

(資料 No. T-19)

③マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

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：C57BL/10JfCD-1/Alpk 系マウス、1 群雌雄各 50 匹^{*)} (対照群は 100 匹)、
投与開始時 5~6 週齢

^{*)} 40 および 200 ppm 群に割り当てた雄のうち、各群 2 匹は雌であることが判明したため、これら 4 匹のデータは除外した。

投与期間：104 週間 (1985 年 3 月 11 日~1987 年 3 月)

投与方法：検体を 0、5、40 および 200 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由に摂食させた。

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、詳細な臨床観察を毎週実施した。

投与期間を通して一般状態は良好であった。対照群と比べて投与 2 年目に 200 ppm 投与群の雄で被毛退色 (黒色から灰色) の発現頻度が増加し、雌で皮下腫瘍の発現頻度が低下したが、投与とは無関係な変化と考えられた。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。死亡率に対する検体投与の影響はみられなかった。

表 1. 死亡率

投与量 (ppm)		0	5	40	200
死亡率 (%)	雄	42.0	42.0	45.8	43.8
	雌	43.0	62.0	48.0	44.0

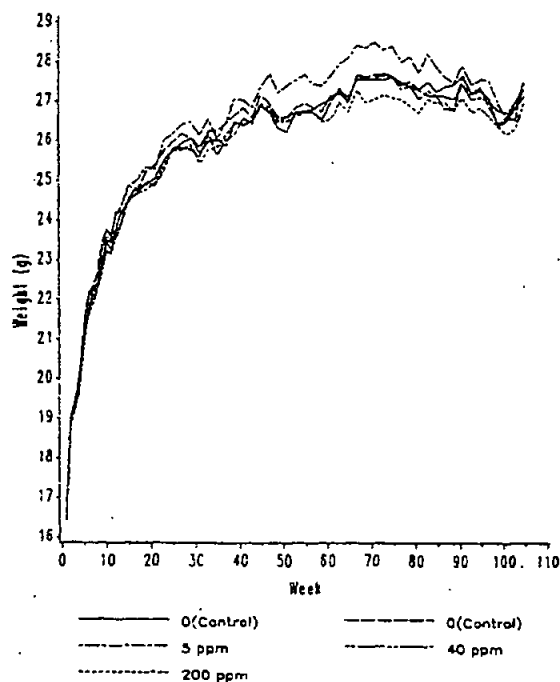
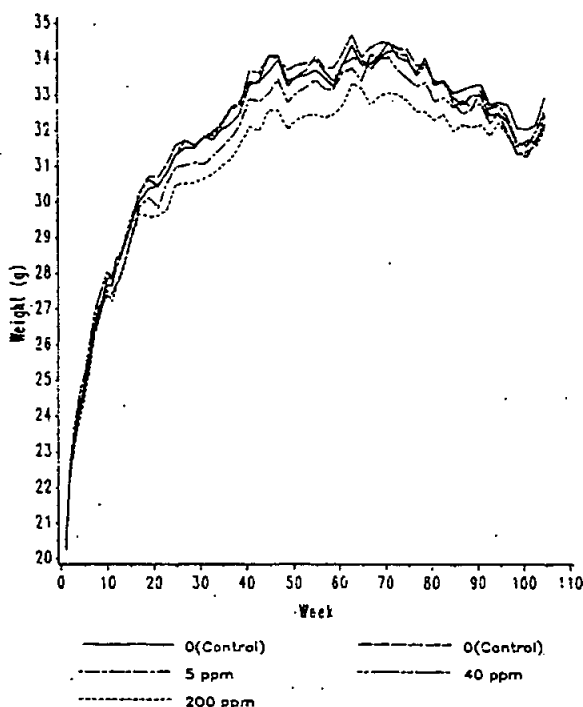
統計学的有意差なし (ログランク検定)

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

体重変化を図 1 および 2 に示す。

図 1 雄の体重変化

図 2 雌の体重変化



200 ppm 投与群の雄で投与 10 週目頃から体重増加量の有意な低値がみられ (統計解析法: Student の t 検定)、その後も対照群との体重増加量の差は拡大し続け、53 週目までに対照群値よりも約 10% 低下していた。この対照群との差は、最後の数週間まで変わらず、最後の数週間で対照群の体重がわずかに減少したためその差が小さくなった。なお、5 ppm 投与群の雄で体重増加量がわずかに低下し、対照群の値との間に有意差を認める場合が数回あったが、その差はわずかであり (体重増加量で 5~7%、平均体重で約 3%)、40 ppm 投与群に変化は認められなかったことから、検体投与と関連がないと考えられた。雌では、5 ppm 投与群において体重が対照群よりも最高 3~4% 高値を示したが、投与との関連性はないと考えられた。

摂餌量および食餌効率；試験開始後 12 週間は週 1 回、その後は 4 週毎に各ケージの摂餌量を測定し、試験開始後 12 週間の食餌効率（体重増加量／摂餌量）を算出した。
結果を表 2 に示した。

表 2. 摂餌量推移

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	40	200	5	40	200
摂餌量	1	100	98	↓95	105	102	100
	3	100	100	98	102	100	↓95
	4	98	98	98	100	100	↓96
	7	100	↑102	100	100	98	98
	11	100	100	100	96	96	↓93
	12	100	100	100	96	96	↓93
	1-12	99	100	98	99	98	↓97
	20	↓97	100	97	↓93	95	↓90
	24	↓95	100	97	95	95	↓93
	32	↓95	100	100	95	95	↓93
	52	97	103	100	95	↓92	↓89
	60	↓94	103	97	100	97	↓94
	68	↓94	100	97	100	97	94
	72	100	103	100	97	↓94	97
	80	97	100	97	97	95	↓92
84	94	97	97	92	↓92	92	
食餌効率	9-12	↓73	76	↓66	87	99	85
	1-12	95	96	↓91	101	98	100

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、200 ppm 投与群の雌の摂餌量は、試験期間を通して対照群よりもわずかに少なく、その差は約 5% であったが、ほとんどの週で有意差が認められた。なお、5 および 40ppm 投与群の雌あるいは全投与群の雄で有意差が散見されたが、いずれも一過性であり、変化の程度はわずかであり、投与の影響ではないと考えられた。食餌効率については、200 ppm 投与群の雄で、1～12 週ならびに 9～12 週の食餌効率に低下が認められ、体重増加量の低下に伴う変化と考えられた。なお、5ppm 投与群の雄で 9～12 週に食餌効率に有意差がみられたが、1～12 週の値は対照群とほぼ同等であり、偶発的なものと考えられた。

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)		5	40	200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.57	4.66	23.47
	雌	0.74	5.94	29.03

血液学的検査；投与 52 および 79 週目に各群の少なくとも雌雄各 10 匹を対象として、尾静脈より採血し、投与終了時 (104 週目) には各群全例を対象として心臓穿刺により採血し、

以下の項目の測定を行った。

白血球分類、赤血球形態

また、投与終了時に採取した血液については、以下の項目の測定も行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について表 3 に示した。

表 3. 血液学的検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		5	40	200	5	40	200
Hb	104	98	101	↑ 106	↓ 96	99	↑ 105
Ht	104	98	101	↑ 106	97	100	↑ 105
RBC	104	99	101	↑ 107	97	98	↑ 106
MCHC	104	100	100	100	99	100	↑ 101
血小板数	104	87	93	96	89	92	↑ 122
WBC	104	82	↓ 67	94	118	96	↑ 150
リンパ球数	104	81	↓ 63	89	113	92	↑ 151
単球数	104	124	54	↑ 153	112	97	124
好酸球数	104	162	138	↑ 348	96	32	108

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。

白血球分類および赤血球形態には、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

最終屠殺時の検査において、200ppm 投与群の雌雄で、Hb、Ht および RBC にわずかだが有意な高値が認められ、投与の影響と考えられた。

なお、200ppm 投与群の雄で単球数および好酸球数の有意な高値が認められ、40ppm 投与群の雄で WBC およびリンパ球数の有意な低値がみられ、200ppm 投与群の雌で WBC およびリンパ球数の有意な高値がみられたが、最終屠殺時には対照群を含む各群でリンパ網内系の腫瘍性病変が発現していることを考え合わせると、いずれも偶発的な変化と考えられた。5ppm 投与群の雌で Hb の有意な低値が認められたが、200ppm 投与群とは増減が一致せず、投与とは無関係と考えられた。200ppm 投与群の雌で MCHC および血小板数に有意差がみられたが、変化の程度はわずかであり、投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について表 4 に示した。

表 4. 臓器重量

項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			5	40	200	5	40	200
肝臓	絶対重量	104	99	101	↑ 132	↑ 113	101	↑ 113
	体重補正值 ^{a)}		98	101	↑ 132	↑ 111	102	↑ 115

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。

a)：最終体重で補正した重量。

200 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の絶対重量および体重補正值に有意な高値がみられた。なお、5 ppm 投与群の雌で同様の変化が認められたが、40 ppm 投与群の雌雄の肝臓重量は対照群との間にほとんど差がなかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡動物および試験終了時屠殺動物を対象として検査を実施した。

200 ppm 投与群の雄において、肝臓の小葉構造明瞭化の発現頻度が増加し、投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製し、検鏡した。

副腎、動脈、脳、膀胱、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、ハーダー腺、大腿骨（骨髄含む）、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、包皮腺、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、皮膚（右側腹部）、脾臓、脊髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、子宮、随意筋、肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められたすべての非腫瘍性病変を表 5 に示す。

投与に関連した病変として、200 ppm 投与群の雌雄に肝臓の脂肪化（小葉中心性）が認められ、最終屠殺時動物で最も顕著に認められたが、性差はなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 6 に示す。

腫瘍数あるいは担腫瘍動物数に対して投与に関連した影響は認められなかった。

傾向検定では、肝細胞癌、肝細胞腺腫および下垂体腺腫について増加傾向がみられたが、いずれも発現頻度は低く、偶発的なものと考えられた。それ以外には、原発性腫瘍のいずれにも、対照群と比較して統計学的に有意な発現頻度の増加傾向はみられなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 104 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、200 ppm 投与群の雄で体重増加抑制および食餌効率の低下がみられ、雌で摂餌量の低下が認められ、雌雄で赤血球系項目（Hb、Ht、RBC）の変動、肝臓重量の増加および肝臓の脂肪化（小葉中心性）が認められた。

したがって、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄 4.66 mg/kg/日、雌 5.94 mg/kg/日）であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと考えられる。

表 5 [非腫瘍性病変]

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	腹腔	所見\検査動物数	2	0	1	1	1	0	1	0
		腹膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	1	0
		- 軽度	0	0	1	0	0	0	1	0
		石灰化脂肪結節 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		副腎	所見\検査動物数	39	21	20	20	41	31	23
	皮質紡錘形細胞増殖 (合計)	19	9	12	10	35	29	21	19	
	- 軽微	7	2	3	4	0	0	0	1	
	- 軽度	12	7	9	6	32	26	16	18	
	- 中等度	0	0	0	0	3	3	5	0	
	血管拡張 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	- 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮質小結節 (合計)	3	1	0	0	0	0	0	0	
	- 軽度	3	1	0	0	0	0	0	0	
	大動脈	所見\検査動物数	35	18	22	19	43	31	24	22
	血栓	1	0	0	0	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数	41	20	22	20	41	29	24	22
	膀胱炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	- 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腔内凝固物 (合計)	1	2	1	0	0	0	0	0	
	- 軽度	0	1	1	0	0	0	0	0	
	- 中等度	1	1	0	0	0	0	0	0	
	動脈症 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	(arteriopathy) - 中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	2	1	2	
	- 軽度	0	0	0	0	0	2	1	2	
	骨髄	所見\検査動物数	42	21	22	21	42	31	23	22
	ヘモジデリン過剰 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0		
壊死 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0		
- 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0		
脳	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22	
脳室拡張 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0		
- 軽度	1	0	1	0	0	0	0	0		
石灰化 (合計)	0	1	0	0	0	3	0	0		
- 軽微	0	1	0	0	0	3	0	0		
結腸	所見\検査動物数	41	21	22	21	41	31	24	22	
浮腫 (合計)	0	0	0	1	0	2	1	0		
- 中等度	0	0	0	1	0	0	1	0		
- 軽度	0	0	0	0	0	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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	結腸	所見\検査動物数	41	21	22	21	41	31	24	22
		梗塞 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		- 中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣上体	所見\検査動物数	42	20	22	20	/	/	/	/
		脂肪-炎症細胞浸潤 (合計) (inflammatory cell infiltrate of fat)	0	1	0	1	/	/	/	/
		- 中等度	0	0	0	1	/	/	/	/
		- 重度	0	1	0	0	/	/	/	/
		精巣上体炎 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
	- 軽度	1	0	0	0	/	/	/	/	
	眼	所見\検査動物数	41	21	22	21	41	31	24	22
		片側性白内障 (合計)	1	1	0	1	2	2	0	2
		- 軽微	1	1	0	1	1	0	0	2
		- 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		- 重度	0	0	0	0	1	1	0	0
		角膜上皮空胞化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		片側性網膜萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		片側性角膜炎 (合計)	1	2	1	0	1	2	0	0
		- 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		- 中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
		- 重度	1	0	1	0	1	2	0	0
		眼瞼毛包炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		- 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		眼瞼炎 (合計)	0	1	0	1	0	0	0	0
		- 軽微	0	1	0	1	0	0	0	0
		両側性白内障 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		- 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
片側性萎縮 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
- 重度	1	0	0	0	0	0	0	0		
片側性前房蓄膿 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0		
- 重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
四肢	所見\検査動物数	1	1	0	0	3	2	1	1	
	骨折	0	1	0	0	0	0	1	0	
	動脈症 (合計) (arteriopathy)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	- 重度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	蜂窩織炎 (合計)	0	0	0	0	2	1	0	0	
- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0		
- 重度	0	0	0	0	1	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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	胆嚢	所見\検査動物数	40	20	20	21	41	28	23	16
		上皮-好酸性変化 (合計)	3	0	2	2	6	3	4	3
		-軽度	0	0	1	1	4	1	1	1
		-中等度	3	0	1	1	2	2	3	2
		浮腫 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腔内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性単核細胞浸潤 (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	41	20	22	20	40	31	24	21
		炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	1	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		上皮異形成 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		壊死 (合計)	0	1	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	1	0	0	1	0	0	0	
	心臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		心筋壊死 (合計)	1	0	1	1	1	0	0	0
		-軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
		動脈症 (arteriopathy) (合計)	0	0	1	1	0	1	1	2
		-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
-軽度		0	0	0	0	0	0	1	0	
-中等度		0	0	1	1	0	1	0	1	
心筋炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0		
-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0		
回腸	所見\検査動物数	41	21	22	20	41	31	24	22	
	腔内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	潰瘍 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	-重度	0	0	0	0	0	0	1	0	
	浮腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
-軽度	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が有意差は認められなかった。（Fisherの直接確率検定）
（つづく）

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	空腸	所見\検査動物数	40	20	22	20	41	31	24	21
		浮腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		—中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		尿細管腎症 (合計)	9	6	9	6	4	1	3	1
		—軽微	6	5	6	5	3	1	2	0
		—軽度	3	1	3	1	1	0	1	1
		皮質尿細管空胞化 (合計)	7	5	7	8	0	0	0	0
		—軽微	4	4	3	7	0	0	0	0
		—軽度	3	1	4	0	0	0	0	0
		—中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質尿細管内硝子滴過剰 (合計)	10	2	4	2	13	9	5	6
		—軽微	2	0	2	0	0	0	1	0
		—軽度	2	0	2	0	5	4	2	3
		—中等度	6	2	0	0	8	4	1	2
		—重度	0	0	0	2	0	1	1	1
		動脈周囲炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		—軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎症 (合計)	1	0	0	0	3	1	0	0
		—軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		—中等度	1	0	0	0	0	1	0	0
		—重度	0	0	0	0	2	0	0	0
		水腎症 (合計)	0	1	0	1	0	0	1	0
		—軽度	0	1	0	1	0	0	1	0
	微小結石 (合計)	1	3	3	2	0	0	0	0	
	—軽微	1	3	2	2	0	0	0	0	
	—軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
限局性単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0		
—軽度	1	0	0	0	0	0	0	0		
肝臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22	
	壊死 (合計)	7	4	1	2	6	3	2	3	
	—軽微	1	1	0	0	2	1	0	1	
	—軽度	2	1	0	1	3	1	0	2	
	—中等度	4	1	1	1	1	0	1	0	
	—重度	0	1	0	0	0	1	1	0	
	脂肪化 (合計)	2	0	2	4	0	0	0	3*	
	—軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
	—軽度	0	0	2	3	0	0	0	2	
	—中等度	1	0	0	1	0	0	0	1	
	胆管上皮好酸性変化 (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。

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

(つづく)

表5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	肝臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		髓外造血 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	1	0	0	0	0	0
		限局性石灰化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		膿瘍 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管拡張 (合計)	0	0	0	0	1	2	0	1
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	2	0	1
		血栓 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核/多形核細胞浸潤 (合計)	3	2	2	0	1	3	4	2
		-軽微	0	0	2	0	0	1	1	2
	-軽度	3	2	0	0	1	2	3	0	
	肺	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		肺炎 (合計)	2	0	0	0	2	0	1	0
		-軽微	1	0	0	0	2	0	1	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血 (合計)	1	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	1	0	1	0	1	0	0	0
		肺泡/ 細気管支細胞過形成 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	2	0	0	0	0	0	0	0
		塞栓 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸膜炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
単核細胞浸潤 (合計)		5	7	1	0	2	8*	4	5*	
-軽微	1	2	0	0	1	0	0	0		
-軽度	4	5	1	0	1	8	4	5		
肺泡細胞肥大/過形成 (合計)	2	0	0	0	0	1	0	0		
-軽微	2	0	0	0	0	0	0	0		
-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0		
肺泡内蛋白質 含有マクロファージ (合計)	0	0	1	0	0	2	2	0		
-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0		
-中等度	0	0	1	0	0	2	1	0		
肺泡マクロファージ過剰 (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		

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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	14	5	7	10	20	9	10	5
		洞内血液 (合計)	0	0	0	0	2	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		反応性 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		- 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼠径部 リンパ節	皮質/傍皮質 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞/芽細胞増殖 - 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	5	1	3	3	6	1	2	3
		反応性 (合計)	0	1	0	0	0	1	0	1
	- 軽微	0	1	0	0	0	0	0	1	
	- 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腸間膜 リンパ節	細網細胞増殖 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	41	20	22	19	38	30	23	22
		動脈症 (合計)	0	0	1	0	0	1	0	0
		(arteriopathy) - 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		- 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		洞内血液 (合計)	15	10	5	5	13	15	9	7
		- 軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
- 軽度		4	4	1	4	5	8	3	5	
- 中等度		8	6	4	1	7	6	6	1	
- 軽度		2	0	0	0	0	1	0	1	
反応性 (合計)		0	0	0	0	0	0	1	0	
- 軽度		0	0	0	0	0	0	1	0	
- 軽度		1	0	0	1	1	0	0	0	
- 軽微	0	0	0	0	1	0	0	0		
- 軽度	1	0	0	1	0	0	0	0		
硬化症 (合計)	0	1	0	0	0	0	1	0		
- 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0		
- 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
傍大動脈 リンパ節	皮質/傍皮質 (合計)	5	2	0	0	3	5	1	5	
	芽細胞/細網細胞 - 軽度	5	2	0	0	3	4	1	5	
	限局性増殖 - 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	所見\検査動物数	8	5	6	8	12	10	4	4	
傍大動脈 リンパ節	洞内血液 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	- 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	反応性 (合計)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	- 軽度	0	0	0	0	0	1	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）

（つづく）

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	腎リンパ節	所見\検査動物数	14	5	9	8	15	6	4	6
		反応性 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		- 重度	0	1	0	0	0	0	0	0
		洞内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 重度	1	0	0	0	0	0	0	0
		胸腺リンパ節	所見\検査動物数	13	7	8	9	0	0	0
	反応性 (合計)	0	1	0	1	0	0	0	0	
	- 軽度	0	1	0	1	0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	41	30	24	22
		過形成 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	1
		- 軽度	/	/	/	/	1	0	0	1
		分泌亢進 (合計)	/	/	/	/	1	1	0	0
	- 中等度	/	/	/	/	1	1	0	0	
	縦隔	所見\検査動物数	2	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		- 軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	2	1	0	0
		口唇潰瘍 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		下顎骨骨髓炎 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
	- 重度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	41	30	24	22
		嚢胞 (合計)	/	/	/	/	2	2	2	4
		- 軽度	/	/	/	/	1	1	0	2
		- 中等度	/	/	/	/	1	1	2	2
		出血 (合計)	/	/	/	/	2	4	4	4
		- 軽微	/	/	/	/	0	0	0	1
		- 軽度	/	/	/	/	1	0	2	0
- 中等度		/	/	/	/	1	4	2	2	
- 重度		/	/	/	/	0	0	0	1	
卵巣嚢腫 (合計)		/	/	/	/	3	0	2	1	
- 軽度	/	/	/	/	0	0	1	0		
- 中等度	/	/	/	/	2	0	1	1		
- 重度	/	/	/	/	1	0	0	0		
脾臓	所見\検査動物数	41	21	21	21	41	31	24	21	
	萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	- 重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	浮腫 (合計)	0	0	0	0	3	2	1	1	
	- 軽度	0	0	0	0	1	2	0	1	
	- 中等度	0	0	0	0	2	0	1	0	
	炎症 (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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	膵臓	所見\検査動物数	41	21	21	21	41	31	24	21
		脂肪結節付着	0	0	0	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	0	1	1	0	0	1	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	1	0	0
	陰茎	所見\検査動物数	2	1	0	0	/	/	/	/
		炎症 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/
		内反性	1	1	0	0	/	/	/	/
	上皮小体	所見\検査動物数	42	21	22	21	12	13	7	7
		嚢胞 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	39	18	18	17	39	24	23	17
		嚢胞 (合計)	2	3	3	0	1	1	1	0
		-軽微	2	1	2	0	0	1	1	0
		-軽度	0	2	1	0	1	0	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	40	19	16	18	/	/	/	/
		嚢胞 (合計)	34	17	15	14	/	/	/	/
		-軽微	6	0	0	2	/	/	/	/
		-軽度	16	13	7	10	/	/	/	/
		-中等度	12	3	8	2	/	/	/	/
		-重度	0	1	0	0	/	/	/	/
		炎症 (合計)	12	8	5	5	/	/	/	/
		-軽微	7	3	2	3	/	/	/	/
		-軽度	2	4	2	1	/	/	/	/
		-中等度	2	0	0	1	/	/	/	/
	-重度	1	1	1	0	/	/	/	/	
	前立腺	所見\検査動物数	41	19	22	21	/	/	/	/
前立腺炎 (合計)		0	1	1	1	/	/	/	/	
-軽度		0	1	1	0	/	/	/	/	
-重度		0	0	0	1	/	/	/	/	
動脈症 (合計) (arteriopathy) -中等度		0	0	1	0	/	/	/	/	
唾液腺	所見\検査動物数	42	21	22	20	43	31	24	22	
	萎縮 (合計)	3	3	2	0	4	5	7*	4	
	-軽微	2	1	0	0	2	1	3	2	
	-軽度	1	2	2	0	2	3	4	2	
	-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核細胞浸潤 (合計)	10	8	4	1	4	9*	5	8*	
	-軽微	2	1	1	0	1	0	1	1	
	-軽度	8	7	3	1	3	9	4	7	

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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	坐骨神経	所見\検査動物数	42	21	22	21	40	29	24	22
		ニューロパシー (合計)	30	15	16	14	30	24	17	21
		-軽微	9	5	8	4	9	2	4	10
		-軽度	19	9	8	9	15	22	13	10
		-中等度	1	1	0	1	6	0	0	1
		-重度	1	0	0	0	0	0	0	0
	精囊	所見\検査動物数	41	21	22	21				
		精囊炎 (合計)	0	0	1	1				
		-軽度	0	0	1	0				
		-重度	0	0	0	1				
		石灰化塊付着	0	1	0	0				
	皮膚	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		皮膚炎 (合計)	4	2	0	0	4	1	1	0
		-軽微	2	1	0	0	4	1	1	0
		-軽度	1	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		表皮肥厚 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		脱毛 (合計)	16	4	12	6	26	21	13	12
		-軽微	1	0	3	2	1	3	1	1
		-軽度	12	4	9	4	17	12	10	7
		-中等度	3	0	0	0	8	6	1	3
		-重度	0	0	0	0	0	0	1	1
		潰瘍/蜂窩織炎 (合計)	0	1	0	1	1	0	0	1
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
	-重度	0	1	0	1	0	0	0	1	
限局性石灰化 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0		
痂痂 (合計)	0	1	0	0	0	0	1	0		
-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0		
-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
脊髄	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22	
	神経膠症 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	嚢胞 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0		
脾臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	42	31	24	22	
	反応性 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	-中等度	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が有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・ 切迫殺	脾臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	42	31	24	22
		髄外造血 (合計)	5	1	4	1	5	3	6	2
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	5	1	3	0	4	2	4	2
		-重度	0	0	1	0	1	1	2	0
		肉芽腫 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		血栓症 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	軽微/軽度白脾髄増殖	0	1	0	0	0	0	0	0	
	胃	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		細胞残屑含有腺拡張 (合計)	1	0	0	0	2	1	0	0
		-軽微	1	0	0	0	2	1	0	0
		動脈症 (合計)	2	0	1	0	0	0	1	0
		(arteriopathy) -軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		-重度	1	0	1	0	0	0	0	0
		胃炎 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	潰瘍 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮下組織	所見\検査動物数	6	1	2	3	2	4	1	1
		浮腫 (合計)	0	0	1	2	0	3	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	2	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		蜂窩織炎 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	1
-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1		
-重度	2	0	0	0	0	0	0	0		
尾	所見\検査動物数	7	3	4	4	12	4	7	4	
	潰瘍/蜂窩織炎 (合計)	4	2	0	2	4	2	2	3	
	-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	
	-軽度	4	0	0	2	2	1	1	2	
	-中等度	0	2	0	0	2	0	1	1	
	石灰化 (合計)	1	1	0	0	3	1	0	1	
	-軽度	1	1	0	0	2	0	0	1	
	-中等度	0	0	0	0	1	1	0	0	
	痲痺 (合計)	1	0	1	0	1	2	3	0	
	-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
-軽度	1	0	0	0	1	1	3	0		
-中等度	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が有意差は認められなかった。（Fisherの直接確率検定）
（つづく）

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・切迫殺	精巣	所見\検査動物数	42	20	22	20	/	/	/	/
		萎縮 (合計)	40	20	20	20	/	/	/	/
		-軽度	1	1	1	0	/	/	/	/
		-中等度	5	4	4	1	/	/	/	/
		-重度	34	15	15	19	/	/	/	/
		嚢胞性変化 (合計)	0	1	0	0	/	/	/	/
		-軽度	0	1	0	0	/	/	/	/
	うっ血嚢胞 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/	
	-軽微	1	0	0	0	/	/	/	/	
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
		血胸	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	35	19	19	18	37	27	20	21
		嚢胞 (合計)	3	3	3	2	0	0	2	1
		-軽微	1	0	1	1	0	0	1	1
		-軽度	2	3	2	1	0	0	1	0
		線維化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-重度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	甲状腺	所見\検査動物数	42	19	22	21	42	30	24	21
		嚢胞 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	42	31	24	22
嚢胞状腺 (合計)		/	/	/	/	28	18	13	8*	
-軽微		/	/	/	/	4	1	0	0	
-軽度		/	/	/	/	23	14	12	8	
-中等度		/	/	/	/	0	3	1	0	
色素沈着マクロファージ (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0		
-中等度	/	/	/	/	1	0	0	0		
随意筋	所見\検査動物数	42	21	22	20	42	29	24	22	
	ミオパシー(myopathy) (合計)	1	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽微	1	0	0	1	1	0	0	0	
	動脈症 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	(arteriopathy) -軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	
ジンバル腺/耳	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	類表皮嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺	所見\検査動物数	0	1	1	2	0	0	0	1	
	石灰化脂肪結節 (合計)	0	1	1	1	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	-中等度	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。

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

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	副腎	所見\検査動物数	58	29	24	27	57	19	26	28
		皮質紡錘形細胞増殖 (合計)	38	21	19	16	56	19	26	28
		-軽微	7	6	4	3	1	1	0	0
		-軽度	31	15	15	13	54	15	25	28
		-中等度	0	0	0	0	1	3	1	0
		皮質小結節 (合計)	1	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
		異所性骨 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質萎縮 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	膀胱	所見\検査動物数	58	29	26	27	56	19	26	28
		腔内凝固物 (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
		動脈症 (arteriopathy)	0	0	0	0	1	0	0	0
		限局性単核細胞浸潤 (合計)	7	0	1	2	19	2	6	11
	-軽微	3	0	0	0	2	0	0	0	
	-軽度	4	0	1	2	17	2	5	10	
	-中等度	0	0	0	0	0	0	1	1	
	骨髄	所見\検査動物数	58	29	26	27	55	19	25	28
		萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		脳室拡張 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化 (合計)		8	4	2	1	11	2	5	0*	
-軽微	8	4	2	1	11	2	5	0		
結腸	所見\検査動物数	58	29	26	27	56	19	26	28	
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	2	0	0	1	0	0	0	0	
	-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度	1	0	0	1	0	0	0	0		
精巣上体	所見\検査動物数	58	29	26	27					
	精巣上体炎 (合計)	0	0	1	1					
	-軽微	0	0	1	0					
	-軽度	0	0	0	1					
限局性単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0						
-軽微	1	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)

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	眼	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		片側性白内障 (合計)	0	0	0	3*	0	0	1	1
		- 軽微	0	0	0	2	0	0	0	0
		- 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		- 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		片側性角膜炎 (合計)	0	0	0	1	2	0	5*	2
		- 軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
		- 軽度	0	0	0	1	1	0	2	1
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	1	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	0	1
		眼瞼炎 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0
		- 軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	片側性前房蓄膿 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	- 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	
	胆嚢	所見\検査動物数	53	29	26	26	57	18	25	28
		上皮-好酸性変化 (合計)	6	6	6	7	8	6	2	7
		- 軽微	0	0	3	1	1	0	0	1
		- 軽度	5	5	3	3	6	5	1	6
		- 中等度	1	1	0	3	1	1	0	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢胞 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆嚢炎 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	2
		- 軽微	1	1	0	0	0	0	0	1
	- 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	58	29	26	26	56	19	25	28
壊死 (合計)		0	0	0	0	0	0	0	2	
- 軽微		0	0	0	0	0	0	0	1	
- 重度		0	0	0	0	0	0	0	1	
萎縮 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
- 重度		0	0	0	0	1	0	0	0	
腺房拡張 (合計)		0	1	2	0	1	0	0	0	
- 軽微		0	0	1	0	0	0	0	0	
- 軽度		0	1	1	0	0	0	0	0	
- 中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)		7	3	2	2	6	1	4	7	
- 軽微		7	0	0	0	0	0	2	4	
- 軽度		0	3	2	2	6	1	2	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	心臓	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		心筋壊死 (合計)	1	0	0	1	0	0	0	1
		- 軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈症 (合計) (arteriopathy)	1	1	0	0	1	0	1	0
		- 軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
		- 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	1	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
		心房血栓 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見\検査動物数	57	29	26	27	57	19	26	28
		限局性単核細胞浸潤 (合計)	5	0	1	2	0	0	0	1
		- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	- 軽度	4	0	1	2	0	0	0	1	
	空腸	所見\検査動物数	57	29	26	27	57	19	26	27
		単核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		- 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		尿細管腎症 (合計)	47	15**	16	22	14	6	6	4
		- 軽微	44	15	15	22	13	3	6	4
		- 軽度	3	0	1	0	0	2	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
		皮質尿細管空胞化 (合計)	28	13	20*	23**	0	0	0	0
		- 軽微	26	13	15	20	0	0	0	0
		- 軽度	1	0	5	3	0	0	0	0
		- 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎症 (合計)	0	0	0	0	1	1	2	0
		- 軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
		水腎症 (合計)	0	0	1	0	1	0	1	0
- 軽度		0	0	1	0	0	0	1	0	
- 重度		0	0	0	0	1	0	0	0	
微小結石 (合計)		55	22*	20*	26	0	1	1	0	
- 軽微	55	22	20	26	0	1	1	0		
腎盂腎炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
- 中等度	0	0	0	0	0	0	0	1		
限局性単核細胞浸潤 (合計)	2	0	0	0	2	0	0	2		
- 軽微	1	0	0	0	1	0	0	0		
- 軽度	1	0	0	0	1	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)

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	所見\検査動物数		58	29	26	27	57	19	26	28
	肝臓	壊死 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪化 (合計)	1	0	1	24**	0	0	0	23**
		-軽微	1	0	1	3	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	17	0	0	0	22
		-中等度	0	0	0	4	0	0	0	0
		過形成性結節 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 (合計)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	マクロファージ過剰 -軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核/多形核細胞浸潤 (合計)	17	4	4	6	20	2*	7	6	
	-軽微	13	3	2	2	8	0	2	0	
	-軽度	4	1	2	4	12	2	5	6	
	所見\検査動物数		58	29	26	27	57	19	26	28
	肺	肺炎 (合計)	4	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	3	0	0	2	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		血栓 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	20	9	6	8	22	7	10	14
		-軽微	2	0	1	0	1	0	0	1
		-軽度	18	9	5	8	21	7	10	13
		肺胞細胞肥大/過形成 (合計)	1	1	0	0	4	0	0	0
		-軽微	1	1	0	0	0	0	0	0
-軽度		0	0	0	0	2	0	0	0	
-中等度		0	0	0	0	2	0	0	0	
肺胞内蛋白質含有 (合計)		0	0	1	2	4	0	1	2	
マクロファージ -軽微		0	0	0	0	0	0	0	1	
-軽度		0	0	1	1	2	0	0	1	
-中等度		0	0	0	1	2	0	1	0	
肺胞マクロファージ (合計)		0	3*	3*	1	1	0	0	1	
過剰 -軽微		0	1	2	1	1	0	0	0	
-軽度	0	2	0	0	0	0	0	1		
-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。

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

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終屠殺	頸部 リンパ節	所見\検査動物数	2	0	2	1	6	3	3	3
		反応性 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質/傍皮質細網 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	細胞/芽細胞増殖 - 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肝リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	5	1	1
		洞内血液 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		- 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	57	29	26	27	55	19	25	28
		動脈症 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		(arteriopathy) - 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		洞内血液 (合計)	34	24	17	19	47	14	22	22
		- 軽微	5	1	1	0	3	0	1	1
		- 軽度	25	22	15	19	44	12	18	20
		- 中等度	4	1	1	0	0	2	3	1
		反応性 (合計)	0	0	0	2	1	0	0	0
		- 軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞 (合計)	0	0	0	0	1	0	1	0
		- 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	皮質/傍皮質 芽細胞/細網細胞 限局性増殖	(合計)	20	15	7	11	22	5	10	15
		- 軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
		- 軽度	18	12	6	9	17	5	9	13
		- 中等度	1	3	1	2	4	0	1	2
	腎リンパ節	所見\検査動物数	3	3	1	1	3	3	5	0
		反応性 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	1	0	0	0
洞内血液 (合計)		0	0	0	0	0	0	1	0	
- 軽度	0	0	0	0	0	0	1	0		
胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	7	2	1	5	0	0	0	0	
	細網細胞増殖 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	- 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	56	19	25	28	
	過形成 (合計)	/	/	/	/	0	1	0	0	
	- 軽度	/	/	/	/	0	1	0	0	
	分泌亢進 (合計)	/	/	/	/	4	1	0	0	
	- 中等度	/	/	/	/	4	1	0	0	
限局性単核細胞浸潤 (合計)	/	/	/	/	2	0	0	0		
- 軽微	/	/	/	/	1	0	0	0		
- 軽度	/	/	/	/	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）

（つづく）

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終屠殺	鼻腔	所見\検査動物数	3	0	0	0	0	0	0	0
		炎症 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	55	19	24	28
		嚢胞 (合計)	/	/	/	/	18	3	1**	3*
		-軽微	/	/	/	/	1	0	0	0
		-軽度	/	/	/	/	8	3	1	2
		-中等度	/	/	/	/	8	0	0	1
		-重度	/	/	/	/	1	0	0	0
		出血 (合計)	/	/	/	/	9	4	8	11*
		-軽微	/	/	/	/	1	0	0	0
		-軽度	/	/	/	/	7	2	8	10
		-中等度	/	/	/	/	0	2	0	1
		-重度	/	/	/	/	1	0	0	0
		卵巢嚢腫 (合計)	/	/	/	/	0	0	0	2
		-中等度	/	/	/	/	0	0	0	1
		-重度	/	/	/	/	0	0	0	1
		血栓 (合計)	/	/	/	/	0	0	1	0
	-重度	/	/	/	/	0	0	1	0	
	脾臓	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		萎縮 (合計)	1	0	0	2	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		浮腫 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症 (合計)	0	0	0	1	0	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
造血 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽度		0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)	6	5	2	3	5	3	1	2		
-軽微	5	4	1	0	2	1	0	0		
-軽度	1	1	1	3	3	2	1	2		
下垂体	所見\検査動物数	52	27	25	26	54	19	26	27	
	嚢胞 (合計)	3	1	0	0	1	0	0	0	
	-軽微	3	0	0	0	1	0	0	0	
		-軽度	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)

(つづく)

表5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	包皮腺	所見\検査動物数	55	28	26	24				
		嚢胞 (合計)	53	27	26	24				
		-軽微	1	2	1	0				
		-軽度	43	16	21	23				
		-中等度	8	9	4	1				
		-重度	1	0	0	0				
		炎症 (合計)	38	21	17	16				
		-軽微	14	5	7	6				
		-軽度	5	8	5	8				
		-中等度	14	5	3	2				
	-重度	5	3	2	0					
	前立腺	所見\検査動物数	58	29	25	27				
		前立腺炎 (合計)	0	0	1	0				
		-軽微	0	0	1	0				
		嚢胞 (合計)	0	0	1	0				
		-重度	0	0	1	0				
	唾液腺	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		萎縮 (合計)	2	1	1	1	9	2	4	3
		-軽微	0	0	0	1	2	1	4	0
		-軽度	2	1	1	0	6	1	0	3
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核細胞浸潤 (合計)	27	13	12	10	30	10	10	15
		-軽微	0	0	0	1	2	1	1	1
		-軽度	27	13	12	9	25	9	6	13
	-中等度	0	0	0	0	3	0	3	1	
	坐骨神経	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		ニューロパシー (合計)	56	29	25	25	55	17	26	27
		-軽微	12	2	0	1	3	0	0	0
-軽度		40	27	25	24	51	17	26	27	
-中等度		3	0	0	0	1	0	0	0	
-重度		1	0	0	0	0	0	0	0	
精囊	所見\検査動物数	58	29	26	27					
	精嚢炎 (合計)	0	1	2	1					
	-軽微	0	1	1	0					
	-軽度	0	0	1	1					
	萎縮 (合計)	1	0	1	2					
	-中等度	1	0	0	2					
	-重度	0	0	1	0					
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0					
-軽度	1	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終屠殺	皮膚	所見\検査動物数	58	28	26	27	57	19	26	28
		皮膚炎 (合計)	0	1	0	1	1	1	3	0
		- 軽微	0	1	0	1	1	0	3	0
		- 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
		表皮肥厚 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		脱毛 (合計)	14	4	11	5	22	8	7	11
		- 軽微	4	0	0	0	0	0	0	0
	- 軽度	10	3	11	5	20	8	5	10	
	- 中等度	0	1	0	0	2	0	2	0	
	- 重度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	潰瘍/蜂窩織炎 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	- 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脊髄	所見\検査動物数	58	29	26	27	56	19	26	28
		嚢胞 (合計)	1	0	0	0	1	0	0	1
		- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	- 軽度	0	0	0	0	1	0	0	1	
	脾臓	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		髓外造血 (合計)	0	0	0	0	1	0	2	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 重度	0	0	0	0	0	0	2	0
		梗塞 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈症 (arteriopathy) (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
	- 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	- 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	軽微/軽度白脾髄増殖	7	2	2	3	13	2	6	9	
胃	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28	
	細胞残屑含有腺拡張 (合計)	3	0	0	0	2	1	0	0	
	- 軽微	3	0	0	0	2	1	0	0	
	胃炎 (合計)	0	1	1	1	0	0	1	1	
	- 軽微	0	1	1	0	0	0	0	1	
	- 軽度	0	0	0	1	0	0	1	0	
	潰瘍 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	- 軽微	1	0	1	0	0	0	0	0	
	角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	- 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	
限局性上皮異形成 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
- 重度	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が有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)
(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終屠殺	皮下組織	所見\検査動物数	5	5	3	2	4	1	2	0
		浮腫 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		蜂窩織炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	2	0
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	1	0
		膿瘍 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		反応性リンパ節	0	0	1	0	0	0	0	0
		過形成性粘液腺 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	筋膜炎 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	尾	所見\検査動物数	17	7	7	7	13	7	9	9
		潰瘍/蜂窩織炎 (合計)	7	4	3	6	1	3	6**	6**
		-軽微	4	0	0	1	1	0	2	3
		-軽度	3	4	3	4	0	3	4	3
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		石灰化 (合計)	7	2	2	0	3	0	1	0
		-軽微	3	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	4	2	1	0	2	0	1	0
		痲痺 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	類表皮嚢胞 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査動物数	57	29	26	26				
		萎縮 (合計)	57	29	26	26				
		-軽度	1	0	0	0				
-重度		56	29	26	26					
うっ血嚢胞 (合計)		0	0	1	0					
-軽度		0	0	1	0					
脂肪中石灰化領域	(合計)	2	0	0	0					
	-軽度	1	0	0	0					
	-中等度	1	0	0	0					
胸腺	所見\検査動物数	46	21	23	16	56	16	23	23	
	嚢胞 (合計)	9	2	5	3	2	1	0	1	
	-軽微	4	1	2	2	1	0	0	1	
	-軽度	5	1	3	1	1	1	0	0	
	萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-重度	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。

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

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	甲状腺	所見\検査動物数	58	28	26	25	55	19	25	27
		嚢胞 (合計)	0	0	1	0	1	0	0	1
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	1
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	1
		気管	所見\検査動物数	57	28	26	26	56	19	26
	気管炎 (合計)		0	0	1	0	0	0	0	0
	-軽微		0	0	1	0	0	0	0	0
	気管腺 壊死細胞残屑 (合計)		0	0	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	57	19	25	28
		嚢胞状腺 (合計)	/	/	/	/	54	16	22	15**
		-軽微	/	/	/	/	0	0	2	1
		-軽度	/	/	/	/	48	12	18	14
		-中等度	/	/	/	/	6	4	2	0
		限局性腺上皮増殖 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0
		-軽度	/	/	/	/	1	0	0	0
		子宮炎 (合計)	/	/	/	/	0	0	1	0
-軽度	/	/	/	/	0	0	1	0		
限局性単核細胞浸潤 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	1		
	-軽度	/	/	/	1	0	0	1		
	随意筋	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		ミオパシー (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
(myopathy) -軽度		0	0	0	0	0	0	1	0	
単核細胞浸潤 (合計)		0	1	0	0	0	0	0	0	
-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0		
全動物	腹腔	所見\検査動物数	2	1	2	3	1	0	1	1
		腹膜炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	1	0
		-重度	0	0	1	0	0	0	1	0
		石灰化脂肪結節 (合計)	0	1	1	2	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	1	1	1	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	97	50	44	47	98	50	49	50
		皮質紡錘形細胞増殖 (合計)	57	30	31	26	91	48	47	47
		-軽微	14	8	7	7	1	1	0	1
		-軽度	43	22	24	19	86	41	41	46
-中等度		0	0	0	0	4	6	6	0	
血管拡張 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0	
皮質小結節 (合計)		4	1	0	2	0	0	0	0	
-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0		
-軽度	3	1	0	2	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)

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	副腎	所見\検査動物数	97	50	44	47	98	50	49	50
		異所性骨 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質萎縮 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	- 中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	大動脈	所見\検査動物数	89	42	47	44	100	50	50	50
		血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	99	49	48	47	97	48	50	50
		膀胱炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		- 重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		腔内凝固物 (合計)	3	2	1	0	0	0	0	0
		- 軽度	1	1	1	0	0	0	0	0
		- 中等度	2	1	0	0	0	0	0	0
		動脈症 (合計)	0	0	0	0	1	0	1	0
		(arteriopathy) - 中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	7	0	1	2	19	4	7	13	
		- 軽微	3	0	0	0	2	0	0	
		- 軽度	4	0	1	2	17	4	6	
		- 中等度	0	0	0	0	0	0	1	
	骨髓	所見\検査動物数	100	50	48	48	97	50	48	50
		ヘモジデリン過剰 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		- 中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		- 重度	0	0	0	0	0	1	0	0
		萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0
	- 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	- 重度	0	0	0	0	0	1	0	0	
脳	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50	
	脳室拡張 (合計)	2	0	1	0	0	0	0	0	
	- 軽度	2	0	1	0	0	0	0	0	
	石灰化 (合計)	8	5	2	1	11	5	5	0*	
- 軽微	8	5	2	1	11	5	5	0		
結腸	所見\検査動物数	99	50	48	48	97	50	50	50	
	浮腫 (合計)	0	0	0	1	0	2	1	0	
	- 中等度	0	0	0	1	0	0	1	0	
	- 重度	0	0	0	0	0	2	0	0	
	梗塞 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	- 重度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	2	0	0	1	0	0	0	0	
	- 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
- 軽度	1	0	0	1	0	0	0	0		
血栓 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
- 中等度	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。

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

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	精巢上体	所見\検査動物数	100	49	48	47				
		脂肪-炎症細胞浸潤 (合計)	0	1	0	1				
		(inflammatory cell -中等度 infiltrate of fat)	0	0	0	1				
		-重度	0	1	0	0				
		精巢上体炎 (合計)	1	0	1	1				
		-軽微	0	0	1	0				
		-軽度	1	0	0	1				
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0					
	-軽微	1	0	0	0					
	眼	所見\検査動物数	99	50	48	48	98	50	50	50
		片側性白内障 (合計)	1	1	0	4*	2	2	1	3
		-軽微	1	1	0	3	1	0	0	2
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	1
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	1	1	0
		角膜上皮空胞化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		片側性網膜萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		片側性角膜炎 (合計)	1	2	1	1	3	2	5	2
-軽微		0	0	0	0	0	0	2	0	
-軽度		0	1	0	1	1	0	2	1	
-中等度	0	1	0	0	1	0	1	0		
-重度	1	0	1	0	1	2	0	1		
眼瞼毛包炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1		
眼瞼炎 (合計)	0	1	0	1	1	1	0	0		
-軽微	0	1	0	1	1	0	0	0		
-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0		
両側性白内障 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1		
片側性萎縮 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0		
-重度	1	0	0	0	0	0	0	0		
片側性前房蓄膿 (合計)	0	0	1	0	0	0	1	0		
-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
-重度	0	0	1	0	0	0	0	0		
四肢	所見\検査動物数	2	1	0	0	3	2	1	1	
	骨折	0	1	0	0	0	0	1	0	
	動脈症 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	(arteriopathy) -重度	0	0	0	0	0	1	0	0	
	蜂窩織炎 (合計)	0	0	0	0	2	1	0	0	
-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0		
-重度	0	0	0	0	1	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)

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動物	胆嚢	所見\検査動物数	93	49	46	47	98	46	48	44
		上皮-好酸性変化 (合計)	9	6	8	9	14	9	6	10
		-軽微	0	0	3	1	1	0	0	1
		-軽度	5	5	4	4	10	6	2	7
		-中等度	4	1	1	4	3	3	3	2
		-重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		浮腫 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		腔内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞 (合計)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	-軽微	1	0	0	0	1	0	0	0	
	胆嚢炎 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	2	
	-軽微	1	1	0	0	0	0	0	1	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	限局性単核細胞浸潤 (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	99	49	48	46	96	50	49	49
		炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	1	1	0	0
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
-軽度		0	0	0	0	1	0	0	0	
-重度		0	0	1	0	0	0	0	0	
上皮異形成 (合計)		0	0	0	0	0	1	0	0	
-中等度		0	0	0	0	0	1	0	0	
壊死 (合計)		0	1	0	0	1	0	0	2	
-軽微		0	0	0	0	0	0	0	1	
-軽度		0	1	0	0	1	0	0	0	
-重度	0	0	0	0	0	0	0	1		
萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-重度	0	0	0	0	1	0	0	0		
腺房拡張 (合計)	0	1	2	0	1	0	0	0		
-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0		
-軽度	0	1	1	0	0	0	0	0		
-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0		
単核細胞浸潤 (合計)	10	6	3	2	7	2	5	7		
-軽微	8	3	0	0	0	0	2	4		
-軽度	2	3	3	2	7	2	3	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)
(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	心臓	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50
		心筋壊死 (合計)	2	0	1	2	1	0	0	1
		-軽微	2	0	0	2	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	1	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈症 (arteriopathy) (合計)	1	1	1	1	1	1	2	2
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
		-軽度	1	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	1	1	1	1	0	1
		-重度	0	1	0	0	0	0	0	0
		心筋炎 (合計)	1	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	1	1	0	0	0	0	0	0
		心房血栓 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	回腸	所見\検査動物数	98	50	48	47	98	50	50	50
		腔内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	1	0
		浮腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
		限局性単核細胞浸潤 (合計)	5	0	1	2	0	1	0	1
	-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	
	-軽度	4	0	1	2	0	1	0	1	
	空腸	所見\検査動物数	97	49	48	47	98	50	50	48
		浮腫 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
単核細胞浸潤 (合計)		0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0		
腎臓	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50	
	尿細管腎症 (合計)	56	21	25	28	18	7	9	5	
	-軽微	50	20	21	27	16	4	8	4	
	-軽度	6	1	4	1	1	2	1	1	
	-中等度	0	0	0	0	1	1	0	0	
	皮質尿細管空胞化 (合計)	35	18	27*	31**	0	0	0	0	
	-軽微	30	17	18	27	0	0	0	0	
-軽度	4	1	9	3	0	0	0	0		
-中等度	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	所見\検査動物数		100	50	48	48	100	50	50	50
	腎臓	皮質尿細管内 (合計)	10	2	4	2	13	9	5	6
		硝子滴過剰								
		-軽微	2	0	2	0	0	0	1	0
		-軽度	2	0	2	0	5	4	2	3
		-中等度	6	2	0	0	8	4	1	2
		-重度	0	0	0	2	0	1	1	1
		動脈周囲炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		糸球体腎症 (合計)	1	0	0	0	4	2	2	0
		-軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度	1	0	0	0	1	2	0	0	
	-重度	0	0	0	0	2	0	0	0	
	水腎症 (合計)	0	1	1	1	1	0	2	0	
	-軽度	0	1	1	1	0	0	2	0	
	-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	微小結石 (合計)	56	25	23	28	0	1	1	0	
	-軽微	56	25	22	28	0	1	1	0	
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎盂腎炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1		
-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1		
限局性単核細胞浸潤 (合計)	3	0	0	0	2	0	0	2		
-軽微	1	0	0	0	1	0	0	0		
-軽度	2	0	0	0	1	0	0	2		
所見\検査動物数		100	50	48	48	100	50	50	50	
肝臓	壊死 (合計)	7	4	1	3	6	3	2	3	
	-軽微	1	1	0	1	2	1	0	1	
	-軽度	2	1	0	1	3	1	0	2	
	-中等度	4	1	1	1	1	0	1	0	
	-重度	0	1	0	0	0	1	1	0	
	脂肪化 (合計)	3	0	3	28**	0	0	0	26**	
	-軽微	2	0	1	3	0	0	0	1	
	-軽度	0	0	2	20	0	0	0	24	
	-中等度	1	0	0	5	0	0	0	1	
	胆管上皮好酸性変化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	髓外造血 (合計)	1	0	1	0	0	0	0	0	
	-軽度	1	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性石灰化 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0		
膿瘍 (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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	所見\検査動物数		100	50	48	48	100	50	50	50
	肝臓	過形成性結節 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
		-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管拡張 (合計)	0	0	0	0	1	2	0	1
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	2	0	1
		血栓 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		色素沈着 (合計)	0	0	0	0	2	0	0	0
	マクロファージ過剰 -軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核/多形核細胞浸潤 (合計)	20	6	6	6	21	5	11	8	
	-軽微	13	3	4	2	8	1	3	2	
	-軽度	7	3	2	4	13	4	8	6	
	所見\検査動物数		100	50	48	48	100	50	50	50
	肺	肺炎 (合計)	6	0	0	2	2	0	1	0
		-軽微	4	0	0	2	2	0	1	0
		-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		出血 (合計)	1	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	1	0	1	0	1	0	0	0
		肺泡/細気管支細胞過形成 (合計)	2	0	0	0	0	0	0	0
		-軽微	2	0	0	0	0	0	0	0
		塞栓 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸膜炎 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0
-中等度		0	1	0	0	0	0	0	0	
血栓 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度		1	0	0	0	0	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)		25	16	7	8	24	15	14	19	
-軽微		3	2	1	0	2	0	0	1	
-軽度		22	14	6	8	22	15	14	18	
肺泡細胞肥大/過形成 (合計)		3	1	0	0	4	1	0	0	
-軽微	3	1	0	0	0	0	0	0		
-軽度	0	0	0	0	2	0	0	0		
-中等度	0	0	0	0	2	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)
(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	肺	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50
		肺胞内蛋白質 (合計)	0	0	2	2	4	2	3	2
		含有マクロファージ -軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	1	1	2	0	1	1
		-中等度	0	0	1	1	2	2	2	0
		肺胞マクロファージ (合計)	1	4*	4*	2	2	0	0	1
		過剰 -軽微	0	2	3	2	1	0	0	0
		-軽度	1	2	0	0	1	0	0	1
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
		頸部 リンパ節	所見\検査動物数	16	5	9	11	26	12	13
	洞内血液 (合計)		0	0	0	0	2	0	0	0
	-中等度		0	0	0	0	1	0	0	0
	-重度		0	0	0	0	1	0	0	0
	反応性 (合計)		0	0	0	0	1	0	1	0
	-中等度		0	0	0	0	0	0	1	0
	-重度		0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質/傍皮質 (合計)		0	1	0	0	1	0	0	0
	細網細胞/芽細胞 -軽度		0	1	0	0	0	0	0	0
	増殖 -中等度		0	0	0	0	1	0	0	0
	肝リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	0	7	11	5	4
		洞内血液 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼠径部 リンパ節	所見\検査動物数	5	1	3	3	6	1	2
	反応性 (合計)		0	1	0	0	0	1	0	1
	-軽微		0	1	0	0	0	0	0	1
	-軽度		0	0	0	0	0	1	0	0
	細網細胞増殖 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0
	-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	98	49	48	46	93	49	48	50	
	動脈症 (合計)	1	0	1	0	0	1	0	0	
	(arteriopathy) -中等度	1	0	0	0	0	1	0	0	
	-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	洞内血液 (合計)	49	34*	22	24	60	29	31	29	
	-軽微	6	1	1	0	4	0	1	1	
	-軽度	29	26	16	23	49	20	21	25	
	-中等度	12	7	5	1	7	8	9	2	
	-重度	2	0	0	0	0	1	0	1	
	反応性 (合計)	0	0	0	2	1	0	1	0	
-軽度	0	0	0	2	0	0	1	0		
-中等度	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。

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

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	98	49	48	46	93	49	48	50
		嚢胞 (合計)	1	0	0	1	2	0	1	0
		-軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
		-軽度	1	0	0	1	0	0	1	0
		-中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
		硬化症 (合計)	0	1	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質/傍皮質 (合計)	25	17	7	11	25	10	11	20
		芽細胞/細網細胞 -軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
	限局性増殖 -軽度	23	14	6	9	20	9	10	18	
	-中等度	1	3	1	2	4	1	1	2	
	傍大動脈 リンパ節	所見\検査動物数	11	6	6	9	13	11	6	4
		洞内血液 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		反応性 (合計)	1	0	0	0	0	1	0	0
		-軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腎リンパ節	所見\検査動物数	17	8	10	9	18	9	9	6
		反応性 (合計)	0	1	0	0	1	0	0	0
		-重度	0	1	0	0	1	0	0	0
		洞内血液 (合計)	1	0	0	0	0	0	1	0
		-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	-重度	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	20	9	9	14	0	0	0	0
		反応性 (合計)	0	1	0	1	0	0	0	0
-軽度		0	1	0	1	0	0	0	0	
細網細胞増殖 (合計)		1	0	0	0	0	0	0	0	
-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0		
乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	97	49	49	50	
	過形成 (合計)	/	/	/	/	1	1	0	1	
	-軽度	/	/	/	/	1	1	0	1	
	分泌亢進 (合計)	/	/	/	/	5	2	0	0	
	-中等度	/	/	/	/	5	2	0	0	
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	/	/	/	/	2	0	0	0	
-軽微	/	/	/	/	1	0	0	0		
-軽度	/	/	/	/	1	0	0	0		
縦隔	所見\検査動物数	2	1	0	0	0	0	0	0	
	嚢胞 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	
鼻腔	所見\検査動物数	3	0	1	0	0	0	0	0	
	炎症 (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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全動物	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	2	1	0	0
		口唇潰瘍 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
		下顎骨骨髓炎 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		-重度	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	96	49	48	50
		嚢胞 (合計)	/	/	/	/	20	5	3*	7
		-軽微	/	/	/	/	1	0	0	0
		-軽度	/	/	/	/	9	4	1	4
		-中等度	/	/	/	/	9	1	2	3
		-重度	/	/	/	/	1	0	0	0
		出血 (合計)	/	/	/	/	11	8	12	15*
		-軽微	/	/	/	/	1	0	0	1
		-軽度	/	/	/	/	8	2	10	10
		-中等度	/	/	/	/	1	6	2	3
		-重度	/	/	/	/	1	0	0	1
		卵巢嚢腫 (合計)	/	/	/	/	3	0	2	3
		-軽度	/	/	/	/	0	0	1	0
		-中等度	/	/	/	/	2	0	1	2
		-重度	/	/	/	/	1	0	0	1
	血栓 (合計)	/	/	/	/	0	0	1	0	
	-重度	/	/	/	/	0	0	1	0	
	脾臓	所見\検査動物数	99	50	47	48	98	50	50	49
		萎縮 (合計)	1	0	0	2	1	0	0	0
		-軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-重度	0	0	0	1	1	0	0	0
浮腫 (合計)		0	0	0	0	4	3	1	1	
-軽度		0	0	0	0	1	3	0	1	
-中等度		0	0	0	0	3	0	1	0	
炎症 (合計)		0	0	1	1	0	1	0	0	
-軽微		0	0	0	0	0	1	0	0	
-軽度		0	0	1	0	0	0	0	0	
-中等度		0	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪結節付着		0	0	0	1	0	0	0	0	
造血 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-軽度		0	0	0	0	1	0	0	0	
嚢胞 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
-中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)	6	6	3	3	5	4	1	2		
-軽微	5	4	2	0	2	1	0	0		
-軽度	1	2	1	3	3	3	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	陰茎	所見\検査動物数	2	1	0	0	/	/	/	/
		炎症 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
		—軽微	1	0	0	0	/	/	/	/
		内反性	1	1	0	0	/	/	/	/
	上皮小体	所見\検査動物数	100	50	48	48	31	20	22	18
		嚢胞 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
		—軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	91	45	43	43	93	43	49	44
		嚢胞 (合計)	5	4	3	0	2	1	1	0
		—軽微	5	1	2	0	1	1	1	0
		—軽度	0	3	1	0	1	0	0	0
	包皮腺	所見\検査動物数	95	47	42	42	/	/	/	/
		嚢胞 (合計)	87	44	41	38	/	/	/	/
		—軽微	7	2	1	2	/	/	/	/
		—軽度	59	29	28	33	/	/	/	/
		—中等度	20	12	12	3	/	/	/	/
		—重度	1	1	0	0	/	/	/	/
		炎症 (合計)	50	29	22	21	/	/	/	/
		—軽微	21	8	9	9	/	/	/	/
	前立腺	所見\検査動物数	99	48	47	48	/	/	/	/
		前立腺炎 (合計)	0	1	2	1	/	/	/	/
		—軽微	0	0	1	0	/	/	/	/
		—軽度	0	1	1	0	/	/	/	/
		—重度	0	0	0	1	/	/	/	/
		動脈症 (合計)	0	0	1	0	/	/	/	/
		(arteriopathy) —中等度	0	0	1	0	/	/	/	/
		嚢胞 (合計)	0	0	1	0	/	/	/	/
	唾液腺	所見\検査動物数	100	50	48	47	100	50	50	50
萎縮 (合計)		5	4	3	1	13	7	11	7	
—軽微		2	1	0	1	4	2	7	2	
—軽度		3	3	3	0	8	4	4	5	
—中等度		0	0	0	0	1	1	0	0	
出血 (合計)		0	0	0	0	1	0	0	0	
—中等度		0	0	0	0	1	0	0	0	
単核細胞浸潤 (合計)		37	21	16	11	34	19	15	23	
—軽微		2	1	1	1	3	1	2	2	
—軽度		35	20	15	10	28	18	10	20	
—中等度	0	0	0	0	3	0	3	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全動物	坐骨神経	所見\検査動物数	100	50	48	48	97	48	50	50
		ニューロパシー (合計)	86	44	41	39	85	41	43	48
		-軽微	21	7	8	5	12	2	4	10
		-軽度	59	36	33	33	66	39	39	37
		-中等度	4	1	0	1	7	0	0	1
		-重度	2	0	0	0	0	0	0	0
	精囊	所見\検査動物数	99	50	48	48				
		精囊炎 (合計)	0	1	3*	2				
		-軽微	0	1	1	0				
		-軽度	0	0	2	1				
		-重度	0	0	0	1				
		石灰化塊付着	0	1	0	0				
		萎縮 (合計)	1	0	1	2				
		-中等度	1	0	0	2				
	-重度	0	0	1	0					
	限局性単核細胞浸潤 (合計)	1	0	0	0					
	-軽度	1	0	0	0					
	皮膚	所見\検査動物数	100	49	48	48	100	50	50	50
		皮膚炎 (合計)	4	3	0	1	5	2	4	0
		-軽微	2	2	0	1	5	1	4	0
		-軽度	1	1	0	0	0	1	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		表皮肥厚 (合計)	0	0	0	0	0	0	2	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	2	0
		角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	2	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
		-重度	0	0	0	0	0	0	1	0
脱毛 (合計)		30	8	23	11	48	29	20	23	
-軽微		5	0	3	2	1	3	1	1	
-軽度		22	7	20	9	37	20	15	17	
-中等度	3	1	0	0	10	6	3	3		
-重度	0	0	0	0	0	0	1	2		
潰瘍/蜂窩織炎 (合計)	1	1	0	1	1	0	0	1		
-中等度	1	0	0	0	1	0	0	0		
-重度	0	1	0	1	0	0	0	1		
限局性石灰化 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0		
-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0		
痂皮 (合計)	0	1	0	0	0	0	1	0		
-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0		
-中等度	0	0	0	0	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)

(つづく)

表 5 [非腫瘍性病変] (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	脊 髄	所見\検査動物数	100	50	48	48	99	50	50	50
		神経膠症 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞 (合計)	1	0	0	1	1	0	0	1
		-軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	1
	脾 臓	所見\検査動物数	100	50	48	48	99	50	50	50
		反応性 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	1
		-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓外造血 (合計)	5	1	4	1	6	3	8	2
		-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	5	1	3	0	5	2	4	2
		-重度	0	0	1	0	1	1	4	0
		肉芽腫 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		梗塞 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
		-中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈症 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
		(arteriopathy) -中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	血栓 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-重度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	萎縮 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	軽微/軽度白脾髄増殖	7	3	2	3	13	2	6	9	
	胃	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50
		細胞残屑含有腺拡張 (合計)	4	0	0	0	4	2	0	0
		-軽微	4	0	0	0	4	2	0	0
		動脈症 (合計)	2	0	1	0	0	0	1	0
		(arteriopathy) -軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
-軽度		0	0	0	0	0	0	1	0	
-重度		1	0	1	0	0	0	0	0	
胃炎 (合計)		0	1	1	1	1	0	1	1	
-軽微		0	1	1	0	0	0	0	1	
-軽度		0	0	0	1	1	0	1	0	
潰瘍 (合計)	1	0	1	0	0	1	0	0		
-軽微	1	0	1	0	0	1	0	0		
角化亢進 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0		
-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0		
限局性上皮異形成 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0		
-重度	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)

(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200	
皮下組織	所見\検査動物数		11	6	5	5	6	5	3	1	
	浮腫	(合計)	0	0	1	2	1	3	0	0	
		-軽度	0	0	1	0	1	1	0	0	
		-中等度	0	0	0	1	0	2	0	0	
		-重度	0	0	0	1	0	0	0	0	
	蜂窩織炎	(合計)	2	0	0	1	0	0	2	1	
		-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	
		-中等度	0	0	0	1	0	0	1	1	
		-重度	2	0	0	0	0	0	0	0	
	膿瘍	(合計)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		-軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	
	反応性リンパ節	(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	過形成性粘液腺	(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		-重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
	筋膜炎	(合計)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	全動物 尾	所見\検査動物数		24	10	11	11	25	11	16	13
		潰瘍/蜂窩織炎	(合計)	11	6	3	8	5	5	8	9**
-軽微			4	0	0	1	1	1	2	3	
-軽度			7	4	3	6	2	4	5	5	
-中等度			0	2	0	1	2	0	1	1	
石灰化		(合計)	8	3	2	0*	6	1	1	1	
		-軽微	3	0	1	0	1	0	0	0	
		-軽度	5	3	1	0	4	0	1	1	
		-中等度	0	0	0	0	1	1	0	0	
痲痲		(合計)	2	0	1	0	1	2	3	0	
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
		-軽度	2	0	0	0	1	1	3	0	
		-中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
類表皮嚢胞		(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巢		所見\検査動物数		99	49	48	46				
		萎縮	(合計)	97	49	46	46				
			-軽度	2	1	1	0				
	-中等度		5	4	4	1					
	-重度		90	44	41	45					
	嚢胞性変化	(合計)	0	1	0	0					
		-軽度	0	1	0	0					
	うっ血嚢胞	(合計)	1	0	1	0					
		-軽微	1	0	0	0					
		-軽度	0	0	1	0					
	脂肪中石灰化領域	(合計)	2	0	0	0					
		-軽度	1	0	0	0					
		-中等度	1	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)
(つづく)

表5〔非腫瘍性病変〕（つづき）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全動物	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
		血胸	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	所見\検査動物数	81	40	42	34	93	43	43	44
		嚢胞 (合計)	12	5	8	5	2	1	2	2
		-軽微	5	1	3	3	1	0	1	2
		-軽度	7	4	5	2	1	1	1	0
		線維化 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
	萎縮 (合計)	0	0	0	1	1	0	0	0	
		-重度	0	0	0	1	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	100	47	48	46	97	49	49	48
		嚢胞 (合計)	0	0	2	0	1	0	0	1
		-軽微	0	0	1	0	1	0	0	0
		-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
		-中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	1	
		-軽微	0	0	0	0	0	1	0	1
	気管	所見\検査動物数	98	49	47	47	98	50	50	48
		気管炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
		-軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
		気管腺 壊死細胞残屑 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	99	50	49	50
		嚢胞状腺 (合計)	/	/	/	/	82	34	35	23**
		-軽微	/	/	/	/	4	1	2	1
		-軽度	/	/	/	/	71	26	30	22
		-中等度	/	/	/	/	6	7	3	0
		色素沈着マクロファージ (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0
		-中等度	/	/	/	/	1	0	0	0
		限局性腺上皮増殖 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	0
-軽度		/	/	/	/	1	0	0	0	
子宮炎 (合計)		/	/	/	/	0	0	1	0	
-軽度	/	/	/	/	0	0	1	0		
限局性単核細胞浸潤 (合計)	/	/	/	/	1	0	0	1		
	-軽度	/	/	/	1	0	0	1		
随意筋	所見\検査動物数	100	50	48	47	99	48	50	50	
	ミオパシー (合計)	1	0	0	1	1	0	1	0	
	(myopathy) -軽微	1	0	0	1	1	0	0	0	
	-軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	
	動脈症 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	(arteriopathy) -軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	
単核細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	-軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	
ジンバル腺/耳	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	
	類表皮嚢胞	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)

表6 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・切迫殺	腹腔	所見\検査動物数	2	0	1	1	1	0	1	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		髄膜腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	42	31	24	22
		組織球性肉腫 (M)	/	/	/	/	3	4	1	1
		線維腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	41	21	22	21	43	31	24	22
		リンパ腫 (M) ^{a)}	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	42	20	22	20	/	/	/	/
		組織球性肉腫 (M)	1	0	1	0	/	/	/	/
	四肢	所見\検査動物数	1	1	0	0	3	2	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	多臓器	所見\検査動物数	25	9	14	15	29	17	13	12
		リンパ腫 (M) ^{a)}	21	7	12	14	27	15	12	11
		組織球性肉腫 (M)	3	2	2	1	4	2	1	1
		単核球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーター腺	所見\検査動物数	41	20	22	20	40	31	24	21
		腺腫 (B)	5	1	0	0	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸	所見\検査動物数	40	20	22	20	41	31	24	21
		リンパ腫 (M) ^{a)}	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	4	1	1	3	4	1	4	1
		血管肉腫 (M)	3	0	1	0	1	0	0	1
	肺	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22
		肺胞/細気管支腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
肺胞/細気管支癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	41	30	24	22	
	血管腫 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	39	18	18	17	39	24	23	17	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	5	4	3	1	
前立腺	所見\検査動物数	41	19	22	21	/	/	/	/	
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	/	/	/	/	
皮膚	所見\検査動物数	42	21	22	21	43	31	24	22	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
脾臓	所見\検査動物数	42	21	22	21	42	31	24	22	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	1	2	0	

統計解析法: Fisherの直接確率検定 (申請者が実施、有意差なし)

Petoの傾向検定 (オリジナル報告書、有意差なし)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

a): 全身性の腫瘍は「多臓器」の欄に分類されているが、リンパ腫は、十二指腸および空腸の欄にも記載されていた。

(つづく)

表6〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
死亡・切迫殺	皮下組織	所見\検査動物数	6	1	2	3	2	4	1	1
		血管肉腫 (M)	2	0	1	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	42	20	22	20	/	/	/	/
		間細胞腫 (総計)	0	0	1	0	/	/	/	/
		良性間細胞腫 (B)	0	0	1	0	/	/	/	/
	甲状腺	所見\検査動物数	42	19	22	21	42	30	24	21
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	42	31	24	22
		組織球性肉腫 (M)	/	/	/	/	1	3	1	1
		血管腫 (B)	/	/	/	/	0	1	1	0
	最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	58	29	24	27	57	19	26
褐色細胞腫 (B)			1	0	0	0	0	0	0	0
腺癌 (M)			0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱		所見\検査動物数	58	29	26	27	56	19	26	28
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
骨髄		所見\検査動物数	58	29	26	27	55	19	25	28
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
骨		所見\検査動物数	58	29	26	27	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
脳		所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸部		所見\検査動物数	/	/	/	/	56	18	25	28
		組織球性肉腫 (M)	/	/	/	/	2	1	1	2
精巣上部		所見\検査動物数	58	29	26	27	/	/	/	/
		組織球性肉腫 (M)	0	0	2	0	/	/	/	/
胆嚢		所見\検査動物数	53	29	26	26	57	18	25	28
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
多臓器		所見\検査動物数	27	14	14	10	24	11	16	12
		リンパ腫 (M)	26	14	14	10	23	9	16	12
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	1	2	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
ハーダー腺		所見\検査動物数	58	29	26	26	56	19	25	28
		腺腫 (B)	4	0	2	1	0	0	0	0
空腸		所見\検査動物数	57	29	26	27	57	19	26	27
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓		所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	2	1	0	3	0	0	0	

統計解析法：Fisherの直接確率検定（申請者が実施、有意差なし）

Petoの傾向検定（オリジナル報告書、有意差なし）

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

(つづく)

表6〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
最終 屠殺	肺	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		肺胞/細気管支腺腫 (B)	5	1	2	3	2	0	0	0
		肺胞/細気管支癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	57	29	26	27	55	19	25	28
		組織球性肉腫 (M)	2	0	0	2	0	2	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	56	19	25	28
		血管腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0
	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	55	19	24	28
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
		管状腺腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	52	27	25	26	54	19	26	27
		腺腫 (B)	1	1	2	3	24	8	11	10
	唾液腺	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	58	28	26	27	57	19	26	28
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		血管肉腫 (M)	1	0	2	1	1	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	58	29	26	27	57	19	26	28
		腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	所見\検査動物数	5	5	3	2	4	1	2	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	57	29	26	26	/	/	/	/
		間細胞腫 (総計)	1	0	1	0	/	/	/	/
		悪性間細胞腫 (M)	1	0	1	0	/	/	/	/
尾	所見\検査動物数	17	7	7	7	13	7	9	9	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数	58	28	26	25	55	19	25	27	
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	57	19	25	28	
	組織球性肉腫 (M)	/	/	/	/	0	0	0	1	
	平滑筋腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	腺腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0	
	血管腫 (B)	/	/	/	/	0	0	0	1	
全 動物	腹腔	所見\検査動物数	2	1	2	3	1	0	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	97	50	44	47	98	50	49	50
		褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	99	49	48	47	97	48	50	50	
	組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析法：Fisherの直接確率検定 (申請者が実施、有意差なし)

Petoの傾向検定 (オリジナル報告書、有意差なし)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

(つづく)

表6〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	骨髄	所見\検査動物数	100	50	48	48	97	50	48	50
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	所見\検査動物数	100	50	48	48	1	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50
		髄膜腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数	/	/	/	/	98	49	49	50
		組織球性肉腫 (M)	/	/	/	/	5	5	2	3
		線維腫 (B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	十二指腸	所見\検査動物数	99	50	48	48	100	50	50	50
		リンパ腫 (M) ^{a)}	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見\検査動物数	100	49	48	47	/	/	/	/
		組織球性肉腫 (M)	1	0	3	0	/	/	/	/
	四肢	所見\検査動物数	2	1	0	0	3	2	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆嚢	所見\検査動物数	93	49	46	47	98	46	48	44
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	多臓器	所見\検査動物数	52	23	28	25	53	28	29	24
		リンパ腫 (M) ^{a)}	47	21	26	24	50	24	28	23
		組織球性肉腫 (M)	4	2	2	1	5	4	1	1
		単核球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー 腺	所見\検査動物数	99	49	48	46	96	50	49	49
		腺腫 (B)	9	1	2	1	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
空腸	所見\検査動物数	97	49	48	47	98	50	50	48	
	リンパ腫 (M) ^{a)}	0	1	0	0	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50	
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	2+	1	0	0	0	
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	2+	0	0	0	1	
	組織球性肉腫 (M)	4	1	1	3	6	1	4	1	
	血管肉腫 (M)	5	1	1	3	1	0	0	1	
肺	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50	
	肺胞/細気管支腺腫 (B)	5	1	3	3	2	0	0	0	
	肺胞/細気管支癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	98	49	48	46	93	49	48	50	
	組織球性肉腫 (M)	2	0	0	2	0	2	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	/	/	/	/	97	49	49	50	
	血管腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0	

統計解析法：Fisherの直接確率検定 (申請者が実施、有意差なし)

Petoの傾向検定 (オリジナル報告書、+p<0.05)

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

a)：全身性の腫瘍は「多臓器」の欄に分類されているが、リンパ腫は、十二指腸および空腸の欄にも記載されていた。

(つづく)

表6〔腫瘍性病変〕 (つづき)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	5	40	200	0	5	40	200
全 動 物	卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	96	49	48	50
		血管腫 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	/	/	/	/	0	1	0	0
		管状腺腫 (B)	/	/	/	/	1	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	91	45	43	43	93	43	49	44
		腺腫 (B)	1	1	2	3+	29	12	14	11
	前立腺	所見\検査動物数	99	48	47	48	/	/	/	/
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	/	/	/	/
	唾液腺	所見\検査動物数	100	50	48	47	100	50	50	50
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	100	49	48	48	100	50	50	50
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	100	50	48	48	99	50	50	50
		血管肉腫 (M)	2	0	2	1	2	2	2	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	所見\検査動物数	100	50	48	48	100	50	50	50
		腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	所見\検査動物数	11	6	5	5	6	5	3	1
		血管肉腫 (M)	2	0	1	1	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	99	49	48	46	/	/	/	/
		間細胞腫 (総計)	1	0	2	0	/	/	/	/
		良性間細胞腫 (B)	0	0	1	0	/	/	/	/
		悪性間細胞腫 (M)	1	0	1	0	/	/	/	/
	尾	所見\検査動物数	24	10	11	11	25	11	16	13
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	100	47	48	46	97	49	49	48
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	99	50	49	50
組織球性肉腫 (M)		/	/	/	/	1	3	1	2	
平滑筋腫 (B)		/	/	/	/	1	0	0	0	
腺腫 (B)		/	/	/	/	0	0	1	0	
血管腫 (B)		/	/	/	/	0	1	1	1	
合 計	検査動物数		100	50	48	48	100	50	50	50
	腫瘍数	良性	20	3	8	9	37	17	18	13
		悪性	73	31	40	39	74	44	39	34
	腫瘍総数		93	34	48	48	111	61	57	47
	担腫瘍動物数	良性	17	3	8	7	36	16	16	11
		悪性	65	30	33	35	65	40	36	33
担腫瘍動物数		74	31	36	37	80	46	41	38	

統計解析法：Fisherの直接確率検定 (申請者が実施、有意差なし)

Petoの傾向検定 (オリジナル報告書、+p<0.05)

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

(12) 繁殖毒性および催奇形性

①ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. T-20)

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)、1 群雄 15 匹雌 30 匹、投与開始時約 4 週齢

投与期間：1985 年 8 月 26 日投与開始～1986 年 10 月最終屠殺

P 世代；交配の 12 週間前から F_{1a} 児離乳時までの約 21～22 週間

F₁ 世代；離乳時から F_{2b} 児離乳時までの約 31～33 週間

投与方法：検体を 0、20、100 および 1000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

用量設定根拠；

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

一般状態および死亡；全親動物について、一般状態および行動の異常を毎日観察し、体重測定時には詳細な検査を行った。

児動物については、死亡および一般状態の異常を毎日観察し、生後 1、5、11、22、および 29 日には生存児数および死亡児数を算定し、性別を記録した。

体重および摂餌量；交配前期間中は、すべての親動物の体重を週 1 回の頻度で測定した。その後、雄については約 1 ヶ月間隔で屠殺時まで測定し、雌については妊娠 1、8、15 および 22 日に体重を測定した。親動物の摂餌量は、交配前期間中、ケージ毎に週 1 回の頻度で測定した。

児動物の体重は生後 1、5、11、22、29 および 36 日に個別別に測定した。

交配および妊娠の確認；雌を同群の雄と2対1で同居させて交配を行い、膣垢中に精子が確認された場合に交尾成立と判断し、妊娠1日とした。10日間同居させても交尾が確認できなかった場合は同じ群の別の雄と同居させた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育の各期間の観察に基づき次の指標を算出した。

交尾成立までの日数；同居開始から交尾成立日（妊娠1日）までの期間

妊娠期間；妊娠1日から出産日までの日数

雄の授胎率（%）：（妊娠させた雄動物数／交尾成立雄動物数）×100

雌の受胎率（%）：（妊娠雌動物数／交尾成立雌動物数）×100

出生児率（%）：（生産児数／（生産児数＋死産児数））×100

離乳率（%）：（生後22日の生存児数／生後1日の生存児数）×100

性比（%）：（各腹の生存雄児動物数／各腹の全生存児動物数）×100

病理学的検査；P世代の雄親動物は1回目交配終了後、雌親動物はF_{1a}児動物の離乳後に、F₁世代の雄親動物は2回目交配終了後、雌親動物はF_{2b}児動物の離乳後に屠殺して、詳細な肉眼的病理検査を行い、全動物の肝臓重量を測定した。また、以下の組織については病理標本作製し、対照群と1000 ppm群の全ての組織、20および100 ppm群の肝臓、副腎および肉眼的異常組織を鏡検した。

肝臓、副腎、精巣、精巣上部、前立腺、精囊、子宮、子宮頸部、卵巣

途中死亡または切迫屠殺した児動物は肉眼的病理検査に供した。生存児動物は生後約36日に屠殺し、F_{1a}児動物の各群雌雄各5匹ならびにF_{2a}およびF_{2b}児動物の各群雌雄各10匹については詳細な肉眼的病理検査に供し、肝臓重量を測定した。また、これ以外の児動物のうち、一般状態に何らかの変化がみられた児動物および各腹雌雄各2匹については簡略な肉眼的病理検査に供した。詳細な肉眼的病理検査に供した対照群と1000 ppm群ならびに18日齢以降に死亡または切迫屠殺した児動物の以下の組織について病理組織学的検査を行った。

肝臓、副腎、精巣、精巣上部、前立腺、精囊、子宮、子宮頸部、卵巣

表 1. 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間 (12 週)		生死および一般状態の観察 (毎日) 体重、摂餌量測定を週 1 回 膣垢検査
	1 回目交配 (10 日間)	雌 2 対雄 1 で同居。交尾は膣垢中の精子で確認 (妊娠 1 日) 雄親動物の屠殺	雄親動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査
	妊娠 (22 日)		妊娠 1、8、15、22 日に体重測定
	出産 (F _{1a})		産児数 (生存および死亡) を記録 生後 24 時間以内に児動物の体重測定
F ₁	哺乳 (29 日)		生後 5、11、22、29、36 日の児動物体重測定
	離乳	生後 36 日に F _{1a} 離乳児から継代用の各群雄 15 匹雌 30 匹を選抜、その他は屠殺 雌親動物の屠殺	選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査 雌親動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査
	育成期間 (12~14 週)		(P 世代に準ずる)
	1 回目交配 (10 日間)	雌 2 対雄 1 で同居。交尾は膣垢中の精子で確認 (妊娠 1 日)	膣垢検査
	妊娠 (22 日)		(P 世代に準ずる)
	出産 (F _{2a})		(P 世代に準ずる)
	哺乳 (29 日)		(P 世代に準ずる)
	離乳	F _{2a} 離乳児の屠殺・廃棄	
	2 回目交配 (10 日間)	(1 回目交配に準ずる) 雄親動物の屠殺	膣垢検査 雄親動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査
	妊娠 (22 日)		(1 回目交配に準ずる)
出産 (F _{2b})		(1 回目交配に準ずる)	
哺乳 (29 日)		(1 回目交配に準ずる)	
F ₂	離乳	F _{2b} 離乳児の屠殺 雌親動物の屠殺	児動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査 雌親動物の肉眼的病理検査、肝臓重量測定、病理組織学的検査

結果：概要を表 2～9 に示した。
 検体摂取量を下表に示す。

検体摂取量

世 代		親：P、児：F _{1a}			親：F ₁ 、児：F _{2a} 、F _{2b}		
投与量 (ppm)		20	100	1000	20	100	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.21	11.17	111.04	2.03	10.22	105.0
	雌	2.36	11.76	115.86	3.72	10.51	107.84

親動物；検体投与に関連する一般状態の変化および死亡は、いずれの世代でもみられなかった。なお、F₁ 世代の対照群の雄 1 例および 100ppm 投与群の雌 1 例は一般状態の悪化により切迫屠殺し、P 世代の対照群の雌 1 例および F₁ 世代の 20ppm 投与群の雌 1 例は難産のため死亡したが、いずれも用量に関係がなく、検体投与とは無関係な変化と判断した。体重に対する影響として、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代の雌雄で、育成期間中に体重増加量のわずかだが統計学的に有意な低値が認められ、100 ppm 投与群の P 世代の雄でも有意差はないものの、低下傾向が認められた。妊娠中の体重および体重増加量は、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代で、一貫して低値がみられた。摂餌量に対する影響として、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代の雌雄で、育成期間中に摂餌量の有意な低値が認められた。全投与群の P 世代の雄で、育成期間の初期に食餌効率（体重増加量(g)/飼料 100(g)）がわずかに低下し、1000 および 100 ppm 投与群で有意差がみられた。雌では、P 世代の 1000 ppm 投与群で投与 5～8 週目の食餌効率（体重増加量(g)/飼料 100(g)）がわずかであるが統計学的に有意に低下し、検体投与に関連したものと考えられた。

臓器重量に対する影響として、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代の雌雄で、肝臓の絶対重量および/または補正重量に有意な高値がみられた。

肉眼的病理検査では、1000 ppm 投与群の P 世代雄に肝臓の小葉構造明瞭化を伴う腫大および退色、F₁ 世代雌雄に肝臓の小葉構造明瞭化、表面粗造化および退色が認められた。

病理組織学的検査では、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代雄に肝細胞空胞化（オイルレッド O 染色で肝細胞内脂肪増加が確認された）の発現頻度および程度の増加がみられた。雌での肝臓における影響は雄に比べて軽度であったが、1000ppm 投与群の F₁ 世

代で肝細胞空胞化（オイルレッドO染色で肝細胞内脂肪増加が確認された）の発現頻度および程度の増加がみられた。100 ppm 投与群でも P および F₁ 世代雄および P 世代雌で肝細胞内脂肪増加（オイルレッドO染色で確認）の発現頻度および程度のわずかな増加がみられた。副腎では、1000 ppm 投与群の P および F₁ 世代雌雄、並びに 100 ppm 投与群の P 世代雄および F₁ 世代雌で皮質細胞空胞化がみられた。

繁殖性；いずれの世代においても雌雄の生殖能力に対する影響は認められなかった。交尾成立までの日数および妊娠期間に検体投与に関連した影響はみられなかった。

児動物；いずれの世代においても児動物の生存率および生存児数に検体投与の影響はみられなかった。なお、全検体投与群の F_{2a} 児動物で、対照群と比較した場合に平均生存児数の減少がみられ、用量段階に伴う変化ではないものの、1000 ppm 投与群で有意差がみられた。検体投与の影響について確認するために第 2 産児（F_{2b} 児動物）を得た結果、F_{2b} 児動物の平均生存児数は対照群とほぼ同等であったことから、F_{2a} 児動物にみられた変化は投与とは無関係と考えられた。

F_{1a}、F_{2a} および F_{2b} 児動物ともに、検体投与の影響と考えられるような一般状態の変化はみられなかった。

1000 ppm 投与群の F_{2a} および F_{2b} 児動物で同腹児重量に低値がみられ、F_{2b} 児動物では平均体重にも低値がみられた。なお、1000 ppm 投与群の F_{1a} 児動物で生後 1 日の体重（出生後 24 時間以内の測定値）および生後 36 日までの体重増加量が対照群より低い値を示したが、同腹児重量に影響がみられなかったことから、平均生存児数が多かったことを反映したものと考えられた。

1000 ppm 投与群の F_{1a}、F_{2a} および F_{2b} 児動物で、肝臓の絶対重量および/または補正重量の高値がみられた。なお、20 および 100 ppm 投与群の F_{2a} 児動物でも肝臓の絶対重量が対照群よりも高い値を示し、20ppm 投与群の雄および 100ppm 投与群の雌雄で有意差がみられたが、変化の程度は用量段階に伴うものでなく、補正重量には高値がみられず、さらに F_{2b} 児動物では同様の変化がないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査では、1000 ppm 投与群の F_{1a}、F_{2a} および F_{2b} 児動物で、肝臓の退色あるいは小葉構造明瞭化の発現頻度が増加した。

病理組織学的検査では、1000 ppm 投与群の F_{1a}、F_{2a} および F_{2b} 児動物雌雄に肝細胞空胞化（オイルレッドO染色で肝細胞内脂肪増加が確認された）の発生頻度および程度の増加が認められ、1000 ppm 投与群の F_{2a} および F_{2b} 児動物雄に肝細胞肥大が認められた。100 ppm 投与群の F_{1a} 児動物雌雄および F_{2a} 児動物雌でも軽微な肝細胞内脂肪増加がみられた。1000 ppm 投与群の F_{1a}、F_{2a} および F_{2b} 児動物雌で、副腎の皮質

細胞空胞化が散見された。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物では、1000 ppm 群の雌雄で体重増加量および摂餌量/食餌効率の低下、肝臓の重量増加および肉眼的腫大/小葉構造明瞭化、肝細胞空胞化（肝細胞内脂肪増加）、並びに副腎皮質細胞空胞化がみられ、雌では小葉中心性肝細胞肥大も認められた。100ppm 群の雄親動物で食餌効率の低下がみられ、雌雄で肝細胞空胞化（肝細胞内脂肪増加）および副腎皮質細胞空胞化が認められた。児動物では、1000ppm 群で同腹児重量および平均体重の低下、並びに肝臓の重量増加および小葉構造明瞭化/退色がみられ、雌雄で肝細胞空胞化（肝細胞内脂肪増加）、雄で肝細胞肥大、雌で副腎皮質細胞空胞化が認められた。100ppm 群の雌雄児動物でも、軽微な肝細胞内脂肪増加がみられた。

したがって、無毒性量は親動物および児動物ともに 20 ppm（P：雄 2.21mg/kg/日、雌 2.36mg/kg/日、F₁：雄 2.03mg/kg/日、雌 3.72mg/kg/日）と判断される。

繁殖性については最高用量の 1000 ppm でも影響がなかった。

表 2. 結果概要

世代		親 : P				親 : F ₁					
投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000		
動物数	雄	15	15	15	15	15	15	15	15		
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30		
一般状態		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし					
死亡数	雄	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0	0		
	雌	1 ^{a)}	0	0	0	0	1 ^{a)}	1 ^{b)}	0		
親動物	育成期 体重 (g)	雄	投与 1 週	76.3	75.8	74.7	77.5	125.8	125.5	126.0	↓111.9
		投与 2 週	125.9	124.9	122.5	122.5	184.3	184.4	184.3	↓165.3	
		投与 3 週	181.3	180.2	177.2	↓171.1	241.2	238.7	240.2	↓216.7	
		投与 4 週	233.3	230.3	227.7	↓217.5	293.7	292.2	297.0	272.7	
		投与 5 週	289.9	286.0	281.3	↓269.7	336.2	334.0	339.5	314.3	
		投与 6 週	335.2	328.3	324.3	↓313.6	365.5	364.9	371.0	344.5	
		投与 7 週	367.8	363.5	355.1	↓348.1	395.9	394.8	396.3	372.9	
		投与 8 週	392.1	388.2	378.0	↓370.9	421.7	420.4	422.4	394.6	
		投与 9 週	417.4	414.5	401.7	↓395.3	440.4	442.0	442.7	412.9	
		投与 10 週	437.1	433.7	417.9	↓415.3	457.1	458.1	457.1	429.8	
		投与 11 週	453.3	454.1	436.8	432.7	472.1	470.8	470.4	442.5	
		投与 12 週	467.6	467.3	447.8	445.9	487.1	485.9	481.5	456.3	
		投与 13 週	477.3	476.5	459.8	455.0					
	雌	投与 1 週	66.6	66.9	67.0	66.7	111.0	107.3	112.1	↓102.4	
	投与 2 週	106.8	106.9	107.0	105.5	149.3	147.3	149.7	↓140.2		
	投与 3 週	142.5	141.3	142.6	140.5	176.3	172.9	175.6	↓165.2		
	投与 4 週	165.3	164.0	165.6	163.0	198.0	196.6	197.9	↓185.8		
	投与 5 週	185.4	183.7	184.3	180.7	212.8	212.3	212.9	↓199.6		
	投与 6 週	203.8	201.6	201.2	198.0	225.8	228.0	226.9	↓214.6		
	投与 7 週	216.3	212.9	213.4	210.4	236.2	237.7	236.6	↓223.0		
	投与 8 週	230.3	225.8	225.7	↓221.0	243.2	246.7	246.0	↓231.4		
	投与 9 週	240.1	235.5	234.9	↓228.7	248.5	253.1	252.0	↓238.7		
	投与 10 週	245.9	241.4	239.6	↓235.5	255.7	260.7	258.0	246.6		
	投与 11 週	251.8	247.7	246.5	↓242.4	262.0	266.0	264.0	252.7		
	投与 12 週	256.7	253.1	250.8	↓245.8	266.6	269.1	265.4	↓253.4		
	投与 13 週	264.0	259.2	257.7	↓252.1						
	育成期 体重 増加量 (g)	雄	投与 1 週	49.7	49.1	47.8	↓44.9	58.5	58.9	58.3	53.5
	投与 2 週	105.1	104.4	102.5	↓93.6	115.4	113.3	114.2	↓104.8		
	投与 3 週	157.0	154.5	153.0	↓139.9	167.9	166.7	171.0	160.9		
	投与 4 週	213.7	210.2	206.7	↓192.1	210.2	208.5	213.5	202.4		
	投与 5 週	258.9	252.5	249.7	↓236.1	239.5	239.4	245.0	232.6		
	投与 6 週	291.5	287.7	280.4	↓270.6	270.3	269.3	270.3	261.0		
	投与 7 週	315.9	312.4	303.3	↓293.3	296.1	294.9	296.4	282.7		
	投与 8 週	341.1	338.7	327.1	↓317.8	315.1	316.5	316.7	301.0		
	投与 9 週	360.9	357.9	343.3	↓337.8	331.8	332.7	331.1	317.9		
	投与 10 週	377.0	378.3	362.1	↓355.1	346.8	345.3	344.4	330.6		
	投与 11 週	391.3	391.5	373.1	↓368.3	361.8	360.5	355.5	344.4		
	投与 12 週	401.0	400.7	385.1	↓377.5						

a) 難産のため死亡した。

b) 一般状態が悪かったため、屠殺した。

対照群との有意差の検定 (↑↓: P<0.01、↑↓: P<0.05)

Student の t 検定: 体重 (申請者が実施した)、体重増加量

表 3. 結果概要

		世代		親 : P 児 : F _{1a}				親 : F ₁ 児 : F _{2a} , F _{2b}			
		投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000
親動物	育成期 体重 増加量 (g)	雌	投与 5 週	137.3	134.7	134.2	↓131.3	114.8	120.6	114.7	112.3
			投与 7 週	163.7	158.8	158.7	↓154.3	132.1	139.4	133.8	129.1
			投与 8 週	173.5	168.5	167.8	↓162.0	137.5	145.8	139.8	136.3
			投与 9 週	179.3	174.5	172.6	↓168.8	144.7	153.4	145.8	144.2
			投与 10 週	185.3	180.8	179.5	↓175.7	151.0	158.6	151.9	150.3
			投与 11 週	190.1	186.1	183.8	↓179.1	155.6	161.8	153.3	151.0
			投与 12 週	197.4	192.3	190.6	↓185.4				
	育成期 摂餌量 (g)	雄	投与 1 週	19.7	19.7	19.7	19.3	24.8	24.6	24.6	↓22.5
			投与 2 週	25.6	26.0	25.7	↓24.4	30.7	30.3	30.5	28.7
			投与 3 週	29.6	30.0	29.9	↓28.0	33.9	33.6	33.9	32.5
			投与 4 週	32.3	32.7	32.2	↓30.7	35.0	34.6	35.4	33.9
			投与 5 週	34.1	33.6	33.8	↓32.5	34.3	34.4	35.3	33.8
		雌	投与 1 週	17.1	17.5	17.5	16.9	20.1	20.0	20.1	↓19.1
			投与 2 週	20.4	20.9	↑21.3	20.6	22.0	21.9	22.1	21.7
			投与 4 週	21.7	21.8	21.5	↓20.8	22.3	23.2	22.5	21.6
			投与 5 週	22.0	21.9	21.8	↓20.9	22.2	↑23.2	22.4	21.7
			投与 6 週	22.3	22.1	22.0	↓21.5	22.4	23.2	22.7	22.1
			投与 7 週	22.9	22.6	22.4	↓21.5	21.9	23.1	22.6	21.6
			投与 8 週	22.9	22.5	22.4	↓21.6	22.1	↑23.2	22.6	21.8
			投与 10 週	22.4	22.4	22.0	↓21.4	22.2	23.1	22.1	21.7
			投与 11 週	22.1	22.0	21.7	↓21.2	21.7	22.0	21.7	21.0
	投与 12 週	22.4	21.8	21.8	↓21.1						
	1~12 週	1815.9	1817.3	1806.8	↓1756.2	1685.0	1738.5	1702.4	1646.9		
	育成期 食餌 効率	雄	1~4 週	28.46	27.68	↓27.49	↓26.75	24.38	24.17	24.53	24.59
			9~12 週	6.26	6.46	6.27	6.37	6.43	6.03	↓5.30	6.15
		雌	5~8 週	8.67	8.28	8.17	↓7.95	5.78	↑6.28	6.17	↑6.42
			9~12 週	3.84	3.84	3.74	3.94	3.92	3.37	↓2.93	3.27
	妊娠中 ^{d)} 体重 (g)	a	妊娠 1 日	277.9 (273.6)	270.2 (266.7)	263.5 (267.8)	↓261.2 (263.2)	286.4 (289.3)	289.3 (288.7)	287.2 (284.9)	↓272.3 (271.8)
			妊娠 8 日	302.3	294.0	285.9	↓278.7	306.6	308.0	305.3	↓288.0
			妊娠 15 日	332.4	325.0	315.0	↓306.1	332.7	334.7	330.8	↓313.0
			妊娠 22 日	411.0 (405.1)	394.8 (390.1)	385.3 (389.6)	↓377.0 (381.1)	397.7 (399.8)	397.4 (399.5)	395.3 (394.3)	↓378.9 (378.8)
		b	妊娠 1 日					313.7 (310.8)	320.6 (320.0)	313.9 (313.9)	300.0 (302.3)
			妊娠 8 日					332.9	339.9	334.8	316.2
			妊娠 15 日					361.9	368.0	361.5	340.8
			妊娠 22 日					421.7 (419.7)	437.8 (439.9)	426.8 (426.1)	407.8 (410.5)
	妊娠中 体重 増加量 (g)	a	1~8 日	25.0	23.7	21.8	↓17.4	19.9	18.8	19.0	↓15.9
			1~15 日	56.1	55.2	52.1	↓45.1	46.0	45.8	44.5	↓40.9
			1~22 日	131.5	123.4	121.8	↓117.9	110.5	110.8	109.4	107.0
		b	1~8 日					20.0	19.4	20.5	↓15.8
			1~15 日					47.7	49.2	47.0	↓40.5
1~22 日							108.9	↑119.8	112.2	108.1	

d) : 申請者が統計実施のために個体別表をもとに算出した平均値を示す (妊娠 1 および 22 日の平均体重は、もともと報告書に記載されていたが、新たに算出した値と食い違いがみられたため、下段の括弧内に報告書の平均値を示す)。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.05)

Student の t 検定 : 妊娠中体重 (申請者が実施した)、妊娠中体重増加量、摂餌量、食餌効率

表 4. 結果概要

世代		親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000	
親動物	最終体重	雄	551.4	551.8	533.2	528.1	623.7	598.1	609.9	↓ 580.9
		雌	310.4	307.6	303.6	↓ 296.5	344.5	350.7	345.5	334.0
	肝臓絶対重量 (g)	雄	20.8	21.0	20.2	↑ 25.2	23.2	22.1	23.1	24.7
		雌	12.6	12.6	12.2	↑ 13.6	15.3	16.2	15.6	↑ 17.3
	肝臓補正重量 ^{f)}	雄	20.3	20.5	20.6	↑ 25.8	22.1	22.3	22.7	↑ 25.8
		雌	11.9	12.4	12.3	↑ 14.2	15.2	15.6	15.5	↑ 18.1
	肉眼的病理検査 ^{e)}									
	肝臓 : 小葉構造明瞭化		0/4	1/5	2/5	3/5	0/3	0/3	0/3	1/6
	腫大		0/1	0/2	0/0	4/2	0/0	0/0	0/0	0/0
	退色		0/1	0/0	0/1	3/1	0/0	0/0	0/0	1/0
	表面粗造		0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	2/0
	病理組織学的検査									
雄	肝臓 : 検査例数		15	15	15	15	14	15	15	15
	肝細胞空胞化		0	0	1	↑**15	1	0	4	↑**15
	軽微		0	0	1	0	1	0	4	0
	軽度		0	0	0	7	0	0	0	11
	中等度		0	0	0	8	0	0	0	4
	肝細胞内脂肪増加 ^{g)}		4	5	8	↑**15	12	11	*13	↑**15
	軽微		4	5	5	0	11	11	6	0
	軽度		0	0	3	4	1	0	7	1
	中等度		0	0	0	11	0	0	0	14
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	↑**15	0	0	0	↑**15
	軽微		0	0	0	6	0	0	0	3
	軽度		0	0	0	9	0	0	0	12
副腎 : 検査例数		15	15	15	15	14	15	15	15	
皮質細胞空胞化		0	0	1	↑**9	2	0	2	6	
軽微		0	0	1	7	2	0	2	5	
軽度		0	0	0	2	0	0	0	1	

e) 表中の数値は所見が認められた雄/雌の例数を示す。

f) 最終体重で補正した重量。

g) オイルレッドO染色による。

対照群との有意差の検定 (↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.05)

Student の t 検定 : 体重、体重増加量、臓器重量

Fisher の直接確率検定 : 病理組織学的検査 (申請者が実施した)

病理組織学的検査の程度については Mann-Whitney の U 検定 (申請者が実施した) (** : P < 0.01, * : P < 0.05)

表 5. 結果概要

世代		親 : P		児 : F _{1a}		親 : F ₁		児 : F _{2a} , F _{2b}			
投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000		
親動物	病理組織学的検査										
	雌	肝臓 : 検査例数	29	30	30	30	30	29	29	30	
		肝細胞空胞化	0	0	0	1	2	2	0	↑**22	
		軽微	0	0	0	1	2	2	0	10	
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	7	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	5	
		肝細胞内脂肪増加 ^{a)}	4	8	↑*12	7	16	22	13	↑**27	
		軽微	4	8	11	5	15	21	13	9	
		軽度	0	0	1	2	1	1	0	13	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	5	
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	4	
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	4	
		副腎 : 検査例数	29	30	30	30	30	29	29	30	
	皮質細胞空胞化	0	0	0	5	0	0	1	4		
	軽微	0	0	0	5	0	0	1	4		
	腎臓 : 検査例数	2	0	3	6	4	3	4	4		
	腎盂微小結石	0	0	0	0	2	*3	3	*4		
	軽微	0	0	0	0	2	0	1	0		
	軽度	0	0	0	0	0	3	2	3		
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1		
受胎率 (%)	a	雄	92	92	100	93	100	93	93	93	
		雌	81	85	87	79	93	90	93	93	
b	雄	/	/	/	/	92	100	100	93		
	雌	/	/	/	/	89	83	90	86		
交尾成立までの日数 (日)	a	3.70	2.78	2.88	3.14	2.35	2.77	2.54	2.31		
	b	/	/	/	/	2.61	2.52	2.21	2.46		
妊娠期間 (日)	a	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	22.1	22.0	22.0		
	b	/	/	/	/	22.1	22.2	22.1	22.1		
出産腹数	a	22	22	26	23	28	27	27	28		
	b	/	/	/	/	25	24	26	25		
全児が死亡した腹数	a	0	1	0	1	3	1	1	0		
	b	/	/	/	/	0	2	1	2		
児動物	平均生存児数	生後 1 日	a	10.5	10.3	10.1	11.3	11.3	9.7	11.2	9.5
			b	/	/	/	/	8.6	↑10.6	9.8	8.9
		生後 5 日	a	9.9	9.9	9.4	10.6	10.7	8.9	9.8	↓8.8
			b	/	/	/	/	8.5	10.1	9.3	8.2
		生後 11 日	a	9.9	9.9	9.4	10.6	10.7	8.9	9.7	↓8.8
			b	/	/	/	/	8.5	10.1	9.3	8.2
		生後 22 日	a	9.8	9.9	9.4	10.6	10.6	8.9	9.7	↓8.5
			b	/	/	/	/	8.5	10.0	9.3	8.2
		生後 29 日	a	9.8	9.9	9.4	10.6	10.6	8.9	9.6	↓8.5
			b	/	/	/	/	8.5	10.0	9.3	8.2
		生後 36 日	a	9.8	9.9	9.4	10.6	10.6	8.9	9.6	↓8.5
			b	/	/	/	/	8.5	10.0	9.3	8.1

a) オイルレッドO染色による。

対照群との有意差の検定 (↑↓: P<0.01, ↑↓: P<0.05)

Student の t 検定 : 平均生存児数

Fisher の直接確率検定 : 全同腹児死亡率、受胎率、病理組織学的検査 (申請者が実施した)

病理組織学的検査の程度については Mann-Whitney の U 検定 (申請者が実施した) (**: P<0.01, *: P<0.05)

表 6. 結果概要

世代			親 : P				親 : F ₁			
投与量 (ppm)			0	20	100	1000	0	20	100	1000
性比	生後 1 日	a	52.7	48.4	50.2	54.5	52.2	53.1	49.7	53.6
		b	/	/	/	/	49.3	55.5	54.8	49.3
	生後 22 日	a	54.9	48.8	51.0	55.1	52.9	54.5	53.0	55.0
		b	/	/	/	/	52.3	57.4	56.0	50.5
一般状態			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
出生生児率 (%)	a		98.2	100.0	100.0	98.1	99.3	97.9	96.0	98.3
	b		/	/	/	/	97.1	95.8	99.0	95.9
離乳率 (%)	a		94.6	96.0	92.6	93.3	94.8	91.6	88.3	88.4
	b		/	/	/	/	98.6	95.2	95.1	92.6
生後 1 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	6.3	6.3	6.1	6.0 (5.9)	6.2	6.3	6.0 (6.1)	6.2
		雌	5.8	6.0	5.8	5.6 (5.5)	5.9 (5.8)	6.0	5.6	5.9
	b	雄	/	/	/	/	6.4 (6.5)	6.5	6.4	6.6 (6.7)
		雌	/	/	/	/	6.1 (6.2)	6.1	6.0	6.3
生後 5 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	9.8	9.9	10.0	9.2	9.1	9.6	9.2	9.2
		雌	9.3	9.4	9.5	↓8.6	8.8	9.1	8.6	8.9
	b	雄	/	/	/	/	10.8	10.3	10.0	10.2
		雌	/	/	/	/	10.2	9.8	9.5	9.8
生後 11 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	20.4	20.4	20.5	↓18.4	18.7	20.0	19.3	19.0
		雌	19.5	19.5	19.2	↓17.6	18.0	19.0	18.2	18.5
	b	雄	/	/	/	/	21.9	20.8	20.2	20.8
		雌	/	/	/	/	20.7	20.0	19.3	20.1
生後 22 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	45.0	43.9	45.0	↓39.0	38.0	↑42.3	40.4	38.8
		雌	43.2	41.5	42.3	↓37.2	36.6	↑40.7	38.5	37.6
	b	雄	/	/	/	/	46.5	44.7	44.1	43.8
		雌	/	/	/	/	44.5	42.8	42.2	41.8
生後 29 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	81.3	82.4	82.0	↓73.3	72.5	↑79.0	74.7	72.1
		雌	76.1	76.3	76.1	↓68.9	68.5	73.9	69.9	68.1
	b	雄	/	/	/	/	85.9	83.2	82.4	81.5
		雌	/	/	/	/	79.6	77.7	76.9	75.6
生後 36 日 ^{d)} 体重 (g)	a	雄	130.2 (131.4)	130.0 (130.4)	130.1 (129.9)	↓116.2 (115.6)	116.0 (115.0)	↑126.4 (127.9)	118.6 (117.8)	112.9 (112.8)
		雌	114.9 (115.8)	114.6 (114.7)	114.5	↓105.1 (105.0)	104.7 (103.7)	↑111.8 (112.5)	106.0 (105.4)	103.1 (102.7)
	b	雄	/	/	/	/	137.8 (137.9)	133.9 (133.1)	131.7 (131.2)	↓127.0 (126.9)
		雌	/	/	/	/	121.6 (122.8)	118.4 (117.8)	115.8 (115.5)	↓113.1 (113.6)
生後 1~5 日 体重増加量 (g)	a	雄	3.6	3.6	3.9	3.3	2.9	3.5	3.1	3.0
		雌	3.5	3.5	3.7	3.0	2.9	3.2	2.9	3.0
	b	雄	/	/	/	/	4.3	3.7	↓3.6	↓3.6
		雌	/	/	/	/	4.2	3.6	↓3.5	3.6
生後 1~11 日 体重増加量 (g)	a	雄	14.3	13.9	14.4	↓12.5	12.3	↑14.0	13.0	12.6
		雌	13.9	13.4	13.5	↓12.1	11.9	13.2	12.4	12.4
	b	雄	/	/	/	/	15.4	14.1	13.8	14.1
		雌	/	/	/	/	14.9	13.7	13.3	14.0

d) : 申請者が統計実施のために個体別表をもとに算出した平均値を示す (生後 1 および 36 日の平均体重は、もともと報告書に記載されていたが、新たに算出した値と食い違いがみられたため、下段の括弧内に報告書の平均値を示す)。

対照群との有意差の検定 (↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.05)

Student の t 検定 : 出生生児率、生後 22 日生存率、児動物体重 (申請者が実施した)、児動物体重増加量

表 7. 結果概要

世代			親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)			0	20	100	1000	0	20	100	1000	
児動物	生後 1~22 日 体重増加量 (g)	a	雄	39.4	37.7	38.7	↓ 33.0	31.4	↑ 36.5	33.9	32.6
		a	雌	38.0	35.8	36.5	↓ 31.6	30.4	↑ 35.2	32.5	31.6
		b	雄	/	/	/	/	40.1	37.6	37.6	37.0
		b	雌	/	/	/	/	39.0	36.1	36.1	35.5
	生後 1~29 日 体重増加量 (g)	a	雄	76.3	76.5	75.7	?? 66.9	65.7	↑ 73.6	68.0	65.8
		a	雌	71.5	70.7	70.4	↓ 63.1	62.1	↑ 68.6	63.7	62.1
		b	雄	/	/	/	/	79.3	75.9	75.7	74.9
		b	雌	/	/	/	/	74.4	70.7	70.7	69.6
	生後 1~36 日 体重増加量 (g)	a	雄	125.2	124.1	123.8	↓ 109.7	108.8	↑ 121.2	111.7	106.5
		a	雌	110.0	108.6	108.7	↓ 99.5	97.9	↑ 106.5	99.8	96.8
		b	雄	/	/	/	/	131.5	126.6	124.8	↓ 120.2
		b	雌	/	/	/	/	116.7	111.6	109.6	↓ 107.3
	生後 1 日 同腹児重量(g)	a		62.7	62.1	58.5	64.5	66.5	58.3	63.4	↓ 55.8
		b		/	/	/	/	52.7	↑ 66.2	59.6	55.8
	生後 5 日 同腹児重量(g)	a		93.0	92.5	90.3	94.2	92.6	82.1	84.8	78.6
		b		/	/	/	/	86.0	99.1	89.1	79.8
	生後 11 日 同腹児重量(g)	a		192.2	187.0	183.0	187.8	187.5	170.1	175.2	158.5
		b		/	/	/	/	172.7	198.0	178.2	161.5
	生後 22 日 同腹児重量(g)	a		423.8	403.2	396.2	394.3	375.0	355.7	364.1	↓ 311.3
		b		/	/	/	/	371.5	417.9	386.3	332.6
生後 29 日 同腹児重量(g)	a		761.9	760.1	729.7	741.8	716.1	662.0	666.4	↓ 575.2	
	b		/	/	/	/	683.0	779.6	720.1	619.0	
生後 36 日 同腹児重量(g)	a		1194.7	1176.0	1134.2	1161.9	1127.9	1033.0	1040.4	↓ 892.8	
	b		/	/	/	/	1084.7	1241.0	1129.0	946.3	
肝臓絶対重量 (g)	a	雄	6.41	5.76	6.41	6.57	5.38	↑ 6.36	5.99	↑ 7.14	
		雌	5.04	4.86	5.17	5.57	4.51	↑ 5.43	↑ 5.30	↑ 6.25	
	b	雄	/	/	/	/	6.72	6.23	6.82	↑ 8.82	
		雌	/	/	/	/	5.76	5.45	5.32	↑ 7.06	
肝臓補正重量 ^{f)}	a	雄	5.65	5.95	5.96	↑ 7.60	5.82	5.89	5.78	↑ 7.19	
		雌	4.73	4.96	4.88	↑ 6.08	4.94	5.24	5.03	↑ 6.27	
	b	雄	/	/	/	/	6.62	6.42	6.85	↑ 8.60	
		雌	/	/	/	/	5.57	5.61	5.57	↑ 6.91	
肉眼的病理検査 ^{e)}											
a	検査動物数		8/7	12/9	9/8	22/10	22/18	18/18	22/19	33/29	
	肝臓 : 小葉明瞭化		0/0	0/0	0/0	13/4	0/0	0/0	0/0	22/13	
	退色		0/0	0/0	0/0	6/2	0/0	0/0	0/0	0/0	
b	検査動物数		/	/	/	/	17/14	15/18	20/15	19/14	
	肝臓 : 小葉明瞭化		/	/	/	/	0/0	0/0	0/0	1/2	
	退色		/	/	/	/	0/0	0/0	0/0	0/0	

e) 表中の数値は所見が認められた雄/雌の例数を示す。

f) 最終体重で補正した重量。

対照群との有意差の検定 (↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.05)

Student の t 検定 : 児動物体重、児動物体重増加量、同腹児重量、臓器重量

表 8. 結果概要

世代		親 : P				親 : F ₁			
投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000
児動物 a	病理組織学的検査 ^{f)}								
	雄 : 検査例数	5	5	5	5	10	10	10	10
	肝臓 ;								
	肝細胞空胞化	0	0	0	↑**5	0	0	0	↑**10
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	3	0	0	0	3
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	5
	肝細胞内脂肪増加 ^{g)}	2	1	4	**5	5	4	3	↑**10
	軽微	2	1	4	0	5	4	2	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
	中等度	0	0	0	5	0	0	0	9
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎 ;								
	皮質細胞空胞化	0	0	0	2	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
	雌 : 検査例数	5	5	5	5	10	10	10	10
	肝臓 ;								
	肝細胞空胞化	0	0	0	↑**5	0	0	0	↑**10
	軽微	0	0	0	1	0	0	0	2
	軽度	0	0	0	2	0	0	0	7
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	1
	肝細胞内脂肪増加	1	1	3	↑**5	3	7	8	↑**10
	軽微	1	1	2	0	2	7	8	0
軽度	0	0	1	0	1	0	0	3	
中等度	0	0	0	5	0	0	0	7	
副腎 ;									
皮質細胞空胞化	0	0	0	2	0	0	0	0	
軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	
軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	

f) 表中の数値は36日齢で屠殺した動物において所見が認められた例数を示す。

g) オイルレッドO染色による。

対照群との有意差の検定 (申請者が実施した)

Fisherの直接確率検定 : 病理組織学的検査 (↑↓ : P < 0.01, ↑↓ : P < 0.05)

病理組織学的検査の程度については Mann-Whitney の U 検定 (** : P < 0.01, * : P < 0.05)

表 9. 結果概要

世代		親 : P		児 : F _{1a}		親 : F ₁		児 : F _{2a} , F _{2b}	
投与量 (ppm)		0	20	100	1000	0	20	100	1000
児動物	病理組織学的検査 ^{f)}								
	雄 : 検査例数					10	10	10	10
	肝臓 ;								
	肝細胞空胞化					0	0	0	↑**10
	軽微					0	0	0	1
	軽度					0	0	0	7
	中等度					0	0	0	2
	肝細胞内脂肪増加 ^{g)}					7	7	6	**10
	軽微					7	6	6	0
	軽度					0	1	0	2
	中等度					0	0	0	7
	重度					0	0	0	1
	肝細胞肥大					0	0	0	2
	軽度					0	0	0	2
	副腎 ;								
	皮質細胞空胞化					0	0	0	2
	軽微					0	0	0	1
	中等度					0	0	0	1
	雌 : 検査例数					10	10	10	10
	肝臓 ;								
	肝細胞空胞化					0	0	0	↑**9
	軽微					0	0	0	2
	軽度					0	0	0	3
	中等度					0	0	0	4
肝細胞内脂肪増加					8	7	6	10	
軽微					8	7	5	0	
軽度					0	0	1	3	
中等度					0	0	0	6	
重度					0	0	0	1	
副腎 ;									
皮質細胞空胞化					0	0	0	1	
軽微					0	0	0	1	

f) 表中の数値は 36 日齢で屠殺した動物において所見が認められた例数を示す。

g) オイルレッド O 染色による。

対照群との有意差の検定 (申請者が実施した)

Fisher の直接確率検定 : 病理組織学的検査 (↑↓ : P < 0.01、↑↓ : P < 0.05)

病理組織学的検査の程度については Mann-Whitney の U 検定 (** : P < 0.01、* : P < 0.05)

②ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. T-21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

報告書番号：

検体の純度：

供試動物：Wistar 系妊娠ラット (Alpk:AP)、1 群 24 匹、交配時約 12 週齢、体重 226～278 g

投与期間：妊娠 7 日から妊娠 16 日までの 10 日間 (1984 年 2 月～3 月)

投与方法：検体をコーン油に懸濁し、0、2.5、25、250 mg/kg の用量を妊娠 7 日目^{*} から妊娠 16 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には、コーン油のみを同様に投与した。

^{*}：膈垢中に精子を認めた日を妊娠 1 日として起算した。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；一般状態および行動を毎日観察し、妊娠 1、4、7～16、19 および 22 日に体重を測定し、妊娠 1～4、4～7、7～10、10～13、13～16、16～19 および 19～22 日間の摂餌量を測定した。妊娠 22 日に安楽死させて肉眼的病理検査を行い、妊娠子宮を摘出して重量を測定後、黄体数、着床位置と着床数、生存胎児数、早期および後期胚死亡数を検査した。

胎児；体重を測定し、性別判定、外表異常および口蓋裂について検査した。約 2/3 の胎児については、内臓異常を肉眼的に検査した後、アリザリンレッド S 染色を施した骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については、ブアン液で固定後、内臓異常の有無を検査した。

結果：結果の概要を表 1～4 に示した。

母動物；250 mg/kg 用量で、体重増加抑制、摂餌量低下および妊娠 8～10 日の間に身づくろいの減少を示す被毛の汚れが認められた。なお、250mg/kg 用量の 1 匹は、妊娠 21 日に異常分娩の徴候を示したため切迫屠殺したが、検体投与の影響とは考えられなかった。

。着床所見では、250 mg/kg 用量で主に後期胚死亡による着床後損失率の増加がみられ、生存胎児数も少なくなった。

2.5 または 25 mg/kg/日投与群には影響はみられなかった。

胎児；250 mg/kg 投与群では、胎児体重の有意な低値がみられた。

外表・内臓検査においては、250 mg/kg 投与群で泌尿器系に軽度異常を有する胎児数がわずかに増加した。

骨格検査では、25 および 250 mg/kg 投与群において、軽度異常を有する胎児数が対照群と比較して統計学的に有意に増加した。250 mg/kg 投与群においては骨化遅延を示す様々な骨格異常の発現頻度増加がみられたが、25 mg/kg 投与群において影響がみられた骨化はわずかであった。

骨格変異としては、全投与群で過剰肋骨（第 14 肋骨、合計）を有する胎児数が有意に増加した。しかし、2.5 mg/kg 投与群については、影響がみられた腹数が対照群よりも少なく、腹数で比較した場合には有意差がなく、さらには骨化遅延を示唆するような他の所見がないことから、毒性学的に有意ではないと考えられた。250mg/kg 投与群では第 14 肋骨の正常長の割合が増加し、検体投与の影響と考えられた。この他には、250 mg/kg 投与群で踵骨未骨化および第 5 胸骨分節部分骨化を有する胎児数が統計学的に

有意に増加した。

前肢および後肢の指骨検査においても、250 mg/kg 投与群で評点が統計学的に有意に増加し、骨化遅延が示された。

以上より、本剤を妊娠ラットに投与した結果、250mg/kg 投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量低下、被毛の汚れ（身づくろいの減少）、着床後損失率の増加および生存胎児数の減少がみられ、胎児で体重の低値、骨化遅延を示す骨格異常の発現頻度増加および過剰肋骨がみられた。25mg/kg 投与群の胎児でも骨化遅延を示す骨格異常の発現頻度増加および過剰肋骨がみられた。

したがって、母動物および胎児ともに何らの影響もみられない用量（無影響量）は2.5mg/kg/日と判断される。

また、最高投与量の 250 mg/kg でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 1. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
1 群当りの動物数		24	24	24	24	
母動物	死亡数	0	0	0	1 ^{a)}	
	一般状態 ^{b)} ;	立毛	1	2	3	5
		被毛の汚れ	1	1	0	6
	平均体重 ^{c)} (g)	妊娠 13 日	309.7	↓ 301.8	314.3	301.9
		妊娠 19 日	366.2	360.7	375.5	↓ 356.0
		妊娠 22 日	393.4	387.4	403.4	↓ 376.0
	体重増加量 (g)	妊娠 7~16 日	48.2	46.6	50.4	↓ 42.6
		妊娠 10~13 日	19.5	17.8	18.3	↓ 16.0
		妊娠 16~22 日	62.8	64.6	67.2	↓ 53.3
		妊娠 1~22 日	143	140	149	↓ 126
	摂餌量 (g/日)	妊娠 7~16 日	22.1	21.9	23.1	↓ 19.6
		妊娠 7~10 日	18.8	18.6	20.2	↓ 16.2
		妊娠 10~13 日	22.6	22.4	23.4	↓ 20.2
		妊娠 13~16 日	24.9	24.8	25.8	↓ 22.4
		妊娠 16~22 日	30.0	29.4	30.5	↓ 27.4
	妊娠 1~22 日総摂餌量 (g)		516	509	536	↓ 478
	肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし			
妊娠子宮重量 (g)		76.0	78.9	82.6	73.6	
着床所見	検査母動物数		23 ^{d)}	23 ^{d)}	24	23 ^{a)}
	平均黄体数		13.4	14.1	14.7	14.7
	平均着床数		12.0	12.3	13.1	12.4
	着床前損失率 (%)		11.8	13.0	10.4	14.4
	着床後損失率 (%)		7.7	3.9	6.7	↑ 14.7
	平均生存胎児数		11.2	11.8	12.2	10.7
	胚死亡 (腹数/検査腹数)	早期	11/23	6/23	14/24	7/23
		後期	2/23	1/23	1/24	↑ 11/23
胎児	性比 (雄%)		48.9	57.7	47.6	44.4
	同腹児重量 (g)		55.3	57.7	60.1	50.9
	生存胎児体重 (g)		5.0	4.9	5.0	↓ 4.8

a) 妊娠 21 日に異常分娩の徴候を示した 1 例を切迫屠殺した。

b) 表中の数値は所見がみられた動物数を示す。

c) 申請者が統計実施のために再計算した結果に基づく。

d) 1 例は非妊娠であった。

外表・内臓検査の各所見の表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

着床前損失率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後損失率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

対照群との有意差の検定 (↑↓: P < 0.01, ↑↓: P < 0.05)

Student の t 検定: 体重、体重増加量、摂餌量、着床数、生存胎児数、着床前損失率、着床後損失率、妊娠子宮重量、性比 (体重のみ申請者が解析を実施した)

Fisher の検定: 胚死亡腹数 / 検査腹数 (早期および後期)

表 2. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
胎児動物	外表・内臓検査	検査胎児 (腹) 数	255 (23)	271 (23)	292 (24)	248 (23)
		重度異常のみられた胎児数	0	3	1	1
		片側小眼球症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		頭部肉眼的奇形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		心臓奇形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		単心室	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		動脈幹遺残	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		軽度異常のみられた胎児数	105	97	122	118
		脾臓退色	0 (0)	↑5 (3)	4 (2)	3 (2)
		両眼水晶体混濁	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
	片眼水晶体混濁	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
	両側腎盂軽度拡張	1 (1)	↑8 (↑6)	4 (4)	6 (↑6)	
	片側腎盂中等度拡張	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (2)	
	片側腎盂軽度拡張	7 (5)	7 (5)	14 (8)	14 (9)	
	両側尿管中等度拡張	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	
	両側尿管軽度拡張	15 (11)	17 (12)	22 (9)	20 (11)	
	両側尿管蛇行	15 (6)	11 (7)	11 (5)	19 (10)	
	片側尿管中等度拡張	0 (0)	3 (3)	4 (4)	↑10 (↑8)	
	片側尿管軽度拡張	57 (18)	42 (18)	52 (20)	51 (21)	
	片側尿管蛇行	37 (16)	42 (18)	55 (20)	↑55 (↑22)	
骨格検査 (つづく)	検査胎児 (腹) 数	170 (23)	181 (23)	193 (24)	167 (23)	
	軽度異常のみられた胎児数	57	63	↑92	↑144	
	骨盤骨配列非対称	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	
	第 5 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	第 6 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	第 7 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	第 8 肋骨片側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	
	第 9 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	第 9 肋骨片側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	第 10 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	
	第 11 肋骨両側中央部肥厚	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
	頸肋両側	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	頸肋片側	0 (0)	0 (0)	0 (0)	↑7 (↑6)	
	大泉門拡大軽度	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
	前頭骨部分骨化	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
	頭頂間骨部分骨化	7 (6)	7 (5)	4 (3)	3 (2)	
後頭骨部分骨化	6 (4)	5 (5)	3 (3)	10 (8)		
頭頂骨部分骨化	3 (3)	2 (2)	1 (1)	1 (1)		
第 1 胸骨分節未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)		
第 1 胸骨分節部分骨化	3 (2)	2 (2)	3 (3)	6 (5)		

表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Student の t 検定: 各腹の軽度異常を有する胎児の割合

Fisher の直接確率検定: 外表・内臓および骨格検査における各所見の発現頻度

表 3. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
胎 児 動 物	骨 格 検 査 (つづく)	検査胎児 (腹) 数	170 (23)	181 (23)	193 (24)	167 (23)
		第 2 胸骨分節未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 2 胸骨分節部分骨化	4 (4)	2 (2)	2 (2)	10 (7)
		第 3 胸骨分節部分骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
		第 4 胸骨分節軽度配列異常	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)
		第 4 胸骨分節部分骨化	2 (1)	1 (1)	1 (1)	↑11 (↑7)
		第 5 胸骨分節二分	1 (1)	3 (2)	1 (1)	2 (2)
		第 5 胸骨分節軽度配列異常	2 (2)	4 (4)	2 (2)	3 (3)
		第 5 胸骨分節未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 6 胸骨分節未骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)
		第 6 胸骨分節部分骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	↑19 (↑10)
		第 1 頸椎未骨化	18 (8)	16 (11)	17 (11)	↑67 (↑19)
		第 1 腰椎体二分	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 1 胸椎体二分	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 1 胸椎体未骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 2 腰椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 3 頸椎未骨化	7 (5)	↑19 (10)	↑18 (10)	7 (5)
		第 3 胸椎体二分	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 3 胸椎体部分骨化	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		第 4 頸椎体未骨化	4 (4)	9 (6)	5 (4)	4 (4)
		第 4 胸椎体二分	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 4 胸椎体部分骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 5/第 6 腰椎体癒合	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 5 頸椎体未骨化	0 (0)	3 (2)	2 (1)	3 (3)
		第 5 胸椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 6 頸椎体未骨化	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
		第 6 腰椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 7 頸椎体未骨化	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		第 7 腰椎体部分骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 7 胸椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 10 胸椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 11 胸椎体二分	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
第 11 胸椎体部分骨化	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)		
第 12 胸椎体二分	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)		
第 12 胸椎体部分骨化	0 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)		
仙椎前椎骨数 27	3 (3)	2 (1)	1 (1)	1 (1)		
第 3 頸椎弓両側部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)		
第 3 頸椎弓片側部分骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)		
第 4 頸椎弓両側部分骨化	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)		
第 4 頸椎弓片側部分骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
第 5 頸椎弓両側部分骨化	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)		
第 6 頸椎弓両側部分骨化	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)		

表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Fisher の直接確率検定: 外表・内臓および骨格検査における各所見の発現頻度

表 4. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250		
胎 児 動 物	骨 格 検 査	検査胎児 (腹) 数	170 (23)	181 (23)	193 (24)	167 (23)	
		第 7 頸椎横突起両側完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	
		第 7 頸椎横突起両側部分骨化	6 (5)	2 (2)	12 (9)	↑62 (↑22)	
		第 7 頸椎横突起片側完全骨化	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (3)	
		第 7 頸椎横突起片側部分骨化	12 (8)	16 (10)	↑40 (↑18)	↑45 (↑21)	
		第 1 仙椎非対称発生	1 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	
		第 2 仙椎非対称発生	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		第 5 腰椎突起両側未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
		第 5 腰椎突起両側部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
		第 5 腰椎突起片側部分骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	
		第 6 腰椎突起両側未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
		第 6 腰椎突起両側部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	
		変異を有する胎児数	169	178	193	167	
		踵骨両側未骨化	147 (23)	164 (23)	174 (24)	↑160 (23)	
		踵骨片側未骨化	9 (7)	7 (4)	6 (6)	2 (2)	
		過剰第 14 肋骨左短小右正常長	0 (0)	1 (1)	0 (0)	↑5 (4)	
		過剰第 14 肋骨両側正常長	0 (0)	1 (1)	1 (1)	↑5 (3)	
		過剰第 14 肋骨右短小左正常長	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	
		過剰第 14 肋骨両側短小	15 (9)	↑30 (14)	↑48 (↑19)	↑118 (↑23)	
		過剰第 14 肋骨片側短小	30 (17)	33 (16)	48 (21)	19 (10)	
		過剰第 14 肋骨 (合計)	45 (18)	↑67 (17)	↑97 (23)	↑151 (↑23)	
		第 5 胸骨分節部分骨化	103 (23)	99 (21)	120 (23)	↑126 (23)	
		第 2 頸椎体未骨化	59 (20)	76 (21)	52 (20)	23 (14)	
		頸椎歯突起未骨化	30 (13)	↑54 (18)	41 (15)	29 (16)	
		第 4 腰椎突起両側完全骨化	8 (5)	8 (5)	7 (7)	3 (2)	
		第 4 腰椎突起両側部分骨化	28 (12)	21 (13)	37 (18)	19 (12)	
		第 4 腰椎突起片側完全骨化	6 (4)	12 (7)	13 (↑11)	5 (5)	
		第 4 腰椎突起片側部分骨化	41 (18)	39 (17)	40 (18)	24 (14)	
		骨化進行度 ^{e)}	前肢指骨	2.32	2.29	2.24	↑2.74
			後肢指骨	2.96	2.99	3.01	↑3.40

表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

e) 骨化進行度のスコア 1 (good) ~ 4 (poor) の平均を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: P < 0.01, ↑↓: P < 0.05)

Student の t 検定: 指骨骨化スコア

Fisher の直接確率検定: 外表・内臓および骨格検査における各所見の発現頻度

表 5. 本試験における第 7 頸椎横突起部分骨化の発現率と背景データとの比較

所見	本試験 (投与量 mg/kg/日)				背景データ ^{a)} の範囲
	0	2.5	25	250	
第 7 頸椎横突起 片側部分骨化	7.1 (34.8)	8.8 (43.5)	20.7 (75.0)	26.9 (91.3)	4.0~19.6 (27.3~87.5)
第 7 頸椎横突起 両側部分骨化	3.5 (21.7)	1.1 (8.7)	6.2 (37.5)	37.1 (95.7)	0.5~6.4 (4.2~50.0)

表中の数字は胎児発現率 (%), 括弧内には腹発現率 (%) をそれぞれ示す。

a) : 試験施設で 1982 年 7 月から 1988 年 11 月の間に投与を開始した計 17 試験由来

表 6. 本試験における過剰第 14 肋骨の発現率と背景データとの比較

所見	本試験 (投与量 mg/kg/日)				背景データ ^{a)} の範囲
	0	2.5	25	250	
左短小右正常長	0	0.6 (4.3)	0	3.0 (17.4)	0~0.5 (0~4.5)
両側正常長	0	0.6 (4.3)	0.5 (4.2)	3.0 (13.0)	0~0.4 (0~4.5)
右短小左正常長	0	1.1 (8.7)	0	2.4 (17.4)	0~0.6 (0~4.5)
両側短小	8.8 (39.1)	16.6 (60.9)	24.9 (79.2)	70.7 (100)	4.7~13.6 (33.3~53.3)
片側短小	17.6 (73.9)	18.2 (69.6)	24.9 (87.5)	11.4 (43.5)	8.1~15.7 (37.5~58.3)
片側/両側正常長の合計	0	2.2 (13.0)	0.5 (4.2)	8.4 (26.1)	0~1.0 (0~12.5)
片側/両側短小の合計	26.5 (78.3)	36.5 (73.9)	49.7 (95.8)	87.4 (100)	7.5~29.0 (62.5~78.3)
過剰第 14 肋骨の合計	26.6 (78.3)	37.0 (73.9)	50.3 (95.8)	90.4 (100)	7.5~29.0 (62.5~79.2)

表中の数字は胎児発現率 (%), 括弧内には腹発現率 (%) をそれぞれ示す。

a) : 胎児発現率 : 試験施設で 1982 年 7 月から 1988 年 11 月の間に投与を開始した計 18 試験由来

腹発現率 : 試験施設で 1982 年 7 月から 1988 年 11 月の間に投与を開始した計 8 試験由来

③ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. T-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

報告書番号：CTL/P/1131

検体の純度：

供試動物：New Zealand White 種妊娠ウサギ、1 群 18 匹、妊娠 1 日体重 3.1～4.7 kg

投与期間：妊娠 7 日から妊娠 19 日目までの 13 日間（1984 年 2 月～4 月）

投与方法：検体をコーン油に懸濁し、0、2.5、12.5 および 50.0 mg/kg 用量で妊娠 7 日目* から妊娠 19 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には、コーン油のみを同様に投与した。

*)：人工授精日を妊娠 1 日として起算した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；行動および一般状態の変化について毎日観察し、妊娠 1、4、7～19、22、26 および 30 日に体重を測定した。摂餌量は妊娠 1～4、4～7、7～10、10～13、13～16、16～19、19～22、22～26 および 26～30 日間の摂取量を測定した。妊娠 30 日に屠殺して、肉眼的病理検査を行い、子宮および卵巣を摘出して、妊娠子宮重量、黄体数、着床位置と着床数、生存胎児数ならびに早期および後期子宮内死亡数を検査した。

胎児；体重測定後、全胎児について外表異常および口蓋裂について観察した。全生存胎児について内臓異常を検査し、性別判定後、メタノールに固定して脳の肉眼的異常について検査した。次に、アリザリンレッドS染色を施した骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。

結 果：概要を表1～表5に示した。

母動物；2.5、12.5 または 50 mg/kg/日の用量による投与では母動物の生存率、一般状態、体重増加量および摂餌量に影響はみられなかった^{申請者注1}。なお、対照群および全検体投与群の各群1例を一般状態の悪化により切迫屠殺し、対照群1例、12.5mg/kg投与群1例および50mg/kg投与群2例は流産により試験系から除外したが、いずれも発現頻度は対照群と検体投与群で同等であり、投与とは無関係と考えられた。

着床数、着床前および着床後胚損失率、生存胎児数、胚死亡数、妊娠子宮重量に対しても投与に係る影響はなかった。

胎児；胎児体重には検体投与の影響は認められなかった。また、外表・内臓検査および骨格検査とも、重度異常および軽度異常の発現頻度に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は50 mg/kg/日であった。また、最高投与量の50 mg/kgでも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 1. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		対照	2.5	12.5	50
1 群当りの動物数		18	18	18	18
妊娠動物数		16	17	17	17
死亡・切迫屠殺数		2 ^{a)}	1 ^{a)}	2 ^{a)}	3 ^{a)}
流産		1	0	1	2
一般状態		検体投与に起因する異常なし			
親動物	検査動物数 ^{c)}	14	16	15	14
	平均体重 ^{b)}				
	妊娠 1 日	100	100	96	97
	妊娠 4 日	100	100	96	97
	妊娠 7 日	100	100	97	97
	妊娠 8 日	100	100	96	96
	妊娠 9 日	100	99	97	96
	妊娠 10 日	100	99	96	96
	妊娠 11 日	100	99	97	97
	妊娠 12 日	100	99	97	97
	妊娠 13 日	100	100	97	96
	妊娠 14 日	100	100	98	96
	妊娠 15 日	100	100	98	97
	妊娠 16 日	100	101	98	98
	妊娠 17 日	100	101	98	97
	妊娠 18 日	100	101	99	97
	妊娠 19 日	100	101	98	98
	妊娠 22 日	100	101	99	98
	妊娠 26 日	100	101	99	98
	妊娠 30 日	100	101	100	98
体重増加量 (g)	妊娠 1~7 日	153	155	162	156
	妊娠 7~10 日	-3	-47	-28	-29
	妊娠 10~13 日	58	80	94	48
	妊娠 13~16 日	55	111	91	↑ 143
	妊娠 16~19 日	-16	-31	-23	-43
	妊娠 7~19 日	94	116	152	121
	妊娠 19~30 日	248	298	↑ 342	289
	妊娠 1~30 日	497	565	↑ 637	564
摂餌量 ^{d)} (g/日)	妊娠 1~7 日	192	203	187	192
	妊娠 7~10 日	142	127	137	138
	妊娠 10~13 日	146	146	141	141
	妊娠 13~16 日	129	141	133	140
	妊娠 16~19 日	110	135	125	120
	妊娠 7~19 日	130	138	131	132
	妊娠 19~22 日	139	182	172	175
	妊娠 22~26 日	153	172	161	160
	妊娠 26~30 日	143	162	160	155
	妊娠 19~30 日	140	↑ 172	↑ 162	161
妊娠 1~30 日	4245	4774	4510	4495	

a) 1 例は一般状態不良のため屠殺したが、検体投与に起因する影響はみられなかった。他の動物は流産がみられたため屠殺した。

b) 対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%)。

c) 死亡、流産または非妊娠動物は含めなかった。

d) 表中の数字は Appendix C の個別別表中の平均値に基づく。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Student の t 検定: 体重増加量、摂餌量 (オリジナル報告書)

平均体重 (有意差なし、申請者が実施した)

表 2. 結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		対照	2.5	12.5	50	
1 群当りの動物数		18	18	18	18	
親動物	妊娠動物数	16	17	17	17	
	死亡・切迫屠殺数	2 ^{a)}	1 ^{a)}	2 ^{a)}	3 ^{a)}	
	流産	1	0	1	2	
	肉眼的病理所見	検体投与に起因する異常なし				
	妊娠子宮重量 (g)	471.7	494.4	472.9	467.2	
	着床所見	検査母動物数	14	16	15	14
		平均黄体数	10.3	10.3	10.5	10.7
		平均着床数	8.8	9.3	9.9	8.9
		着床前損失率 (%)	15.1	9.1	6.2	16.7
		着床後損失率 (%)	7.9	14.5	↑17.2	14.0
		平均生存胎児数	8.3	7.8	8.3	7.6
		胚死亡数 (腹数/検査腹数)	早期	7/14	5/16	8/15
		後期	2/14	↑8/16	7/15	6/14
	胎児動物	性比 (雄%)	46.8	56.3	53.3	53.1
同腹児重量 (g)		338.7	330.5	324.0	321.7	
平均胎児体重 (g)		42.5	42.6	40.5	43.2	
外表・内臓検査		検査胎児 (腹) 数	112 (14)	125 (16)	122 (15)	107 (14)
		重度異常を有する胎児数	2	5	3	1
		水頭症	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
		両側前肢屈曲過度	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		片側前肢屈曲過度	0 (0)	3 (3)	2 (2)	0 (0)
		両側無眼球症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		鼻孔癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	肺葉非膨張	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
	片側腎臓欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
	片側尿管欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	

a) 1 例は一般状態不良のため屠殺したが、検体投与に起因する影響はみられなかった。他の動物は流産がみられたため屠殺した。

着床前損失率 (%) = ((黄体数 - 着床数) / 黄体数) × 100

着床後損失率 (%) = ((着床数 - 生存胎児数) / 着床数) × 100

外表・内臓検査の各所見の表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: P < 0.01, ↑↓: P < 0.05)

Student の t 検定: 着床数、生存胎児数、着床前損失率、着床後損失率、妊娠子宮重量、胎児体重、同腹児重量、性比 (オリジナル報告書)

Fisher の直接確率検定: 胚死亡数、外表・内臓検査における各所見の発現頻度 (オリジナル報告書)

表 3. 結果の概要

		投与量 (mg/kg/日)	対照	2.5	12.5	50.0
外表・内臓検査	軽度異常を有する胎児数		23	22	20	18
	胆嚢二葉		0 (0)	2 (1)	2 (2)	0 (0)
	胆嚢小血塊付着		4 (2)	4 (2)	5 (5)	8 (2)
	脾臓褪色		13 (6)	6 (3)	5 (4)	5 (1)
	脾臓小型		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	片側前肢屈曲軽度		0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
	眼瞼閉鎖		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	両側眼水晶体混濁		0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
	左頸動脈鎖骨下動脈間血管		6 (2)	0 (0)	3 (3)	2 (2)
	大動脈弓拡張		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	左鎖骨下動脈隣接心臓遠位過剰血管		1 (1)	5 (3)	↑7 (↑6)	3 (3)
	肺奇静脈葉欠損		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	片側尿管蛇行		2 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		検査胎児 (腹) 数	112 (14)	125 (16)	122 (15)	107 (14)
胎児動物	重度異常を有する胎児数		0	3	3	0
	第2/第3肋骨癒合片側過度		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	第8/第9肋骨間過剰肋骨片側正常長		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頭蓋骨肉眼的異常		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頭部奇形による上顎骨欠損		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	第3頸椎弓片側未骨化		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	主要椎骨欠損		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	軽度異常を有する胎児数		51	51	43	45
骨格検査	骨盤骨非対称配列		7 (6)	↑19 (↑13)	6 (5)	9 (8)
	第8肋骨片側中央部肥厚		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第12肋骨片側短小		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	過剰肋骨：片側頸肋		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	頭頂骨間2縫合骨		0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
	大泉門軽度拡大		0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	前頭骨癒合		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	前頭骨鼻骨癒合		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	舌骨部分骨化		14 (4)	6 (3)	3 (1)	7 (2)
	頭頂間骨部分骨化		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	鼻骨癒合		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	鼻骨部分骨化		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	鼻骨間縫合骨		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頭頂骨間縫合骨		0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	前頭骨/鼻骨間縫合骨		1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第1胸骨分節部分骨化		0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
第2胸骨分節二分		0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
第2胸骨分節部分骨化		0 (0)	1 (1)	4 (3)	0 (0)	

各所見の表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Student の t 検定: 各腹の軽度異常を有する胎児の割合

Fisher の直接確率検定: 外表・内臓および骨格検査における各所見の発現頻度

表 4. 結果の概要

		投与量 (mg/kg/日)	対照	2.5	12.5	50.0
		検査胎児 (腹) 数	112 (14)	125 (16)	122 (15)	107 (14)
胎 児 動 物	骨 格 検 査	第 3 胸骨分節配列異常過度	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 3 胸骨分節配列異常軽度	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 4 胸骨分節配列異常軽度	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
		第 5 胸骨分節二分	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
		第 5 胸骨分節配列異常軽度	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)
		第 5 胸骨分節未骨化	4 (2)	5 (3)	5 (5)	7 (6)
		第 6 胸骨分節未骨化	1 (1)	1 (1)	4 (1)	1 (1)
		第 6 胸骨分節部分骨化	10 (7)	4 (3)	5 (4)	15 (6)
		第 3/第 4 胸骨分節癒合	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 4/第 5 胸骨分節癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 5/第 6 胸骨分節間過剰骨化核	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 1 頸椎部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 1 胸椎体位置異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 1 胸椎体部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 2 胸椎体位置異常	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		第 5~第 10 胸椎弓片側配列異常	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 6 頸椎体部分骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 6 頸椎~第 4 胸椎片側配列異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 8 胸椎体変形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 9 胸椎体変形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 1 頸椎弓片側配列異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 2 頸椎弓片側配列異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 2 頸椎弓片側部分骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 7 頸椎横突起片側部分骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 1 仙椎非対称発生	2 (2)	↑16 (↑10)	5 (5)	7 (6)
		第 2 仙椎非対称発生	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
		仙椎軽度癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		片側第 1 第 2 腰椎弓間過剰骨化核	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 1 頸椎/歯突起異常	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		歯突起部分骨化	14 (6)	14 (9)	16 (7)	8 (5)
		頸椎数 6	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 2 腰椎横突起両側完全骨化	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (1)
		第 2 腰椎横突起片側完全骨化	0 (0)	1 (1)	3 (3)	2 (2)
		第 4 腰椎横突起両側未骨化	0 (0)	4 (3)	1 (1)	0 (0)
		第 4 腰椎横突起片側未骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 5 腰椎横突起両側未骨化	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		第 5 腰椎横突起片側未骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 6 腰椎横突起両側未骨化	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
		第 6 腰椎横突起片側未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		第 7 腰椎横突起両側未骨化	3 (2)	7 (6)	4 (1)	2 (2)
第 7 腰椎横突起片側未骨化	1 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (2)		

各所見の表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Fisher の直接確率検定: 骨格検査における各所見の発現頻度

表 5. 結果の概要

		投与量 (mg/kg/日)	対照	2.5	12.5	50.0
		検査胎児 (腹) 数	112 (14)	125 (16)	122 (15)	107 (14)
胎児動物	骨格検査	変異を有する胎児数	112	125	121	107
		過剰 13 肋骨両側浮遊両側正常長	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		過剰 13 肋骨両側浮遊両側短小	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左浮遊両側正常長	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左浮遊右短小左正常長	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左浮遊両側短小	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左浮遊片側正常長	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左浮遊片側短小	2 (2)	1 (1)	6 (6)	1 (1)
		過剰 13 肋骨右浮遊左短小右正常長	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		過剰 13 肋骨右浮遊両側正常長	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		過剰 13 肋骨右浮遊右短小左正常長	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
		過剰 13 肋骨右浮遊両側短小	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		過剰 13 肋骨右浮遊片側正常長	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		過剰 13 肋骨右浮遊片側短小	0 (0)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
		過剰 13 肋骨右不完全骨化/二分両側短小	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		過剰 13 肋骨左短小右正常長	1 (1)	2 (1)	3 (3)	2 (2)
		過剰 13 肋骨両側正常長	53 (12)	↑78 (15)	43 (14)	61 (13)
		過剰 13 肋骨右短小左正常長	4 (4)	1 (1)	1 (1)	3 (3)
		過剰 13 肋骨両側短小	2 (2)	4 (4)	6 (3)	3 (2)
		過剰 13 肋骨片側正常長	6 (4)	3 (3)	8 (5)	5 (4)
		過剰 13 肋骨片側短小	1 (1)	3 (3)	5 (3)	6 (5)
		第 5 胸骨分節部分骨化	31 (9)	29 (13)	33 (14)	35 (10)
		仙椎前椎骨数 27	43 (11)	52 (15)	30 (10)	37 (12)
		第 2 腰椎横突起両側部分骨化	17 (9)	↑34 (11)	↑35 (10)	15 (8)
		第 2 腰椎横突起片側部分骨化	18 (11)	13 (9)	17 (9)	10 (8)
		第 3 腰椎横突起両側完全骨化	31 (10)	26 (11)	29 (11)	24 (10)
		第 3 腰椎横突起両側部分骨化	49 (14)	68 (16)	62 (15)	53 (14)
		第 3 腰椎横突起片側完全骨化	9 (8)	16 (7)	10 (5)	7 (6)
		第 3 腰椎横突起片側部分骨化	14 (10)	19 (10)	17 (10)	16 (10)
		第 4 腰椎横突起両側部分骨化	21 (7)	22 (7)	26 (11)	15 (9)
		第 4 腰椎横突起片側部分骨化	10 (6)	12 (8)	8 (7)	6 (4)
		第 5 腰椎横突起両側部分骨化	10 (5)	19 (7)	17 (8)	7 (5)
		第 5 腰椎横突起片側部分骨化	4 (4)	6 (5)	5 (4)	6 (6)
		第 6 腰椎横突起両側部分骨化	7 (5)	13 (6)	8 (6)	7 (4)
		第 6 腰椎横突起片側部分骨化	3 (3)	5 (5)	4 (3)	4 (4)
		第 7 腰椎横突起両側部分骨化	55 (12)	57 (16)	61 (15)	54 (13)
第 7 腰椎横突起片側部分骨化	8 (7)	13 (8)	9 (6)	12 (7)		
平均骨化進行度 ^{b)}	前肢指骨	1.87	1.81	1.82	1.80	
	後肢指骨	1.79	1.80	1.78	1.85	

各所見の表中の数値は所見がみられた胎児数 (腹数) を示す。

b) 骨化進行度のスコア 1 (good) ~4 (poor) の平均を示す。

対照群との有意差の検定 (↑↓: $P < 0.01$, ↑↓: $P < 0.05$)

Student の t 検定: 骨化進行度

Fisher の直接確率検定: 骨格検査における各所見の発現頻度