

(資料 No. T-18)

②ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

報告書番号:

検体の純度:

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk:APfSD)、投与開始時約 5 週齢、体重; 雄 81~175g、雌 84~155g
1 群雌雄各 64 匹 (52 週時中間屠殺群 12 匹、104 週時最終屠殺群 52 匹)

投与期間: 104 週投与 (1985 年 2 月 12 日~1987 年 2 月)

投与方法: 検体を 0、10、100 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由に授食させた。

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; 一般状態および生死を毎日観察し、詳細な症状観察を毎週実施した。

動物の一般状態および死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。

104 週時最終屠殺群の死亡率を表 1 に示す。

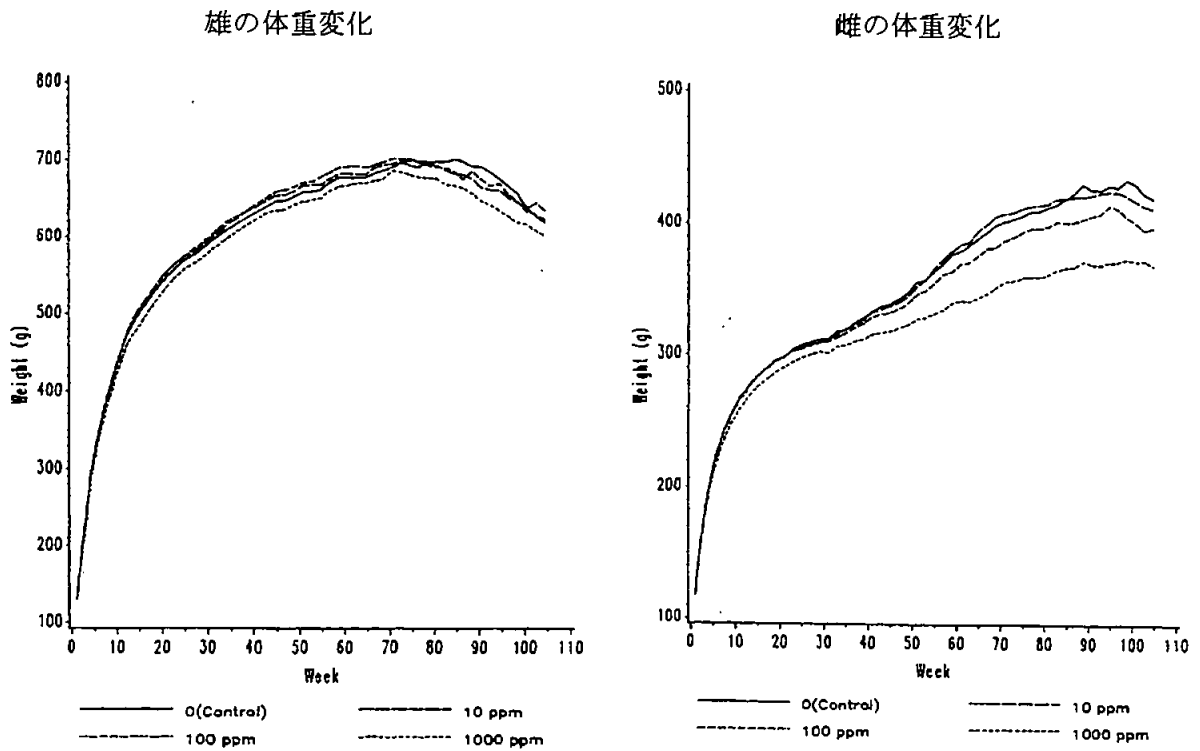
表 1. 死亡率

投与量 (ppm)		0	10	100	1000
死亡率 (%)	雄	48.6	57.2	50.4	49.4
	雌	49.8	47.7	47.5	22.4

統計学的有意差なし (ログランク検定)

体重変化; 全生存動物の体重を投与開始直前に 1 回、投与開始後 12 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で測定した。

体重変化を下図に示す。



1000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制がみられた。雄では、試験の最初の 14 週間に体重増加抑制が認められた。しかし、その程度は軽度で、対照群の値を 4% 以上下回ることはなかった。その後の体重増加に差はなかったが、平均体重では、対照群の値を上回ることにはなかった。雌では、試験期間を通じて体重増加に抑制がみられ、対照群との差は試験期間中拡大した。投与 52 週の体重は対照群の値を約 8% 下回り、試験終了時の体重は対照群の値を約 12% 下回っていた。

100 ppm 投与群の雌でわずかな体重増加抑制がみられ、最終体重は対照群の値を約 6% 下回っていた。

100ppm 投与群の雄および 10ppm 投与群の雌雄では影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎の摂餌量を投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回の頻度で測定し、食餌効率（体重増加量／摂餌量）を算出した。

結果を表 2 に示す。

表 2. 摂餌量推移

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
摂餌量	1-13	100	98	↓96	101	99	↓95
	25	101	101	99	102	100	↓96
	53	101	101	101	103	100	↓93
	77	101	99	100	100	100	↓93
	97	102	93	94	101	95	↓92

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。

摂餌量については、1000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量に低値がみられた。同群の雄では 1～13 週のはほぼ全期間に有意差がみられたが、以降は対照群との間に差はみられなくなった。同群の雌では、試験期間を通して対照群の値より少く推移し（最高 10%）、ほぼ全期間に有意差がみられた。

食餌効率については、雌雄いずれにおいても投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.47	4.58	46.99
	雌	0.61	6.09	60.46

血液学的検査；2年間投与動物の各群雌雄各 13 匹を対象として投与 4、13、26、52 および 90 週目に尾静脈より採血し、中間屠殺動物と最終屠殺動物については剖検時に心臓穿刺により採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数(RBC)、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(WBC)、血小板数、白血球分類、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)*

*中間屠殺動物および最終屠殺動物のみ測定

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液学的検査結果

検査時期 (週)	項目	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
52 週時 中間 屠殺	52 血小板数	95	93	↓88	100	102	96
	52 WBC	100	110	98	112	↑125	↑122
	52 好中球数	97	94	79	129	↑142	↑142
104 週時 最終 屠殺	52 MCV	99	99	↓97	99	100	98
	52 MCH	99	100	↓97	99	100	↓97
	4 MCHC	101	101	↑101	100	99	100
	13 血小板数	103	93	92	↑116	104	112
		52	106	100	99	↑118	110
	52 好中球数	86	133	108	88	↓80	96
	52 Ht	100	↓96	97	99	100	100
	26 リンパ球数	89	94	96	96	102	↑121
	90 単球数	68	54	50	↓5	↓33	64
	90 好酸球数	91	82	↓40	166	87	64
	104 PT	96	96	95	↑109	106	↑109

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。

対照群と検体投与群間に有意差が散見されたが、変化はわずかであり、継続してみられることもなかったことから、検体投与に起因するものではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査用に選抜されなかった 2 年間投与動物の各群雌雄各 13 匹を対象として投与 4、13、26、52、90 週目に尾静脈より採血し、中間屠殺動物と最終屠殺動物については剖検時に心臓穿刺により採血し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

尿素窒素、血糖、アルブミン (Alb)、総蛋白 (TP)、コレステロール (Chol)、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)、トリグリセリド (TG)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査結果

検査時期 (週)	項目	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
52 週時 中間 屠殺	52 Alb	102	104	104	96	↓94	↓92
	52 ALT	94	124	↑164	93	86	↓73
	52 AST	101	125	↑136	103	89	75
	52 尿素窒素	104	↑109	104	91	94	↓78
	52 血糖	101	107	91	116	106	↑119
	52 Chol	94	97	↓74	104	103	111
	52 TG	105	92	↓62	97	80	↓62
104 週時 最終 屠殺	4 Alb	101	98	↓97	102	102	98
	26 Alb	↓97	98	98	↑104	97	97
	52 Alb	102	101	97	100	98	↓96
	90 Alb	99	99	97	↑106	↑107	↑106
	4 TP	101	99	↑103	102	↑103	↑103
	13 TP	100	101	↑104	102	102	↑103
	90 TP	100	100	102	102	↑104	104
	104 TP	100	100	99	99	↑105	103
	13 ALT	106	97	↑122	104	101	100
	26 ALT	106	96	↑123	106	102	90
	52 ALT	106	106	↑149	100	95	↓66
	104 ALT	56	46	57	91	100	↓65
	26 AST	97	↓83	97	100	93	93
	52 AST	107	97	↑126	90	107	↓65
	4 尿素窒素	99	103	↑109	103	97	↓90
	26 尿素窒素	96	99	100	103	101	↓92
	52 尿素窒素	↑107	↑107	102	103	95	↓88
	90 尿素窒素	124	↑152	136	107	99	96
	4 Chol	111	102	101	105	↑112	↑127
	13 Chol	111	106	105	96	109	↑119
	52 Chol	106	100	94	93	100	↑119
	4 TG	107	98	↓52	115	103	117
	13 TG	103	119	↓50	104	99	107
	26 TG	104	109	↓51	92	112	99
	52 TG	116	121	↓67	95	102	80
	90 TG	↑140	122	84	111	134	96
104 TG	91	100	62	64	113	↓51	
13 ALP	101	101	96	99	102	↓88	
26 ALP	93	87	↓85	90	101	89	

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。

検体投与に関連する変化として、104 週時最終屠殺群の 1000ppm 投与群の雄で、ALT および AST の高値、並びに TG の低値がみられ、雌では、ALT、AST および尿素窒素の低値、並びに Chol の高値がみられ、いずれも、主に投与開始から 1 年間の間に有意差が認められた。雌では、100ppm 投与群でも Chol の高値がみられた。52 週時中間屠殺群の 1000ppm 投与群の雄で ALT および AST の有意な高値、並びに TG の有意な低値が認められ、雌で尿素窒素の有意な低値がみられた。

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

なお、52 週時中間屠殺群の 1000ppm 投与群の雄にみられた Chol の有意な低値、全投与群の雌にみられた Alb の低値、並びに 1000ppm 投与群の雌にみられた TG の有意な低値は、104 週時最終屠殺群の変化と一致しないことから、偶発的なものと考えられた。52 週時中間屠殺群の 1000ppm 投与群の雌でみられた ALT の有意な低値および AST の低値は、対照群で 2 例に高値がみられたために平均値が高かったためと考えられた。そのほかにも対照群に対して有意差を認める項目があったが、軽度または一過性で、毒性学的意義は認められなかった。

尿検査；血液生化学的検査に用いた 2 年間投与動物の各群雌雄各 13 匹を対象として投与 4、13、26、52、90 および 104 週目に、約 18 時間蓄尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

表5. 尿検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
尿量	26	125	123	129	100	106	↑132
	52	113	117	↑133	101	92	93
	90	↑128	↑132	121	99	101	93
比重	90	100	↓99	↑100	100	100	100
pH	4	99	99	↓97	100	100	100
	26	100	101	↓98	↓99	99	101
蛋白	13	94	110	↑141	141	137	132
	26	109	116	↑148	61	64	121

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。

1000 ppm 投与群の雄で蛋白の排泄量が対照群の値をわずかに上回り、これに関連して pH が対照群の値よりわずかに低下した。

なお、その他に認められた有意差は、変化の程度がわずかであり、毒性学的に重要と考えられなかった。

眼科学的検査；投与 54 週目および試験終了 1 週前に、対照群および 1000 ppm 投与群の雌雄各 20 匹以上を対象として、眼科学的検査を行った。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する影響はみられなかった。

臓器重量；中間屠殺動物および最終屠殺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重量（体重補正值）を算出した。

精巣、卵巣、副腎、腎臓、肝臓、脳

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表6に示す。

表 6. 臓器重量

項目		検査時期	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			10	100	1000	10	100	1000
副腎	絶対重量	中間屠殺	100	90	88	111	114	114
	体重補正值 ^{a)}		100	90	88	111	↑115	↑116
	体重比		100	89	89	114	↑119	↑119
脳	絶対重量	中間屠殺	99	99	99	103	101	↑104
	体重補正值 ^{a)}		98	98	99	103	101	↑104
	体重比		94	94	97	102	104	↑109
	絶対重量	最終屠殺	100	100	99	100	99	99
	体重補正值 ^{a)}		100	100	99	100	100	101
	体重比		97	100	103	100	104	↑110
腎臓	絶対重量	中間屠殺	103	98	99	105	107	↑110
	体重補正值 ^{a)}		99	95	99	104	↑108	↑112
	体重比		100	96	98	103	↑110	↑114
	絶対重量	最終屠殺	101	99	96	97	101	97
	体重補正值 ^{a)}		102	99	95	97	102	101
	体重比		97	99	100	99	106	↑110
肝臓	絶対重量	中間屠殺	104	101	↑113	106	106	110
	体重補正值 ^{a)}		100	98	↑113	106	↑109	↑116
	体重比		100	97	↑111	106	↑109	↑117
	絶対重量	最終屠殺	103	98	↑108	95	101	101
	体重補正值 ^{a)}		102	98	↑110	95	106	↑109
	体重比		100	97	↑111	97	106	↑114

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を。

a)：最終体重で補正した重量。

雄では、1000 ppm 投与群で、肝臓の絶対重量、体重補正值および体重比に有意な高値がみられた。雌では、1000ppm 投与群で中間屠殺時および最終屠殺時に肝臓の体重補正值および体重比に有意な高値がみられ、100ppm 投与群で中間屠殺時に肝臓の体重補正值および体重比に有意な高値がみられた。

なお、雌において、1000 および 100 ppm 投与群で副腎および腎臓重量に高値がみられ、1000ppm 投与群で脳重量に高値がみられたが、これらの臓器では病理組織学的変化がみられず、腎臓については尿検査でも意義のある変化はみられなかったことから、これらの臓器重量の変化は、毒性学的に意義がないと考えられた。

肝アミノピリン-N-デメチラーゼ (APDM) 活性；中間屠殺した各群雌雄各 6 匹を対象として、肝臓サンプルを採取し、APDM 活性を測定した。

結果を表 7 に示す。

表 7. 肝アミノピリン-N-デメチラーゼ (APDM) 活性の測定結果

性別	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
測定値 ^{a)}	21.3	22.9	28.9	45.6	15.2	15.6	17.2	32.6
対数変換値 ^{b)}	100	108	↑136	↑214	100	103	113	↑214

a) : 単位 : μ mol ホルムアルデヒド/h/g 肝臓

b) : 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。統計学的有意差 : \uparrow : $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (Student の t 検定)

100 ppm 投与群の雄および 1000 ppm 投与群の雌雄で、肝 APDM 活性の有意な高値がみられた。

副腎皮質機能検査 ; ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-11) において、副腎皮質の実質空胞化がみられたことから、各群雌雄各 12 匹を対象として、52/53 週時 (心臓穿刺) および 78/79 週時 (尾静脈) に採血し、血漿中コルチコステロン濃度を測定した。また、別の各群雌雄各 13 匹を対象として、52 週時に代謝ケージを用いて 18 時間尿を採取し、ナトリウムおよびカリウム濃度を測定した。

結果を表 8-1 および 8-2 に示す。

表 8-1. 副腎皮質機能検査結果 (雄)

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)			
		雄			
		0	10	100	1000
血漿中 ^{a)} コルチコステロン	52/53	5.43 ± 2.88	3.92 ± 1.85	5.49 ± 2.50	5.00 ± 1.60
	78/79	2.05 ± 0.55	1.82 ± 0.56	1.89 ± 0.60	1.92 ± 0.40
尿中ナトリウム ^{b)}	52	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2
尿中カリウム ^{b)}	52	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.5

表中の数字は平均値 ± SD を示す。単位 : a) μ g/100mL b) mEq

統計学的有意差 : \uparrow : $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (Student の t 検定)

表 8-2. 副腎皮質機能検査結果 (雌)

項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)			
		雌			
		0	10	100	1000
血漿中 ^{a)} コルチコステロン	52/53	10.30 ± 3.21	8.31 ± 2.79	7.72 ± 2.97	↓6.90 ± 1.61
	78/79	3.56 ± 1.37	3.22 ± 0.78	3.28 ± 1.12	2.89 ± 0.54
尿中ナトリウム ^{b)}	52	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.2
尿中カリウム ^{b)}	52	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3

表中の数字は平均値 ± SD を示す。単位 : a) μ g/100mL b) mEq

統計学的有意差 : \uparrow : $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (Student の t 検定)

雌において、52/53 週時に血漿中コルチコステロン濃度の用量段階に伴う低下がみられ、1000ppm 投与群で有意な低値がみられた。その原因については、次のように考えられた。コルチコステロン濃度は、光を浴びることによって生理的に変化する。本試験では午前 7 時に飼育室を点灯し、52/53 週時の採血は、午前 9 時から正午 (12 時) にかけて群ごとに実施したため、採血時間の遅い 1000ppm 投与群は、より長く光を浴びることによって血漿

中コルチコステロン濃度が低下したものと考えられた。

78/79 週時には採血の順番を無作為にした結果、対照群と検体投与群の間で差はみられず、副腎皮質の機能に検体投与の影響がないことが示唆された。

尿中ナトリウムおよびカリウム濃度には対照群と検体投与群の間で差がみられず、間接的ではあるが、副腎におけるアルドステロンの産生に検体投与の影響がないことが示唆された。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として検査を実施した。

肝臓の所見の発現頻度を表 9 に示す。

表 9. 肝臓の肉眼的病理所見

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
臓器	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
肝臓	腫大	3	2	3	7	0	0	1	0
	小葉構造明瞭化	7	11	8	17	18	18	10	21
	白色点	2	3	3	9	0	0	0	0

統計解析は実施していない。

1000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の腫大、小葉構造明瞭化および白色点が認められた。これらの変化は、中間屠殺および最終屠殺動物の両方に認められ、雄は雌よりも変化が顕著であった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成し、検鏡した。肝臓については、オイルレッドO 染色標本も検鏡した。

副腎、大動脈、膀胱、大腿骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巢上体、眼球、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨（最終屠殺動物のみ）、胃、精巢、胸腺、甲状腺、気管、子宮、随意筋、肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

肝臓および副腎の非腫瘍性病変を表 10（表 13 から抜粋）、全ての非腫瘍性病変を表 13 に示す。

表 10. 肝臓および副腎の非腫瘍性病変 (表 13 から抜粋)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
肝臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
	肝細胞空胞化 (合計)	12	15	24*	57**	17	13	6*	35**
	-軽微	7	9	16	11	11	13	3	19
	-軽度	4	4	4	32	3	0	3	16
	-中等度	1	2	4	13	1	0	0	0
	-重度	0	0	0	1	2	0	0	0
	肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	36**	0	0	0	7*
	-軽微	0	0	0	12	0	0	0	3
	-軽度	0	0	0	23	0	0	0	4
	-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	1	3	2	38**	1	0	2	8*
	-軽微	1	2	1	1	1	0	1	2
	-軽度	0	0	1	14	0	0	1	5
	-中等度	0	1	0	23	0	0	0	1
	門脈周囲性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	4	7	7	1	10	8	6	8
	-軽微	0	4	3	0	6	3	3	0
	-軽度	4	2	3	1	3	5	2	8
	-中等度	0	1	1	0	1	0	1	0
び慢性/散在性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	24	33	39*	23	22	22	19	23	
-軽微	13	24	23	5	15	18	17	13	
-軽度	9	8	11	11	5	4	2	10	
-中等度	2	1	5	7	1	0	0	0	
-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
肝海綿状変性 (合計)	15	16	19	25	2	1	1	3	
-軽微	9	10	11	14	2	1	0	3	
-軽度	5	6	6	10	0	0	1	0	
-中等度	1	0	2	1	0	0	0	0	
副腎	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	64
	皮質脂肪空胞化 (合計)	33	33	42	51**	9	11	7	7
	-軽微	18	14	17	26	3	6	3	4
	-軽度	10	16	19	20	5	4	4	3
	-中等度	5	3	6	5	1	0	0	0
	-重度	0	0	0	0	0	1	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

a) : オイルレッドO染色で確認した。

100 および 1000 ppm 投与群の雄で肝臓の脂肪化の発現頻度が有意に増加し、100ppm では肝細胞空胞化およびび慢性/散在性肝細胞脂肪増加、1000ppm では肝細胞空胞化および小葉中心性肝細胞脂肪増加がみられた。1000 ppm 投与群の雄では肝細胞肥大も有意に増加した。肝海綿状変性の発現頻度が有意差はないものの 1000 ppm 投与群の雄で増加し、投与に関連する変化と考えられた。雌では、100 および 1000ppm 投与群で肝細胞空胞化の発現頻度が有意に増加し、1000ppm 投与群のみで肝細胞肥大および肝細胞脂肪増加の発現頻度が有意に増加した。100 および 1000 ppm 投与群の雄で副腎の皮質脂肪空胞化 (cortical fat vacuolation) の増加がみられ、1000ppm 投与群で有意差がみられた。

なお、各臓器・組織にみられた様々な所見は、対照群と比べて発現頻度が増加する場合は

あったが、その多くは用量段階に伴う変化でなく、偶発的で毒性学的に意義がないと思われた。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 14 に示す。

腫瘍数あるいは担腫瘍動物数に投与に関連した影響はみられなかった。

1000 ppm 投与群雄の精巢で、良性ライディヒ細胞腫瘍 (benign Leydig cell tumor) の発現頻度が増加し、有意差がみられた。1000ppm 投与群の発現率は背景データの上限と同等であったものの、本試験の対照群の発現率が低いことを考慮すると、検体投与の影響と考えられた。良性ライディヒ細胞腫瘍は片側または両側の精巢にみられ、多くは最終屠殺動物に認められた。また、死亡・切迫屠殺動物において良性ライディヒ細胞腫瘍が最初にみられたのは投与 81 週目であった。

なお、100ppm 投与群の雄でも良性ライディヒ細胞腫瘍の発現頻度がやや増加したが、有意差はなく、その発現率は背景データの範囲内にあることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

良性ライディヒ細胞腫瘍の発現頻度を表 11-1 (表 14 から抜粋)、背景データを表 11-2 に示す。

表 11-1. 良性ライディヒ細胞腫瘍 (benign Leydig cell tumor) の発現頻度 (表 14 から抜粋)

性 別	雄			
	0	10	100	1000
投与量 (ppm)				
中間屠殺動物	0/12	0/12	0/11	0/12
死亡・切迫殺動物	0/26	0/30	2/27	3/26
最終屠殺動物	2/26	2/22	2/26	5/26
全動物 (発現率%)	2/64 (3.1)	2/64 (3.1)	4/64 (6.3)	8/64 (12.5) *

統計解析法: Fisher の直接確率検定 (片側、* $p < 0.05$) [オリジナル報告書]

Fisher の直接確率検定 (両側、有意差なし) [申請者が実施した]

Peto の検定 (有意差なし) [オリジナル報告書]

表 11-2. 良性ライディヒ細胞腫瘍 (benign Leydig cell tumor) の背景データ

投与開始年	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
動物数 ^{a)}	104	52	62	52	64	104	52
良性ライディヒ細胞腫瘍発現頻度	15	2	2	0	2	5	3
発現率(%)	14.4	3.8	3.2	0.0	3.1	4.8	5.8

a): 中間屠殺動物は含まない。

精巢のライディヒ細胞には、テストステロン合成経路に関与するチトクロム P-450 モノオキシゲナーゼが存在し、この酵素はアゾール系化合物によって阻害されることが知られている。したがって、ヘキサコナゾール投与によりテストステロン合成阻害が起こり、テストステロンを機能的なレベルに維持するためライディヒ細胞の機能が代償性に増大し、機能増大により良性腫瘍の発現頻度が増加した可能性が考えられた。

それ以外には、検体投与に関連すると考えられる腫瘍の発現はなかった。

なお、雄では甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発現頻度に有意な増加傾向がみられたが、発現頻度そのものは低く、背景データの発現頻度 (0~4.7%) とほぼ同等であり、毒性学的には意義がないと考えた。

甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発現頻度を表 12-1 (表 14 から抜粋)、背景データを表 12-2 に示す。

表 12-1. 甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発現頻度 (表 14 から抜粋)

性 別	雄			
	0	10	100	1000
投与量 (ppm)				
中間屠殺動物	0/12	0/12	0/11	0/12
死亡・切迫殺動物	0/26	0/30	0/27	1/25
最終屠殺動物	0/25	2/22	0/25	2/26
全動物 (発現率%)	0/63 (0)	2/64 (3.1)	0/63 (0)	3/63 (4.8) +

統計解析法: Fisher の直接確率検定 (片側、有意差なし) [オリジナル報告書]

Fisher の直接確率検定 (両側、有意差なし) [申請者が実施した]

Peto の検定 (+p<0.05) [オリジナル報告書]

表 12-2. 甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の背景データ

投与開始年	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
動物数 ^{a)}	104	52	62	52	64	104	52
傍濾胞細胞腺腫 発現頻度	4	0	1	1	3	3	1
発現率(%)	3.8	0.0	1.6	1.9	4.7	2.9	1.9

a): 中間屠殺動物は含まない。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制および摂餌量の低下、肝臓の重量増加および肝アミノピリン-N-デメチラーゼ (APDM) 活性の上昇、並びに肝臓の肉眼的腫大、小構造明瞭化および白色点がみられた。1000ppm 投与群の雄では、血液生化学的検査において ALT および AST の高値、並びに TG の低値がみられ、尿検査において蛋白の高値および pH の低下がみられ、病理組織学的検査において肝臓の脂肪化 (肝細胞空胞化および小葉中心性肝細胞脂肪増加)、肝細胞肥大

および肝海綿状変性、精巢の良性ライディヒ細胞腫瘍の発現頻度増加、並びに副腎皮質脂肪空胞化が認められた。1000ppm 投与群の雌では、血液生化学的検査において ALT、AST および尿素窒素の低値、並びに Chol の高値がみられ、病理組織学的検査において肝細胞空胞化が認められた。100ppm 投与群では、雄で肝 APDM 活性の上昇、並びに肝臓の脂肪化（肝細胞空胞化およびび慢性／散在性肝細胞脂肪増加）および副腎皮質脂肪空胞化が認められ、雌で体重増加抑制、Chol の高値、肝臓の重量増加および肝細胞空胞化がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 10 ppm（雄 0.47 mg/kg/日、雌 0.61 mg/kg/日）であると判断され、雄において精巢の良性ライディヒ細胞腫瘍の発現頻度が増加した。

表 13〔非腫瘍性病変〕

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	副腎	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		皮質脂肪空胞化 (合計)	4	4	3	8	1	1	1	1
		(cortical fat vacuolation)-軽微	4	3	2	7	1	1	1	1
		-軽度	0	1	1	1	0	0	0	0
		血管拡張 (合計)	0	0	0	0	8	3	6	7
		-軽微	0	0	0	0	5	3	3	5
		-軽度	0	0	0	0	3	0	3	2
		皮質表現型変異 (合計)	0	2	0	0	0	0	0	0
	(cortical phenotypic variation) -軽微	0	2	0	0	0	0	0	0	
	大動脈	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		脂肪 肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		粘膜下肉芽腫 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	1	0	0	0	0	0
	精巣 上体	所見\検査動物数	12	12	11	12	/	/	/	/
		精子減少	2	2	0	2	/	/	/	/
		上皮微小嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		-軽度	1	0	0	0	/	/	/	/
		間質単核細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	/	/	/	/
		-軽微	0	1	0	0	/	/	/	/
	眼	肉芽腫	1	0	0	0	/	/	/	/
		所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		網膜萎縮 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		水晶体上皮増殖 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
	-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		涙腺炎 (合計)	0	1	1	4	1	0	3	3
		-軽微	0	1	1	3	1	0	3	3
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
ポルフィリン増加 (合計)		0	0	0	1	0	0	0	0	
-中等度		0	0	0	1	0	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)		0	0	0	0	0	0	2	1	
-軽微		0	0	0	0	0	0	2	1	
心臓	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11	
	心筋変性 (合計)	3	2	5	7	0	0	1	1	
	-軽微	1	1	4	4	0	0	1	1	
	-軽度	2	0	1	3	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

有意差なし (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	腎 臓	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		慢性進行性糸球体腎症 (合計)	10	11	11	11	7	6	5	4
		-軽微	1	1	4	3	5	5	5	4
		-軽度	5	7	4	7	2	1	0	0
		-中等度	4	3	3	1	0	0	0	0
		水腎症 (合計)	3	3	3	3	0	2	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	2	3	3	1	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
		移行上皮過形成 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎盂尿路結石 (合計)	0	1	0	3	2	4	1	3
		-軽微	0	1	0	1	1	3	1	2
		-軽度	0	0	0	1	1	1	0	1
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎盂腎炎 (合計)	1	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	間質単核細胞浸潤 (合計)	3	1	1	0	0	0	1	0	
	-軽微	2	1	0	0	0	0	1	0	
	-軽度	1	0	1	0	0	0	0	0	
	尿細管内微小結石 (合計)	0	0	0	0	12	11	12	10	
	-軽微	0	0	0	0	3	5	5	5	
	-軽度	0	0	0	0	6	4	4	4	
	-中等度	0	0	0	0	3	2	3	1	
	喉 頭	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		炎症 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝 臓	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		肝細胞空胞化 (合計)	1	1	1	11**	2	0	0	5
		-軽微	1	1	1	1	2	0	0	3
		-軽度	0	0	0	6	0	0	0	2
-中等度		0	0	0	4	0	0	0	0	
肝炎 (合計)		3	4	6	6	0	0	2	1	
-軽微		1	3	2	2	0	0	1	1	
-軽度		2	1	3	3	0	0	1	0	
-中等度		0	0	1	1	0	0	0	0	
胆管増生 (合計)		1	2	1	1	0	0	0	3	
-軽微		1	2	0	0	0	0	0	2	
-軽度		0	0	1	1	0	0	0	1	
肝海綿状変性 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	肝臓	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		変異肝細胞-明細胞性 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	2	0	0	0	0
		変異肝細胞-好塩基性 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	10**	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	4	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	6	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	0	0	0	12**	0	0	0	3
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	1
		-中等度	0	0	0	11	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	1	3	2	0	0	1	1	0
		-軽微	0	1	1	0	0	1	1	0
	-軽度	1	2	1	0	0	0	0	0	
	び漫性/散在性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	5	7	7	0*	2	2	1	4	
	-軽微	5	7	5	0	2	2	1	4	
	-軽度	0	0	2	0	0	0	0	0	
	肺	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		肺泡マクロファージ浸潤 (合計)	1	1	0	0	1	1	1	0
		-軽微	1	1	0	0	1	1	1	0
		出血 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		間質性肺炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸膜線維化 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
-軽微		0	0	0	0	1	0	0	0	
頸部 リンパ節		所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		反応性リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
	-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	
	洞内血液充満 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11	
	嚢胞状変性 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	1	1	0	0	0	0	0	
	線維芽細胞増殖 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

a) : オイルレッドO染色で確認した。

(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		肉芽腫 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖/血管増生 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	1
		色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	10
		過形成	/	/	/	/	0	1	0	0
		分泌活性	/	/	/	/	1	1	1	0
	卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	11
		囊状濾胞	/	/	/	/	0	1	0	1
		黄体減少	/	/	/	/	3	2	3	2
		卵巢囊拡張	/	/	/	/	0	0	1	1
	膵臓	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		膵炎 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	2	0	0	0	0
		外分泌細胞過形成 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
		外分泌細胞萎縮 (合計)	1	2	0	1	0	0	0	0
		-軽微	1	2	0	1	0	0	0	0
	単核細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	下垂体	所見\検査動物数	11	12	11	12	12	12	12	11
		去勢細胞 (castration cell) (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	1	1	2	1	1	0	0	0	
	前立腺	所見\検査動物数	12	12	11	12	/	/	/	/
		前立腺炎 (合計)	0	3	1	0	/	/	/	/
-軽微		0	3	1	0	/	/	/	/	
唾液腺	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11	
	巨細胞 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	
坐骨 神経	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	11	12	11	
	脱髓 (合計)	1	2	2	2	0	0	0	0	
	-軽微	1	2	2	2	0	0	0	0	
精囊	所見\検査動物数	12	12	11	12	/	/	/	/	
	過形成	1	0	0	0	/	/	/	/	
皮膚	所見\検査動物数	12	11	11	12	12	12	12	11	
	上皮潰瘍 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	皮膚	所見\検査動物数	12	11	11	12	12	12	12	11
		過形成 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		表面滲出液 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮膚炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	
	毛根喪失	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胃	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		腺胃炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	尾	所見\検査動物数	2	2	2	1	2	0	1	1
		角化亢進 (合計)	1	2	0	0	0	0	1	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	1	0
		-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
		変形	1	0	1	1	2	0	0	1
		潰瘍 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚炎 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	1	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	12	12	11	12	/	/	/	/
		精細管萎縮 (合計)	2	3	0	2	/	/	/	/
		-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/
		-重度	2	2	0	2	/	/	/	/
		精細管鈣質沈着 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/
		精細管拡張 (合計)	0	1	0	0	/	/	/	/
	-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/	
甲状腺	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11	
	濾胞細胞過形成 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	
	濾胞性嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
	扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球浸潤 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0		
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	11	
	子宮内膜炎 (合計)	/	/	/	/	1	0	1	0	
	-軽微	/	/	/	/	0	0	1	0	
	-軽度	/	/	/	/	1	0	0	0	
	拡張 (合計)	/	/	/	/	0	0	2	0	
	-軽度	/	/	/	/	0	0	2	0	
子宮内膜腺扁平上皮化生	/	/	/	/	0	0	1	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	副腎	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質脂肪空胞化 (合計)	9	12	19*	19*	3	6	4	1
		(cortical fat vacuolation) -軽微	7	4	8	10	1	2	1	1
		-軽度	1	6	9	8	1	3	3	0
		-中等度	1	2	2	1	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管拡張 (合計)	1	3	3	4	21	21	19	11
		-軽微	1	2	3	2	5	6	5	2
		-軽度	0	1	0	2	9	9	9	5
		-中等度	0	0	0	0	5	6	4	3
		-重度	0	0	0	0	2	0	1	1
		皮質表現型変異 (合計)	1	2	3	4	3	3	5	0
	(cortical phenotypic variation) -軽微	1	1	2	2	1	0	3	0	
	-軽度	0	1	1	2	2	3	2	0	
	皮質嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	2	
	皮質血嚢胞 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮質過形成 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	髓質鉍質沈着 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	大動脈	所見\検査動物数	26	30	27	25	26	25	25	12
		鉍質沈着	1	6	7	4	0	0	0	0
		周囲の小血管の動脈炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		(arteritis in surrounding vessels)-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	24	25	11
膀胱炎 (合計)		2	1	0	2	0	0	1	0	
-軽度		1	1	0	2	0	0	1	0	
-中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
膨満		1	2	1	1	2	0	0	0	
出血 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0	
腔内血液		0	1	0	0	0	0	0	0	
骨 (大 腿骨)	所見\検査動物数	25	30	27	26	26	25	25	12	
	腎性嚢胞性線維性骨炎 (renal osteitis fibrosa cystica)	0	6*	9**	3	0	0	0	0	
	骨 (そ の他)	所見\検査動物数	0	0	0	3	0	0	0	0
		腎性嚢胞性線維性骨炎 (renal osteitis fibrosa cystica)	0	0	0	1	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	骨髄	所見\検査動物数	25	30	27	26	26	25	24	12
		過形成	0	1	1	0	0	0	0	1
		ヘモジデリン沈着増加 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		水頭症 (合計)	0	0	1	0	7	6	5	2
			-軽微	0	0	0	0	3	3	1
			-軽度	0	0	1	0	4	3	4
		出血 (合計)	0	0	0	0	2	1	1	0
			-軽微	0	0	0	0	1	0	1
			-軽度	0	0	0	0	1	0	0
			-中等度	0	0	0	0	0	1	0
		脳圧迫	1	0	0	0	12	10	16	6
		星状膠細胞増殖 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
			-軽度	0	1	0	0	0	0	0
		壊死 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	
	盲腸	所見\検査動物数	26	27	27	25	25	24	24	12
		炎症 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
			-軽度	0	0	0	1	0	0	0
		潰瘍 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
			-軽微	1	0	0	0	0	0	0
	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
	子宮 頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	24	25	12
		腔内出血	/	/	/	/	2	0	0	0
	結腸	所見\検査動物数	26	27	26	26	26	25	25	12
		筋肉 鈣質沈着 (合計)	1	3	1	0	0	0	0	0
			-中等度	0	2	1	0	0	0	0
			-重度	1	1	0	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	2	0	0	0	0
腸重積	0	0	0	1	0	0	0	0		
横隔膜	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝葉ヘルニア	0	0	0	1	0	0	0	0	
十二 指腸	所見\検査動物数	25	29	27	25	25	23	25	12	
	潰瘍 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
外耳道 /ジン バル腺	所見\検査動物数	0	1	1	2	0	1	0	0	
	耳介炎症 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		-重度	0	0	0	0	0	1	0	
	耳介肥厚 (肉眼的所見)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	耳介線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	精巢 上体	所見\検査動物数	26	30	27	26	/	/	/	/
		精子減少	5	10	7	4	/	/	/	/
		上皮微小嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		-軽度	1	0	0	0	/	/	/	/
		肉芽腫	0	0	0	1	/	/	/	/
		精子肉芽腫	2	2	0	1	/	/	/	/
		精子前駆細胞増加 (合計)	0	0	3	1	/	/	/	/
		-軽微	0	0	2	1	/	/	/	/
		-軽度	0	0	1	0	/	/	/	/
		血管うっ血	0	0	1	0	/	/	/	/
	動脈炎 (合計)	0	0	1	0	/	/	/	/	
	-中等度	0	0	1	0	/	/	/	/	
	眼	所見\検査動物数	26	29	27	25	26	25	25	11
		角膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		結膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	1
		眼房出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		白内障 (合計)	0	0	2	0	0	1	0	1
		-軽度	0	0	1	0	0	1	0	1
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		硝子体出血	0	0	1	0	0	0	0	0
		網膜萎縮 (合計)	0	0	3	1	1	0	1	0
		-軽度	0	0	2	0	1	0	1	0
		-重度	0	0	1	1	0	0	0	0
		角質層限局性増殖 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		眼房炎症 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	眼瞼炎症 (合計)	1	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
四肢	所見\検査動物数	3	5	5	4	2	1	2	0	
	炎症 (合計)	3	2	0*	3	1	0	1	0	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	1	0	0	0	1	0	0	0	
	-重度	1	2	0	3	0	0	1	0	
	外傷 (肉眼的所見)	0	1	0	1	0	0	1	0	
	角化亢進 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0		
皮膚炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	ハート 腺	所見\検査動物数	26	29	27	26	26	25	25	11
		ポルフィリン増加 (合計)	0	2	0	1	1	0	0	0
		-軽度	0	2	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		上皮過形成 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	1	1	1	0	4	2	3	2
		-軽微	1	1	1	0	3	1	3	2
		-軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
		上皮異形成 (合計)	1	0	1	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	1	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		心膜炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋変性 (合計)	19	26	23	25*	16	19	15	8
		-軽微	10	9	5	3	8	10	11	3
		-軽度	8	7	9	17	6	8	4	5
		-中等度	1	6	8	3	2	1	0	0
		-重度	0	4	1	2	0	0	0	0
		心筋鈣質沈着 (合計)	1	2	2	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	1	0	0	0	0	0
		心房血栓	0	0	0	0	1	0	0	0
血管鈣質沈着	1	6	8*	4	0	0	0	0		
心内膜細胞増殖 (合計)	0	0	1	0	1	0	0	0		
-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0		
-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0		
心筋肥大	0	0	0	1	0	0	0	0		
回腸	所見\検査動物数	24	26	27	22	24	23	24	11	
	拡張	0	0	0	1	0	0	1	0	
空腸	所見\検査動物数	26	27	27	25	26	23	24	12	
	拡張	0	0	0	1	0	0	1	0	
腎臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12	
	慢性進行性糸球体腎症 (合計)	21	28	26	25	23	20	19	8	
	-軽微	3	6	4	3	11	8	12	2	
	-軽度	10	2	5	6	9	12	5	6	
	-中等度	5	11	6	9	3	0	2	0	
-重度	3	9	11	7	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		水腎症 (合計)	7	9	8	8	2	1	2	0
		-軽微	2	2	4	4	0	1	0	0
		-軽度	4	6	3	3	1	0	1	0
		-中等度	1	1	1	1	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		移行上皮過形成 (合計)	2	2	5	1	1	0	1	4*
		-軽微	0	1	1	0	0	0	1	1
		-軽度	1	0	4	1	1	0	0	3
		-中等度	1	1	0	0	0	0	0	0
		腎盂炎症性滲出液 (合計)	0	3	2	0	0	0	1	1
		-軽微	0	1	1	0	0	0	0	1
		-軽度	0	2	1	0	0	0	1	0
		腎盂尿路結石 (合計)	8	5	4	1*	11	7	7	5
		-軽微	1	3	2	0	8	4	4	2
		-軽度	7	2	1	1	2	3	3	3
		-中等度	0	0	1	0	1	0	0	0
		腎盂腎炎 (合計)	0	1	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質単核細胞浸潤 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0
		近位尿細管色素沈着 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
		尿細管内微小結石 (合計)	2	3	7	3	25	24	23	12
		-軽微	1	2	1	1	10	7	13	3
		-軽度	0	1	4	2	11	15	8	8
		-中等度	0	0	1	0	4	2	2	1
		-重度	1	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂拡張 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0		
腎盂血管拡張 (合計)	0	0	0	0	0	2	0	0		
-軽度	0	0	0	0	0	2	0	0		
血管鉍質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0		
尿細管萎縮 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0		
-重度	1	0	0	0	0	0	0	0		
腎周囲炎症 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0		
-重度	1	0	0	0	0	0	0	0		
尿細管硝子滴形成	1	2	0	0	0	0	0	0		
嚢胞	1	1	0	1	0	0	0	0		
乳頭壊死	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
死亡・ 切迫殺	喉頭	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	24	12	
		炎症 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12	
		肝細胞空胞化 (合計)	4	9	13*	22**	10	7	1**	6	
			-軽微	2	5	7	6	5	7	0	2
			-軽度	2	3	2	11	3	0	1	4
			-中等度	0	1	4	4	1	0	0	0
			-重度	0	0	0	1	1	0	0	0
		肝細胞壊死 (合計)	2	0	1	1	1	0	0	0	
			-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
			-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
			-中等度	0	0	0	1	1	0	0	0
			-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		葉梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		肝炎 (合計)	2	3	4	5	1	1	1	0	
			-軽微	0	1	4	2	1	1	1	0
			-軽度	2	2	0	3	0	0	0	0
		単核細胞浸潤増加 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		髓外造血 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管増生 (合計)	12	18	18	20*	13	13	11	9	
			-軽微	3	4	5	3	6	6	7	5
			-軽度	7	9	8	7	5	5	4	2
			-中等度	2	5	5	9	2	2	0	2
			-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝海綿状変性 (合計)	6	7	6	12	0	0	0	1	
			-軽微	5	4	2	6	0	0	0	1
			-軽度	1	3	3	6	0	0	0	0
			-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		変異肝細胞-明細胞性 (合計)	1	2	0	1	0	0	0	0	
			-軽微	1	1	0	0	0	0	0	0
			-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0
		変異肝細胞-好塩基性 (合計)	0	1	0	0	1	0	0	0	
			-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
			-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞-好酸性 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	8**	0	0	0	2	
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0		
	-軽度	0	0	0	7	0	0	2			

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	肝 臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		小葉中心性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	1	3	1	8*	1	0	1	2
		-軽微	1	2	1	1	1	0	1	0
		-軽度	0	0	0	5	0	0	0	2
		-中等度	0	1	0	2	0	0	0	0
		門脈周囲性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	2	3	4	1	9	5	4	2
		-軽微	0	3	2	0	5	1	2	0
		-軽度	2	0	1	1	3	4	2	2
		-中等度	0	0	1	0	1	0	0	0
		びまん性/散在性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	5	10	17**	16**	7	7	2	1
		-軽微	3	6	8	4	3	7	2	0
		-軽度	0	3	6	6	3	0	0	1
		-中等度	2	1	3	6	1	0	0	0
		限局性線維化 (合計)	2	1	3	2	2	4	5	3
		-軽微	1	0	0	0	0	3	5	1
	-軽度	1	1	3	2	2	1	0	2	
	うっ血	1	1	2	0	0	0	0	0	
	肝硬変 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胆管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	
	限局性結節性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
	ペリオシス (合計)	2	0	2	0	0	0	0	0	
	-軽微	1	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	1	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性被膜線維化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	肺	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
肺泡マクロファージ浸潤 (合計)		3	2	1	6	1	3	2	3	
-軽微		2	2	1	6	1	3	2	3	
-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0	
血管鉍質沈着		0	1	0	0	0	0	0	0	
肺胞壁鉍質沈着 (合計)		1	5	5	2	0	0	0	0	
-軽微		0	1	0	0	0	0	0	0	
-軽度		0	0	2	2	0	0	0	0	
-中等度		1	4	2	0	0	0	0	0	
-重度		0	0	1	0	0	0	0	0	
血栓 (合計)		0	0	0	1	0	0	0	0	
-中等度		0	0	0	1	0	0	0	0	
出血 (合計)	1	1	0	1	0	1	0	0		
-軽微	0	1	0	1	0	1	0	0		
-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0		
うっ血	3	5	4	3	0	3	0	3*		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

a) : オイルレッドO染色で確認した。

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	肺	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		肺胞異形成 (合計)	2	2	0	1	0	0	0	0
		-軽微	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	1	0	1	0	0	0	0
		限局性肉芽腫 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質性肺炎 (合計)	1	0	3	1	1	1	1	0
		-軽微	1	0	3	1	1	1	1	0
	血管周囲多形細胞浸潤増加 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	細動脈肥大	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腋窩 リンパ節	所見\検査動物数	3	3	0	1	1	3	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		反応性リンパ過形成	2	3	0	0	1	1	0	0
		洞内血液充満 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	25	30	25	26	26	25	25	10
		反応性リンパ過形成	2	2	1	0	2	4	1	1
		組織球増加 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	2	0	6	4	5	5	1	0
		-軽微	0	0	0	3	5	4	1	0
		-軽度	0	0	3	0	0	1	0	0
		-中等度	1	0	3	1	0	0	0	0
		-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		色素沈着マクロファージ (合計)	0	0	0	0	0	2	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	2	0	0
洞内血液充満 (合計)		2	1	2	2	0	1	1	1	
-軽微		1	0	1	1	0	1	1	0	
-軽度		0	0	1	0	0	0	0	0	
-中等度		1	1	0	0	0	0	0	1	
-重度	0	0	0	1	0	0	0	0		
うっ血 (合計)	1	0	0	1	0	1	0	0		
-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		
血管腫様変化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		
肝 リンパ節	所見\検査動物数	2	1	2	1	0	0	0	0	
	反応性リンパ過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	洞内血液充満 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	鼠径部 リンパ節	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		反応性リンパ過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	2	0	1	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	1	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖 (合計)	1	0	2	1	0	0	0	0
		-軽度	1	0	2	1	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖/血管増生 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	1	0	0
		洞内血液充満 (合計)	9	9	12	4	5	6	5	4
		-軽微	3	5	3	4	1	4	2	1
		-軽度	3	3	5	0	1	1	2	1
		-中等度	3	1	1	0	2	1	0	1
		-重度	0	0	3	0	1	0	1	1
		動脈炎 (合計)	1	3	4	3	0	0	0	0
		-軽度	1	1	2	3	0	0	0	0
		-中等度	0	2	1	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管鉍質沈着	1	4	4	3	0	0	0	0	
	血管腫様変化 (合計)	3	1	3	0	0	0	1	0	
	-軽度	2	0	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	1	1	1	0	0	0	0	0	
	-重度	0	0	2	0	0	0	1	0	
	脂肪炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管動脈瘤	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ枯渇	0	1	0	0	0	0	0	0	
	傍大動脈 リンパ節	所見\検査動物数	4	4	2	5	1	3	1	0
		反応性リンパ過形成	2	2	1	3	0	2	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	1	2	0	1	0	1	1	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	1	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
-中等度	1	1	0	1	0	0	0	0		
腎 リンパ節	所見\検査動物数	3	6	7	4	1	1	0	0	
	反応性リンパ過形成	1	1	1	0	0	0	0	0	
	色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	1	1	1	1	0	0	0	0	
	-中等度	1	0	0	1	0	0	0	0	
-重度	0	1	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。（Fisherの直接確率検定（両側））
（つづく）

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	腎 リンパ節	所見\検査動物数	3	6	7	4	1	1	0	0
		洞内血液充満 (合計)	2	4	6	2	0	0	0	0
		-軽度	1	2	2	1	0	0	0	0
		-中等度	1	2	2	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	2	0	0	0	0	0
		洞拡張 (合計)	0	0	1	3	0	0	0	0
	-軽度	0	0	1	1	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	2	0	0	0	0	
	胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	1	4	9	5	3	2	3	1
		反応性リンパ過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	0	1	1	3	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	2	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	0	2	4	3	0	0	0	0
	-軽度	0	0	3	1	0	0	0	0	
	-中等度	0	2	1	1	0	0	0	0	
	-重度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	雌乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	25	25	12
過形成		/	/	/	/	18	13	13	8	
拡張		/	/	/	/	5	2	3	1	
分泌活性		/	/	/	/	20	20	20	8	
乳頭上皮壊死		/	/	/	/	0	1	0	0	
縦隔	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	0	0	0	
	動脈炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
腸間膜 /網	所見\検査動物数	2	2	3	1	0	0	0	0	
	炎症細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	
鼻腔	所見\検査動物数	2	4	2	2	4	2	4	1	
	出血	1	0	0	1	0	0	0	0	
	鼻炎 (合計)	0	0	1	0	1	0	0	0	
-軽微	0	0	1	0	1	0	0	0		
食道	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12	
	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
口腔	所見\検査動物数	3	4	5	5	5	2	5	1	
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	口唇皮膚炎症 (合計)	0	1	0	0	2	1	2	1	
	-軽度	0	0	0	0	1	1	0	0	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	1	1	
	-重度	0	1	0	0	0	0	1	0	
	切歯歯根炎症 (合計)	0	0	1	0	0	1	1	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	1	0	
-重度	0	0	0	0	0	1	0	0		
不正咬合 (肉眼的所見)	0	0	1	2	2	0	1	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定 (両側)) (つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	口腔	所見\検査動物数	3	4	5	5	5	2	5	1
		臼歯歯周炎 (合計)	1	1	2	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		歯肉炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	1	0	0	0	0	0	0
		口蓋炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	1	0	0	0	0	0	0
	歯欠損 (肉眼的所見)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	歯槽骨炎 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	2	0	0	0	0	
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	25	25	12
		嚢状濾胞	/	/	/	/	2	0	0	1
		嚢胞	/	/	/	/	0	0	1	0
		黄体減少	/	/	/	/	10	8	7	4
		萎縮	/	/	/	/	0	0	1	1
		卵巣嚢拡張	/	/	/	/	1	1	1	0
		脂肪壊死	/	/	/	/	1	1	0	0
	腺臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		動脈炎 (合計)	1	2	5	4	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	2	3	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	1	0	0	0	0
		-重度	1	0	2	0	0	0	0	0
		外分泌細胞過形成 (合計)	1	4	3	2	0	0	0	0
-軽微		0	1	1	0	0	0	0	0	
-軽度		0	3	2	2	0	0	0	0	
-中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
島細胞過形成 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0	
-軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
外分泌細胞萎縮 (合計)		3	1	3	1	1	0	1	1	
-軽微		2	1	3	1	1	0	1	1	
-中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
分泌活性亢進		0	1	0	0	0	0	0	0	
血管鈣質沈着	0	2	3	1	0	0	0	0		
血管組織化血栓 (organized thrombus vessel)	0	0	1	0	0	0	0	0		
動脈瘤	0	0	0	1	0	0	0	0		
上皮 小体	所見\検査動物数	20	28	27	21	17	19	18	11	
	過形成	1	5	9*	3	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	下垂体	所見\検査動物数	26	30	26	26	26	25	25	12
		去勢細胞 (castration cell)(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	3	5	3	2	0	0	0	0
		上皮異形成 (合計)	1	1	1	0	1	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	1	0	1	0	0	0
		空胞化 (合計)	0	1	0	1	0	0	0	0
	-軽微	0	1	0	1	0	0	0	0	
	色素沈着を伴う血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前立腺	所見\検査動物数	26	30	26	26				
		前立腺炎 (合計)	7	9	10	9				
		-軽微	4	6	3	4				
		-軽度	1	2	4	3				
		-中等度	0	1	2	0				
		-重度	2	0	1	2				
		萎縮 (合計)	9	16	12	12				
		-軽微	5	5	2	3				
		-軽度	3	10	9	8				
		-中等度	1	1	1	1				
		上皮過形成 (合計)	0	0	0	2				
		-軽微	0	0	0	1				
	-軽度	0	0	0	1					
	直腸	所見\検査動物数	24	26	27	24	24	24	23	10
		炎症 (合計)	1	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	1	0	0	0	0
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		筋鉾質沈着 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	唾液腺	所見\検査動物数	26	30	26	26	26	25	25	11
唾液腺炎 (合計)		0	1	0	0	1	0	0	0	
-軽微		0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
血管鉾質沈着		0	1	2	0	0	0	0	0	
萎縮 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0	
管拡張 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0	
-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0		
嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	坐骨 神経	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	24	25	12
		脱髄 (合計)	14	21	21	20	23	18	20	8
		-軽微	7	8	9	8	13	11	13	3
		-軽度	4	9	5	9	8	7	5	5
		-中等度	2	3	6	3	2	0	2	0
		-重度	1	1	1	0	0	0	0	0
	精囊	所見\検査動物数	26	30	26	26	/	/	/	/
		精囊炎 (合計)	2	0	1	1	/	/	/	/
		-軽度	2	0	0	0	/	/	/	/
		-重度	0	0	1	1	/	/	/	/
		腺房拡張 (合計)	0	0	1	1	/	/	/	/
		-軽度	0	0	0	1	/	/	/	/
		-中等度	0	0	1	0	/	/	/	/
		萎縮 (合計)	0	1	1	0	/	/	/	/
		-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/
		-中等度	0	0	1	0	/	/	/	/
	分泌低下	4	6	9	5	/	/	/	/	
	血管鉍質沈着	0	0	1	0	/	/	/	/	
	皮膚	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		上皮潰瘍 (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
		過形成 (合計)	1	2	0	4	0	1	1	1
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	2	0	2	0	1	1	1
		-中等度	1	0	0	1	0	0	0	0
		表面滲出液 (合計)	0	1	1	1	0	2	1	0
-軽度		0	1	1	1	0	2	1	0	
皮膚炎 (合計)		3	1	0	2	0	0	0	0	
-軽微		1	1	0	0	0	0	0	0	
-軽度		2	0	0	0	0	0	0	0	
-中等度		0	0	0	2	0	0	0	0	
上皮嚢胞		0	2	3	1	0	0	0	0	
毛根喪失	1	1	0	0	1	0	0	0		
炎症 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0		
-重度	2	0	0	0	0	0	0	0		
脊髄	所見\検査動物数	26	29	27	26	26	25	25	12	
	髄膜石灰化 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脊髄神経空胞化 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	0	
-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。（Fisherの直接確率検定（両側））
（つづく）

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		髄外造血 (合計)	10	14	13	13	5	4	2	1
		-軽微	3	6	6	4	1	1	1	0
		-軽度	3	4	3	7	3	3	1	1
		-中等度	3	4	3	1	0	0	0	0
		-重度	1	0	1	1	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着 (合計)	0	1	0	0	1	2	0	0
		-軽度	0	1	0	0	1	2	0	0
		リンパ過形成 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網内皮細胞増殖 (合計)	1	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
	-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胃	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		前胃炎 (合計)	1	1	1	1	1	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	1	1	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺胃炎 (合計)	1	1	1	1	1	0	0	0
-軽微		0	1	1	1	0	0	0	0	
-軽度		1	0	0	0	1	0	0	0	
前胃潰瘍 (合計)		0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽度		0	0	0	1	0	0	0	0	
動脈炎 (合計)		0	1	2	2	0	0	0	0	
-軽微		0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽度		0	1	0	1	0	0	0	0	
-中等度		0	0	1	0	0	0	0	0	
-重度		0	0	1	0	0	0	0	0	
粘膜鉍質沈着 (合計)		1	6	7	4	0	0	0	0	
-軽度		0	0	0	1	0	0	0	0	
-中等度		1	2	3	3	0	0	0	0	
-重度		0	4	4	0	0	0	0	0	
筋肉 鉍質沈着 (合計)	1	6	6	3	0	1	0	0		
-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0		
-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0		
-中等度	0	1	2	0	0	0	0	0		
-重度	1	4	4	2	0	0	0	0		
前胃上皮過形成 (合計)	1	1	2	1	0	1	0	0		
-軽微	1	0	0	0	0	1	0	0		
-軽度	0	1	1	1	0	0	0	0		
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
胃壁炎症 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

有意差なし (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	胃	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管鉍質沈着	0	2	1	3	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	6	6	7	6	8	7	2	2
		炎症 (合計)	0	2	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	2	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	尾	所見\検査動物数	11	6	6	10	3	0	1	2
		角化亢進 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		変形	0	0	0	1	0	0	0	0
		潰瘍 (合計)	1	0	1	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		表面滲出液 (合計)	5	0	1	0*	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎 (合計)	1	0	1	2	1	0	1	1
		-中等度	1	0	1	2	0	0	0	1
		-重度	0	0	0	0	1	0	1	0
		炎症 (合計)	5	6*	2	3	1	0	0	1
		-軽度	1	1	1	0	1	0	0	0
		-中等度	3	2	1	3	0	0	0	0
	-重度	1	3	0	0	0	0	0	1	
	外傷 (肉眼的所見)	3	1	1	1	0	0	0	0	
	変形 (肉眼的所見)	0	0	1	0	1	0	0	0	
	上皮嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0	
	皮下血管腫様変化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0		
精巣	所見\検査動物数	26	30	27	26					
	精細管萎縮 (合計)	10	20	19*	17					
	-軽微	3	6	7	11					
	-軽度	1	4	5	2					
	-中等度	1	2	2	2					
	-重度	5	8	5	2					
	精細管鉍質沈着 (合計)	1	4	3	1					
	-軽微	0	2	1	1					
	-軽度	1	1	2	0					
-中等度	0	1	0	0						
精子肉芽腫	0	0	1	0						

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	精巣	所見\検査動物数	26	30	27	26	/	/	/	/
		動脈炎 (合計)	2	3	5	5	/	/	/	/
		-軽度	0	0	1	1	/	/	/	/
		-中等度	1	2	3	4	/	/	/	/
		-重度	1	1	1	0	/	/	/	/
		精細管拡張 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		-中等度	1	0	0	0	/	/	/	/
		セルトリ細胞空胞化 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
	-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/	
	胸腺	所見\検査動物数	25	27	27	25	24	24	25	12
		うっ血	0	1	1	0	0	1	0	0
		嚢胞	1	2	0	2	0	0	0	2
		髄質うっ血 (合計)	0	3	1	0	0	1	0	1
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	2	1	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	26	30	27	25	26	24	24	12
		傍濾胞細胞過形成 (合計)	0	0	2	3	1	1	3	2
		-軽微	0	0	1	2	1	1	1	1
		-軽度	0	0	1	1	0	0	2	1
		濾胞性嚢胞	1	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	0	1	0	1
	コロイド鉍質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	25	25	12
		子宮内膜炎 (合計)	/	/	/	/	0	0	1	1
		-軽微	/	/	/	/	0	0	0	1
		-軽度	/	/	/	/	0	0	1	0
		拡張 (合計)	/	/	/	/	1	1	2	2
		-軽度	/	/	/	/	1	1	2	2
子宮内膜腺扁平上皮化生 (合計)		/	/	/	/	0	1	1	0	
-軽微		/	/	/	/	0	1	0	0	
-軽度		/	/	/	/	0	0	1	0	
子宮内膜色素沈着 (合計)		/	/	/	/	0	1	0	0	
-軽度		/	/	/	/	0	1	0	0	
腺拡張 (合計)		/	/	/	/	1	1	2	0	
-軽微	/	/	/	/	1	0	1	0		
-軽度	/	/	/	/	0	1	1	0		
脱落膜腫	/	/	/	/	0	0	1	0		
膣	所見\検査動物数	/	/	/	/	1	1	2	0	
	拡張	/	/	/	/	1	0	0	0	
	閉鎖 (肉眼的所見)	/	/	/	/	1	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・切迫殺	随意筋	所見\検査動物数	26	30	27	25	26	25	25	12
		血管鉍質沈着 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	1	0	0	0	0	0
		変性 (合計)	2	8	8	6	2	1	2	0
		-軽微	0	4	2	3	2	1	2	0
		-軽度	1	3	3	3	0	0	0	0
		-中等度	1	0	2	0	0	0	0	0
最終屠殺	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1
		脂肪壊死	0	0	0	0	1	1	0	0
	副腎	所見\検査動物数	26	22	25	26	26	27	27	41
		皮質脂肪空胞化 (合計)	20	17	20	24	5	4	2	5
		(cortical fat vacuolation)-軽微	7	7	7	9	1	3	1	2
		-軽度	9	9	9	11	4	1	1	3
		-中等度	4	1	4	4	0	0	0	0
		血管拡張 (合計)	2	3	8*	2	25	26	26	38
		-軽微	2	3	6	2	5	3	4	12
		-軽度	0	0	2	0	8	13	10	12
		-中等度	0	0	0	0	9	9	8	12
		-重度	0	0	0	0	3	1	4	2
		皮質色素沈着 (合計)	0	0	0	0	1	1	1	0
		-軽度	0	0	0	0	1	1	1	0
		皮質表現型変異 (合計)	1	3	7*	2	5	4	2	4
		(cortical phenotypic variation)-軽微	1	3	3	0	2	2	1	0
		-軽度	0	0	4	2	3	2	1	2
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮質嚢胞	0	0	0	0	0	1	2	3
		皮質セロイド沈着 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	髓質単核細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮質過形成 (合計)	0	2	0	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	髓質過形成 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	大動脈	所見\検査動物数	25	22	26	26	26	27	27	41
		周囲の脂肪組織の限局性線維化 (focal fibrosis surrounding fat)	0	0	0	0	0	0	1	0
		鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	26	41
		膀胱炎 (合計)	1	0	0	0	1	0	0	0
-軽度		0	0	0	0	1	0	0	0	
-重度		1	0	0	0	0	0	0	0	
膨満	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側)) (つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
最終 屠殺	膀胱	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	26	41	
		上皮過形成 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0	
			-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
			-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	腔内血液	0	0	1	0	0	0	0	0		
	骨 (大腿骨)	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		腎性嚢胞性線維性骨炎 (renal osteitis fibrosa cystica)	1	0	2	1	0	0	0	0	
	骨髓	所見\検査動物数	26	22	26	25	26	26	26	40	
		過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	
	脳	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		水頭症 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		出血 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳圧迫	0	1	0	0	4	3	6	4	
		星状膠細胞増殖 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
			-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄膜細胞増殖 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0		
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	盲腸	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		粘膜下肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
			-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮 頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	27	27	41	
		子宮頸管炎 (合計)	/	/	/	/	0	2	0	3	
			-軽微	/	/	/	0	1	0	3	
			-軽度	/	/	/	0	1	0	0	
	結腸	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
			-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
-中等度			0	1	0	0	0	0	0	0	
肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0			
十二 指腸	所見\検査動物数	25	22	26	25	26	27	27	40		
	動脈炎 (合計)	0	0	0	1	1	0	0	0		
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
-重度	0	0	0	1	0	0	0	0			
外耳道 /ジン バル腺	所見\検査動物数	0	0	0	2	1	0	0	1		
	耳介炎症 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	1		
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
耳介肥厚 (肉眼的所見)	0	0	0	2	0	0	0	0			
精巢 上体	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/		
	精子減少	7	5	6	7	/	/	/	/		
	精子肉芽腫	1	2	0	0	/	/	/	/		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終屠殺	精巣 上体	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/
		精子前駆細胞増加 (合計)	2	0	0	2	/	/	/	/
		-軽度	2	0	0	1	/	/	/	/
		-中等度	0	0	0	1	/	/	/	/
		動脈炎 (合計)	0	0	0	1	/	/	/	/
		-中等度	0	0	0	1	/	/	/	/
	眼	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		虹彩炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		白内障 (合計)	2	3	4	2	2	2	2	1
		-軽微	2	0	1	1	0	0	1	1
		-軽度	0	1	3	1	1	2	1	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	2	0	0	0	0	0	0
		網膜萎縮 (合計)	0	1	0	2	1	1	1	0
		-軽微	0	0	0	1	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	1	0	0	0	1	0	0
		網膜剥離	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼瞼嚢胞状腺 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	緑内障	0	0	0	1	0	0	0	0	
	四肢	所見\検査動物数	3	2	1	6	2	0	1	0
		炎症 (合計)	2	1	1	4	1	0	0	0
		-中等度	2	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	1	1	4	1	0	0	0
		皮膚炎 (合計)	1	1	0	1	0	0	1	0
	-中等度	1	1	0	1	0	0	1	0	
	ハータ 腺	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
単核細胞浸潤 (合計)		4	8	4	4	2	4	4	8	
-軽微		3	6	4	4	2	3	4	8	
-軽度		0	2	0	0	0	1	0	0	
-中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
上皮異形成 (合計)		1	3	0	1	0	1	1	1	
-軽微	0	2	0	1	0	0	1	0		
-軽度	1	1	0	0	0	1	0	1		
心臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
	心筋変性 (合計)	24	21	24	23	22	17	25	32	
	-軽微	6	6	8	8	15	8	16	19	
	-軽度	12	12	10	12	6	9	9	10	
	-中等度	5	3	6	3	1	0	0	3	
	-重度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	軟骨性腱索 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	心臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管鈣質沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
		動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		心内膜細胞増殖 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		-重度	0	1	0	0	0	0	0	0
	心筋肥大	1	0	0	0	0	0	0	0	
	回腸	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	26	26	41
		反応性パイエル板	0	0	0	1	0	0	0	0
		固有層単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
	空腸	所見\検査動物数	26	22	26	24	26	27	27	41
		炎症 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性筋過形成 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		慢性進行性糸球体腎症 (合計)	26	22	26	26	24	26	26	39
		-軽微	3	0	1	2	10	13	13	20
		-軽度	7	6	11	10	13	13	10	18
		-中等度	10	11	10	11	1	0	3	1
		-重度	6	5	4	3	0	0	0	0
		水腎症 (合計)	6	4	4	5	3	0	1	2
		-軽微	3	1	2	1	2	0	0	2
		-軽度	2	3	0	4	0	0	1	0
		-中等度	1	0	2	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		移行上皮過形成 (合計)	3	1	1	1	3	0	0	2
		-軽微	1	1	0	0	2	0	0	0
		-軽度	1	0	0	1	1	0	0	2
		-中等度	1	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂炎症性滲出液 (合計)	2	0	1	0	1	1	2	1
		-軽微	1	0	0	0	0	1	1	0
		-軽度	1	0	1	0	1	0	1	1
		腎盂出血 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂尿路結石 (合計)	5	5	8	7	8	9	6	13	
-軽微	2	2	4	4	5	6	4	5		
-軽度	2	2	4	3	3	2	2	7		
-中等度	1	1	0	0	0	1	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	腎臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		腎盂炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化 (合計)	0	0	0	1	0	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管内微小結石 (合計)	3	0	0	3	25	26	27	37
		-軽微	2	0	0	3	13	9	10	18
	-軽度	1	0	0	0	10	14	13	15	
	-中等度	0	0	0	0	2	3	4	4	
	腎盂血管拡張 (合計)	1	2	0	2	0	0	2	1	
	-軽微	0	1	0	1	0	0	2	0	
	-軽度	1	1	0	1	0	0	0	1	
	嚢胞	0	2	0	1	1	0	1	0	
	喉頭	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		肝細胞空胞化 (合計)	7	5	10	24**	5	6	5	24**
		-軽微	4	3	8	4	4	6	3	14
		-軽度	2	1	2	15	0	0	2	10
		-中等度	1	1	0	5	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞壊死 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		葉梗塞	1	1	0	0	0	0	0	0
		肝炎 (合計)	5	1	3	4	3	4	1	6
		-軽微	5	1	3	4	3	4	1	4
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
		髓外造血 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
-中等度		0	0	0	0	0	1	0	0	
胆管増生 (合計)		23	16	22	24	16	16	21	25	
-軽微		10	6	5	9	12	10	15	15	
-軽度		10	7	11	13	4	5	6	10	
-中等度		2	3	6	2	0	1	0	0	
-重度		1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	肝臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		胆嚢嚢胞 (合計)	0	1	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0
		架橋線維化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		(bridging fibrosis) -軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝海綿状変性 (合計)	9	9	13	12	2	1	1	2
		-軽微	4	6	9	7	2	1	0	2
		-軽度	4	3	3	4	0	0	1	0
		-中等度	1	0	1	1	0	0	0	0
		変異肝細胞-明細胞性 (合計)	5	7	6	6	0	1	0	0
		-軽微	4	5	4	5	0	1	0	0
		-軽度	1	2	2	1	0	0	0	0
		変異肝細胞-好塩基性 (合計)	0	0	1	2	1	0	0	0
		-軽微	0	0	1	1	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		変異肝細胞-好酸性 (合計)	0	1	1	1	2	0	4	0
		-軽微	0	1	0	1	0	0	2	0
		-軽度	0	0	1	0	2	0	2	0
		肝細胞肥大 (合計)	0	0	0	18**	0	0	0	4
		-軽微	0	0	0	7	0	0	0	2
		-軽度	0	0	0	10	0	0	0	2
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	0	0	1	18**	0	0	1	3
		-軽度	0	0	1	8	0	0	1	2
		-中等度	0	0	0	10	0	0	0	1
		門脈周囲性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	1	1	1	0	1	2	1	6
		-軽微	0	0	0	0	1	1	0	0
		-軽度	1	0	1	0	0	1	0	6
		-中等度	0	1	0	0	0	0	1	0
		びまん性/散在性肝細胞脂肪増加 ^{a)} (合計)	14	16	15	7	13	13	16	18
		-軽微	5	11	10	1	10	9	14	9
-軽度	9	5	3	5	2	4	2	9		
-中等度	0	0	2	1	0	0	0	0		
-重度	0	0	0	0	1	0	0	0		
限局性線維化 (合計)	2	7	7	5	5	1	4	3		
-軽微	1	5	5	1	5	0	4	3		
-軽度	1	2	2	4	0	1	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

a) : オイルレッドO染色で確認した。

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	肝臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		ペリオーシス (合計)	1	3	2	0	0	1	2	0
		-軽微	0	3	2	0	0	1	2	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管腫様変化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		変異細胞巣- (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪充満肝細胞 -軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	色素沈着を伴う線維性癒着	0	0	0	0	1	0	0	1	
	先天性葉癒合	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肺	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		肺胞マクロファージ浸潤 (合計)	2	2	1	3	2	1	4	2
		-軽微	2	2	1	3	2	1	4	2
		異物肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血 (合計)	4	1	1	1	0	2	3	3
		-軽微	4	0	1	0	0	2	3	2
		-軽度	0	1	0	1	0	0	0	1
		肺胞異形成 (合計)	0	0	0	1	1	1	0	0
		-軽微	0	0	0	1	1	1	0	0
		間質性肺炎 (合計)	2	1	0	1	1	4	1	2
	-軽微	2	1	0	1	1	4	1	1	
	-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肉芽腫性肺炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-重度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		反応性リンパ過形成	0	3	2	1	2	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	3	8	8	3	8	8	2*	10
		-軽微	1	6	4	0	5	3	2	5
		-軽度	1	1	1	0	2	3	0	3
		-中等度	0	0	2	2	1	2	0	0
		-重度	1	1	1	1	0	0	0	2
		洞内血液充満 (合計)	0	0	0	0	1	0	1	1
-軽度	0	0	0	0	1	0	1	0		
-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1		
肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1		
肝 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	1	
	嚢胞状変性 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	1	
	洞内血液充満 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	1	
-中等度	0	0	1	0	0	0	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	鼠径部 リンパ節	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	1
		反応性リンパ過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	26	22	26	26	25	27	27	41
		嚢胞状変性 (合計)	0	0	1	3	0	1	1	0
		-軽微	0	0	1	2	0	1	1	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖/ 血管増生 (合計)	0	0	1	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	9	9	11	16	8	7	9	18
		-軽微	6	4	3	8	4	3	4	8
		-軽度	2	3	2	4	3	1	3	3
		-中等度	1	1	4	3	1	2	1	2
		-重度	0	1	2	1	0	1	1	5
		動脈炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫様変化 (合計)	2	1	5	3	0	0	1	4
		-軽微	1	0	1	0	0	0	0	2
		-軽度	1	0	1	1	0	0	1	0
		-中等度	0	1	1	1	0	0	0	2
		-重度	0	0	2	1	0	0	0	0
	洞拡張 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	
	血管動脈瘤	1	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性硝子化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
臍 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	洞内血液充満 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

有意差なし (Fisherの直接確率検定 (両側))

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終屠殺	傍大動脈 リンパ節	所見\検査動物数	5	5	2	6	0	0	0	0
		反応性リンパ過形成	2	1	1	2	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	4	3	1	6	0	0	0	0
		-軽微	2	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
		-中等度	0	3	1	0	0	0	0	0
		-重度	2	0	0	4	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	膝窩 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎 リンパ節	所見\検査動物数	5	1	2	5	0	0	1	1
		反応性リンパ過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	2	0	2	2	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	1	0	2	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	3	1	0	4	0	0	0	1
		-軽度	1	1	0	1	0	0	0	0
	-中等度	0	0	0	3	0	0	0	0	
	-重度	2	0	0	0	0	0	0	1	
	洞拡張	(合計)	2	1	0	1	0	0	0	0
		-軽度	1	1	0	1	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	仙骨 リンパ節	所見\検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0		
胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	2	1	0	1	1	1	3	1	
	嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	0	0	1	1	
	-中等度	1	0	0	0	0	0	1	1	
	洞内血液充満 (合計)	0	0	0	1	0	1	2	0	
	-軽度	0	0	0	1	0	1	1	0	
-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
乳腺	所見\検査動物数	1	0	1	0	26	26	27	40	
	過形成	0	0	0	0	22	18	18	22*	
	拡張	0	0	0	0	2	1	2	1	
	分泌活性	0	0	1	0	17	17	17	24	
腸間膜 /網	所見\検査動物数	2	1	1	0	0	0	0	0	
	限局性ヘモジデリン (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	色素沈着 -軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	口腔	所見\検査動物数	1	2	2	2	1	1	0	0
		不正咬合 (肉眼的所見)	1	0	2	0	1	1	0	0
		臼歯歯周炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		歯槽骨炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	27	27	40
		嚢状濾胞	/	/	/	/	0	1	2	0
		嚢胞	/	/	/	/	1	1	0	0
		黄体減少	/	/	/	/	3	3	2	2
		萎縮	/	/	/	/	0	2	0	0
		脂肪壊死	/	/	/	/	0	1	0	0
		間質細胞過形成 (合計)	/	/	/	/	0	0	1	0
	-中等度	/	/	/	/	0	0	1	0	
	膵臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		動脈炎 (合計)	3	1	2	2	1	0	0	3
		-軽微	1	1	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	2	0	1	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	2	1	0	0	2
		外分泌細胞過形成 (合計)	2	5	6	1	2	1	0	1
		-軽微	1	2	3	0	2	1	0	0
		-軽度	1	2	2	1	0	0	0	1
		-中等度	0	1	1	0	0	0	0	0
		外分泌細胞萎縮 (合計)	2	1	2	2	0	1	1	1
	-軽微	2	1	2	2	0	1	1	0	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管組織化血栓 (organized thrombus vessel)	0	0	0	0	1	0	0	0		
動脈瘤	0	0	0	1	1	0	0	0		
上皮 小体	所見\検査動物数	19	21	23	24	20	22	22	35	
	限局性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	
	過形成	2	0	2	2	0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	25	22	26	26	26	27	27	41	
	嚢胞	1	2	2	2	0	0	0	1	
	上皮異形成 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	空胞化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
色素沈着を伴う血管拡張	0	0	0	0	2	0	0	1		
包皮腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	/	/	/	/	
	膿充滿嚢胞	0	0	0	1	/	/	/	/	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	前立腺	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/
		前立腺炎 (合計)	10	10	12	6	/	/	/	/
		-軽微	6	7	7	3	/	/	/	/
		-軽度	0	2	3	1	/	/	/	/
		-中等度	3	1	1	2	/	/	/	/
		-重度	1	0	1	0	/	/	/	/
		萎縮 (合計)	9	2*	6	11	/	/	/	/
		-軽微	7	2	6	9	/	/	/	/
		-軽度	2	0	0	2	/	/	/	/
		上皮過形成 (合計)	0	0	3	0	/	/	/	/
		-軽微	0	0	2	0	/	/	/	/
		-軽度	0	0	1	0	/	/	/	/
		嚢胞	1	0	0	0	/	/	/	/
		動脈炎 (合計)	0	0	0	1	/	/	/	/
	-中等度	0	0	0	1	/	/	/	/	
	直腸	所見\検査動物数	26	19	25	24	23	27	27	39
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	唾液腺	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		唾液腺炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮 (合計)	1	0	2	2	0	0	0	0
		-軽微	1	0	2	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	1
		-軽微	1	0	1	0	0	0	0	1
		間質線維化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	坐骨神経	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	26	27	41
		脱髄 (合計)	26	22	26	26	25	26	27	41
		-軽微	1	2	5	4	5	7	3	10
		-軽度	8	6	11	12	15	12	17	22
		-中等度	16	14	8	8	5	7	7	8
		-重度	1	0	2	2	0	0	0	1
	精囊	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/
		精囊炎 (合計)	2	0	1	0	/	/	/	/
	-中等度	2	0	0	0	/	/	/	/	
	-重度	0	0	1	0	/	/	/	/	
	腺房拡張 (合計)	0	2	2	1	/	/	/	/	
	-軽度	0	2	2	1	/	/	/	/	
	分泌低下	3	1	1	2	/	/	/	/	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	皮膚	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		過形成 (合計)	0	0	0	0	0	2	0	3
		-軽度	0	0	0	0	0	2	0	3
		表面滲出液 (合計)	0	0	0	0	0	2	1	4
		-軽微	0	0	0	0	0	2	0	2
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	2
		皮膚炎 (合計)	1	1	1	3	0	0	0	3
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
		-軽度	0	0	0	3	0	0	0	1
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		-重度	1	0	1	0	0	0	0	0
	上皮嚢胞	7	3	3	5	0	1	0	0	
	毛根喪失	0	0	0	0	2	1	2	1	
	限局性肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脊髄	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		脊髄神経空胞化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		漿液性嚢胞	0	0	0	1	0	1	0	0
		髓外造血 (合計)	6	2	5	1	6	7	4	4
		-軽微	4	1	5	0	6	6	3	3
		-軽度	2	1	0	1	0	1	1	1
		ヘモジデリン沈着 (合計)	1	0	0	2	0	1	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	2	0	1	0	0
		梗塞	1	0	1	0	0	0	0	0
		赤脾髄限局性虚脱	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性線維化 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		および色素沈着 -中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋増殖 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		硝子化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胸骨	所見\検査動物数	26	22	26	25	26	27	27	41
		限局性骨増殖 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性骨髄線維化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
最終 屠殺	胃	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		前胃炎 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腺胃炎 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	
		動脈炎 (合計)	1	0	1	1	1	0	0	0	
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
		-軽度	0	0	1	0	1	0	0	0	
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0	
		粘膜鉍質沈着 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺管拡張 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		漿膜限局性鉍質沈着 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	血管鉍質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	粘膜下結合組織 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	粘液分泌 -軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮下 組織	所見\検査動物数	11	2	2	7	2	4	4	4	
		肉芽腫	2	0	0	0	0	0	0	0	
		嚢胞	1	0	0	0	1	0	0	0	
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	
	尾	所見\検査動物数	9	8	9	9	1	4	3	5	
		角化亢進 (合計)	3	1	0	1	0	1	1	1	
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	
		-軽度	3	0	0	0	0	1	1	1	
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
		皮膚炎 (合計)	5	5	7	7	1	1	1	1	
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	
		-軽度	1	3	1	3	0	1	0	0	
		-中等度	4	2	5	4	1	0	0	1	
-重度		0	0	1	0	0	0	0	0		
炎症 (合計)		2	2	0	1	0	0	0	2		
-軽度		1	1	0	1	0	0	0	1		
-中等度		0	0	0	0	0	0	0	1		
-重度		1	1	0	0	0	0	0	0		
変形 (肉眼的所見)	2	0	2	1	0	2	1	1			
上皮嚢胞	0	3	1	1	0	1	0	0			

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
最終 屠殺	精巣	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/	
		精巣炎 (合計)	2	0	0	0	/	/	/	/	
			-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/
			-軽度	1	0	0	0	/	/	/	/
		精細管萎縮 (合計)	16	15	17	23	/	/	/	/	
			-軽微	9	7	10	12	/	/	/	/
			-軽度	2	3	1	5	/	/	/	/
			-中等度	0	1	0	1	/	/	/	/
		精細管鉍質沈着 (合計)	6	2	6	10	/	/	/	/	
			-軽微	4	2	3	8	/	/	/	/
			-軽度	2	0	3	2	/	/	/	/
		精子肉芽腫	1	0	0	1	/	/	/	/	
		動脈炎 (合計)	8	11	8	9	/	/	/	/	
			-軽微	0	0	1	0	/	/	/	/
			-軽度	3	4	4	4	/	/	/	/
	-中等度		3	7	2	4	/	/	/	/	
	-重度	2	0	1	1	/	/	/	/		
		胸腺	所見\検査動物数	24	20	24	26	25	27	27	41
			リンパ過形成 (合計)	0	0	0	1	2	0	0	1
				-軽度	0	0	0	0	2	0	0
	-中等度			0	0	0	1	0	0	0	1
	嚢胞	0	1	1	0	2	1	4	4		
	上皮過形成 (合計)	0	0	0	1	0	1	0	0		
		-軽微	0	0	0	1	0	1	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	25	22	25	26	25	27	27	40	
		甲状腺炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
			-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		傍濾胞細胞過形成	1	1	0	2	1	3	1	2	
			-軽微	0	0	0	0	0	1	0	2
		-軽度	1	1	0	2	1	2	1	0	
		動脈炎 (合計)	1	1	0	0	1	1	0	0	
			-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
	-中等度		1	0	0	0	1	1	0	0	
	濾胞性嚢胞	1	4	1	0	0	0	0	2		
	扁平上皮嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0		
	気管	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41	
		動脈炎 (合計)	0	1	0	0	2	0	1	0	
			-軽度	0	1	0	0	1	0	1	0
			-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		上皮過形成 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
	尿管	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	
拡張		0	0	0	0	1	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
最終 屠殺	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	27	27	41	
		子宮内膜炎 (合計)	/	/	/	/	0	0	0	2	
		-軽微	/	/	/	/	0	0	0	2	
		動脈炎 (合計)	/	/	/	/	0	0	0	1	
		-軽度	/	/	/	/	0	0	0	1	
		拡張 (合計)	/	/	/	/	1	1	1	1	
		-軽微	/	/	/	/	0	0	1	0	
		-軽度	/	/	/	/	1	1	0	1	
		子宮内膜色素沈着 (合計)	/	/	/	/	2	0	1	1	
		-軽微	/	/	/	/	2	0	1	1	
	腺拡張 (合計)	/	/	/	/	2	5	5	1		
	-軽微	/	/	/	/	1	2	3	0		
	-軽度	/	/	/	/	1	1	1	1		
	-中等度	/	/	/	/	0	2	1	0		
	上皮細胞空胞化 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0		
	-軽度	/	/	/	/	1	0	0	0		
	嚢胞性子宮内膜過形成 (合計)	/	/	/	/	0	1	0	0		
	-重度	/	/	/	/	0	1	0	0		
随意筋	所見\検査動物数		26	22	26	26	26	27	27	41	
	変性 (合計)		17	10	11	14	4	4	5	4	
	-軽微		8	2	4	3	3	3	3	2	
	-軽度		3	6	5	7	1	1	2	1	
	-中等度		5	2	2	4	0	0	0	1	
	-重度		1	0	0	0	0	0	0	0	
限局性血管腫様変化 (合計)		0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度		0	0	1	0	0	0	0	0		
全動物	腹腔	所見\検査動物数		0	0	0	0	1	5	0	1
		脂肪壊死		0	0	0	0	1	1	0	0
	副腎	所見\検査動物数		64	64	63	64	64	64	64	64
		単核細胞浸潤 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質脂肪空胞化 (合計)		33	33	42	51**	9	11	7	7
		(cortical fat vacuolation) -軽微		18	14	17	26	3	6	3	4
		-軽度		10	16	19	20	5	4	4	3
		-中等度		5	3	6	5	1	0	0	0
		-重度		0	0	0	0	0	1	0	0
		血管拡張 (合計)		3	6	11*	6	54	50	51	56
		-軽微		3	5	9	4	15	12	12	19
		-軽度		0	1	2	2	20	22	22	19
		-中等度		0	0	0	0	14	15	12	15
-重度		0	0	0	0	5	1	5	3		
皮質色素沈着 (合計)		0	0	0	0	1	1	1	0		
-軽度		0	0	0	0	1	1	1	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

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

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	副 腎	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	64
		皮質表現型変異 (合計)	2	7	10*	6	8	7	7	4
		(cortical phenotypic variation)-軽微	2	6	5	2	3	2	4	0
		-軽度	0	1	5	4	5	5	3	2
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	2
		皮質嚢胞	1	0	0	0	0	1	2	5
		皮質セロイド沈着 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質血嚢胞 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		髓質単核細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質過形成 (合計)	0	2	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
	-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0	
	髓質過形成 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	髓質鉍質沈着 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	大 動 脈	所見\検査動物数	63	64	64	63	64	64	64	64
		周囲の脂肪組織の限局性線維化 (focal fibrosis surrounding fat)	0	0	0	0	0	0	1	0
		鉍質沈着	2	6	7	4	0	0	0	0
		脂肪 肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		周囲の小血管の動脈炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
(arteritis in surrounding vessels)-中等度		0	0	1	0	0	0	0	0	
膀 胱	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	63	63	63	
	膀胱炎 (合計)	3	1	0	2	1	0	1	0	
	-軽度	1	1	0	2	1	0	1	0	
	-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-重度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	膨満	1	2	2	1	2	0	0	0	
	上皮過形成 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	出血 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0		
腔内血液	0	1	1	0	0	0	0	0		
粘膜下单核細胞浸潤 (合計)	0	0	2	0	0	0	0	0		
-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		
骨 (大 腿 骨)	所見\検査動物数	63	63	64	63	64	64	64	64	
	腎性嚢胞性線維性骨炎 (renal osteitis fibrosa cystica)	1	6	11**	4	0	0	0	0	
骨 (そ の 他)	所見\検査動物数	0	0	0	3	0	0	0	0	
	腎性嚢胞性線維性骨炎 (renal osteitis fibrosa cystica)	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	骨髄	所見\検査動物数	63	63	64	63	64	63	62	63
		過形成	1	1	2	0	0	0	0	1
		ヘモジデリン沈着増加(合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		水頭症 (合計)	0	0	1	0	7	7	5	2
		-軽微	0	0	0	0	3	3	1	1
		-軽度	0	0	1	0	4	4	4	1
		出血 (合計)	0	0	0	0	2	2	1	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		脳圧迫	1	1	0	0	16	13	22	10
		星状膠細胞増殖 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄膜細胞増殖 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		壊死 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	所見\検査動物数	64	61	64	63	63	63	63	64
		炎症 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		潰瘍 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		粘膜下肉芽腫 (合計)	0	1	1	0	1	0	0	0
		-軽微	0	1	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		子宮 頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	64	63	64
	子宮頸管炎 (合計)		/	/	/	/	0	2	0	3
	-軽微		/	/	/	/	0	1	0	3
	-軽度		/	/	/	/	0	1	0	0
	腔内出血	/	/	/	/	2	0	0	0	
	結腸	所見\検査動物数	64	61	63	64	64	64	64	64
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		筋肉 鈣質沈着 (合計)	1	3	1	0	0	0	0	0
-中等度		0	2	1	0	0	0	0	0	
-重度		1	1	0	0	0	0	0	0	
拡張		0	0	0	2	0	0	0	0	
腸重積		0	0	0	1	0	0	0	0	
肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動物	横隔膜	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝葉ヘルニア	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二 指腸	所見\検査動物数	62	62	64	62	63	62	64	63
		潰瘍 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈炎 (合計)	0	0	0	1	1	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
	外耳道 /ジン バル腺	所見\検査動物数	1	1	1	4	1	1	0	1
		耳介炎症 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	1
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		-重度	0	0	0	0	1	1	0	0
		耳介肥厚 (肉眼的所見)	0	0	0	4	0	0	0	0
		耳介線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巢 上体	所見\検査動物数	64	64	64	64	/	/	/	/
		精子減少	14	17	13	13	/	/	/	/
		上皮微小嚢胞状変性 (合計)	2	0	0	0	/	/	/	/
		-軽度	2	0	0	0	/	/	/	/
		間質単核細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	/	/	/	/
		-軽微	0	1	0	0	/	/	/	/
		肉芽腫	1	0	0	1	/	/	/	/
		精子肉芽腫	3	4	0	1	/	/	/	/
		精子前駆細胞増加 (合計)	2	0	3	3	/	/	/	/
		-軽微	0	0	2	1	/	/	/	/
		-軽度	2	0	1	1	/	/	/	/
		-中等度	0	0	0	1	/	/	/	/
		血管うっ血	0	0	1	0	/	/	/	/
動脈炎 (合計)	0	0	1	1	/	/	/	/		
-中等度	0	0	1	1	/	/	/	/		
眼	所見\検査動物数	64	63	64	63	64	64	64	63	
	角膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	1	0	0	
	-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	結膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	1	
	眼房出血	0	0	1	0	0	0	0	0	
	虹彩炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	白内障 (合計)	2	3	6	2	2	3	2	2	
	-軽微	2	0	1	1	0	0	1	1	
	-軽度	0	1	4	1	1	3	1	1	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-重度	0	2	1	0	0	0	0	0	
硝子体出血	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	眼	所見\検査動物数	64	63	64	63	64	64	64	63
		網膜萎縮 (合計)	1	1	3	3	2	1	2	0
		-軽微	0	0	0	1	1	0	0	0
		-軽度	1	0	2	0	1	0	2	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	1	1	1	0	1	0	0
		網膜剥離	0	1	0	0	0	0	0	0
		水晶体上皮増殖 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		角質層限局性増殖 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		眼房炎症 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		眼瞼炎症 (合計)	1	0	0	1	1	0	0	0
	-軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	眼瞼嚢胞状腺 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	緑内障	0	0	0	1	0	0	0	0	
	四肢	所見\検査動物数	6	7	6	10	4	1	3	0
		炎症 (合計)	5	3	1	7	2	0	1	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	3	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	1	3	1	7	1	0	1	0
		外傷 (肉眼的所見)	0	1	0	1	0	0	1	0
		角化亢進 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮膚炎 (合計)	1	1	1	1	0	0	1	0
		-中等度	1	1	0	1	0	0	1	0
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	ハー ダ ー 腺	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	64	64	63
		涙腺炎 (合計)	0	1	1	4	1	0	3	3
-軽微		0	1	1	3	1	0	3	3	
-軽度		0	0	0	1	0	0	0	0	
ポルフィリン増加 (合計)		0	2	0	2	1	0	0	0	
-軽度		0	2	0	0	0	0	0	0	
-中等度		0	0	0	2	0	0	0	0	
上皮過形成 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0	
-軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)		5	9	5	4	6	6	9	11	
-軽微		4	7	5	4	5	4	9	11	
-軽度		0	2	0	0	1	2	0	0	
-中等度		1	0	0	0	0	0	0	0	
上皮異形成 (合計)		2	3	1	1	1	1	1	1	
-軽微		0	2	0	1	1	0	1	0	
-軽度		2	1	1	0	0	1	0	1	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
全 動 物	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64	
	心 臓	心膜炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
		心筋炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
		心筋変性 (合計)	46	49	52	55	38	36	41	41	
			-軽微	17	16	17	15	23	18	28	23
			-軽度	22	19	20	32	12	17	13	15
			-中等度	6	10	14	6	3	1	0	3
			-重度	1	4	1	2	0	0	0	0
		心筋鈣質沈着 (合計)	1	2	2	0	0	0	0	0	
			-軽微	1	0	0	0	0	0	0	
			-軽度	0	1	1	0	0	0	0	
			-中等度	0	1	1	0	0	0	0	
		軟骨性腱索 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
			-軽度	0	0	0	0	1	0	0	
		動脈炎 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-軽度		0	0	0	0	1	0	0		
	心房血栓	0	0	0	0	1	0	0	0		
	単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1		
	血管鈣質沈着	2	6	8	5	0	0	0	0		
	動脈炎	0	0	0	1	0	0	0	0		
	心内膜細胞増殖 (合計)	0	1	1	0	1	0	0	1		
		-軽度	0	0	0	0	1	0	1		
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0		
		-重度	0	1	0	0	0	0	0		
	心筋肥大	1	0	0	1	0	0	0	0		
	回 腸	所見\検査動物数		62	60	64	60	62	61	62	63
		反応性パイエル板		0	0	0	1	0	0	0	0
		拡張		0	0	0	1	0	0	1	0
		固有層単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
-重度			0	0	0	1	0	0	0		
空 腸	所見\検査動物数		64	61	64	61	64	62	63	64	
	炎症 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0		
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1		
	拡張		0	0	0	1	0	0	1	0	
	限局性筋過形成 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-軽度		0	0	0	0	0	0	0			

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	腎 臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		慢性進行性糸球体腎症 (合計)	57	61	63	62	54	52	50	51
		-軽微	7	7	9	8	26	26	30	26
		-軽度	22	15	20	23	24	26	15	24
		-中等度	19	25	19	21	4	0	5	1
		-重度	9	14	15	10	0	0	0	0
		水腎症 (合計)	16	16	15	16	5	3	3	2
		-軽微	6	3	6	5	2	2	0	2
		-軽度	8	12	6	8	1	1	2	0
		-中等度	2	1	3	3	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	2	0	0	0
		移行上皮過形成 (合計)	5	3	6	3	4	0	1	6
		-軽微	1	2	1	1	2	0	1	1
		-軽度	2	0	4	2	2	0	0	5
		-中等度	2	1	1	0	0	0	0	0
		腎盂炎症性滲出液 (合計)	2	3	3	0	1	1	3	2
		-軽微	1	1	1	0	0	1	1	1
		-軽度	1	2	2	0	1	0	2	1
		腎盂出血 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎盂尿路結石 (合計)	13	11	12	11	21	20	14	21
		-軽微	3	6	6	5	14	13	9	9
		-軽度	9	4	5	5	6	6	5	11
		-中等度	1	1	1	1	1	1	0	1
		腎盂炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎 (合計)	2	1	0	2	0	0	0	0
		-軽微	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	2	0	0	0	0
		間質単核細胞浸潤 (合計)	3	2	2	0	0	0	1	0
		-軽微	2	1	0	0	0	0	1	0
		-軽度	1	1	2	0	0	0	0	0
		線維化 (合計)	0	0	0	1	0	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		
近位尿細管色素沈着 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0		
-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0		
尿細管内微小結石 (合計)	5	3	7	6	62	61	62	59		
-軽微	3	2	1	4	26	21	28	26		
-軽度	1	1	4	2	27	33	25	27		
-中等度	0	0	1	0	9	7	9	6		
-重度	1	0	1	0	0	0	0	0		
腎盂拡張 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0		
-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0		
-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
腎臓	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
	うっ血		0	0	0	0	1	0	0	0
	腎盂血管拡張 (合計)		1	2	0	2	0	2	2	1
	-軽微		0	1	0	1	0	0	2	0
	-軽度		1	1	0	1	0	2	0	1
	血管鉍質沈着		0	1	0	0	0	0	0	0
	尿管萎縮 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0
	-重度		1	0	0	0	0	0	0	0
	腎周囲炎症 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0
	-重度		1	0	0	0	0	0	0	0
尿管硝子滴形成		1	2	0	0	0	0	0	0	
嚢胞		1	3	0	2	1	0	1	0	
乳頭壊死		0	0	0	1	0	0	0	0	
喉頭	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	63	64
	炎症 (合計)		0	0	0	0	1	1	0	0
	-軽度		0	0	0	0	1	1	0	0
	動脈炎 (合計)		0	0	0	0	0	0	0	1
-中等度		0	0	0	0	0	0	0	1	
全動物	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
	肝細胞空胞化 (合計)		12	15	24*	57**	17	13	6*	35**
	-軽微		7	9	16	11	11	13	3	19
	-軽度		4	4	4	32	3	0	3	16
	-中等度		1	2	4	13	1	0	0	0
	-重度		0	0	0	1	2	0	0	0
	肝細胞壊死 (合計)		2	0	1	1	1	1	0	0
	-軽微		1	0	0	0	0	0	0	0
	-軽度		0	0	1	0	0	1	0	0
	-中等度		0	0	0	1	1	0	0	0
	-重度		1	0	0	0	0	0	0	0
	葉梗塞		1	1	0	1	0	0	0	1
	肝炎 (合計)		10	8	13	15	4	5	4	7
	-軽微		6	5	9	8	4	5	3	5
	-軽度		4	3	3	6	0	0	1	2
	-中等度		0	0	1	1	0	0	0	0
	単核細胞浸潤増加 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0
	-軽微		0	1	0	0	0	0	0	0
	髓外造血 (合計)		1	0	0	0	0	1	0	0
	-軽微		1	0	0	0	0	0	0	0
-中等度		0	0	0	0	0	1	0	0	
胆管増生 (合計)		36	36	41	45	29	29	32	37	
-軽微		14	12	10	12	18	16	22	22	
-軽度		17	16	20	21	9	10	10	13	
-中等度		4	8	11	11	2	3	0	2	
-重度		1	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。 * : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
	胆嚢嚢胞	(合計)	0	1	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0
	架橋線維化 (bridging fibrosis)	(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝海綿状変性	(合計)	15	16	19	25	2	1	1	3
		-軽微	9	10	11	14	2	1	0	3
		-軽度	5	6	6	10	0	0	1	0
		-中等度	1	0	2	1	0	0	0	0
	変異肝細胞-明細胞性	(合計)	6	9	6	9	0	1	0	0
		-軽微	5	6	4	7	0	1	0	0
		-軽度	1	3	2	2	0	0	0	0
	変異肝細胞-好塩基性	(合計)	0	2	1	2	2	0	0	0
		-軽微	0	1	1	1	2	0	0	0
		-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0
	変異肝細胞-好酸性	(合計)	0	1	1	1	2	1	4	0
		-軽微	0	1	0	1	0	0	2	0
		-軽度	0	0	1	0	2	1	2	0
	肝細胞肥大	(合計)	0	0	0	36**	0	0	0	7*
		-軽微	0	0	0	12	0	0	0	3
		-軽度	0	0	0	23	0	0	0	4
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞脂肪増加 ^{a)}	(合計)	1	3	2	38**	1	0	2	8*
		-軽微	1	2	1	1	1	0	1	2
		-軽度	0	0	1	14	0	0	1	5
		-中等度	0	1	0	23	0	0	0	1
	門脈周囲性肝細胞脂肪増加 ^{a)}	(合計)	4	7	7	1	10	8	6	8
		-軽微	0	4	3	0	6	3	3	0
		-軽度	4	2	3	1	3	5	2	8
		-中等度	0	1	1	0	1	0	1	0
	びまん性/散在性 肝細胞脂肪増加 ^{a)}	(合計)	24	33	39*	23	22	22	19	23
-軽微		13	24	23	5	15	18	17	13	
-軽度		9	8	11	11	5	4	2	10	
-中等度		2	1	5	7	1	0	0	0	
-重度		0	0	0	0	1	0	0	0	
限局性線維化	(合計)	4	8	10	7	7	5	9	6	
	-軽微	2	5	5	1	5	3	9	4	
	-軽度	2	3	5	6	2	2	0	2	
うっ血		1	1	2	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側))

a)：オイルレッドO染色で確認した。

(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
全動物	肝臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64	
		肝硬変 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
		胆管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	
		限局性結節性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
		ペリオシス (合計)	3	3	4	0	0	1	2	0	
		-軽微	1	3	3	0	0	1	2	0	
		-軽度	2	0	1	0	0	0	0	0	
		胆管腫様変化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
		変異細胞巣- (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		脂肪充満肝細胞 -軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
		限局性被膜線維化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	色素沈着を伴う線維性癒着	0	0	0	0	1	0	0	1		
	先天性葉癒合	0	0	0	0	0	1	0	0		
	全動物	肺	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
			肺泡マクロファージ浸潤 (合計)	6	5	2	9	4	5	7	5
			-軽微	5	5	2	9	4	5	7	5
			-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
			血管鉍質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
			肺泡壁鉍質沈着 (合計)	1	5	5	2	0	0	0	0
			-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
			-軽度	0	0	2	2	0	0	0	0
			-中等度	1	4	2	0	0	0	0	0
			-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
			血栓 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
-中等度			0	0	0	1	0	0	0	0	
異物肉芽腫 (合計)			0	0	0	0	0	0	1	0	
-軽微			0	0	0	0	0	0	1	0	
出血 (合計)		5	2	2	2	0	3	3	3		
-軽微		4	1	2	1	0	3	3	2		
-軽度		1	1	0	1	0	0	0	1		
うっ血		3	5	4	3	0	3	0	3		
肺泡異形成 (合計)		2	2	0	2	1	1	0	0		
-軽微		1	1	0	1	1	1	0	0		
-軽度		1	1	0	1	0	0	0	0		
限局性肉芽腫 (合計)		0	0	0	1	0	0	0	1		
-軽微		0	0	0	1	0	0	0	1		
間質性肺炎 (合計)		4	1	3	2	2	5	2	2		
-軽微		4	1	3	2	2	5	2	1		
-中等度		0	0	0	0	0	0	0	1		
胸膜線維化 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0			

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動物	肺	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		血管周囲多形細胞 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		浸潤増加 -中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		細動脈肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉芽腫性肺炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
	腋窩 リンパ節	所見\検査動物数	3	3	0	1	1	3	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		反応性リンパ過形成	2	3	0	0	1	1	0	0
		洞内血液充満 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	63	64	62	64	64	64	64	62
		反応性リンパ過形成	2	5	3	1	5	4	3	1
		組織球増加 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	5	8	14*	7	13	13	4*	10
		-軽微	1	6	4	3	10	7	4	5
		-軽度	1	1	4	0	2	4	0	3
		-中等度	1	0	5	3	1	2	0	0
		-重度	2	1	1	1	0	0	0	2
		色素沈着マクロファージ (合計)	0	0	0	0	0	2	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	2	0	0
		洞内血液充満 (合計)	3	1	2	2	1	1	2	2
		-軽微	2	0	1	1	0	1	1	0
		-軽度	0	0	1	0	1	0	1	0
		-中等度	1	1	0	0	0	0	0	2
	-重度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	うっ血 (合計)	1	0	0	1	0	1	0	0	
	-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		
肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1		
血管腫様変化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		
肝 リンパ節	所見\検査動物数	2	1	3	1	1	1	0	1	
	反応性リンパ過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	0	1	1	0	0	0	0	1	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	1	
	洞内血液充満 (合計)	0	0	2	0	0	0	0	1	
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		
-中等度	0	0	1	0	0	0	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：p < 0.05、**：p < 0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側)) (つづく)

表 13〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	鼠径部 リンパ節	所見\検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	1
		反応性リンパ過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	64	64	64	64	63	64	64	64
		嚢胞状変性 (合計)	1	1	2	5	0	2	1	0
		-軽微	1	1	2	2	0	1	1	0
		-軽度	0	0	0	2	0	1	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖 (合計)	1	1	2	2	0	0	0	0
		-軽度	1	0	2	2	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫 (合計)	0	2	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維芽細胞増殖 (合計) /血管増生	0	0	1	4	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
出血		0	0	0	0	0	1	0	0	
洞内血液充満 (合計)		18	18	23	22	13	13	14	22	
-軽微		9	9	6	13	5	7	6	9	
-軽度		5	6	7	4	4	2	5	4	
-中等度		4	2	5	4	3	3	1	3	
-重度	0	1	5	1	1	1	2	6		
動脈炎 (合計)	1	3	5	3	0	0	0	0		
-軽度	1	1	2	3	0	0	0	0		
-中等度	0	2	2	0	0	0	0	0		
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
血管鈣質沈着	2	4	4	3	0	0	0	0		
血管腫様変化 (合計)	5	2	8	3	0	0	2	4		
-軽微	1	0	1	0	0	0	0	2		
-軽度	3	0	1	1	0	0	1	0		
-中等度	1	2	2	1	0	0	0	2		
-重度	0	0	4	1	0	0	1	0		
脂肪炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0		
-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0		
洞拡張 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0		
-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
血管動脈瘤	1	0	2	0	0	0	0	0		
リンパ枯渇	0	1	0	0	0	0	0	0		
限局性硝子化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	腩 リンパ節	所見\検査動物数	0	1	0	1	0	0	0	0
		嚢胞状変性 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		傍大動脈 リンパ節	所見\検査動物数	9	9	4	11	1	3	1
	反応性リンパ過形成	4	3	2	5	0	2	1	0	
	嚢胞状変性 (合計)	5	5	1	7	0	1	1	0	
	-軽微	2	0	0	0	0	1	1	0	
	-軽度	0	1	0	2	0	0	0	0	
	-中等度	1	4	1	1	0	0	0	0	
	-重度	2	0	0	4	0	0	0	0	
	洞内血液充満 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	膝窩 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	0
	リンパ過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎 リンパ節	所見\検査動物数	8	7	9	9	1	1	1	1
		反応性リンパ過形成	2	1	1	0	0	0	0	0
		色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	1	0
		嚢胞状変性 (合計)	3	1	3	3	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	2	0	2	1	0	0	0	0
		-重度	0	1	1	1	0	0	0	0
		洞内血液充満 (合計)	5	5	6	6	0	0	0	1
		-軽度	2	3	2	2	0	0	0	0
-中等度		1	2	2	4	0	0	0	0	
-重度		2	0	2	0	0	0	0	1	
洞拡張 (合計)		2	1	1	4	0	0	0	0	
-軽度		1	1	1	2	0	0	0	0	
-中等度	1	0	0	2	0	0	0	0		
仙骨 リンパ節	所見\検査動物数	0	1	2	0	0	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-重度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	3	5	9	6	4	4	6	3	
	反応性リンパ過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
	嚢胞状変性 (合計)	1	1	1	3	0	0	1	1	
	-軽度	0	0	1	2	0	0	0	0	
	-中等度	1	1	0	1	0	0	1	1	
色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	3	5	9	6	4	4	6	3
		洞内血液充満 (合計)	0	2	4	4	0	1	2	0
		-軽度	0	0	3	2	0	1	1	0
		-中等度	0	2	1	1	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	1	0	2	0	64	63	64	62
		過形成	0	0	0	0	40	32	31	30
		拡張	0	0	0	0	7	3	5	2
		分泌活性	0	0	1	0	38	38	38	32
		乳頭上皮壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	縦隔	所見\検査動物数	1	1	1	1	0	0	0	0
		動脈炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜 /網	所見\検査動物数	4	3	4	1	0	0	0	0
		炎症細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		限局性ヘモジデリン 色素沈着 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見\検査動物数	2	4	3	4	4	2	4	1
		出血	1	0	0	1	0	0	0	0
		鼻炎 (合計)	0	0	1	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	1	0	0	0
	食道	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	4	6	7	7	6	3	6	1
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		口唇皮膚炎症 (合計)	0	1	0	0	2	1	2	1
		-軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	1	1
		-重度	0	1	0	0	0	0	1	0
		切歯歯根炎症 (合計)	0	0	1	0	0	1	1	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		不正咬合 (肉眼的観察)	1	0	3	2	3	1	1	0
臼歯歯周炎 (合計)		1	1	3	0	0	0	0	0	
-軽微		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
-中等度		0	0	2	0	0	0	0	0	
-重度		0	0	1	0	0	0	0	0	
歯肉炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0		
-重度	0	1	0	0	0	0	0	0		
口蓋炎症 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0		
-重度	0	1	0	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
口腔	歯欠損 (肉眼的観察)		0	0	0	1	0	0	0	0
	歯槽骨炎 (合計)		0	0	0	3	0	0	0	0
	-中等度		0	0	0	3	0	0	0	0
卵巢	所見\検査動物数		/	/	/	/	64	64	64	63
	囊状濾胞		/	/	/	/	2	2	2	2
	嚢胞		/	/	/	/	1	1	1	0
	黄体減少		/	/	/	/	16	13	12	8
	萎縮		/	/	/	/	0	2	1	1
	卵巢囊拡張		/	/	/	/	1	1	2	1
	脂肪壊死		/	/	/	/	1	2	0	0
	間質細胞過形成 (合計)		/	/	/	/	0	0	1	0
	-中等度		/	/	/	/	0	0	1	0
全動物	所見\検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
	腺炎 (合計)		0	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微		0	0	0	2	0	0	0
	動脈炎 (合計)		4	3	7	6	1	0	0	3
		-軽微		1	2	1	0	0	0	0
		-軽度		0	1	2	3	0	0	1
		-中等度		2	0	2	1	0	0	0
		-重度		1	0	2	2	1	0	2
	外分泌細胞過形成 (合計)		4	10	9	3	2	1	0	1
		-軽微		1	3	4	0	2	1	0
		-軽度		2	6	4	3	0	0	1
		-中等度		1	1	1	0	0	0	0
	島細胞過形成 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度		0	1	0	0	0	0	0
	外分泌細胞萎縮 (合計)		6	4	5	4	1	1	2	2
		-軽微		5	4	5	4	1	1	2
		-軽度		0	0	0	0	0	0	1
		-中等度		1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤 (合計)		0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微		0	0	1	0	0	0	0
分泌活性亢進		0	1	0	0	0	0	0	0	
血管鈣質沈着		0	2	3	1	0	0	0	0	
血管組織化血栓 (organized thrombus vessel)		0	0	1	0	1	0	0	0	
動脈瘤		0	0	0	2	1	0	0	0	
上皮 小体	所見\検査動物数		50	60	60	56	49	53	52	57
	限局性過形成		0	0	0	0	0	1	0	0
	過形成		3	5	11	5	0	0	0	0
包皮腺	所見\検査動物数		0	0	0	1	/	/	/	/
	膿充滿嚢胞		0	0	0	1	/	/	/	/

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	下垂体	所見\検査動物数	62	64	63	64	64	64	64	64
		去勢細胞 (castration cell) (合計)	0	0	1	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞	5	8	7	5	1	0	0	1
		上皮異形成 (合計)	2	1	1	0	1	0	0	1
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	1
		-軽度	2	0	1	0	1	0	0	0
		空胞化 (合計)	0	1	0	2	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	1	0	0	0	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	色素沈着を伴う血管拡張	0	0	0	1	2	0	0	1	
	前立腺	所見\検査動物数	64	64	63	64	/	/	/	/
		前立腺炎 (合計)	17	22	23	15	/	/	/	/
		-軽微	10	16	11	7	/	/	/	/
		-軽度	1	4	7	4	/	/	/	/
		-中等度	3	2	3	2	/	/	/	/
		-重度	3	0	2	2	/	/	/	/
		萎縮 (合計)	18	18	18	23	/	/	/	/
		-軽微	12	7	8	12	/	/	/	/
		-軽度	5	10	9	10	/	/	/	/
		-中等度	1	1	1	1	/	/	/	/
	上皮過形成 (合計)	0	0	3	2	/	/	/	/	
	-軽微	0	0	2	1	/	/	/	/	
	-軽度	0	0	1	1	/	/	/	/	
	嚢胞	1	0	0	0	/	/	/	/	
	動脈炎 (合計)	0	0	0	1	/	/	/	/	
	-中等度	0	0	0	1	/	/	/	/	
直腸	所見\検査動物数	62	57	63	60	59	63	62	60	
	動脈炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	炎症 (合計)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	-中等度	1	0	0	1	0	0	0	0	
	拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
筋肉 鈣質沈着 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
唾液腺	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	63	
	唾液腺炎 (合計)	0	1	0	1	1	0	0	0	
	-軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管鈣質沈着	0	1	2	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全動物	唾液腺	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	63
		萎縮 (合計)	2	0	2	2	0	0	0	0
		-軽微	1	0	2	1	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	1	0	0	0	0
		管拡張 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
		巨細胞 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		単核細胞浸潤 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	1	0	0	0	0	1
		間質線維化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		坐骨 神経	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	61	64
	脱髓 (合計)		41	45	49	48	48	44	47	49
	-軽微		9	12	16	14	18	18	16	13
	-軽度		12	15	16	21	23	19	22	27
	-中等度		18	17	14	11	7	7	9	8
	-重度		2	1	3	2	0	0	0	1
	精囊	所見\検査動物数	64	64	63	64	/	/	/	/
		精囊炎 (合計)	4	0	2	1	/	/	/	/
		-軽度	2	0	0	0	/	/	/	/
		-中等度	2	0	0	0	/	/	/	/
		-重度	0	0	2	1	/	/	/	/
		腺房拡張 (合計)	0	2	3	2	/	/	/	/
		-軽度	0	2	2	2	/	/	/	/
		-中等度	0	0	1	0	/	/	/	/
		萎縮 (合計)	0	1	1	0	/	/	/	/
		-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/
	-中等度	0	0	1	0	/	/	/	/	
過形成	1	0	0	0	/	/	/	/		
分泌低下	7	7	10	7	/	/	/	/		
血管鈣質沈着	0	0	1	0	/	/	/	/		
皮膚	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	64	64	64	
	上皮潰瘍 (合計)	1	1	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	1	0	1	0	0	0	0	0	
	過形成 (合計)	1	2	0	4	0	3	1	5	
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽度	0	2	0	2	0	3	1	5	
	-中等度	1	0	0	1	0	0	0	0	
	表面滲出液 (合計)	0	1	1	1	0	4	2	5	
	-軽微	0	0	0	0	0	2	0	2	
-軽度	0	1	1	1	0	2	2	3		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	皮膚	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	64	64	64
		皮膚炎 (合計)	4	2	2	5	0	0	0	3
		-軽微	1	1	0	0	0	0	0	2
		-軽度	2	0	0	3	0	0	0	1
		-中等度	0	1	1	2	0	0	0	0
		-重度	1	0	1	0	0	0	0	0
		上皮嚢胞	7	5	6	6	0	1	0	0
		角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		毛根喪失	1	1	0	0	3	1	3	1
		炎症 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0
		-重度	2	0	0	0	0	0	0	0
		限局性肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	64	64	64
		髓膜石灰化 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		脊髄神経空胞化 (合計)	2	1	0	0	0	0	0	0
	-軽度	2	1	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		漿液性嚢胞	0	0	0	1	0	1	0	0
		髓外造血 (合計)	16	16	18	14	11	11	6	5
		-軽微	7	7	11	4	7	7	4	3
		-軽度	5	5	3	8	3	4	2	2
		-中等度	3	4	3	1	0	0	0	0
		-重度	1	0	1	1	1	0	0	0
		ヘモジデリン沈着 (合計)	1	1	0	2	1	3	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	2	1	3	0	0
		リンパ過形成 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
		細網内皮細胞増殖 (合計)	1	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
梗塞		1	0	1	0	0	0	0	0	
赤脾髓限局性虚脱		0	1	0	0	0	0	0	0	
限局性線維化 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
平滑筋増殖 (合計)		0	0	0	0	0	1	0	0	
-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0		
線維化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0		
硝子化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	胸骨	所見\検査動物数	26	22	26	27	26	27	27	42
		限局性骨増殖 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性骨髓線維化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		前胃炎症 (合計)	1	1	1	1	2	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	1	1	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	2	0	0	0
		-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺胃炎症 (合計)	1	1	1	1	1	1	0	1
		-軽微	0	1	1	1	0	1	0	1
		-軽度	1	0	0	0	1	0	0	0
		前胃潰瘍 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		動脈炎 (合計)	1	1	3	3	1	0	0	0
		-軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	1	1	1	1	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	1	1	0	0	0	0
		粘膜鉍質沈着 (合計)	2	6	7	4	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	2	2	3	3	0	0	0	0
		-重度	0	4	4	0	0	0	0	0
		筋肉 鉍質沈着 (合計)	1	6	6	3	0	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	1	0	1	0	0	0	0
-中等度		0	1	2	0	0	0	0	0	
-重度		1	4	4	2	0	0	0	0	
前胃上皮過形成 (合計)		1	1	2	1	0	1	0	0	
-軽微		1	0	0	0	0	1	0	0	
-軽度		0	1	1	1	0	0	0	0	
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
胃壁炎症 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0		
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0		
腺管拡張 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0		
-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0		
漿膜限局性鉍質沈着 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0		
血管鉍質沈着	1	2	1	3	0	0	0	0		
扁平上皮嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	胃	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		粘膜下結合組織粘液分泌 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	17	8	9	13	10	11	6	6
		炎症 (合計)	0	2	0	0	0	0	0	0
			-軽度	0	2	0	0	0	0	0
			-中等度	0	0	0	0	0	0	0
			-重度	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	2	0	1	0	0	0	0	0
		限局性出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	膿瘍	1	0	0	0	1	0	0	0	
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	
	尾	所見\検査動物数	22	16	17	20	6	4	5	8
		角化亢進 (合計)	4	4	0	1	0	1	2	2
			-軽微	0	2	0	0	0	0	1
			-軽度	4	1	0	0	0	1	1
			-中等度	0	1	0	1	0	0	0
		変形	1	0	1	2	2	0	0	1
		潰瘍 (合計)	1	0	2	1	0	0	0	0
			-軽度	0	0	0	1	0	0	0
			-中等度	1	0	1	0	0	0	0
			-重度	0	0	1	0	0	0	0
		表面滲出液 (合計)	5	0	1	0*	0	0	0	0
			-中等度	1	0	0	0	0	0	0
		皮膚炎 (合計)	6	6	9	9	2	1	2	2
			-軽微	0	0	0	0	0	0	1
			-軽度	1	3	1	3	0	1	0
		-中等度	5	3	7	6	1	0	0	
		-重度	0	0	1	0	1	0	1	
炎症 (合計)		7	8	2	4	1	0	0	3	
		-軽度	2	2	1	1	1	0	0	
		-中等度	3	2	1	3	0	0	0	
	-重度	2	4	0	0	0	0	1		
外傷 (肉眼的所見)	3	1	1	1	0	0	0	0		
変形 (肉眼的所見)	2	0	3	1	1	2	1	1		
上皮嚢胞	0	3	1	3	0	1	0	0		
皮下血管腫様変化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	-中等度	0	0	0	1	0	0	0		
精巢	所見\検査動物数	64	64	64	64					
	精巣炎 (合計)	2	0	0	0					
		-軽微	1	0	0	0				
		-軽度	1	0	0	0				
	精細管萎縮 (合計)	28	38	36	42*					
		-軽微	12	13	17	23				
		-軽度	3	8	6	7				
	-中等度	1	3	2	3					
	-重度	12	14	11	9					

申請者注：申請者が統計検定を実施した。*：p<0.05、**：p<0.01 (Fisherの直接確率検定 (両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	精 巢	所見\検査動物数	64	64	64	64	/	/	/	/
		精細管鉍質沈着 (合計)	8	6	9	11	/	/	/	/
		-軽微	5	4	4	9	/	/	/	/
		-軽度	3	1	5	2	/	/	/	/
		-中等度	0	1	0	0	/	/	/	/
		精子肉芽腫	1	0	1	1	/	/	/	/
		動脈炎 (合計)	10	14	13	14	/	/	/	/
		-軽微	0	0	1	0	/	/	/	/
		-軽度	3	4	5	5	/	/	/	/
		-中等度	4	9	5	8	/	/	/	/
		-重度	3	1	2	1	/	/	/	/
		精細管拡張 (合計)	1	1	0	0	/	/	/	/
		-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/
		-中等度	1	0	0	0	/	/	/	/
	セルトリ細胞空胞化 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/	
	-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/	
	胸 腺	所見\検査動物数	61	59	62	63	61	63	64	64
		リンパ過形成 (合計)	0	0	0	1	2	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	2	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	1
		うっ血	0	1	1	0	0	1	0	0
		嚢胞	1	3	1	2	2	1	4	6
		髄質うっ血 (合計)	0	3	1	0	0	1	0	1
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	2	1	0	0	1	0	0
		上皮過形成 (合計)	0	0	0	1	0	1	0	0
	-軽微	0	0	0	1	0	1	0	0	
	甲 状 腺	所見\検査動物数	63	64	63	63	63	63	63	63
甲状腺炎 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽微		1	0	0	0	0	0	0	0	
傍濾胞細胞過形成 (合計)		1	1	2	5	2	4	4	5	
-軽微		0	0	1	2	1	2	1	4	
-軽度		1	1	1	3	1	2	3	1	
動脈炎 (合計)		1	1	0	0	1	1	0	0	
-軽度		0	1	0	0	0	0	0	0	
-中等度		1	0	0	0	1	1	0	0	
濾胞性嚢胞		2	4	1	1	0	0	1	2	
扁平上皮嚢胞		0	3	0	0	0	1	0	1	
リンパ球浸潤 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽微		0	0	0	0	1	0	0	0	
コロイド鉍質沈着		0	1	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定(両側))
(つづく)

表 13 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	気管	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		動脈炎 (合計)	0	1	0	0	2	0	1	0
		-軽度	0	1	0	0	1	0	1	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		上皮過形成 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿管	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	64
		子宮内膜炎 (合計)	/	/	/	/	1	0	2	3
		-軽微	/	/	/	/	0	0	1	3
		-軽度	/	/	/	/	1	0	1	0
		動脈炎 (合計)	/	/	/	/	0	0	0	1
		-軽度	/	/	/	/	0	0	0	1
		拡張 (合計)	/	/	/	/	2	2	5	3
		-軽微	/	/	/	/	0	0	1	0
		-軽度	/	/	/	/	2	2	4	3
		子宮内膜腺扁平上皮化生 (合計)	/	/	/	/	0	1	2	0
		-軽微	/	/	/	/	0	1	0	0
		-軽度	/	/	/	/	0	0	1	0
		子宮内膜色素沈着 (合計)	/	/	/	/	2	1	1	1
		-軽微	/	/	/	/	2	0	1	1
		-軽度	/	/	/	/	0	1	0	0
		腺拡張 (合計)	/	/	/	/	3	6	7	1
		-軽微	/	/	/	/	2	2	4	0
		-軽度	/	/	/	/	1	2	2	1
	-中等度	/	/	/	/	0	2	1	0	
	脱落膜腫	/	/	/	/	0	0	1	0	
	上皮細胞空胞化 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	-軽度	/	/	/	/	1	0	0	0	
嚢胞性子宮内膜過形成 (合計)	/	/	/	/	0	1	0	0		
-重度	/	/	/	/	0	1	0	0		
膣	所見\検査動物数	/	/	/	/	1	1	2	0	
	拡張	/	/	/	/	1	0	0	0	
	閉鎖 (肉眼的所見)	/	/	/	/	1	0	0	0	
随意筋	所見\検査動物数	64	64	64	63	64	64	64	64	
	血管鈣質沈着	0	1	1	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	1	1	0	0	0	0	0	
	変性 (合計)	19	18	19	20	6	5	7	4	
	-軽微	8	6	6	6	5	4	5	2	
	-軽度	4	9	8	10	1	1	2	1	
	-中等度	6	2	4	4	0	0	0	1	
	-重度	1	1	1	0	0	0	0	0	
限局性血管腫様変化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を実施した有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定 (両側))

表 14 [腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
52 週	脳	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11
		良性髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	12	12	12	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	11	12	11	12	12	12	12	11
		腺腫 (B)	1	0	0	1	3	3	3	4
死亡・ 切迫殺	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	4	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		良性褐色細胞腫 (B)	2	3	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	24	25	11
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨 (その他)	所見\検査動物数	0	0	0	3	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		星状細胞腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	1
		良性神経膠腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	所見\検査動物数	26	27	27	25	25	24	24	12
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	24	25	12
		線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	1	0
		間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
外耳道/ ジンバル腺	所見\検査動物数	0	1	1	2	0	1	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣上体	所見\検査動物数	26	30	27	26	/	/	/	/	
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	/	/	/	/	
眼	所見\検査動物数	26	29	27	25	26	25	25	11	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
四肢	所見\検査動物数	3	5	5	4	2	1	2	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
多臓器	所見\検査動物数	1	1	1	0	1	1	1	1	
	リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0	
	骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1	
頭部	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

申請者注：申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	腎臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	1	2	1	2	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	26	25	25	12
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	2	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	4	7	1	1
		腺癌 (M)	0	0	1	0	2	0	0	2
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	鼻腔	所見\検査動物数	2	4	2	2	4	2	4	1
		軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		低分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	3	4	5	5	5	2	5	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	25	25	12
		顆粒膜細胞腫 (M)	/	/	/	/	1	0	1	1
	膵臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
		外分泌腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物数	20	28	27	21	17	19	18	11
		腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	26	30	26	26	26	25	25	12
		腺腫 (B)	3	8	6	9	22	22	19	8
	前立腺	所見\検査動物数	26	30	26	26	/	/	/	/
		硬癌 (M)	1	1	0	0	/	/	/	/
	唾液腺	所見\検査動物数	26	30	26	26	26	25	25	11
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12
扁平上皮乳頭腫 (B)		1	1	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
角化棘細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0	
低分化癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
胃	所見\検査動物数	26	30	27	26	26	25	25	12	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮下組織	所見\検査動物数	6	6	7	6	7	7	2	2	
	線維腫 (B)	3	0	1	2	1	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	1	2	2	4	0	0	0	0	
尾	所見\検査動物数	11	6	6	10	3	0	1	2	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

申請者注：申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
死亡・ 切迫殺	精巣	所見\検査動物数	26	30	27	26	/	/	/	/
		良性ライディッヒ細胞腫瘍 ^{a)} (B)	0	0	2	3	/	/	/	/
	胸腺	所見\検査動物数	25	27	27	25	24	24	25	12
		良性胸腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	26	30	27	25	26	24	24	12
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	1	2	1	2	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 ^{a)} (B)	0	0	0	1	0	1	1	2
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	25	25	12
		間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	2	1	2	2
		間質細胞肉腫 (M)	/	/	/	/	0	1	0	0
		腺癌 (M)	/	/	/	/	1	0	0	1
	膣	所見\検査動物数	/	/	/	/	1	1	2	0
間質細胞ポリープ (B)		/	/	/	/	0	1	0	0	
随意筋	所見\検査動物数	26	30	27	25	26	25	25	12	
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	26	22	25	26	26	27	27	41
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 (B)	3	0	0	0	0	1	0	2
		神経節腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	26	41
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		星状細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	25	22	26	25	26	27	27	40
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1
	精巣 上体	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/
		良性中皮腫 (B)	1	0	0	0	/	/	/	/
	多臓器	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭部	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		管状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
肝細胞腺腫 (B)		0	0	2	2	1	1	0	0	
肝細胞腺癌 (M)		2	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Fisherの直接確立検定 (片側) で有意差なし [オリジナル報告書]

申請者注 : 申請者がFisherの直接確率検定 (両側) を実施したが有意差は認められなかった。

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	乳腺	所見\検査動物数	1	0	1	0	26	26	27	40
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	3	1	2	0
	縦隔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	口腔	所見\検査動物数	1	2	2	2	1	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		舌扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	27	27	40
		良性間質細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
		間質細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		外分泌腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		島細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査動物数	25	22	26	26	26	27	27	41
		腺腫 (B)	14	9	12	13	22	23	24	33
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	原発組 織不明	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		非形成性癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		基底扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	26	22	26	26	26	27	27	41
		線維肉腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	11	2	2	7	2	4	4	4
		脂肪腫 (B)	0	1	0	2	0	1	2	0
		線維腫 (B)	2	0	0	0	0	1	0	2
線維肉腫 (M)		1	0	1	1	0	0	0	0	
血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	所見\検査動物数	26	22	26	26	/	/	/	/	
	良性ライディッヒ細胞腫瘍 ^{a)} (B)	2	2	2	5	/	/	/	/	
	良性中皮腫 (B)	0	1	0	0	/	/	/	/	
胸腺	所見\検査動物数	24	20	24	26	25	27	27	41	
	良性胸腺腫 (B)	0	3	0	0	0	1	0	0	
	悪性胸腺腫 (M)	2	1	0	0	0	0	1	0	
甲状腺	所見\検査動物数	25	22	25	26	25	27	27	40	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	3	0	3	1	0	1	0	
	傍濾胞細胞腺腫 ^{a)} (B)	0	2	0	2	0	2	3	0	
	濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Fisherの直接確立検定 (片側) で有意差なし [オリジナル報告書]

申請者注 : 申請者がFisherの直接確率検定 (両側) を実施したが有意差は認められなかった。

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
最終 屠殺	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	26	27	27	41
		間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	3	2	6	3
		線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1
		腺癌 (M)	/	/	/	/	1	1	1	0
全 動物	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	5	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	64
		皮質腺腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 (B)	5	3	0	0	0	1	0	2
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		神経節腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	63	63	63
		移行上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨 (その他)	所見\検査動物数	0	0	0	3	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		良性髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		星状細胞腫 (M)	1	1	1	0	1	0	0	1
		良性神経膠腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸	所見\検査動物数	64	61	64	63	63	63	63	64	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
子宮頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	64	63	64	64	
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	1	0	
	間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	0	0	1	0	
十二指腸	所見\検査動物数	62	62	64	62	63	62	64	63	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1	
外耳道/ ジンバル腺	所見\検査動物数	1	1	1	4	1	1	0	1	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣上体	所見\検査動物数	64	64	64	64	/	/	/	/	
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	/	/	/	/	
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	0	/	/	/	/	
眼	所見\検査動物数	64	63	64	63	64	64	64	63	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
四肢	所見\検査動物数	6	7	6	10	4	1	3	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

申請者注：申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	多臓器	所見\検査動物数	1	1	1	0	1	1	1	2
		リンパ肉腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	1
		骨髄性白血病 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		単球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1
	頭部	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		管状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	3	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	3	2	1	1	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	3	2	1	2	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	1	0	2	0	64	63	64	62
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	2	3	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	8	8	3	2
		腺癌 (M)	0	0	1	0	2	0	0	2
		嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	縦隔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻腔	所見\検査動物数	2	4	3	4	4	2	4	1
		軟骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		低分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	4	6	7	7	6	3	6	1
		扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0
		舌扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	63
		顆粒膜細胞腫 (M)	/	/	/	/	1	0	1	1
		良性間質細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
		間質細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		外分泌腺腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0
島細胞腺腫 (B)		2	1	1	0	0	0	0	1	
上皮小体	所見\検査動物数	50	60	60	56	49	53	52	57	
	腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	62	64	63	64	64	64	64	64	
	腺腫 (B)	18	17	18	23	47	48	46	45	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
原発組織 不明	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	
	未分化癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
前立腺	所見\検査動物数	64	64	63	64	/	/	/	/	
	硬癌 (M)	1	1	0	0	/	/	/	/	

申請者注：申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
全 動 物	唾液 腺	所見\検査動物数	64	64	63	64	64	64	64	63
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	64	63	64	64	64	64	64	64
		扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	1	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	2	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		基底扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		低分化癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		線維肉腫 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下 組織	所見\検査動物数	17	8	9	13	10	11	6	6
		脂肪腫 (B)	0	1	0	2	0	1	2	0
		線維腫 (B)	5	0	1	2	1	1	0	2
		線維肉腫 (M)	2	2	3	5	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	尾	所見\検査動物数	22	16	17	20	6	4	5	8
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	64	64	64	64	/	/	/	/
		良性ライディッヒ細胞腫瘍 ^{a)} (B)	2	2	4	8*	/	/	/	/
		良性中皮腫 (B)	0	1	0	0	/	/	/	/
	胸腺	所見\検査動物数	61	59	62	63	61	63	64	64
		良性胸腺腫 (B)	0	3	1	1	1	1	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	2	2	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状 腺	所見\検査動物数	63	64	63	63	63	63	63	63
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	3	1	5	2	2	1	0
傍濾胞細胞腺腫 ^{b)} (B)		0	2	0	3+	0	3	4	2	
濾胞細胞腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	64	64	64	64	
	間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	5	3	8	5	
	間質細胞肉腫 (M)	/	/	/	/	0	1	0	0	
	線維肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1	
	腺癌 (M)	/	/	/	/	2	1	1	1	
膺	所見\検査動物数	/	/	/	/	1	1	2	0	
	間質細胞ポリープ (B)	/	/	/	/	0	1	0	0	
随意 筋	所見\検査動物数	64	64	64	63	64	64	64	64	
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

a) : Fisherの直接確立検定 (片側、*p<0.05)、Petoの検定 (有意差なし) [オリジナル報告書]

b) : Fisherの直接確立検定 (片側、有意差なし)、Petoの検定 (+p<0.05) [オリジナル報告書]

申請者注 : 申請者がFisherの直接確率検定 (両側) を実施したが有意差は認められなかった。

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表 14 [腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
合計	検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
	腫瘍数	良性	40	38	35	51	71	75	71	62
		悪性	20	21	16	12	7	7	10	9
	腫瘍総数		60	59	51	63	78	82	81	71
	担腫瘍動物数	良性	31	28	29	34	51	51	52	47
		悪性	16	19	16	10	7	6	10	8
	担腫瘍動物数		38	39	37	40	52	52	54	50

申請者注：申請者がFisherの直接確率検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。