	33	32	30	32	39	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全 動 物	卵巣	間細胞過多	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
		セルトリ細胞様巣	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1
		びまん性間質過形成	—	—	—	—	—	2	0	1	1	2
	膵臓	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	0	3	0	2
		限局性萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	上皮小体	所見\検査動物数	45	42	46	43	43	40	42	43	41	44
		細胞変異	0	1	0	0	0	2	0	0	1	1
		限局性細胞変異	2	1	2	6	2	0	0	0	0	3
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		限局性線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		びまん性過形成	4	6	6	6	2	0	1	2	1	1
		限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	54	50	51	57	52	59	59	55	58	58
		限局性細胞変異	3	2	5	7	6	5	4	8	4	5
		うっ血	0	1	1	2	0	1	1	1	1	0
		嚢胞	3	3	4	2	3	0	4	4	2	2
		限局性神経膠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		細胞変異巣	0	2	0	0	0	1	1	0	1	0
		金色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		過形成	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
		限局性過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		限局性空胞化	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		限局性血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	7	10	9	8	6	4	1	4	1	7
		嚢胞性拡張	3	4	3	1	1	3	1	3	0	5
		炎症	5	4	7	8	5	3	1	4	1	4
		化膿性炎症	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	前立腺	所見\検査動物数	58	60	60	59	59	—	—	—	—	—
		萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		限局性過形成	0	0	2	2	0	—	—	—	—	—
		前立腺炎	5	7	6	5	10	—	—	—	—	—
	唾液腺	慢性炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		所見\検査動物数	32	24	32	30	33	30	31	30	30	37
		脂肪浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	坐骨神経	唾液腺炎	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0
		所見\検査動物数	57	60	59	58	58	60	59	60	60	60
		肥満細胞増加	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経障害	28	33	34	31	30	26	19	14	21	18
精囊	所見\検査動物数	58	60	60	59	59	—	—	—	—	—	
	萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
	膨満	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
	精囊炎	1	1	3	0	5	—	—	—	—	—	
慢性炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375	
皮膚/ 皮下組織	所見\検査動物数		60	60	60	59	59	60	58	60	60	60	
	膿瘍 (石灰化)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	表皮肥厚/角化亢進		2	1	2	1	2	1	1	0	0	0	
	限局性表皮肥厚/角化亢進		1	2	1	2	1	0	0	0	0	1	
	限局性眼瞼炎		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	蜂窩織炎		2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
	慢性炎症/潰瘍形成		5	5	2	4	2	3	2	2	3	6	
	皮膚炎		8	10	3	1	5	3	2	3	1	4	
	類皮/類表皮嚢胞		9	7	2	7	8	1	0	0	2	1	
	拡張性/嚢胞性毛包		3	5	3	0	2	0	1	0	0	0	
	限局性線維化/癬痕化		4	2	0	2	0	3	0	4	2	1	
	毛包炎		15	20	23	26	20	9	7	7	3	5	
	軽微な炎症性変化		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浮腫		1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	
	化膿性/肉芽腫性炎症		1	0	1	0	3	0	0	1	0	2	
脊髄	所見\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	軽微な炎症性変化		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨髄炎/髄膜炎		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	骨髄症		8	1	9	2	7	12	11	8	5	5	
全動物	所見\検査動物数		59	60	58	60	57	59	57	59	58	59	
	萎縮		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	被膜癒着/肥厚		0	0	0	0	1	3	1	1	0	2	
	うっ血		1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	
	嚢胞 (被膜内)		0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	限局性マクロファージ集簇		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血増加		12	23	17	12	14	28	20	31	32	24	
	ヘモジデリン増加		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ヘモジデリン/担鉄細胞増加		2	1	0	2	3	7	9	7	7	11	
	リンパ球枯渇		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	リンパ球枯渇/細網細胞過形成		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ球過形成		0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	動脈周囲炎		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	鉄沈着線維化		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	副脾		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胃	所見\検査動物数		56	58	59	58	59	60	59	60	58	59
		動脈炎 (漿膜動脈)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		石灰化/変性		0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
嚢胞		1	1	1	1	0	0	0	1	0	0		
嚢胞/嚢胞状腺		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0		
拡張 (胃腺)		11	18	13	17	13	12	12	14	20	14		
異所性粘膜		6	3	3	6	5	2	7	4	0	1		
異所性扁平上皮		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
上皮細胞過形成		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
上皮細胞過形成 (境界縁)		3	9	8	8	15	3	4	2	4	2		
胃炎/胃潰瘍		7	10	9	9	7	2	2	7	3	2		

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
胃	扁平上皮過形成		1	1	3	1	1	2	0	1	1	0
	内側肥大 (漿膜動脈)		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	軽微炎症/変性変化		3	0	2	1	1	2	5	0	2	1
	びまん性/限局性浮腫		1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈周囲炎 (漿膜動脈)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性腹膜炎		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮嚢胞		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	亜急性/慢性胃炎		1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数		59	60	60	60	59	—	—	—	—	—
	石灰化 (精巣動脈)		0	1	2	0	1	—	—	—	—	—
	精母細胞剥離増加		1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	梗塞		0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	間細胞過形成 (限局性)		1	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	動脈周囲炎		11	13	10	17	12	—	—	—	—	—
	精子肉芽腫		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	精液瘤		0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	精細管萎縮		11	15	11	15	13	—	—	—	—	—
	精細管石灰化		4	5	2	2	2	—	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数		55	53	56	52	51	55	56	58	59	58
	萎縮		45	46	44	44	39	40	41	45	44	43
	うっ血		0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞		2	0	4	3	1	21	15	18	13	12
	上皮細胞増殖		1	0	0	0	0	2	0	1	2	2
	出血/うっ血		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	過形成 (髄質)		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	重度リンパ球枯渇		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎		0	0	0	0	2	0	0	1	0	0
甲状腺	所見\検査動物数		56	57	57	56	57	59	59	60	59	59
	嚢胞		12	16	11	13	11	14	15	6	13	13
	嚢胞状/拡張性濾胞		3	1	2	4	2	1	0	0	0	2
	変性		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	上皮細胞遺残		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性傍濾胞細胞過形成		0	1	2	0	0	1	0	0	0	0
	限局性濾胞細胞過形成		2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉芽腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽微な炎症性変化		0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	傍濾胞細胞過形成		3	5	8	2	4	4	9	4	3	11
	限局性傍濾胞細胞過形成		4	6	5	3	6	4	6	8	6	5
	血管拡張		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管	所見\検査動物数		22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
	腺拡張		0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	気管炎		5	0	6	4	5	1	2	3	1	2
尿管	所見\検査動物数		0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	尿管		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(つづく)

表2〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全動物	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	60	58	60	60	59
		急性子宮内膜炎	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		萎縮	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		嚢胞	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
		嚢胞性腺拡張	—	—	—	—	—	1	4	2	3	2
		拡張（子宮内膜腺）	—	—	—	—	—	16	20	11	16	20
		子宮内膜炎/子宮頸管炎	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
		限局性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	2	0	2	1	1
		上皮細胞過形成（子宮頸管内膜）	—	—	—	—	—	0	1	2	3	4
		子宮頸部びまん性線維化/間質過形成	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		限局性金色色素沈着	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		子宮水腫	—	—	—	—	—	10	10	7	9	16
		過形成（子宮頸管内膜上皮）	—	—	—	—	—	2	3	2	5	2
		軽微な炎症性変化	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	扁平上皮化生（子宮内膜腺）	—	—	—	—	—	12	10	10	16	13	
	子宮頸管内膜上皮過形成	—	—	—	—	—	2	2	1	2	2	
	膣	所見\検査動物数	—	—	—	—	—	0	2	1	1	2
		膣炎	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	随意筋	所見\検査動物数	50	49	50	49	48	49	50	47	50	48
		限局性石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		限局性間葉細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		軽微な炎症性変化	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		筋症	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		筋炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

表3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
52週までの死亡・切迫屠殺	下垂体	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	1	1	3	0	2
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		不特定腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	多臓器	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮/子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	1	0	3	0	1
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		良性粘液性間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	3	0	2
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	52週	肝臓	所見\検査動物数	10	10	10	9	9	19	9	10	10
肝細胞腺腫 (B)			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌 (M)			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体		所見\検査動物数	10	9	10	9	9	10	9	9	9	10
		腺腫 (B)	0	1	0	1	0	1	2	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		不特定腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織		所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮/子宮頸部		所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	8	10	10	10
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	1
		良性粘液性間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	8	4	4	6	6	10	9	9	10	8	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3〔腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53週以降死亡・切迫屠殺	頬側口腔	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	28	34	28	27	24	29	28	27	30	21
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	24	33	27	27	23	29	28	27	28	20
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	回腸	所見\検査動物数	15	24	19	23	21	28	27	27	27	20
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	所見\検査動物数	15	25	18	23	21	27	28	27	27	20
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	2	0	1	1	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	膵臓外分泌部	所見\検査動物数	25	33	28	28	22	27	28	27	28	20
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	27	35	28	27	24	29	28	27	30	21
		皮質腺腫 (B)	1	0	1	0	0	2	1	0	1	0
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	3	0	1	0	1	1	0
		悪性混合型髄質腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓内分泌部	所見\検査動物数	25	33	28	28	22	27	28	27	28	20
		島細胞腺腫 (B)	3	3	2	3	2	0	2	1	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	26	30	25	23	23	27	21	26	23	19
		腺腫 (B)	3	1	1	3	1	2	1	1	0	1
下垂体	所見\検査動物数	23	30	23	27	20	29	28	27	30	21	
	腺腫 (B)	14	15	10	17	7	14	23*	16	23*	12	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	不特定腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数	24	32	25	25	22	28	28	27	29	20	
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	3	0	0	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	3	1	0	1	1	0	0	1	0	
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	
	傍濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸腺	所見\検査動物数	24	32	24	25	21	27	27	26	29	20	
	良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (甲状腺由来) (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53 週 以降 死亡・ 切迫 屠殺	多臓器	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性肉腫 (M)	1	0	2	0	2	1	0	0	1	1
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21
		線維腫 (B)	2	5	4	1	2	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	2	1	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮細胞癌 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見\検査動物数	8	10	3	7	8	4	4	6	4	2
		線維腫 (B)	3	4	0	2	2	1	2	3	1	0
		脂肪腫 (B)	1	2	0	2	1	1	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	4	1	1	1	0	2	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	2	0	2	0	0	0
	随意筋	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		線維肉腫 (M)	2	0	0	2	1	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		星状膠細胞腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	外耳/ジ ンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	28	34	28	27	24	29	28	27	30	21
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	28	27	30	21
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腫 (気管支) (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	所見\検査動物数	28	35	28	28	24	29	27	27	30	21	
	移行上皮細胞乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
前立腺	所見\検査動物数	26	35	28	28	24	-	-	-	-	-	
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
精巣/ 精巣上体	所見\検査動物数	27	35	28	28	24	-	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)	1	0	0	2	0	-	-	-	-	-	
	良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
	脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	
卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	29	27	27	30	21	
	間質細胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
53週以降死亡・切迫屠殺	子宮／子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	29	28	27	30	21
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	2	7	2	4	2
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	1	2	1	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		良性粘液性間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	2	1	1	2
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		扁平上皮細胞癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	13	16	16	18	13	28	25	26	29	21
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		線維腺腫 (B)	0	1	1	1	0	21	13	18	22	17
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	4*	5*	6*	4*
	腹腔	所見\検査動物数	4	1	1	0	0	5	3	1	3	2
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
線維肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺	頬側口腔	所見\検査動物数	11	10	10	11	11	10	10	10	10	13
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	19	20	27
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	20	20	20	27
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	3	1	2	2	1	1	3	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓外分泌部	所見\検査動物数	22	14	22	21	23	20	22	20	20	27
		腺腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性混合型髄質腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓内 分泌部	所見\検査動物数	22	14	22	21	23	20	22	20	20	27
		島細胞腺腫 (B)	8	6	9	2	4	2	1	4	1	0
	上皮小体	所見\検査動物数	19	12	21	20	20	13	21	17	18	25
		腺腫 (B)	0	1	1	1	1	0	0	2	2	0
	下垂体	所見\検査動物数	21	11	18	21	23	19	22	19	19	27
		腺腫 (B)	14	5	9	12	12	17	17	15	12	21
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		不特定腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	2	1	1	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	3	0	1	3	0	1
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞癌 (M)	0	2	1	3	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	21	14	22	20	20	18	20	20	20	26
		良性胸腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (甲状腺由来) (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	多臓器	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫 (B)	1	2	4	5	3	1	0	0	0	1	
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮下組織	所見\検査動物数	11	6	5	5	7	6	5	7	8	7	
	線維腫 (B)	3	1	3	3	2	3	2	2	1	1	
	脂肪腫 (B)	4	1	4	2	3	1	2	2	2	1	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
骨	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
随意筋	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
最終 屠殺	脳	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		星状膠細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	外耳/ジ ンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (気管支) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	20	22	20	20	27
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣/ 精巣上体	所見\検査動物数	22	14	22	21	24	-	-	-	-	-
		良性中皮腫 (B)	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1	0	2	0	0	-	-	-	-	-
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	22	20	20	27
		間質細胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	20	22	20	20	27
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	2	3	1	1	4
		良性粘液性間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
乳頭腫 (B)		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
線維肉腫 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	
扁平上皮細胞癌 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	
所見\検査動物数		9	6	14	11	13	20	20	20	20	26	
乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	0	14	13	19	14	17	
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	3	1	2	2	2	
	所見\検査動物数	2	0	1	1	3	3	1	1	0	1	
腹腔	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3〔腫瘍性病変〕（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全動物	頬側口腔	所見\検査動物数	11	10	11	11	11	10	11	11	10	13
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	唾液腺	所見\検査動物数	60	59	60	58	59	60	59	60	60	60
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	56	58	59	58	59	60	59	60	58	59
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	十二指腸	所見\検査動物数	49	53	54	53	55	59	59	59	57	59
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	所見\検査動物数	47	50	51	54	55	59	57	60	57	59
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	47	49	51	54	54	59	58	59	57	58
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	所見\検査動物数	47	50	50	54	57	58	59	60	57	59
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	4	3	2	3	2	1	4	1
		肝細胞癌 (M)	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	膵臓外分泌部	所見\検査動物数	57	58	60	59	56	58	59	60	58	59
		腺腫 (B)	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	58	60	60	60
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	所見\検査動物数	59	60	60	58	59	60	59	60	60	60
		良性褐色細胞腫 (B)	0	0	0	5*	2	1	0	2	2	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	1	1	0	2	1	0	1	0
		悪性混合型髄質腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫 (M)		2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
膵臓内分泌部	所見\検査動物数	57	58	60	59	56	58	59	60	58	59	
	島細胞腺腫 (B)	11	9	11	5	6	2	3	5	2	0	
上皮小体	所見\検査動物数	53	51	54	51	51	48	49	55	50	55	
	腺腫 (B)	3	2	2	4	2	2	1	3	2	1	
下垂体	所見\検査動物数	54	51	51	58	54	59	60	58	58	60	
	腺腫 (B)	28	21	19	30	19	32	42	31	35	32	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
	不特定腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数	56	57	57	56	57	59	59	60	59	59	
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	2	2	1	5	1	1	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	4	2	0	4	1	1	3	1	1	
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	
	傍濾胞細胞癌 (M)	0	3	1	3	1	0	0	0	0	0	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375	
全動物	胸腺	所見\検査動物数	55	53	56	52	51	55	57	58	59	58
		良性胸腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (甲状腺由来) (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	多臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性肉腫 (M)	1	1	2	0	2	1	0	0	1	1
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	58	60	60	60
		乳頭腫 (B)	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	3	7	8	6	5	2	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	2	1	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮細胞癌 (M)	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織	所見\検査動物数	19	16	10	13	14	10	9	14	12	9
		線維腫 (B)	6	5	3	5	4	4	4	5	2	1
		脂肪腫 (B)	5	3	4	4	4	2	2	2	3	1
		線維肉腫 (M)	1	4	2	1	1	0	2	0	1	1
	骨	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	60	60	60
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	3	0	2	0	1	0
	随意筋	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	59	60	60	60
		線維肉腫 (M)	2	0	0	3	1	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	60	60	60	60
		星状膠細胞腫 (B)	1	1	3	1	0	0	0	1	0	0
		良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	外耳/ジ ンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	60	59	60	58	59	60	58	60	60	60
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	59	60	60	60
		腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (気管支) (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	60	60	60
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	60	60	60	59	59	60	58	60	60	59
移行上皮細胞乳頭腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
前立腺	所見\検査動物数	58	60	60	59	59	-	-	-	-	-	
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表3 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	15	75	375	0	5	15	75	375
全 動 物	精巣/ 精巣上部	所見\検査動物数	59	60	60	60	59	-	-	-	-	-
		良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	2	0	2	2	0	-	-	-	-	-
		脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	58	60	60	60
		間質細胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2
	子宮/ 子宮頸部	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	60	58	60	60	59
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	-	6	11	4	5	7
		良性粘液性間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	2	2	1	0
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	0	2	1	2	2
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		扁平上皮細胞癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	30	27	34	35	33	58	54	58	59	58
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1
		線維腺腫 (B)	0	1	1	2	0	36	26	39	37	35
		腺癌 (M)	0	1	0	1	0	3	5	7	8	6
	腹腔	所見\検査動物数	6	1	2	1	3	7	4	2	3	3
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
合 計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	68	59	68	73	58	95	97	99	98	86
		悪性	11	20	14	18	12	9	16	12	18	18
	腫瘍総数		79	79	82	91	70	104	113	111	116	104
	担腫瘍動物数	良性 ^{a)}	31	27	28	29	25	41	40	41	33	35
悪性		12	19	15	17	12	8	13	10	17	15	
担腫瘍動物数		43	46	43	46	37	49	53	51	50	50	

Fisherの直接確率検定 * : p < 0.05、** : p < 0.01

a) 良性腫瘍のみを有する動物数を示す。

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍