

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験

(毒性資料 No.16)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2008年

純度： %

供試動物： Wistar Rj: WI (IOPS HAN)系ラット

最終屠殺群 1 群雌雄各 60 匹、中間屠殺群 1 群雌雄各 10 匹

投与開始時 6 週齢、体重；雄 183～244g、雌 131～181g

投与期間： 最終屠殺群 24 ヶ月(2005年2月22日～2007年3月6日)

中間屠殺群 12 ヶ月(2005年2月22日～2006年2月24日)

投与方法： 検体を雄では 0、30、150 および 750/375ppm、雌では 0、30、150 および 1500ppm の濃度で飼料に混入し、投与期間全般にわたり随時摂取させた。雄の高用量群については当初 750ppm の濃度で投与したが、死亡率が高かったため投与 85 週より 375ppm に減量した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態：全ての動物について毎日 2 回(週末および休日は 1 回)、生死および瀕死状態を確認し、毎日 1 回、一般状態について観察した。また、触診を含む詳細な検査を試験期間を通じて毎週実施した。

投与 1 年目は、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

投与 2 年目には以下の一般状態の変化が観察された。高用量群雌で脱毛、削瘦の発生頻度が対照群に比べ増加した。高用量群雄では同群での死亡率の増加を反映して不活発、全身の蒼白化および肛門性器部の汚れの発生頻度が対照群に比べ軽度増加した。

150ppm 以下の投与群については雌雄とも投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 投与2年目における投与に関連した一般状態の変化(最終屠殺群動物)

性	雄				雌				
	用量(ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数		55	57	58	49	59	58	56	57
脱毛		nc	nc	nc	nc	8 (13.6%) [371]	10 (17.2%) [371]	5 (8.9%) [371]	17* (29.8%) [371]
不活発		0 (0%) -	1 (1.8%) [724]	0 (0%) -	3 (6.1%) [613]	nc	nc	nc	nc
全身の蒼白化		2 (3.6%) [543]	2 (3.5%) [624]	1 (1.7%) [445]	4 (8.2%) [445]	nc	nc	nc	nc
消瘦		nc	nc	nc	nc	10 (16.9%) [464]	12 (20.7%) [553]	11 (19.6%) [483]	14 (24.6%) [504]
肛門性器部の汚れ		2 (3.6%) [704]	1 (1.8%) [654]	1 (1.7%) [641]	4 (8.2%) [368]	nc	nc	nc	nc

nc : 投与の影響なし ( ) : 発現率(%) [ ] : 発現開始日  
\* : p<0.05 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

死亡率：投与1年目において、対照群雄の6/70例に対し、高用量群雄では11/70例が早期死亡または切迫屠殺された。この高用量群雄の早期死亡率の増加は投与の影響と考えられた。

表 投与52週時における死亡数

性	雄				雌				
	用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	1500
供試動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
死亡数 (死亡率：%)		6 (8.6)	3 (4.3)	2 (2.9)	11 (15.7)	1 (1.4)	2 (2.9)	5 (7.1)	3 (4.3)

投与2年目における生存率解析では高用量群雄及び低用量群雌の生存率が統計学的有意に低下した(p<0.05)。傾向検定の結果、高用量群雄で認められた生存率の低下は用量との相関性が認められ投与の影響と考えられたが、低用量群雌については用量との関連は認められず偶発的変動と考えられた。

表 投与104週時における生存率(最終屠殺群)

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
供試動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
切迫殺数		17	15	6	20	12	24	19	23
早期死亡数		20	29	28	28	7	8	4	6
麻酔中の死亡		0	0	0	1	0	0	2	1
総死亡数 (死亡率：%)		37 (61.7)	44 (73.3)	34 (56.7)	49 (81.7)	19 (31.7)	32 (53.3)	25 (41.7)	30 (50.0)
調整後生存率 (%) <sup>a</sup>		37.8	26.7	22.3	19.9 *	68.3	46.7 *	60.4	51.0

<sup>a</sup> : Kaplan-Meierによる推定生存率  
\* : p<0.05 (Cox's and Tarone's tests)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

体重： 各動物について、馴化期間中は少なくとも週1回、投与開始後13週間は毎週、以降4週間毎に体重を測定した。さらに剖検前(一晚絶食後)にも測定し、最終体重とした。

高用量群雌の増体重は、投与開始から13週間は対照群と同等であったが、その後は低値を示し、体重も投与26週以降対照群に比べ低値を示した(多くの時点で有意差あり)。

高用量群雄および150ppm以下の雌雄では投与期間を通じて体重および増体重は対照群と同等であった。統計学的に有意な増体重量の変動が数時点で認められたが一時的な増減を反映したものであり、投与の影響とは考えられなかった。

表 平均体重および増体重 (g)

性		雄				雌			
		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
体重 (g)	開始時 (1日目)	219	219 (100)	216 (99)	218 (100)	155	156 (101)	157 (101)	157 (101)
	2週時 (8日目)	277	278 (100)	278 (100)	279 (101)	183	186 (102)	186 (102)	183 (100)
	14週時 (92日目)	527	526 (100)	529 (100)	526 (100)	280	287 (103)	283 (101)	278 (99)
	26週時 (176日目)	604	600 (99)	608 (101)	609 (101)	310	316 (102)	314 (101)	300* (97)
	54週時 (372日目)	697	699 (100)	704 (101)	694 (100)	350	361 (103)	351 (100)	333 (95)
	79週時 (547日目)	719	728 (101)	733 (102)	702 (98)	412	422 (102)	408 (99)	356** (86)
	最終 (708日目)	672	639 (95)	686 (102)	627 (93)	425	452 (106)	425 (100)	374** (88)
	増体重 (g)	1-2週 (1-8日目)	59	59 (100)	62 (105)	61*(103)	27	30*(111)	29 (107)
1-14週 (1-92日目)	308	307 (100)	313 (102)	308 (100)	124	131*(106)	126 (102)	122 (98)	
14-26週 (92-176日目)	77	74 (96)	79 (103)	82 (106)	31	30 (97)	30 (97)	22** (71)	
26-54週 (176-372日目)	88	97 (110)	93 (106)	81 (92)	39	43 (110)	37 (95)	33 (85)	
54-79週 (372-547日目)	25	31 (124)	28 (112)	23 (92)	61	60 (98)	56 (92)	25** (41)	
79-102週 (547-708日目)	-48	-67 (143)	-42 (89)	-60 (128)	21	22 (105)	25 (119)	20 (95)	
全期間 (1-708日目)	453	421 (93)	470 (104)	410 (91)	269	296 (110)	269 (100)	216** (80)	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Dunnnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

( )内の数値は対照群に対する割合(%)

摂餌量： 摂餌量は投与開始6週までは週2回、以降13週までは週1回、その後は4週に1回記録した。

高用量群雄で投与18~39日目にかけて対照群に比べ最大で7%減少したが、一時的でわずかな変動であるため、毒性影響とは考えなかった。その他に何れの用量、雌雄とも摂餌量は対照群と同等であった。

表 平均摂餌量 (g/day/匹)

性	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
1-13週	26.4	25.9 (98)	26.1 (99)	26.1 (99)	19.0	19.5 (103)	19.6 (103)	18.7 (99)
14-26週	25.3	25.2 (100)	25.8 (102)	25.7 (102)	18.1	18.4 (102)	18.9 (104)	17.6 (97)
27-52週	25.5	24.8 (97)	25.3 (99)	25.6 (101)	18.2	18.8 (103)	18.6 (102)	18.0 (99)
53-78週	24.8	24.2 (98)	24.9 (101)	25.7 (104)	19.3	19.6 (102)	19.3 (100)	18.6 (96)
79-104週	24.5	24.1 (98)	24.5 (100)	25.6 (105)	20.5	21.8 (106)	20.8 (101)	20.9 (102)

( )内の数値は対照群に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量：各群の検体摂取量は下表の通りであった。

表 検体摂取量 (mg/kg/day)

性	雄			雌		
	用量 (ppm)	30	150	750/375	30	150
1- 13 週	1.84	9.2	46	2.35	12	117
1- 52 週	1.37	6.9	35	1.88	9.6	95
1-104 週	1.20	6.0	29	1.68	8.6	89

眼科学的検査：馴化期間中および投与 12 ならびに 24 ヶ月時に全動物について眼科学的検査を実施した。

1 年目の検査において、高用量群雌の 4/67 例に眼底網膜の色彩異常(退色)が認められた。他の用量群および雄では 1 年目の眼科学的検査で投与の影響は認められなかった。

表 投与 1 年目における投与に関連した眼科学的変化

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150
検査動物数	65	68	68	59	69	68	66	67
眼底網膜色彩異常(退色)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	4 (6.0)

( ) : 発現率(%)

統計学的有意差なし(p<0.05、Fisher's exact test、申請者の計算による)

投与 2 年目の検査では、高用量群雌で網膜血管の萎縮、眼底網膜の色彩異常(退色)および網膜の過剰反射の頻度が、高用量群雄では角膜混濁、角膜浮腫、水晶体核混濁、網膜血管の萎縮および眼底網膜の色彩異常(退色)の頻度が対照群に比べ増加した。中用量群雄でも角膜混濁、角膜浮腫、水晶体核混濁および網膜血管の萎縮が対照群に比べ増加した。

中用量群雌および低用量群雌雄では投与の影響は認められなかった。

表 投与 2 年目における投与に関連した眼科学的変化

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150
検査動物数	25	21	31	14	43	31	37	32
角膜混濁	2 ( 8.0)	2 ( 9.5)	7 (22.6)	3 (21.4)	2 ( 4.7)	0 ( 0 )	1 ( 2.7)	0 ( 0 )
角膜浮腫	1 ( 4.0)	1 ( 4.8)	4 (12.9)	3 (21.4)	2 ( 4.7)	0 ( 0 )	1 ( 2.7)	0 ( 0 )
水晶体核混濁	12 (48.0)	11 (52.4)	27**(87.1)	12*(85.7)	35 (81.4)	26 (83.9)	31 (83.8)	30 (93.8)
網膜血管の萎縮	1 ( 4.0)	1 ( 4.8)	3 ( 9.7)	3 (21.4)	2 ( 4.7)	2 ( 6.5)	2 ( 5.4)	14**(43.8)
眼底網膜色彩異常(退色)	2 ( 8.0)	1 ( 4.8)	2 ( 6.5)	6*(42.9)	3 ( 7.0)	3 ( 9.7)	2 ( 5.4)	15**(46.9)
網膜過剰反射	1 ( 4.0)	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 7.1)	1 ( 2.3)	1 ( 3.2)	1 ( 2.7)	3 ( 9.4)

( ) : 発現率(%)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

採血： 中間屠殺群の全生存動物について投与 12~13、25~26 および 51 週に、最終屠殺群の各群雌雄生存動物 10 匹(動物番号の若い方から選択)について投与 12~13、25~26、51、78 および 103~104 週に、一晚絶食させた後イソフルランによる麻酔下で後眼窩静脈叢への穿刺により血液を採取し、以下の血液学的検査および血液生化学的検査に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液学的検査：以下の項目を検査した。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血小板数(PLT)、白血球百分率、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、網状赤血球数(RET)、プロトロンビン時間(PT)

投与3、6、12および18ヶ月目の血液試料について塗抹標本を作製し、計測値に異常がある場合のみ検査した。切迫屠殺および計画殺動物についても白血球分類が必要になる場合に備えて血液塗抹標本を作製したが検査しなかった。

高用量群雌において試験期間を通じて赤血球パラメータ(Hb、Ht、MCV、MCH)の低値傾向が認められたが、その程度は僅かであり毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。他にも統計学的に有意な変化が散見されたが、僅かな変動である、用量との関連性がない、一時的な変化である等の理由により、偶発的变化または毒性学的意義の低い変化であると考えられた。

表 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性	用量 (ppm)	雄			雌		
		30	150	750/375	30	150	1500
Hb	3ヶ月						↓96
	6ヶ月						↓95
	12ヶ月						↓95
Ht	3ヶ月						↓96
	6ヶ月						↓95
	12ヶ月						↓95
MCV	3ヶ月						↓96
	6ヶ月						↓94
	12ヶ月						↓95
	18ヶ月						↓94
MCH	3ヶ月						↓96
	6ヶ月						↓96
	12ヶ月						↓95
	18ヶ月						↓94
	24ヶ月						↓92
PLT	6ヶ月			↑109			↑113
好中球	18ヶ月				↑167		
好中球%	18ヶ月				↑132		
	24ヶ月					↓72	↓76
リンパ球%	24ヶ月				↑123		
PT	6ヶ月						↓93
	12ヶ月						↓95

↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液生化学的検査：血漿を用いて、総ビリルビン(TBIL)、グルコース(GLUC)、尿素(UREA)、クレアチニン(CREA)、総コレステロール(CHOL)、トリグリセリド(TRIG)、塩素(CL)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)および無機リン(PHOS)濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(AP)およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)活性を、血清を用いて総タンパク(TPRO)およびアルブミン(ALB)濃度を測定し、グロブリン(GLOB)およびアルブミン/グロブリン比(A/G)を算出した。また、血漿および血清の外観の異常を記録した。

高用量群雌で試験期間を通じて総コレステロールが対照群に比べ軽度上昇した。総コレステロール値の軽度上昇は中用量群雌の3ヶ月目の検査でも認められたが、この変化は単発的であり、程度も僅かであったため毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

高用量群雌では他にトリグリセリド濃度の上昇が投与3および6ヶ月目に、グルコース濃度の軽度低下が投与6、12および18ヶ月目にそれぞれ認められた。雌の全投与群で総ビリルビン濃度の軽度低下がいくつかの調査時点で認められたが、調査時点間で一貫性がなく、用量との関連性も認められなかったため投与の影響とは考えられなかった。その他高用量群雄および全投与群雌で統計学的に有意な変化が散見されたが、何れも、程度が僅かである、用量との関連性がない、一時的な変化である等の理由から偶発的変化と考えられた。

表 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性	用量 (ppm)	雄			雌		
		30	150	750/375	30	150	1500
TBIL	3ヶ月					↓91	
	12ヶ月			↓65		↓76	↓55
	18ヶ月				↓71	↓59	↓47
	24ヶ月				↓58		↓58
ASAT	12ヶ月			↓79			
AP	3ヶ月						↓84
	24ヶ月			↓64			
GGT <sup>a)</sup> (測定値、IU/L)	18ヶ月						↑(1)
	24ヶ月						↑(4)
GLUC	6ヶ月						↓91
	12ヶ月						↓87
	18ヶ月						↓84
UREA	6ヶ月						↑110
CREA	3ヶ月						↓95
	12ヶ月						↓95
CHOL	3ヶ月			↑117		↑115	↑135
	6ヶ月			↑114			↑131
	12ヶ月						↑138
	24ヶ月						↑135
TRIG	3ヶ月						↑136
	6ヶ月						↑136
NA	18ヶ月				↓99		↓99
CL	3ヶ月			↓98			↓97
	6ヶ月			↓98		↓99	↓98
	12ヶ月			↓99			↓98
CA	24ヶ月				↓96		
PHOS	18ヶ月						↑124
TPRO	3ヶ月						↑104
	24ヶ月				↓90	↓92	
ALB	24ヶ月				↓89		
GLOB	3ヶ月						↑107
A/G	18ヶ月				↓90		

GGT 以外の表中の数値は対照群に対する割合(%)

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

a) 対照群雌の測定値(IU/L) : 0(18ヶ月および24ヶ月)

尿検査 : 中間屠殺群の全生存動物について12~13、24~25 および52~53週に、最終屠殺群の各群雌雄生存動物10匹(動物番号の若い方から選択)について12~13、24~25、52~53、77 および104週に尿を採取した。採尿の間、飼料および水は与えなかった。

以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、屈折率、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、タンパク質、ウロビリノーゲン、沈渣(赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱、結晶)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

高用量群雌で尿色の異常(主に赤色、橙色、暗橙色)が6ヶ月目、12ヶ月目および18ヶ月目に認められた。

中用量および高用量群雄では3および6ヶ月目に細胞円柱の発現頻度および程度が用量依存的に増加した。この発現は一時的であり、12ヶ月目以降の雄で認められたのは12ヶ月目の高用量群の1/20例(中等度)のみであった。

中用量群雌および低用量群雌雄では投与の影響は認められなかった。

表 尿色の異常 (投与の影響が認められた時期)

性		雄				雌			
用量 (ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
6ヶ月目	検査動物数	20	19	20	20	20	20	18	18
	褐色	0	0	1	1	0	0	0	1
	赤色	0	0	0	0	0	0	0	9
12ヶ月目	検査動物数	18	18	20	20	20	18	19	20
	褐色	0	0	1	1	0	0	0	0
	橙色	0	0	0	0	0	0	0	4
	暗橙色	0	0	0	0	0	0	0	10
18ヶ月目	検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	8
	褐色	0	0	0	0	0	0	0	6

表 尿中における細胞円柱の発生頻度および程度 (有意差の認められた時期)

性		雄				雌			
用量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	1500
3ヶ月目	検査動物数	19	19	20	19	18	20	20	19
	軽度	1	2	4	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	4	6	0	0	0	0
	顕著	0	0	2	5	0	0	0	0
	重度	0	0	0	6	0	0	0	0
	合計	1	2	10**	17**	0	0	0	0
6ヶ月目	検査動物数	20	19	20	20	20	20	18	18
	軽度	0	0	5	6	0	0	0	0
	中等度	0	0	1	9	0	0	0	0
	顕著	0	0	1	4	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計	0	0	7**	19**	0	0	0	0

\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

計画屠殺：中間屠殺群については投与 366～368 日目、最終屠殺群については投与 730～743 日目に、全ての生存動物をインフルラン吸入による深麻酔下放血致死させた。動物は屠殺前夜絶食させた。

臓器重量：計画殺動物について以下の組織の重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(子宮頸部を含む)



【中間屠殺群】

高用量群雌では最終体重が対照群に比べ軽度な低値を示した(10%減、有意差なし)。その他の群では最終体重に投与の影響はみられなかった。

高用量群雌雄で肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ増加した。高用量群雄では腎臓重量(実重量および相対重量)も対照群に比べ増加した。

高用量群雌では腎臓重量の対体重比が対照群に比べ22%増加したが、この変化は同群における最終体重の低値に起因するもので投与の直接的影響とは考えられなかった。

高用量群雌で甲状腺重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ増加した。この変化は病理組織学的検査における濾胞上皮細胞の肥大に関連するものであった。

表 中間計画殺動物の臓器重量 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
用量(ppm)		30	150	750	30	150	1500
体重		(101)	(101)	(100)	(98)	(98)	(90)
肝臓	実重量			↑117			▲139
	対体重比			▲117			▲154
	対脳重比			↑118			▲141
腎臓	実重量			▲128			
	対体重比			▲128			▲122
	対脳重比			▲128			
甲状腺	実重量						(123)
	対体重比						▲138
	対脳重比						(126)

表中の数値は対照群に対する割合(%), ( )内の数値は参考値

↑ : p<0.05, ▲ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

【最終屠殺群】

高用量群の最終体重は対照群に対し雌で11%、雄で7%低値を示した(何れも有意差なし)。低および中用量群では雌雄とも最終体重に投与の影響はみられなかった。

高用量群雌の肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ増加した(有意差あり)。この変動は病理組織学的検査における肝細胞肥大に関連するものであった。中および高用量群雄でも肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ増加し、雌と同様に病理組織学的検査における肝細胞肥大に関連した変動と考えられた。

低用量群雄の肝臓の実重量が対照群に比し減少したが、関連する肉眼的および組織病理学的変化が認められなかったため、投与に関連する変化とは考えられなかった。

高用量群雌では他にも統計学的に有意な変化が認められたが、病理組織学的検査において対応する変化は認められず、最終体重の低値による変化と考えられた。また、低用量群雌で子宮重量(実重量及び対脳重比)が低下したが、用量との関連性がなく、偶発的変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 最終計画殺動物の臓器重量 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
用量(ppm)		30	150	750/375	30	150	1500
体重		(93)	(103)	(93)	(106)	(98)	(89)
脳	実重量						↓95
肝臓	実重量	↓88	↑112	(105)			↑139
	対体重比		(108)	(112)			↑156
	対脳重比		(110)	(107)			↑147
脾臓	実重量						↓87
	対脳重比						↓94
腎臓	対体重比						↑117
子宮	実重量				↓41		
	対脳重比				↓40		
副腎	実重量						↓73
	対脳重比						↓77
甲状腺	対体重比						↑110

表中の数値は対照群に対する割合(%), ( )内の数値は参考値

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

肉眼的病理検査：全ての動物について外表、全開口部、主要臓器・組織および体腔に関し剖検した。

【中間屠殺群】

途中死亡動物；

中間屠殺群では2例の途中死亡例が認められた。

1例は対照群雄であり試験246日目に死亡し、剖検の結果、脳表面に出血および胸腺に赤色斑点が認められた。他の1例は中用量群雌で投与81日目に麻酔中に死亡し、腎臓ならびに肝臓の暗調化、胸腺の小型化、脾臓の白色巣および子宮角の拡張が認められた。

計画殺動物；

投与に関連した変化は肝臓および腎臓に認められた。

肝臓では高用量群雌で9/10例に腫大、8/10例に暗調化および4/10例で小葉明瞭化が認められた。高用量群雄では1/10例で腫大、3/10例で小葉明瞭化が認められた。対照群では雌雄とも、これらの変化はみられなかった。

腎臓では高用量群雌の8/10例に暗調化が、高用量群雄の数例で退色、腫大および表面粗造が認められた。対照群では雌雄とも、これらの変化はみられなかった。

表 中間計画殺動物における主要な肉眼的変化

性		雄				雌			
用量(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	1500
検査動物数		9	10	10	10	10	10	9	10
肝臓	腫大	0	0	0	1	0	0	0	9**
	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	8**
	小葉明瞭化	0	0	0	3	0	0	0	4*
腎臓	暗調化	0	1	0	1	0	0	0	8**
	退色	0	0	0	6**	0	1	1	0
	腫大	0	0	0	3	0	1	0	1
	表面粗造	0	0	1	3	0	0	0	0

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (Fisher's exact test, 申請者の計算による)

【最終屠殺群】

投与に関連する変化は肝臓および腎臓で認められた。

途中死亡動物；

高用量群雌では肝臓の腫大、暗調化、白色または赤色巢の発生頻度が対照群に比べ増加した。また、1例で肝臓結節／腫瘤が認められ病理組織学的検査における肝細胞癌と関連した。高用量群雄では肝臓の腫大および白色巢の発生頻度が対照群に比べ増加した。

腎臓については、高用量群雌で暗調化、腫大および表面粗造の発生頻度が対照群に比べ増加した。高用量群雄では腫大および表面粗造の発生頻度が対照群に比べ増加した。腎臓の腫大は中用量群雄でも対照群に比べ増加した。

表 最終屠殺群途中死亡動物における主要な肉眼的変化

性		雄				雌			
用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数		37	44	34	49	19	32	25	30
肝臓	結節／腫瘤	0	1	0	0	0	0	0	1
	腫大	1	4	1	6	1	1	1	9*
	暗調化	2	0	0	1	0	1	1	12**
	白色巢	2	6	4	9	3	3	6	9
	赤色巢	6	9	9	9	5	6	7	14
腎臓	暗調化	1	0	0	1	0	2	0	5
	腫大	2	2	6	5	0	2	0	6*
	表面粗造	3	2	4	8	1	2	1	7

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

計画殺動物；

高用量群雌の肝臓で腫大、暗調化、小葉明瞭化および白色巢の発生頻度が対照群に比べ増加した。加えて、病理組織学的検査における肝細胞癌と関連して結節／腫瘤が認められた。全動物(途中死亡+計画殺動物)の肝臓結節／腫瘤の発生頻度は、対照群の 0/60 例に対し高用量群雌では 5/60 例であった。

高用量群雌の腎臓では暗調化、腫大および表面粗造の発生頻度が対照群に比べ増加した。高用量群雄の腎臓では腫大および表面粗造の発生頻度が増加した。

表 最終計画殺動物における主要な肉眼的変化

性		雄				雌			
用量 (ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
肝臓	結節／腫瘤	0	0	0	1	0	1	2	4*
	腫大	1	0	2	0	6	1	7	28**
	暗調化	0	0	1	2	0	1	1	19**
	白色巢	4	1	4	3	14	7	9	22**
	小葉明瞭化	1	0	2	0	2	3	3	13**
腎臓	暗調化	0	0	1	1	4	1	1	17**
	腫大	3	0	4	3	1	1	1	6*
	表面粗造	5	0	7	8**	1	2	3	6*

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

病理組織学的検査：以下の組織を採取した。

副腎、大動脈、関節面(大腿骨-脛骨)、骨(胸骨)、骨髓(胸骨)、脳、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、眼、視神経、ハーダー腺、心臓、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、喉頭、咽頭、肝臓、肺、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、鼻腔、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、顎下腺、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮(子宮頸部を含む)、膣、肉眼的異常部位

上記の全組織(眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く)について病理組織スライドを作成しヘマトキシリン-エオシン染色した。

病理組織学的検査は、中間計画殺動物では肝臓、肺、腎臓、甲状腺、肉眼的異常部位以外の組織については対照群と高用量群のみ実施した。中間計画殺動物の肝臓、肺、腎臓、甲状腺、肉眼的異常部位、及びそれ以外の動物の全組織については全群で実施した。

認められた主な非腫瘍性病変を後頁の表1、認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

#### 【中間屠殺群】

途中死亡動物；

対照群雄1例が246日目に死亡し、病理組織学的検査の結果、髄膜出血が死因と考えられた。中用量群雌1例が81日目の麻酔中に死亡したが、死因と考えられる病理組織学的所見は認められなかった。

計画殺動物+途中死亡動物(全動物)；

投与に関連する非腫瘍性変化が肝臓、腎臓および甲状腺に認められた。投与に関連すると思われる腫瘍性病変は認められなかった。

#### 非腫瘍性病変

肝臓：高用量群雌の肝臓で肝細胞変化(好酸性変異細胞巣)、巣状/多巣性肝細胞空胞化、有糸分裂像の増加、肝細胞単細胞壊死および肝細胞内褐色色素沈着の発生頻度が対照群に比べ増加した。同群雌ではさらに、小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大および小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化が認められた。肝細胞大空胞化および肝細胞空胞化は可逆的变化であり明確な肝細胞変性を伴わなかった(2例で単細胞壊死を伴ったのみ)ため、毒性影響とは判断しなかった。

高用量群雄では肝細胞変化(好酸性変異細胞巣)が観察された。高用量および中用量群雄では小葉中心性から汎小葉性の肝細胞肥大および小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化の増加が観察された。低用量群雄においても小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び肝細胞空胞化が認められた。雄の投与群で認められたこれらの肝細胞大空胞化や肝細胞空胞化についても、肝臓の変性変化を伴わなかったことから毒性影響とはみなさなかった。

雌の中用量および低用量群の肝臓では投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 中間屠殺群(全動物)の肝臓における主な非腫瘍性病変

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	1500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝細胞好酸性変異細胞巣：巣状／多巣性									
軽微	2	1	2	4	0	0	0	2	
軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	
合計	2	1	2	5	0	0	0	3	
小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大									
軽微	0	0	2	5	0	0	0	0	
軽度	0	0	1	5	0	0	0	2	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	8	
合計	0	0	3	10**	0	0	0	10**	
小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化									
軽微	0	4	4	5	0	0	0	2	
軽度	0	1	2	3	0	0	0	2	
中等度	0	0	0	1	0	0	0	3	
合計	0	5*	6**	9**	0	0	0	7**	
肝細胞空胞化：巣状／多巣性									
軽微	0	4	0	2	2	2	2	3	
軽度	0	1	0	0	0	0	0	1	
合計	0	5*	0	2	2	2	2	4	
有糸分裂像の増加									
増加あり	0	0	0	0	2	0	1	6	
肝細胞単細胞壊死：巣状／多巣性									
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	0	0	0	0	0	0	0	2	
肝細胞内褐色色素沈着：巣状／多巣性									
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

腎臓：高用量群雌の腎臓で尿細管内黄褐色／褐色色素沈着および硝子円柱の発生頻度が対照群に比べ増加した。高用量および中用量群雄では近位尿細管内硝子滴の頻度増加を伴って慢性腎症が観察された。慢性腎症は基底膜(尿細管および糸球体)の肥厚、好塩基性尿細管や硝子円柱と種々の炎症細胞浸潤とが組み合わさったものであった。高用量群雄ではさらに両側性好塩基性尿細管の発生頻度が増加した。

中用量群雌および低用量群雌雄では腎臓に投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 中間屠殺群(全動物)の腎臓における主な非腫瘍性病変

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	1500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
慢性腎症：巣状／多巣性									
軽微	0	0	3	1	0	0	0	0	0
軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0
合計	0	0	3	2	0	0	0	0	0
尿細管内黄褐色／褐色色素沈着：巣状／多巣性									
軽微	0	3	1	0	1	2	1	4	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	0	3	1	0	1	2	1	5	
近位尿細管内硝子滴									
軽微	0	1	7	1	0	0	0	0	
軽度	0	0	1	5	0	0	0	0	
中等度	0	0	0	4	0	0	0	0	
合計	0	1	8**	10**	0	0	0	0	
両側性好塩基性尿細管：巣状／多巣性									
軽微	2	4	0	3	1	0	0	2	
軽度	1	0	0	3	1	0	0	0	
合計	3	4	0	6	2	0	0	2	
硝子円柱：巣状／多巣性									
軽微	2	1	0	1	1	0	1	4	

\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

甲状腺：高用量群雌雄で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の発生頻度およびコロイド変化(凝集した断片があり濃淡を呈し不均一)の程度が対照群に比べ増加した。中用量群雄では濾胞上皮細胞肥大のみ認められた。  
中用量群雌および低用量群雌雄では甲状腺に投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

表 中間屠殺群(全動物)の甲状腺における主な非腫瘍性病変

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	1500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
濾胞上皮細胞肥大：びまん性									
軽微	0	0	2	2	0	0	0	4	
軽度	0	0	0	2	0	0	0	1	
合計	0	0	2	4*	0	0	0	5*	
コロイド変化(凝集した断片があり濃淡を呈し不均一)									
軽微	4	4	3	2	1	0	0	3	
軽度	0	1	1	2	0	0	0	1	
中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	
合計	4	5	4	7	1	0	0	4	

\* : p<0.05 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

【最終屠殺群】

途中死亡動物；

高用量群雄では途中死亡例が増加した。しかし、死因はほとんどの場合特定できなかった。

計画殺動物+途中死亡動物(全動物)；

腫瘍性病変

2年間の投与終了時に高用量群雌において肝腫瘍(腺腫および癌)の発生頻度が対照群より増加した。

他の臓器には投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。

また、投与による腫瘍総数、担腫瘍動物数の増加は認められなかった。

表 最終屠殺群(全動物)の肝臓に認められた腫瘍性病変

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
肝細胞癌(悪性)	0	0	0	0	0	0	2	3
肝細胞腺腫(良性)	2	1	2	1	2	2	0	9*
肝細胞癌+腺腫	2	1	2	1	2	2	2	11 <sup>a</sup> **

a : 1 動物では癌および腺腫の両方が認められた

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

非腫瘍性病変

投与に関連した変化は主に肝臓、腎臓、甲状腺および眼に認められた。

肝臓：高用量群雌では肝細胞変化(好酸性変異細胞巣、明細胞性変異細胞巣)、核の大小不同を伴う多核肝細胞や有糸分裂像の増加等の増殖性変化、および小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化、クッパー細胞もしくは肝細胞の褐色色素沈着の発生頻度増加等代謝能に関連した形態変化が増加した。また、肝細胞単細胞壊死も認められ、肝細胞肥大の長期的影響によるものと考えられた。加えて軽微から軽度の髄外造血の亢進が認められた。

高用量および中用量群雄で好酸性変異細胞巣および小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大の発生頻度が増加した。高用量群雄でみられた小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化については肝細胞の変性変化を伴っておらず、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

(申請者注)

低用量群雌の肝細胞空胞化の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、用量との関連性がなく、偶発的変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 最終屠殺群(全動物)の肝臓に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59	
小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大									
軽微	1	1	14	15	0	0	0	6	
軽度	0	0	0	15	0	0	0	21	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	21	
合計	1	1	14**	30**	0	0	0	48**	
肝細胞明細胞性変異細胞巣：巣状／多巣性									
軽微	8	6	6	11	0	3	3	8	
軽度	2	2	1	5	1	1	1	3	
合計	10	8	7	16	1	4	4	11**	
肝細胞好酸性変異細胞巣：巣状／多巣性									
軽微	12	20	18	15	23	17	14	25	
軽度	4	3	10	12	6	7	15	13	
中等度	0	1	2	1	0	2	1	7	
顕著	0	0	1	0	0	0	0	3	
合計	16	24	31*	28**	29	26	30	48**	
肝細胞空胞化：巣状／多巣性									
軽微	10	4	13	7	5	10	7	13	
軽度	0	2	3	0	1	4	2	9	
中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
合計	10	7	16	7	6	14**	9	22**	
有糸分裂像の増加									
増加あり	0	0	0	0	6	1	5	33**	
核の大小不同を伴う多核肝細胞									
あり	1	0	1	0	4	2	6	38**	
肝細胞単細胞壊死									
軽微	2	0	1	1	0	3	1	25	
軽度	0	0	1	0	0	1	0	12	
合計	2	0	2	1	0	4	1	37**	
肝細胞内褐色色素沈着：巣状／多巣性									
軽微	0	0	0	0	1	1	2	22	
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	
合計	0	0	0	0	1	1	2	24**	
クッパー細胞内褐色色素沈着：巣状／多巣性									
軽微	6	2	9	5	8	7	9	27	
軽度	1	0	1	2	4	3	2	4	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	7	2	10	7	12	10	11	32**	
小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化									
軽微	0	0	0	9	0	0	0	5	
軽度	0	0	2	1	0	0	0	4	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	
合計	0	0	2	10**	0	0	0	11**	
髄外造血亢進：多巣性									
軽微	16	7	10	15	17	24	21	30	
軽度	1	3	1	1	2	1	3	3	
中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
合計	18	10	11	16	19	25	24	33**	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)



腎臓：高用量群雌雄および中用量群雄で慢性腎症の発生頻度および程度が対照群に比べ増加した。慢性腎症に関連した変化として、尿細管細胞過形成、尿細管拡張および腎嚢胞等が認められた。高用量群雌ではさらに尿細管内黄褐色／褐色色素沈着および集合管過形成の発生頻度が増加した。同群雄では集合管過形成および近位尿細管内硝子滴の発生頻度も増加した。また、中用量群および高用量群の雄で尿細管細胞肥大が認められた。

(申請者注)

低用量群雌では尿細管肥大の発生頻度が対照群に比べ増加したが、用量との関連性がなく、偶発的変動と考えられた。

表 最終屠殺群(全動物)の腎臓に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
慢性腎症：巣状／多巣性								
軽微	17	24	16	11	17	12	11	19
軽度	7	8	10	18	3	7	11	13
中等度	5	2	11	15	0	3	1	7
顕著	1	1	4	8	0	2	0	3
重度	1	2	1	0	0	0	0	0
合計	31	37	42	52**	20	24	23	42**
尿細管細胞過形成：巣状／多巣性								
軽微	5	1	5	8	2	5	3	4
軽度	0	1	3	2	0	0	1	1
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
合計	5	2	8	11*	2	5	4	5
集合管過形成：片側：巣状／多巣性								
軽微	2	1	3	8	1	1	0	4
軽度	3	1	2	1	1	1	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	5	2	5	9	2	2	0	8
尿細管細胞肥大：巣状／多巣性								
軽微	5	8	18	17	7	13	11	8
軽度	4	3	6	2	2	3	2	4
合計	9	11	24**	19**	9	16	13	12
尿細管内黄褐色／褐色色素沈着：巣状／多巣性								
軽微	4	3	4	7	22	16	17	17
軽度	0	0	0	1	10	3	7	32
中等度	0	0	0	0	0	0	0	8
合計	4	3	4	8	32	19	24	57**
近位尿細管内硝子滴								
軽微	0	1	1	5	1	1	0	1
軽度	2	0	0	4	0	1	1	1
中等度	1	0	0	1	1	0	0	0
顕著	0	1	0	0	0	0	0	0
合計	3	2	1	10	2	2	1	2

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 最終屠殺群(全動物)の腎臓に認められた主な非腫瘍性変化 (続き)

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
皮質尿細管拡張：巣状／多巣性									
軽微	6	2	9	17	4	0	6	7	
軽度	3	3	5	11	0	4	1	6	
中等度	1	0	1	0	0	1	0	3	
合計	10	5	15	28**	4	5	7	16**	
髄質尿細管拡張：巣状／多巣性									
軽微	5	12	8	21	11	4	10	9	
軽度	4	2	13	17	2	3	2	11	
中等度	1	1	1	2	0	1	0	2	
合計	10	15	22*	40**	13	8	12	22*	
腎嚢胞：巣状／多巣性									
存在	7	3	6	13*	2	2	3	3	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

甲状腺：高用量群雌雄で濾胞上皮細胞肥大およびコロイド変化の発生頻度の増加ならびに濾胞上皮細胞過形成の軽度増加等、中間屠殺時に認められた変化の重篤化が認められた。中用量群雄では濾胞上皮細胞肥大、同群雌ではコロイド変化の頻度が増加した。

表 最終屠殺群(全動物)の甲状腺における主な非腫瘍性病変

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数	58	59	57	54	60	60	60	58	
濾胞上皮細胞過形成：巣状／多巣性									
軽微	0	0	0	2	1	1	0	2	
軽度	0	0	0	1	1	1	1	2	
中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
顕著	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計	1	0	1	3	2	2	1	4	
濾胞上皮細胞肥大：びまん性									
軽微	1	0	3	5	0	0	1	7	
軽度	0	0	1	2	0	0	0	4	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	1	0	4	7**	0	0	1	12**	
コロイド変化(凝集した断片があり濃淡を呈し不均一)									
軽微	18	5	12	10	5	6	10	17	
軽度	8	9	16	20	2	1	5	15	
中等度	2	1	4	9	0	0	1	3	
顕著	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	28	15	32	39**	7	7	16*	36**	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

眼：高用量群雌で両側性の網膜萎縮、水晶体変性および両側辺縁部網膜萎縮の発生頻度が増加した。網膜萎縮は外網状層、外顆粒層および杆状体/錐状体層の変性を特徴としていた。

表 最終屠殺群(全動物)の眼に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60
両側網膜萎縮：びまん性									
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	4
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	19
顕著	0	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	0	0	1	0	0	0	0	1	27**
水晶体変性：限局性									
軽微	2	0	0	0	2	0	1	1	2
軽度	0	0	0	2	0	2	1	1	4
中等度	0	0	1	0	0	1	2	2	3
顕著	0	1	0	0	1	0	0	0	0
合計	2	1	1	2	3	3	4	4	9*
両側辺縁部網膜萎縮									
軽微	1	0	0	1	3	0	1	1	3
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	1	0	0	1	3	1	1	1	7

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

その他、精巣および胃に投与の間接的影響と考えられる変化が認められた。

精巣：中用量および高用量群雄で動脈炎/動脈周囲炎の発生頻度が対照群に比べ増加した。この脈管の変化は大動脈や腸管脈動脈等の感受性の高い組織ではみられず、おそらくは慢性腎症の頻度増加および重篤化に伴う血圧上昇の二次的变化によるものと考えられ、投与の直接的影響とは判断しなかった。

胃：高用量群雄で再生性前胃過形成、前胃びらん、粘膜下浮腫の頻度が増加した。これらの僅かな変化は主に途中死亡動物で認められ、瀕死状態におけるストレスによる二次的影響によるものと考えられ、同群における高い死亡率と関連するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約する。

用量 (ppm)	雄	雌
雄：750/375 雌：1500	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態の変化(不活発、全身の蒼白化、肛門性器部の汚れ)</li> <li>・生存率低下</li> <li>・眼底網膜色彩異常</li> <li>・腎臓重量(実重量、相対重量)増加</li> <li>・肝臓：腫大、小葉明瞭化、白色巣</li> <li>・腎臓：退色、表面粗造</li> <li>・腎臓：集合管過形成、腎嚢胞、好塩基性尿細管</li> <li>・甲状腺：濾胞上皮細胞過形成、コロイド変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般状態の変化(脱毛、削瘦)</li> <li>・増体重抑制、低体重</li> <li>・眼底網膜色彩異常、網膜血管の萎縮、網膜過剰反射</li> <li>・GLUC 低下</li> <li>・CHOL、TRIG 上昇</li> <li>・尿色異常</li> <li>・肝臓、甲状腺重量(実重量、相対重量)増加</li> <li>・肝臓：腫大、暗調化、小葉明瞭化、結節/腫瘤、白色巣、赤色巣</li> <li>・腎臓：暗調化、腫大、表面粗造</li> <li>・肝臓：肝細胞肥大、明細胞性細胞巣、好酸性変異細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、核の大小不同を伴う多核肝細胞、単細胞壊死、肝細胞内褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、肝細胞大空胞化、髄外造血亢進</li> <li>・腎臓：慢性腎症、尿細管細胞過形成、集合管過形成、尿細管内黄褐色/褐色色素沈着、尿細管拡張、硝子円柱</li> <li>・甲状腺：濾胞上皮細胞過形成、濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・眼：水晶体変性、網膜萎縮、辺縁部網膜萎縮</li> <li>・肝臓：肝細胞腫瘍(腺腫、腺腫+癌)</li> </ul>
150 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁、角膜浮腫、水晶体核混濁、網膜血管の萎縮</li> <li>・尿中細胞円柱</li> <li>・肝臓重量(実重量、相対重量)増加</li> <li>・腎臓：腫大</li> <li>・肝臓：肝細胞肥大、好酸性変異細胞巣</li> <li>・腎臓：慢性腎症、尿細管細胞過形成、尿細管細胞肥大、尿細管拡張、近位尿細管内硝子滴</li> <li>・甲状腺：濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺：コロイド変化</li> </ul>
30	毒性所見なし	毒性所見なし

以上より、本試験条件における無毒性量は雌雄とも 30ppm(雄；1.20mg/kg/day、雌；1.68 mg/kg/day)と判断された。

本試験において、1500ppm 群の雌で肝腫瘍の発生頻度が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変

臓器	性	雄				雌			
	用量(ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
眼	検査動物数	37	44	34	48	19	32	25	30
	水晶体変性：限局性	1	0	1	1	0	2	2	1
	両側辺縁部網膜萎縮	0	0	0	1	0	1	0	2
	両側網膜萎縮：びまん性	0	0	1	0	0	0	0	9
腎臓	検査動物数	37	44	34	49	19	32	24	30
	尿細管細胞過形成：巣状/多巣性	2	0	5	8	1	2	0	3
	集合管過形成：片側：巣状/多巣性	3	2	3	5	2	2	0	5
	慢性腎症：巣状/多巣性	14	22	21	41	5	14	4	20
	尿細管細胞肥大：巣状/多巣性	3	6	8	14	0	6	3	4
	尿細管内黄褐色/褐色色素沈着：巣状/多巣性	2	1	1	4	6	7	6	27
	皮質尿細管拡張：巣状/多巣性	6	4	7	21	3	3	2	12
	髓質尿細管拡張：巣状/多巣性	7	10	12	31	5	5	3	13
	腎嚢胞：巣状/多巣性	4	2	4	10	0	2	1	1
	近位尿細管内硝子滴	2	2	1	8	0	2	0	2
肝臓 (最終屠殺群 (途中死亡))	検査動物数	37	44	34	47	19	32	25	29
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大	0	1	3	22	0	0	0	18
	肝細胞明細胞性変異細胞巣：巣状/多巣性	9	8	4	16	0	3	2	10
	肝細胞好酸性変異細胞巣：巣状/多巣性	6	14	9	21	6	8	7	21
	肝細胞空胞化：巣状/多巣性	2	5	0	3	0	0	3	6
	有糸分裂像増加	0	0	0	0	2	1	5	10
	核の大小不同を伴う多核肝細胞	0	0	0	0	0	0	1	12
	肝細胞単細胞壊死	1	0	2	1	0	3	1	11
	肝細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性	0	0	0	0	0	1	2	8
	クッパー細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性	3	1	3	2	4	7	6	15
	小葉中心性から小葉中間帯肝細胞大空胞化	0	0	1	8	0	0	0	7
	髓外造血亢進：多巣性	11	7	7	15	7	16	12	17
	胃	検査動物数	35	43	33	47	19	32	25
再生性前胃過形成：巣状/多巣性		6	5	4	7	3	3	4	2
前胃びらん：巣状/多巣性		3	1	2	4	1	0	1	0
粘膜下浮腫		4	5	3	7	4	3	4	2
精巣	検査動物数	37	44	34	48				
	動脈炎/動脈周囲炎：巣状/多巣性	3	3	8	11				
甲状腺	検査動物数	35	43	31	43	19	32	25	29
	濾胞上皮細胞過形成：巣状/多巣性	1	0	1	2	0	0	1	2
	濾胞上皮細胞肥大：びまん性	1	0	1	4	0	0	0	4
	コロイド変化	13	9	11	28	2	3	4	12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変 (続き)

臓器	性	雄				雌			
	用量(ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
眼	検査動物数	23	16	26	11	41	28	35	30
	水晶体変性：限局性	1	1	0	1	3	1	2	8
	両側辺縁部網膜萎縮	1	0	0	0	3	0	1	5
	両側網膜萎縮：びまん性	0	0	0	0	0	0	1	18
腎臓	検査動物数	23	16	26	11	41	28	35	30
	尿細管細胞過形成：巣状/多巣性	3	2	3	3	1	3	4	2
	集合管過形成：片側：巣状/多巣性	2	0	2	4	0	0	0	3
	慢性腎症：巣状/多巣性	17	15	21	11	15	10	19	22
	尿細管細胞肥大：巣状/多巣性	6	5	16	5	9	10	10	8
	尿細管内黄褐色/褐色色素沈着：巣状/多巣性	2	2	3	4	26	12	18	30
	皮質尿細管拡張：巣状/多巣性	4	1	8	7	1	2	5	4
	髓質尿細管拡張：巣状/多巣性	3	5	10	9	8	3	9	9
	腎嚢胞：巣状/多巣性	3	1	2	3	2	0	2	2
	近位尿細管内硝子滴	1	0	0	2	2	0	1	0
最終屠殺群 (計画屠殺)	検査動物数	23	16	26	11	41	28	35	30
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大	1	0	11	8	0	0	0	30
	肝細胞明細胞性変異細胞巣：巣状/多巣性	1	0	3	0	1	1	2	1
	肝細胞好酸性変異細胞巣：巣状/多巣性	10	10	22	7	23	18	23	27
	肝細胞空胞化：巣状/多巣性	8	2	16	4	6	14	6	16
	有糸分裂像増加	0	0	0	0	4	0	0	23
	核の大小不同を伴う多核肝細胞	1	0	1	0	4	2	5	26
	肝細胞単細胞壊死	1	0	0	0	0	1	0	26
	肝細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性	0	0	0	0	1	0	0	16
	クッパー細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性	4	1	7	5	8	3	5	17
	小葉中心性から小葉中間帯肝細胞大空胞化	0	0	1	2	0	0	0	4
	髓外造血亢進：多巣性	7	3	4	1	12	9	12	16
	胃	検査動物数	23	16	26	11	41	28	35
再生性前胃過形成：巣状/多巣性		0	2	2	3	0	1	0	2
前胃びらん：巣状/多巣性		0	1	0	3	0	2	0	0
粘膜下浮腫		0	1	2	3	1	3	1	3
精巣	検査動物数	23	16	26	11				
	動脈炎/動脈周囲炎：巣状/多巣性	5	4	10	4				
甲状腺	検査動物数	23	16	26	11	41	28	35	29
	濾胞上皮細胞過形成：巣状/多巣性	0	0	0	1	2	2	0	2
	濾胞上皮細胞肥大：びまん性	0	0	3	3	0	0	1	8
	コロイド変化	15	6	21	11	5	4	12	24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
眼	検査動物数		60	60	60	59	60	60	60	60
	水晶体変性：限局性		2	1	1	2	3	3	4	9*
	両側辺縁部網膜萎縮		1	0	0	1	3	1	1	7
	両側網膜萎縮：びまん性		0	0	1	0	0	0	1	27**
腎臓	検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60
	尿細管細胞過形成：巣状/多巣性		5	2	8	11*	2	5	4	5
	集合管過形成：片側：巣状/多巣性		5	2	5	9	2	2	0	8
	慢性腎症：巣状/多巣性		31	37	42	52**	20	24	23	42**
	尿細管細胞肥大：巣状/多巣性		9	11	24**	19**	9	16*	13	12
	尿細管内黄褐色/褐色色素沈着：巣状/多巣性		4	3	4	8	32	19	24	57**
	皮質尿細管拡張：巣状/多巣性		10	5	15	28**	4	5	7	16**
	髓質尿細管拡張：巣状/多巣性		10	15	22*	40**	13	8	12	22*
	腎嚢胞：巣状/多巣性		7	3	6	13*	2	2	3	3
	近位尿細管内硝子滴		3	2	1	10	2	2	1	2
肝臓	検査動物数		60	60	60	58	60	60	60	59
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大		1	1	14**	30**	0	0	0	48**
	肝細胞明細胞性変異細胞巣：巣状/多巣性		10	8	7	16	1	4	4	11**
	肝細胞好酸性変異細胞巣：巣状/多巣性		16	24	31*	28**	29	26	30	48**
	肝細胞空胞化：巣状/多巣性		10	7	16	7	6	14**	9	22**
	有糸分裂像増加		0	0	0	0	6	1*	5	33**
	核の大小不同を伴う多核肝細胞		1	0	1	0	4	2	6	38**
	肝細胞単細胞壊死		2	0	2	1	0	4	1	37**
	肝細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性		0	0	0	0	1	1	2	24**
	クッパー細胞内褐色色素沈着：巣状/多巣性		7	2	10	7	12	10	11	32**
	小葉中心性から小葉中間帯肝細胞大空胞化		0	0	2	10**	0	0	0	11**
	髄外造血亢進：多巣性		18	10	11	16	19	25	24	33**
胃	検査動物数		58	59	59	58	60	60	60	59
	再生性前胃過形成：巣状/多巣性		6	7	6	10	3	4	4	4
	前胃びらん：巣状/多巣性		3	2	2	7	1	2	1	0
	粘膜下浮腫		4	6	5	10*	5	6	5	5
精巣	検査動物数		60	60	60	59				
	動脈炎/動脈周囲炎：巣状/多巣性		8	7	18*	15*				
甲状腺	検査動物数		58	59	57	54	60	60	60	58
	濾胞上皮細胞過形成：巣状/多巣性		1	0	1	3	2	2	1	4
	濾胞上皮細胞肥大：びまん性		1	0	4	7*	0	0	1	12**
	コロイド変化		28	15**	32	39**	7	7	16*	36**

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

有意差検定は最終屠殺群の全動物の各病変について、生存率で調整した Logistic Regression tests を実施した。Logistic Regression tests は死亡を加味しているため、途中死亡動物及び計画屠殺動物それぞれについての検定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変

臓器	性		雄				雌				
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500	
中間屠殺群 (途中死亡+計画屠殺)	脂肪組織	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	9	0	0	9	9	2	1	9	
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	卵巣	検査動物数					10	2	2	10	
		良性セトリ細胞様腫 (B)					0	1	0	0	
	下垂体	検査動物数	10	0	0	10	10	2	2	10	
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
		C細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	1	0	
子宮	検査動物数					10	6	6	10		
	子宮内膜間質ポリープ (B)					1	2	1	1		
最終屠殺群 (途中死亡)	腹腔	検査動物数	0	1	1	1	0	1	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	副腎	検査動物数	37	44	34	48	19	32	25	30	
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	
		良性褐色細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
		神経節神経腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腺腫:束状帯 (B)	2	0	1	0	0	1	1	0	
	関節面	検査動物数	34	43	34	49	19	32	25	29	
		骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脳	検査動物数	37	44	34	49	19	32	25	30	
		悪性星状細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0	
		悪性乏突起膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		悪性混合性グリオマ (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	耳	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
		良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣上体	検査動物数	37	44	34	48					
		悪性中皮腫 (M)	1	0	0	1					
	頭部	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	心臓	検査動物数	37	44	34	49	19	32	25	30	
		悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		良性神経鞘腫 (B)	0	2	0	1	0	0	0	1	
造血系	検査動物数	37	44	34	49	19	32	25	30		
	リンパ腫 (M)	1	0	0	0	1	1	1	1		
	組織球肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	1		
腎臓	検査動物数	37	44	34	49	19	32	24	30		
	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0		
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0		
肝臓	検査動物数	37	44	34	47	19	32	25	29		
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	2		
肺	検査動物数	37	44	34	49	19	32	25	30		
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	呼吸細気管支腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0		

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
乳腺	検査動物数		36	39	33	46	19	31	25	29
	混合悪性腫瘍 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腺腫中に発生した腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	1
	腺癌 (M)		0	1	0	0	1	2	3	1
	異型を伴う線維腺腫 (B)		0	0	0	0	4	1	4	5
	線維腺腫 (B)		1	0	2	1	4	8	6	4
	腺腫 (B)		0	0	0	1	3	0	0	0
口腔	検査動物数		0	0	0	1	1	2	2	2
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1	1	2	1	2
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
卵巣	検査動物数						19	32	25	30
	悪性セルトリ細胞腫 (M)						0	0	0	1
	管状間質腺腫 (B)						0	0	0	1
	顆粒膜細胞腫 (B)						0	0	0	1
膵臓	検査動物数		34	42	31	45	16	32	25	29
	島細胞癌 (M)		0	0	0	1	0	1	0	0
	膵島細胞腺腫 (B)		1	2	0	3	0	1	0	0
	腺房細胞腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数		37	37	31	48	18	32	23	30
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0
下垂体	検査動物数		37	44	34	48	19	32	25	30
	前葉腺腫 (B)		10	15	12	12	10	16	13	12
包皮腺	検査動物数		0	0	0	1				
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1				
前立腺	検査動物数		37	43	34	48				
	腺腫 (B)		0	1	1	0				
骨格筋	検査動物数		36	43	34	49	19	32	25	30
	骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		37	44	34	49	19	32	25	29
	線維肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	角化棘細胞腫 (B)		1	0	3	1	0	0	0	0
	良性乳頭腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
	毛包/基底細胞腫 (B)		0	1	1	1	0	0	0	0
脊髄	検査動物数		37	42	34	49	19	32	25	29
	線維肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数		35	38	29	44	18	31	24	29
	線維肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
胃	検査動物数		35	43	33	47	19	32	25	29
	良性乳頭腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
皮下組織	検査動物数		6	10	3	6	3	3	1	4
	線維肉腫 (M)		2	2	1	1	1	2	1	1
	癌(分類不能) (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫 (M)		2	0	0	2	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)		1	1	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)		0	1	0	1	0	0	0	1
	線維腫 (B)		1	5	2	2	0	0	0	1
	良性神経鞘腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
胸腔	検査動物数		0	1	0	2	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	2	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数		36	42	31	47	19	31	23	27
	良性胸腺腫 (B)		0	1	1	0	1	0	0	3
甲状腺	検査動物数		35	43	31	43	19	32	25	29
	濾胞細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	C細胞癌 (M)		0	2	0	1	0	1	0	1
	濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	0	3	0	0	0	0
	C細胞腺腫 (B)		0	1	2	3	1	2	0	0
子宮	検査動物数						19	32	25	30
	悪性神経鞘腫 (M)						1	0	0	2
	血管肉腫 (M)						0	0	0	1
	子宮内膜間質ポリープ (B)						3	5	4	6
	腺ポリープ (B)						1	0	0	0
膺	検査動物数						18	32	25	30
	悪性神経鞘腫 (M)						0	2	0	0
	顆粒細胞腫 (B)						1	0	0	3
ジンバル腺	検査動物数		0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
腹腔	検査動物数		0	1	0	0	0	0	1	0
	悪性神経内分泌腫瘍 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	29
	悪性褐色細胞腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	良性褐色細胞腫 (B)		1	2	1	1	1	0	0	1
	神経節神経腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫: 束状帯 (B)		1	0	1	0	0	1	0	0
	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	29
	骨腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	悪性星状細胞腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
	顆粒細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	1	0	0
	髄膜腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	平滑筋腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0
精巣上体	検査動物数		23	16	26	11				
	悪性中皮腫 (M)		0	1	0	0				
脂肪組織	検査動物数		0	0	0	0	1	0	1	0
	脂肪腫 (B)		0	0	0	0	1	0	1	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄			雌				
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
頭部	検査動物数		0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
造血系	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	リンパ腫 (M)		0	0	0	0	2	0	0	0
	組織球肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	平滑筋腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	1
腎臓	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	移行上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
	腎尿管腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	肝細胞癌 (M)		0	0	0	0	0	0	2	2
	肝細胞腺腫 (B)		1	1	2	1	2	1	0	7
乳腺	検査動物数		17	16	24	11	40	28	35	30
	混合悪性腫瘍 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腺腫中に発生した腺癌 (M)		0	0	0	0	2	0	1	0
	腺癌 (M)		0	0	1	0	8	2	2	4
	異型を伴う線維腺腫 (B)		0	0	0	0	9	3	7	8
	線維腺腫 (B)		0	0	1	0	16	9	12	7
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	3
口腔	検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	1
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	検査動物数						41	28	35	29
	管状間質腺癌 (M)						0	0	1	0
	管状間質腺腫 (B)						1	1	2	0
	顆粒膜細胞腫 (B)						1	0	1	0
	生殖索-間葉混合腺腫 (B)						1	0	1	0
	良性セトリ細胞様腫 (B)						3	0	3	1
	良性莢膜細胞腫 (B)						0	0	0	1
膵臓	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	島細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	1
	膵島細胞腺腫 (B)		5	2	1	2	1	1	0	1
	腺房細胞腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	1
	腺房-膵島細胞腺腫 (B)		0	1	1	0	0	1	0	0
上皮小体	検査動物数		23	11	24	9	40	26	34	26
	腺腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	1
下垂体	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	29
	前葉癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	前葉腺腫 (B)		8	2	8	2	23	17	17	16
	中葉腺腫 (B)		0	0	0	0	3	0	1	0
前立腺	検査動物数		23	16	26	11				
	腺腫 (B)		0	0	3	0				
骨格筋	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	顆粒細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
皮膚	検査動物数		20	16	26	11	41	28	33	30
	角化棘細胞腫 (B)		0	1	2	0	0		0	0
	良性乳頭腫 (B)		0	0	1	0	0	0	1	0
	毛包/基底細胞腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)		1	0	2	1	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	血管腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
胃	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	30
	良性乳頭腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織	検査動物数		5	2	1	1	4	5	3	0
	線維肉腫 (M)		1	1	0	0	0	1	1	0
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	1	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	線維腫 (B)		3	1	0	1	4	2	2	0
	精巣	検査動物数		23	16	26	11			
	間質細胞腺腫 (B)		0	0	0	1				
胸腺	検査動物数		22	15	25	11	39	28	35	30
	悪性胸腺腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	良性胸腺腫 (B)		1	0	0	0	2	2	3	3
甲状腺	検査動物数		23	16	26	11	41	28	35	29
	C細胞癌 (M)		1	1	0	0	3	1	1	0
	C細胞腺腫 (B)		5	2	2	3	5	1	2	2
子宮	検査動物数						41	28	35	30
	子宮内膜腺癌 (M)						0	0	0	2
	平滑筋肉腫 (M)						1	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)						0	0	1	0
	子宮内膜間質ポリープ (B)						11	4	5	7
	腺ポリープ (B)						0	0	2	0
	平滑筋腫 (B)						1	0	0	1
膣	検査動物数						39	27	35	30
	悪性神経鞘腫 (M)						1	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)						1	1	1	2
	良性神経鞘腫 (B)						0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性				雌				
	用量(ppm)	0	30	150	750/375	0	30	150	1500
腹腔	検査動物数	0	2	1	1	0	1	1	0
	悪性神経内分泌腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	59
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	1	0
	良性褐色細胞腫 (B)	1	3	2	1	1	0	0	1
	神経節神経腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺腫：束状帯 (B)	3	0	2	0	0	2	1	0
関節面	検査動物数	57	59	60	60	60	60	60	58
	骨腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	悪性星状細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	1	1	0
	悪性乏突起膠腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性混合性グリオーマ (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	2	0	0	1	0	0
	髄膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	44	33	36	37	54	56	57	55
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
耳	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	良性神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	検査動物数	60	60	60	59				
	悪性中皮腫 (M)	1	1	0	1				
脂肪組織	検査動物数	0	0	0	1	1	0	1	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
頭部	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	良性神経鞘腫 (B)	0	2	0	1	0	0	0	1
造血系	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	リンパ腫 (M)	1	0	0	0	3	1	1	1
	組織球肉腫 (M)	0	2	1	0	0	0	0	1
空腸	検査動物数	46	36	35	42	55	57	56	56
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
	脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎尿細管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	3
	肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	1	2	2	0	9*

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

\*：p<0.05 (Logistic Regression tests)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
肺	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
	細気管支-肺胞腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数		53	55	57	57	59	59	60	59
	混合悪性腫瘍 (M)		0	0	0	0	0	0	1	1
	線維腺腫中に発生した腺癌 (M)		0	0	0	0	2	0	2	1
	腺癌 (M)		0	1	1	0	9	4	5	5
	異型を伴う線維腺腫 (B)		0	0	0	0	13	4	11	13
	線維腺腫 (B)		1	0	3	1	20	17	18	11
	腺腫 (B)		0	0	0	1	3	1	0	3
口腔	検査動物数		0	0	0	1	1	3	2	3
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1	1	3	1	2
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
卵巣	検査動物数						60	60	60	59
	管状間質腺癌 (M)						0	0	1	0
	悪性セルトリ細胞腫 (M)						0	0	0	1
	管状間質腺腫 (B)						1	1	2	1
	顆粒膜細胞腫 (B)						1	0	1	1
	生殖索-間葉混合腺腫 (B)						1	0	1	0
	良性セルトリ細胞様腫 (B)						3	0	3	4
	良性莖膜細胞腫 (B)						0	0	0	1
膵臓	検査動物数		57	58	57	56	57	60	60	59
	島細胞癌 (M)		0	0	0	1	1	1	0	1
	膵島細胞腺腫 (B)		6	4	1	5	1	2	0	1
	腺房細胞腺腫 (B)		1	1	0	0	0	0	0	1
	腺房-膵島細胞腺腫 (B)		0	1	1	0	0	1	0	0
上皮小体	検査動物数		60	48	55	57	58	58	57	56
	腺腫 (B)		0	1	0	0	0	1	1	1
下垂体	検査動物数		60	60	60	59	60	60	60	59
	前葉癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	前葉腺腫 (B)		18	17	20	14	33	33	30	28
	中葉腺腫 (B)		0	0	0	0	3	1	1	0
包皮腺	検査動物数		0	0	0	1				
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	1				
前立腺	検査動物数		60	59	60	59				
	腺腫 (B)		0	1	4	0				
骨格筋	検査動物数		59	59	60	60	60	60	60	60
	骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚	検査動物数		57	60	60	60	60	60	58	59
	線維肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
	角化棘細胞腫 (B)		1	1	5	1	0	0	0	0
	良性乳頭腫 (B)		0	1	1	0	0	0	1	0
	毛包/基底細胞腫 (B)		0	1	1	1	0	0	1	0
	線維腫 (B)		1	1	3	1	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0
皮脂腺腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750/375	0	30	150	1500
脊髄	検査動物数		60	58	60	60	60	60	60	58
	線維肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	検査動物数		58	54	55	55	59	59	59	59
	線維肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)		0	1	0	0	0	0	1	0
胃	検査動物数		58	59	59	58	60	60	60	59
	良性乳頭腫 (B)		1	0	0	1	0	0	0	0
皮下組織	検査動物数		11	12	4	7	7	8	4	4
	線維肉腫 (M)		3	3	1	1	1	3	2	1
	癌(分類不能) (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫 (M)		2	0	1	2	0	2	0	0
	血管肉腫 (M)		1	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)		1	1	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫 (B)		0	1	0	1	0	1	0	1
	線維腫 (B)		4	6	2	3	4	2	2	1
精巣	検査動物数		60	60	60	59				
	間質細胞腺腫 (B)		0	0	0	1				
胸腔	検査動物数		0	1	0	2	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)		0	0	0	2	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数		58	57	56	58	58	59	58	57
	悪性胸腺腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	良性胸腺腫 (B)		1	1	1	0	3	2	3	6
甲状腺	検査動物数		58	59	57	54	60	60	60	58
	濾胞細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	C細胞癌 (M)		1	3	0	1	3	2	1	1
	濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	0	3	0	0	0	0
	C細胞腺腫 (B)		5	3	4	6	6	3	2	2
子宮	検査動物数						60	60	60	60
	子宮内膜腺癌 (M)						0	0	0	2
	平滑筋肉腫 (M)						1	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)						1	0	1	2
	血管肉腫 (M)						0	0	0	1
	子宮内膜間質ポリープ (B)						14	9	9	13
	腺ポリープ (B)						1	0	2	0
平滑筋腫 (B)						1	0	0	1	
膣	検査動物数						57	59	60	60
	悪性神経鞘腫 (M)						1	2	0	0
	顆粒細胞腫 (B)						2	1	1	5
	良性神経鞘腫 (B)						0	0	0	1
ジンバル腺	検査動物数		0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性		50	50	57	46	114	86	92	108
	悪性		15	18	9	14	27	22	21	27
腫瘍総数			65	68	66	60	141	108	113	135
担腫瘍動物数	良性		32	33	39	32	50	50	49	48
	悪性		15	17	9	11	24	20	19	21
担腫瘍動物数			38	44	42	38	55	55	51	53

最終屠殺群  
全動物  
(途中死亡+計画屠殺)

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
有意差検定は最終屠殺群の全動物の各病変について、生存率で調整した Logistic Regression tests を実施した。Logistic Regression tests は死亡を加味しているため、途中死亡動物及び計画屠殺動物それぞれについての検定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) マウスを用いた発がん性試験

(毒性資料 No.17)

試験実施機関：

[GLP]

報告書作成年：2007年

純度： %

供試動物： C57BL/6J系マウス

最終屠殺群 1群雌雄各 50匹、中間屠殺群 1群雌雄各 10匹

投与開始時 6週齢

投与開始時体重 雄 20.7～21.1g、雌 17.6～17.9g (群平均値)

投与期間： 最終屠殺群 18ヶ月 (2005年5月3日～2006年11月15日)

中間屠殺群 12ヶ月 (2005年5月3日～2006年5月5日)

投与方法： 検体を 0、30、150 および 750ppm の濃度で飼料に混入し投与期間全般にわたり随時摂取させた。

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：全ての動物について毎日2回(週末および休日は1回)、生死および瀕死状態について確認し、毎日1回、一般状態について観察した。また、触診を含む詳細な検査を試験期間を通じて毎週実施した。

試験期間中を通して、いずれの用量でも、また、雌雄いずれにおいても、投与に起因した一般状態の変化及び死亡数の増加は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 投与 53 週時における死亡数

性	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
供試動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡数 (死亡率：%)	2 (3.3)	3 (5.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (5.0)	7 (12)	7 (12)	5 (8.3)

表 最終屠殺群における死亡数(全試験期間)

性	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡数 (死亡率：%)	6 (12)	9 (18)	9 (18)	8 (16)	11 (22)	13 (26)	10 (20)	12 (24)

体重： 各動物について、馴化期間中は少なくとも週1回、投与開始後13週間は毎週、以降4週間毎に体重を測定した。さらに剖検前(一晚絶食後)にも測定し、最終体重とした。

750ppm 群雄の平均体重は1~26週目まで対照群と同等であったが、30~58週目には最大で5%対照群を下回り、投与開始からこの時期までの平均累積体重増加量は最大で13%低下した。その後、平均体重および平均累積体重増加量は試験終了時まで対照群と同等に推移した。

750ppm 群雌ならびに150および30ppm 群雌雄では投与による体重パラメータへの影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 平均体重および増体重 (g)

用量 (ppm)		0	30	150	750
雄					
体重 (g)	開始時 (1日目)	20.8	21.1 (101)	20.8 (100)	20.7 (100)
	2週目 (8日目)	21.9	21.9 (100)	22.0 (100)	21.7 (99)
	14週目 (92日目)	27.4	27.9 (102)	27.9* (102)	27.5 (100)
	26週目 (176日目)	28.8	29.4 (102)	29.1 (101)	28.4 (99)
	30週目 (204日目)	29.4	29.8 (101)	29.6 (101)	28.8* (98)
	34週目 (232日目)	30.3	30.5 (101)	30.0 (99)	29.1** (96)
	38週目 (260日目)	29.9	30.2 (101)	29.8 (100)	29.2* (98)
	42週目 (288日目)	30.3	30.5 (101)	30.1 (99)	29.7* (98)
	50週目 (344日目)	31.3	31.4 (100)	30.7 (98)	29.8** (95)
	54週目 (372日目)	31.3	31.5 (101)	30.8 (98)	29.8** (95)
	58週目 (400日目)	31.7	31.7 (100)	31.6 (100)	30.7* (97)
	最終体重 : 78週目 (540日目)	31.8	32.2 (101)	31.6 (99)	31.1 (98)
増体重 (g)	1-10週目 (1-64日目)	5.4	5.5 (102)	5.9* (109)	5.5 (102)
	1-14週目 (1-92日目)	6.5	6.8 (105)	7.1** (109)	6.8 (105)
	1-34週目 (1-232日目)	9.4	9.5 (101)	9.2 (98)	8.4** (89)
	1-38週目 (1-260日目)	9.0	9.2 (102)	9.0 (100)	8.5** (94)
	1-50週目 (1-344日目)	10.4	10.3 (99)	9.9 (95)	9.1** (88)
	1-54週目 (1-372日目)	10.5	10.5 (100)	10.0 (95)	9.1** (87)
	1-58週目 (1-400日目)	10.8	10.7 (99)	10.8 (100)	10.0* (93)
	全体 : 1-78週目 (1-540日目)	10.9	11.1 (102)	10.8 (99)	10.4 (95)
雌					
体重 (g)	開始時 (1日目)	17.9	17.7 (99)	17.7 (99)	17.6 (98)
	2週目 (8日目)	18.3	18.5 (101)	18.1 (99)	18.1 (99)
	7週目 (43日目)	21.5	21.7 (101)	22.1** (103)	21.4 (100)
	9週目 (57日目)	21.7	22.2** (102)	22.4** (103)	21.9 (101)
	14週目 (92日目)	22.5	22.9 (102)	22.7 (101)	22.7 (101)
	26週目 (176日目)	24.2	24.5 (101)	24.3 (100)	23.7 (98)
	34週目 (232日目)	24.9	25.3 (102)	25.5* (102)	24.8 (100)
	50週目 (344日目)	26.7	26.6 (100)	26.4 (99)	25.6** (96)
	54週目 (372日目)	26.7	26.8 (100)	26.7 (100)	25.8 (97)
	最終体重 : 78週目 (540日目)	27.1	27.8 (103)	27.6 (102)	27.0 (100)
増体重 (g)	1-2週目 (1-8日目)	0.4	0.8** (200)	0.4 (100)	0.5 (125)
	1-6週目 (1-36日目)	3.1	3.5* (113)	3.5* (113)	3.3 (106)
	1-7週目 (1-43日目)	3.6	4.0* (111)	4.3** (119)	3.8 (106)
	1-8週目 (1-50日目)	3.7	4.1* (111)	4.1** (111)	4.0* (108)
	1-9週目 (1-57日目)	3.8	4.5** (118)	4.7** (124)	4.3* (113)
	1-14週目 (1-92日目)	4.6	5.2** (113)	5.0* (109)	5.1** (111)
	1-18週目 (1-120日目)	5.2	5.8* (112)	5.7* (110)	5.4 (104)
	1-34週目 (1-232日目)	7.0	7.5 (107)	7.7** (110)	7.3 (104)
	1-50週目 (1-344日目)	8.8	8.9 (101)	8.6 (98)	8.0* (91)
全体 : 1-78週目 (1-540日目)	9.4	10.0 (106)	9.8 (104)	9.4 (100)	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

( )内の数値は対照群に対する割合(%)

摂餌量 : 摂餌量は投与開始 13 週までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回記録した。

試験期間を通して、摂餌量に対する投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量：各群の検体摂取量は下表のとおりであった。

表 検体摂取量 (mg/kg/day)

性	雄			雌		
	用量 (ppm)	30	150	750	30	150
1-13週目	5.1	25.5	128	6.4	32.0	156
1-52週目	4.4	22.2	112	5.7	28.6	138
1-80週目	4.2	20.9	105	5.3	26.8	129

採血： 投与 53～54 週目に中間屠殺群の全生存動物から、また、投与 79～80 週目に最終屠殺群の各群雌雄生存動物 20 匹(動物番号の若い方から選択)から、インフルランによる麻酔下、後眼窩静脈叢への穿刺により血液を採取した。動物は採血前夜絶食させた。

血液学的検査：以下の項目を検査した。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血小板数(PLT)、白血球百分率、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)

750ppm群雄の平均血小板数が13ヶ月目および19ヶ月目に対照群に比べ軽度上昇した。

他にも統計学的有意な変化が散見されたが、何れも、程度が小さいか個体値の変動範囲内であるため、偶発的変動または毒性学的意義の低い変動と考えられた。

表 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性	用量 (ppm)	雄			雌		
		30	150	750	30	150	750
Hb	13ヶ月			↑104			
Ht	13ヶ月			↑105			
	19ヶ月			↑103			
MCV	13ヶ月		▲102	▲107			
	19ヶ月			▲104			
MCH	13ヶ月	↑101	▲103	▲106			
	19ヶ月		▲103	▲105			
PLT	13ヶ月			▲125			↑108
	19ヶ月			▲122			

↑：p<0.05、▲：p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

計画屠殺：中間屠殺群については投与 366～368 日目、最終屠殺群については投与 549～562 日目に、全ての生存動物をインフルラン吸入による深麻酔下、放血致死させた。動物は屠殺前夜絶食させた。

臓器重量：計画殺動物について以下の組織の重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮(子宮頸部を含む)

【中間屠殺群】

750 および 150 ppm 群雌雄で、肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ有意に増加した。30 ppm 群では雌雄とも肝臓重量への影響は認められなかった。750ppm 群雌雄で、腎臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ有意に減少した。30 および 150 ppm では雌雄いずれにおいても、腎臓重量への影響は認められなかった。

表 中間計画殺動物の臓器重量・(有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
用量 (ppm)		30	150	750	30	150	750
肝臓	実重量		↑111	▲117		▲120	▲128
	対体重比		▲115	▲125		▲117	▲130
	対脳重比		▲113	▲119		↑117	▲131
腎臓	実重量			↓83			↓86
	対体重比			↓89			↓87
	対脳重比			↓85			↓87

↑ ↓ : p<0.05、▲◆ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

【最終屠殺群】

750 および 150 ppm 群雌雄の肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ増加した。30 ppm 群雌雄でも肝臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、その程度は僅かであり同群において病理組織学的検査において対応する肝細胞肥大が認められず、毒性影響とは判断しなかった。750 ppm 群雌雄では、腎臓重量(実重量および相対重量)が対照群に比べ減少した。同群雌では腎臓重量の対体重比が対照群に比べ減少し、病理組織学的検査において対応する変化がみられた。その他に認められた統計学的有意差は、何れも病理組織学的に対応する変化が認められなかったため毒性影響とは判断しなかった。

表 最終計画殺動物の臓器重量 (有意差の認められた項目)

性		雄			雌		
用量 (ppm)		30	150	750	30	150	750
脳	実重量						↓98
心臓	実重量						▲117
	対体重比			↑108			▲117
	対脳重比						▲119
肝臓	実重量	↑108	▲115	▲127		▲115	▲135
	対体重比	▲106	▲114	▲131		▲113	▲136
	対脳重比	↑106	▲115	▲128		▲117	▲138
腎臓	実重量			↓91			
	対体重比			↓93			↓95
	対脳重比			↓91			
副腎	実重量						▲123
	対体重比			↑124			▲124
	対脳重比						▲126

↑ ↓ : p<0.05、▲◆ : p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

表中の数値は対照群に対する割合(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

肉眼的病理検査：全ての動物について剖検し、外表、全開口部、主要臓器・組織および体腔について肉眼的病理検査を実施した。

【中間屠殺群】

途中死亡動物；投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

計画殺動物；肝臓の腫大が 750 ppm 群雄で 1/10 例、雌で 2/10 例に認められ、150 ppm 群雄でも 2/10 例に認められた。

この他の肉眼的病理変化は偶発的なものであって、投与に起因するものではないと考えられた。

【最終屠殺群】

途中死亡動物；78 匹の動物が試験終了前に途中死亡したが、投与に起因する影響は確認されなかった。

計画殺動物；750 ppm 群雌雄数例で肝臓の腫大、暗調化および小葉明瞭化が認められた。150 ppm 群では、雌数例に肝臓の腫大が認められた。

他に投与の影響と考えられる肉眼的変化は認められなかった。

表 最終屠殺群(計画屠殺)の肝臓における主要な肉眼的変化

性	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
腫大	0	0	0	3	1	2	7*	30**
暗調化	1	0	0	14**	1	0	0	4
小葉明瞭化	1	0	1	5	0	0	0	8**

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher's exact test、申請者の計算による)

病理組織学的検査：以下の組織を採取した。

副腎、大動脈(胸部)、関節面(大腿骨-脛骨)、骨(胸骨)、骨髄(胸骨)、脳、精巣  
上体、眼窩外涙腺、食道、眼(網膜)、視神経、ハーダー腺、心臓、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、喉頭、咽頭、肝臓、胆嚢、肺、  
リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、鼻腔、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、顎下腺、  
精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮(子宮頸部を含む)、  
膣、肉眼的異常部位

上記の全組織(眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く)について病理組織スライドを作成しヘマトキシリン-エオシン染色した。

病理組織学的検査は、最終屠殺群の全動物の全組織(眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く)について実施した。中間計画殺動物については、最終屠殺群の 750ppm 群雄で認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の前癌病変の有無を確認するため、雄の甲状腺についてのみ実施した。

認められた主な非腫瘍性病変を後頁の表 1、認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

【中間屠殺群(雄の甲状腺のみ実施)】

甲状腺濾胞上皮細胞の過形成が 750 ppm 群雄の 2/10 例、150 ppm 群雄の 2/9 例で認められた。

表 中間屠殺群の甲状腺に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄			
	0	30	150	750
用量(ppm)	0	30	150	750
検査動物数	9	10	9	10
濾胞上皮細胞過形成：巣状／多巣性				
軽微	0	0	2	1
軽度	0	0	0	1
合計	0	0	2	2

【最終屠殺群】

途中死亡動物；試験終了前に死亡した動物、あるいは動物福祉の見地から安楽死させた少数の動物について、投与に関連した死因は確認されなかった。

最終屠殺＋途中死亡動物(全動物)；

腫瘍性病変

750 ppm 群雄の甲状腺で濾胞細胞腺腫の発生率が対照群に比べ増加した。

他の臓器には投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。

また、投与による腫瘍総数、担腫瘍動物数の増加は認められなかった。

表 最終屠殺群(全動物)の甲状腺に認められた腫瘍性病変

性	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
濾胞細胞腺腫	1	1	3	7*	3	1	3	1

\* : p<0.05 (Logistic Regression tests)

**非腫瘍性病変**

投与による影響が肝臓、腎臓および甲状腺において認められた。

肝臓；750ppm 群雌で肝細胞好酸性変異細胞巢の発生頻度が増加した。750 および150ppm 群雌雄で小葉中心性から汎小葉性の肝細胞肥大が観察された。750ppm 群雄では肝細胞内胆汁うっ滞が増加した。750 および150ppm 群雄で肝細胞単細胞変性／壊死の発生頻度が増加し、750ppm 群雄では更に、間質各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体および多核肝細胞の増加、および肝細胞肥大に伴う肝細胞空胞化の発生頻度の減少が認められた。30ppm 群雄では肝細胞空胞化の発生頻度が対照群に比べ増加したが、150ppm 群で影響が見られなかったことから偶発的変動と考えられた。

表 最終屠殺群(全動物)の肝臓に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	49	49	49	50	48	50	50	50
肝細胞好酸性変異細胞巢：巣状／多巣性								
軽微	1	0	0	0	0	1	2	0
軽度	0	0	0	2	0	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
顕著	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	1	0	0	2	0	1	2	5*
小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大								
軽微	0	0	16	3	0	0	18	24
軽度	0	0	22	11	0	0	0	2
中等度	0	0	0	36	0	0	0	0
合計	0	0	38**	50**	0	0	18**	26**
肝細胞内胆汁うっ滞：巣状／多巣性								
軽微	0	0	2	29	0	0	0	0
軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
合計	0	0	2	31**	0	0	0	0
肝細胞単細胞変性／壊死：巣状／多巣性								
軽微	1	2	7	28	1	1	0	1
軽度	0	0	0	12	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	1	2	7*	40**	1	1	0	2
間質／各種炎症性細胞浸潤：巣状／多巣性								
軽微	18	15	19	39	8	8	10	8
軽度	0	1	0	1	2	3	2	0
合計	18	16	19	40**	10	11	12	8
好酸性封入体：巣状／多巣性								
軽微	2	3	5	18	0	0	0	0
軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
合計	2	3	5	19**	0	0	0	0
多核肝細胞：巣状／多巣性								
軽微	3	1	3	25	1	0	0	0
軽度	0	0	1	2	0	0	0	0
合計	3	1	4	27**	1	0	0	0
肝細胞空胞化：主に小葉中心性								
軽微	21	15	13	0	3	4	1	0
軽度	6	19	11	2	2	5	0	1
中等度	0	4	3	1	0	1	0	0
合計	27	38*	27	3**	5	10	1	1

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

腎臓；750 ppm 群雌において両側性皮質好塩基性尿細管、硝子円柱および間質単核細胞浸潤の発生頻度および／または重症度が増加した。また、アミロイド沈着(主に糸球体間質で観察される)の重篤化を伴う糸球体うっ血／出血が認められた。

表 最終屠殺群(全動物)の腎臓に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50	50
皮質好塩基性尿細管：両側性									
軽微	27	33	30	20	17	11	18	17	
軽度	9	2	2	1	2	2	3	14	
中等度	0	0	1	1	0	1	0	3	
合計	36	35	33	22**	19	14	21	34**	
糸球体うっ血／出血：巣状／多巣性									
軽微	0	0	0	0	2	1	3	24	
軽度	0	0	0	1	0	0	0	3	
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
合計	0	0	0	1	2	2	3	27**	
アミロイド沈着：巣状／多巣性									
軽微	13	15	16	19	27	23	15	2	
軽度	18	4	7	8	14	15	17	4	
中等度	1	1	0	2	2	2	8	27	
顕著	0	0	0	0	0	0	0	8	
合計	32	20	23	29	43	40	40	41	
硝子円柱：巣状／多巣性									
軽微	3	1	2	0	0	0	1	8	
軽度	0	0	0	1	0	1	0	3	
中等度	0	0	1	0	0	1	0	0	
合計	3	1	3	1	0	2	1	11**	
間質単核細胞浸潤：巣状／多巣性									
軽微	27	27	25	25	33	27	26	16	
軽度	5	2	3	2	9	11	12	25	
中等度	0	0	1	0	0	0	1	1	
合計	32	29	29	27	42	38	39	42	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

甲状腺；750 ppm 群雌雄および 150 ppm 群雄で濾胞上皮細胞過形成の発生頻度が増加した。

表 最終屠殺群(全動物)の甲状腺に認められた主な非腫瘍性変化

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50	50
濾胞上皮細胞過形成：巣状／多巣性									
軽微	0	2	10	18	11	4	10	10	
軽度	3	2	5	6	5	2	5	12	
中等度	1	2	2	5	1	2	3	6	
顕著	0	0	3	3	0	0	1	4	
重度	0	0	1	0	0	0	0	1	
合計	4	6	21**	32**	17	8*	19	33**	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約する。

用量	雄	雌
750ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 増体重抑制</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 腎臓重量(実重量、相対重量)減少</li> <li>・ 肝臓 暗調化、小葉明瞭化</li> <li>・ 肝臓 胆汁うっ滞、間質各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体、多核肝細胞</li> <li>・ 肝細胞空胞化減少</li> <li>・ 甲状腺 濾胞細胞腺腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎臓重量(実重量、相対重量)減少</li> <li>・ 肝臓 暗調化、小葉明瞭化</li> <li>・ 肝臓 好酸性変異細胞巢</li> <li>・ 腎臓 皮質好塩基性尿細管、糸球体うっ血、硝子円柱</li> <li>・ 腎臓 アミロイド沈着、間質単核細胞浸潤重篤化</li> <li>・ 甲状腺 濾胞上皮細胞過形成</li> </ul>
150ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝臓重量(実重量、相対重量)増加</li> <li>・ 肝臓 腫大</li> <li>・ 肝臓 肝細胞肥大、単細胞変性/壊死</li> <li>・ 甲状腺 濾胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝臓重量(実重量、相対重量)増加</li> <li>・ 肝臓 腫大</li> <li>・ 肝臓 肝細胞肥大</li> </ul>
30ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

以上より、本試験条件における無毒性量は雌雄とも 30ppm(雄 4.2mg/kg/day、雌 5.3mg/kg/day)と判断された。

本試験において、750ppm 群の雄で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変

臓器	性	雄				雌				
	用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750	
最終屠殺群 (途中死亡)	肝臓	検査動物数	5	8	8	8	9	13	10	12
	肝細胞好酸性変異細胞巢 ：巢状/多巢性	0	0	0	0	0	1	0	1	
	肝細胞変異細胞巢合計	0	0	0	0	0	1	0	1	
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大	0	0	5	8	0	0	2	2	
	肝細胞内胆汁うっ滞：巢状/多巢性	0	0	0	1	0	0	0	0	
	間質/各種炎症性細胞浸潤 ：巢状/多巢性	2	2	2	4	2	5	5	2	
	肝細胞単細胞変性/壊死 ：巢状/多巢性	0	0	0	1	0	0	0	1	
	好酸性封入体：巢状/多巢性	0	1	1	1	0	0	0	0	
	多核肝細胞：巢状/多巢性	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎臓	検査動物数	6	9	9	8	9	13	10	12
皮質好塩基性尿管：両側性	1	1	3	1	2	2	0	3		
萎縮/線維化/瘢痕：皮質/髓質 ：両側性	0	0	0	0	0	0	0	1		
硝子円柱：巢状/多巢性	1	1	0	0	0	1	0	1		
糸球体うっ血/出血：巢状/多巢性	0	0	0	0	0	1	0	3		
甲状腺	検査動物数	6	9	9	8	9	13	10	12	
濾胞上皮細胞過形成：巢状/多巢性	0	1	4	3	3	0	2	5		
最終屠殺群 (計画屠殺)	肝臓	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
	肝細胞好酸性変異細胞巢 ：巢状/多巢性	1	0	0	2	0	0	2	4	
	肝細胞好塩基性変異細胞巢 ：巢状/多巢性	1	1	0	0	0	1	0	0	
	肝細胞明細胞性変異細胞巢 ：巢状/多巢性	1	0	0	2	1	0	1	0	
	肝細胞変異細胞巢(分類不能/混合)	0	0	0	4	1	0	0	0	
	肝細胞変異細胞巢合計	3	1	0	8	2	1	3	4	
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大	0	0	33	42	0	0	16	24	
	肝細胞内胆汁うっ滞：巢状/多巢性	0	0	2	30	0	0	0	0	
	間質/各種炎症性細胞浸潤 ：巢状/多巢性	16	14	17	36	8	6	7	6	
	肝細胞空胞化：主に小葉中心性	27	38	27	3	5	10	1	1	
	肝細胞単細胞変性/壊死 ：巢状/多巢性	1	2	7	39	1	1	0	1	
	好酸性封入体：巢状/多巢性	2	2	4	18	0	0	0	0	
	多核肝細胞：巢状/多巢性	3	1	3	27	1	0	0	0	
	腎臓	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
皮質好塩基性尿管：両側性	35	34	30	21	17	12	21	31		
萎縮/線維化/瘢痕：皮質/髓質 ：両側性	0	0	0	0	0	1	3	4		
硝子円柱：巢状/多巢性	2	0	3	1	0	1	1	10		
集合管結石形成：巢状/多巢性	1	0	0	0	3	1	3	6		
糸球体うっ血/出血：巢状/多巢性	0	0	0	1	2	1	3	24		
甲状腺	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38	
濾胞上皮細胞過形成：巢状/多巢性	4	5	17	29	14	8	17	28		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変 (続き)

臓器	性	雄				雌			
	用量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
最終屠殺群 全動物 (途中死亡十計画屠殺)	検査動物数	49	49	49	50	48	50	50	50
	肝細胞好酸性変異細胞巢 : 巣状/多巣性	1	0	0	2	0	1	2	5*
	肝細胞好塩基性変異細胞巢 : 巣状/多巣性	1	1	0	0	0	1	0	0
	肝細胞明細胞性変異細胞巢 : 巣状/多巣性	1	0	0	2	1	0	1	0
	肝細胞変異細胞巢(分類不能/混合)	0	0	0	4	1	0	0	0
	肝細胞変異細胞巢合計	3	1	0	8	2	2	3	5
	小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大	0	0	38**	50**	0	0	18**	26**
	肝細胞内胆汁うっ滞: 巣状/多巣性	0	0	2	31**	0	0	0	0
	間質/各種炎症性細胞浸潤 : 巣状/多巣性	18	16	19	40**	10	11	12	8
	肝細胞空胞化: 主に小葉中心性	27	38	27	3**	5	10	1	1
	肝細胞単細胞変性/壊死 : 巣状/多巣性	1	2	7*	40**	1	1	0	2
	好酸性封入体: 巣状/多巣性	2	3	5	19**	0	0	0	0
	多核肝細胞: 巣状/多巣性	3	1	4	27**	1	0	0	0
	検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
腎臓	皮質好塩基性尿管: 両側性	36	35	33	22**	19	14	21	34**
	萎縮/線維化/癒痕: 皮質/髄質 : 両側性	0	0	0	0	0	1	3	5
	硝子円柱: 巣状/多巣性	3	1	3	1	0	2	1	11**
	集合管結石形成: 巣状/多巣性	1	0	0	0	3	1	3	6
	糸球体うっ血/出血: 巣状/多巣性	0	0	0	1	2	2	3	27**
甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
	濾胞上皮細胞過形成: 巣状/多巣性	4	6	21**	32**	17	8	19	33**

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (Logistic Regression tests)

有意差検定は最終屠殺群の全動物の各病変について、生存率で調整した Logistic Regression tests を実施した。Logistic Regression tests は死亡を加味しているため、途中死亡動物及び計画屠殺動物それぞれについての検定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表2 腫瘍性病変

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
最終屠殺群 (途中死亡)	ハーター腺	検査動物数	6	9	9	8	10	13	10	12
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液・リンパ・網内系	検査動物数	6	9	9	8	10	13	10	12
		組織球性肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ腫 (M)	0	0	1	0	1	1	0	0
	肝臓	検査動物数	5	8	8	8	9	13	10	12
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	肺	検査動物数	6	9	9	8	10	13	10	12
		細気管支-肺胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細気管支-肺胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	5	8	7	6	9	13	10	12
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	検査動物数	6	8	8	7	9	13	10	11
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	3	0	0	1
		中葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮下組織	検査動物数	1	2	1	0	0	1	1	0
		繊維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		紡錘細胞肉腫 : 分類不能 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	6	9	9	8	9	13	10	12
濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	1	0	1	0	0	1	
最終屠殺群 (計画屠殺)	副腎	検査動物数	43	41	41	41	39	37	38	38
		皮膜下腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	骨	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	検査動物数	44	40	41	42	38	37	40	38
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーター腺	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
		腺腫 (B)	0	1	1	0	2	1	1	0
	血液・リンパ・網内系	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	1	1	1	0
		リンパ腫 (M)	2	4	2	4	3	5	5	4
	肝臓	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	1	2	2	3	0	0	0	0
	肺	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38
		細気管支-肺胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		細気管支-肺胞腺腫 (B)	5	2	2	1	0	2	0	0
	乳腺	検査動物数	2	0	0	0	38	36	38	37
		腺肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣	検査動物数					39	37	39	38
腺管間質腺腫 (B)						1	1	1	1	
血管腫 (B)						0	1	0	0	
下垂体	検査動物数	43	41	41	39	38	36	40	36	
	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	17	14	12	10	
甲状腺	検査動物数	44	41	41	42	39	37	40	38	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	2	7	2	1	3	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

臓器	性		雄				雌			
	用量(ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
副腎	検査動物数		49	50	49	49	49	50	48	50
	皮膜下腺腫 (B)		0	0	0	0	1	1	0	0
骨	検査動物数		1	1	0	0	1	1	0	0
	骨腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱	検査動物数		49	45	45	47	47	48	50	48
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
ハート腺	検査動物数		50	50	50	50	49	50	50	50
	腺腫 (B)		0	2	1	0	2	1	1	0
血液・リンパ・網内系	検査動物数		50	50	50	50	49	50	50	50
	組織球性肉腫 (M)		0	1	2	0	1	1	1	0
肝臓	検査動物数		49	49	49	50	48	50	50	50
	肝細胞癌 (M)		0	1	0	2	0	0	0	2
肺	検査動物数		50	50	50	50	49	50	50	50
	細気管支-肺胞腺腫 (B)		6	2	2	2	0	2	0	0
乳房	検査動物数		2	0	0	0	47	48	48	47
	腺肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数		48	49	48	48	48	50	50	50
	血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣	検査動物数						49	49	48	50
	腺管間質腺腫 (B)						1	1	1	1
下垂体	検査動物数		49	49	49	46	47	49	50	47
	前葉腺腫 (B)		0	0	0	0	20	14	12	11
皮下組織	検査動物数		1	2	3	1	0	1	2	0
	繊維肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	紡錘細胞肉腫 : 分類不能 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数		50	50	50	50	48	50	50	50
	濾胞細胞腺腫 (B)		1	1	3	7*	3	1	3	1
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性		8	7	8	12	28	22	18	14
	悪性		3	8	6	7	5	8	6	7
腫瘍総数			11	15	14	19	33	30	24	21
担腫瘍動物数	良性		8	6	8	12	26	20	17	12
	悪性		3	8	6	7	5	8	6	6
担腫瘍動物数			9	13	13	17	29	25	20	18

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

\* : p<0.05 (Logistic Regression tests)

有意差検定は最終屠殺群の全動物の各病変について、生存率で調整した Logistic Regression tests を実施した。Logistic Regression tests は死亡を加味しているため、途中死亡動物及び計画屠殺動物それぞれについての検定は行わなかった。