

3) マウスを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 No. T-19)

試験機関:

報告書作成年<sup>註</sup>: 1982年 (オリジナル報告書) [GLP 対応]

1983年 (追加報告書①) 1984年 (追加報告書②)

1984年 (追加報告書③) 1984年 (補足資料①)

不明 (補足資料②) 不明 (補足資料③)

2011年 (報告書修正書)

検体の純度:

供試動物: CD-1 マウス、5週齢、1群雌雄各64匹 (そのうち各群12匹が52週中間屠殺群)

投与期間: 107週 (1979年7月31日~1981年8月18日)

投与方法: 検体を乳鉢で細末化し、0、30、300及び3000 ppm 含有した飼料を107週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

(用量設定根拠)

観察・検査項目及び結果：

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た。また、触診を毎週 1 回実施した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

死亡率に投与の影響は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	30	300	3000
死亡率 (%)	雄	50.0	55.8	55.8	50.0
	雌	55.8	55.8	48.1	61.5

統計解析：実施せず

一般状態については、3000 ppm 投与群で、投与開始 2 週以降雌雄の全ケージ内の床敷が橙色もしくは黄色となった。14 週からの雄の全例および雌の少数例の耳が黄色を呈し、19 週からはこれらの動物の大半の尾が黄色を呈した。皮膚の色調の黄色変化は試験期間中に、より顕著となり全身に拡大した<sup>申請者注</sup>。

300 ppm 投与群雌雄では投与開始 49 週以降に同様の変化が観察された。

30 ppm 投与群の動物ではこの変化は全く認められなかった。

その他に投与の影響は認められなかった。

申請者注：皮膚の黄色化については、尿中に排泄される代謝物が皮膚に着色し、その一部が皮膚に浸透したものであると考えられた<sup>補足資料②</sup>。

体重変化； 投与開始から終了までの間、週 1 回全生存動物の体重を測定した。

体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
0~26 週	16±3.6	15±3.1	16±3.7	16±3.7	12±3.1	12±3.3	12±4.1	↓11±2.4
26~107 週	5±5.1	6±5.3	7±6.5	4±3.8	4±4.5	6±6.5	4±4.2	4±6.0
0~107 週	21±5.7	22±6.7	22±7.1	19±3.7	16±4.7	18±7.5	17±5.3	15±6.6

値は実測値 (g) ±SD

統計解析：Student's t-test (↓：p<0.05)

検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量および飼料要求率； 全動物の摂餌量をケージ毎に測定し、週平均摂餌量/匹を求めた。

また、飼料要求率を算出した。

摂餌量及び飼料要求率を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	300	3000	30	300	3000
摂餌量	1~26 週	102	98	103	97	95	↓94
	27~52 週	99	97	101	98	97	96
	53~78 週	101	102	100	95	95	97
	79~107 週	99	103	92	104	97	95
	1~107 週	100	101	100	98	97	96
飼料要求率*	1~24 週	87	98	97	97	95	95

対照群を 100 とした場合の値を示す。

統計解析 (摂餌量に対してのみ実施) : Student's t-test (↓ : p<0.05)

飼料要求率 : 摂餌量 (g/匹) / 体重増加量 (g)

摂餌量及び飼料要求率に、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.96	28.3	282
	雌	3.38	32.8	338

血液学的検査； 投与 47 週時に中間屠殺群を、101 週時に最終屠殺群を対象として、各群雌雄各 10 匹より、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、網状赤血球数 (47 週時のみ)、白血球数、白血球百分率、赤血球像および血小板数

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与に関連する影響は認められなかった。

し

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

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	30	300	3000	30	300	3000
47 週	ヘマトクリット値				↑ 107		
	網状赤血球数					↓ 76	↓↓ 73
	MCHC		↑ 107	↑ 107			↓↓ 93
	MCV			↓↓ 90	↑ 107	↑↑ 105	↑↑ 105
	MCH				↑ 105		
	好中球				↓ 40		
	単球	↓ <sup>a</sup>					
101 週	ヘモグロビン量	↑ 112				↓ 88	
	赤血球数	↑ 114					
	MCHC	↑ 107			↓ 93		
	MCV	↓ 93					

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

a : 対照群の値が 0.04、30ppm 投与群の値が 0 のため変動率が算出できず。

統計解析 : Student's t-test    ↑↓ : p<0.05、↑↑↓↓ : p<0.01、↑↑↑ : p<0.001

血液生化学的検査 ; 投与 52 週時に中間屠殺群を、103 週時に最終屠殺群を対象として、各群雌雄各 10 匹より血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT/AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT/ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白、グルコース、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム<sup>註</sup>、カリウム<sup>註</sup>、尿酸<sup>註</sup>、アルブミン、A/G 比

注 : ナトリウム、カリウムおよび尿酸は、投与 103 週時のみ検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	30	300	3000	30	300	3000
52 週	GOT				↓ 78	↓ 63	↓ 66
	GPT				↓↓ 60		↓ 67
	グルコース				↑↑ 130	↑↑ 128	
	尿素窒素			↑↑ 127	↓ 71	↓ 80	↓ 71
	総コレステロール				↓ 61		
	アルブミン	(104)	↑ 118	↑ 129	(100)	(105)	(100)
	A/G 比	↑ 128	↑ 158	↑ 151		↑ 137	
103 週	総蛋白						↑ 110
	尿素窒素		↑ 127	↑ 127			
	総コレステロール		↑ 166	↑↑ 154			↑ 141
	ナトリウム		↑ 103	↑ 105		↑ 103	
	カリウム			↑↑ 111			
	尿酸				↑ 138		
	アルブミン	(103)	↓ 92	(97)	(100)	(103)	(97)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値で示す。括弧内は参考値。

統計解析 : Student's t-test    ↑↓ : p<0.05、↑↑↓↓ : p<0.01、↑↑↑ : p<0.001

投与に関連した変化は認められなかった。

投与 52 週時に 300 ppm および 3000 ppm 投与群雄ならびに対照群を含む全群雌のアルブミン値が上昇したが、これはアルブミンが最後の分析項目であり、血液サンプルの総量が非常に少なかったため、蒸発による影響で生じたものと考えられた。投与 103 週時の検査では、アルブミン値は対照群と検体投与群の間に差はみられなかった。

投与 52 週および 103 週時にみられたその他の変動は、いずれも小さく検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査； 投与 49 週時に中間屠殺群を、102 週時に最終屠殺群を対象として、各群雌雄各 10 匹より一夜尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

尿量、pH、潜血、ケトン体、糖、還元物質、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重および沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	30	300	3000	30	300	3000
49 週	蛋白			↓ 40			
	比重						↓ 99
102 週	蛋白			↑ 515			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値で示す。

統計解析：Student's t-test (↓：p<0.05、↓↓：p<0.01、↑：p<0.001)

臓器重量； 投与後 52 週時の中間屠殺動物および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。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、胸腺、精巢（又は卵巣）下垂体および甲状腺（下垂体および甲状腺は投与終了時の全生存動物についてのみ測定）。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

3000 ppm 投与群雌雄で肝臓の絶対重量が投与 52 週および 107 週時で増加し、投与の影響と考えられた。

その他の臓器については、対照群と差異があるとは考えられなかった。

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		30	300	3000	30	300	3000
	最終体重		(95)	(98)	(104)	(103)	(102)	(102)
52 週	肝臓	絶対重量	↑↑ <sup>a</sup> ↑ <sup>b</sup> 127	↑ <sup>b</sup> 112	↑↑ <sup>a</sup> ↑↑ <sup>b</sup> 128			↑ <sup>a</sup> ↑↑ <sup>b</sup> 130
		対体重比			↑ <sup>c</sup> 128			↑↑ <sup>c</sup> 128
	胸腺	絶対重量	↓ <sup>a</sup> ↓ <sup>b</sup> 71	↓ <sup>a</sup> ↓ <sup>b</sup> 69	↓ <sup>a</sup> ↓↓ <sup>b</sup> 58			
107 週	下垂体	絶対重量	↑ <sup>a</sup> 100			↓ <sup>a</sup> 67		
	肝臓	絶対重量			↑ <sup>a</sup> ↑↑ <sup>b</sup> 150			↑ <sup>a</sup> ↑↑ <sup>b</sup> 119
		対体重比			↑↑ <sup>c</sup> 156			↑↑ <sup>c</sup> 135
	腎臓	絶対重量		↓ <sup>a</sup> 87				

最終体重にて、共変数として補正した値を用いて、対照群を 100 とした場合の値で示す。括弧内は参考値。

統計解析： a. Student's t-test    ↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001

b. Williams' test    ↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↓↓：p<0.001

c. Kruskal-Wallis test    ↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

肉眼的病理検査； 途中死亡・切迫屠殺、52 週中間屠殺および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

認められた主要な所見として、四肢及び皮下色調の黄色化が 3000 ppm 投与群の全動物（64/64 例、対照群：10/64 例）に、また 300 ppm 投与群雌雄の約半数（35/64 例）の動物に認められた。

投与 107 週時に 3000 ppm 投与群の雄で 19/26 例（対照群：5/26 例）、および同群の雌で 5/20 例（対照群：1/21 例）に、それぞれ肝臓腫大が認められた。

その他に検体の投与に起因すると思われる肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、鏡検した。肝臓および腎臓については、特殊染色（PAS 染色、オイルレッドO染色）を実施した<sup>甲種者注</sup>。

副腎、骨、脳（髄質、小脳、皮質）、盲腸、十二指腸、眼、胆のう、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭及び中耳）、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、結腸中間部、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、骨髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、その他全ての結節、腫瘍および肉眼的病変部位

非腫瘍性病変；

投与の影響と考えられる肝臓にみられた非腫瘍性病変について、オリジナル報告書の結果（追加報告書③）を表 1-1 に、病理組織学的検査結果のみなおしによる結果（補足資料①）を表 1-2 に、それぞれ示した。また、全ての非腫瘍性病変についてオリジナル報告書の結果を表 3（追加報告書③）に、病理組織学的検査結果のみなおしによる結果（補足資料①）を表 4 に示した。

表 1-1. 肝臓にみられた非腫瘍性病変 (追加報告書③)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30
途中死亡	小葉中心性肝細胞肥大	2	4	8	24**	1	0	3	8*
	核内偽封入体	0	3	3	9**	0	0	0	2
52週	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
	小葉中心性肝細胞肥大	1	2	0	12**	0	0	1	6*
	核内偽封入体	0	0	0	4	0	0	0	0
107週	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
	小葉中心性肝細胞肥大	1	4	7	26**	0	2	1	2
	核内偽封入体	1	3	1	14**	0	0	0	0
全動物 <sup>a)</sup>	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
	小葉中心性肝細胞肥大	4	10	15*	62**	1	2	5	16**
	核内偽封入体	1	6	4	27**	0	0	0	2

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01)

a) 申請者が算出

表 1-2. 肝臓にみられた非腫瘍性病変 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
	所見/検査動物数	27	25	28	25	25	25	20	28
途中死亡	小葉中心性肝細胞肥大	2	4	7	21**	1	0	2	6
	核内偽封入体	6	8	11	19**	0	0	0	2
52週	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
	小葉中心性肝細胞肥大	0	2	2	12**	0	0	0	6
	核内偽封入体	1	3	2	12**	1	0	0	0
107週	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
	小葉中心性肝細胞肥大	3	4	6	23**	0	1	1	5*
	核内偽封入体	12	8	6	21*	1	1	1	1
全動物 <sup>a)</sup>	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
	小葉中心性肝細胞肥大	5	10	15*	56**	1	1	3	17**
	核内偽封入体	19	19	19	52**	2	1	1	3

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01)

a) 検査動物数は補足資料①に記載がなかったため、追加報告書③の検査動物数を入力した。

検体投与に関連する機能性ないし適応性反応として、主に細胞質の核内偽封入 (核の陥凹により封入体のように見える) を伴う小葉中心性の肝細胞肥大が 3000 ppm および 300 ppm 投与群雌雄で増加した。30ppm 投与群雄でも、これらの変化に軽微な増加がみられた。

その他に、投与の影響は認められなかった。



腫瘍性病変；

肝臓の腫瘍性病変の発生頻度について、オリジナル報告書の結果（追加報告書③）を表 2-1 に、病理組織学的検査結果のみなおしによる結果（補足資料①）を表 2-2 に、それぞれ示した。また、全ての腫瘍性病変についてオリジナル報告書の結果（追加報告書③）を表 5 に、病理組織学的検査結果のみなおし（補足資料①）による結果を表 6 に示した。

3000 ppm 投与群雌に良性肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた（107 週時：25%、全動物 11%）。しかしながら、同時期に実施された他の試験の対照群でも同等の発現頻度（17%、4/23 匹）が認められていることから、この良性肝細胞腫瘍の発生頻度増加は偶発的であると考えられた。

表 2-1. 肝臓の腫瘍性病変の発生頻度 (追加報告書③)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30
	良性肝細胞腫瘍 (B)	6	3	5	6	0	0	1	2
	肝細胞癌 (M)	4	1	3	6	0	0	0	2
	担肝細胞腫瘍動物数	9	4	8	10	0	0	1	5
52 週	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
	良性肝細胞腫瘍 (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	担肝細胞腫瘍動物数	1	2	2	0	0	0	0	0
107 週	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
	良性肝細胞腫瘍 (B)	8	6	4	9	1	0	0	5
	肝細胞癌 (M)	3	5	4	7	0	1	0	0
	担肝細胞腫瘍動物数	11	11	7	12	1	1	0	5
全動物 <sup>a)</sup>	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
	良性肝細胞腫瘍 (B)	15	11	10	15	1	0	1	7*
	肝細胞癌(M)	7	6	8	13	0	1	0	2
	担肝細胞腫瘍動物数	21	17	17	22	1	1	1	9**

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05、\*\* : p<0.01)

a) 申請者が算出

表 2-2. 肝臓の腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡	所見/検査動物数	27	25	28	25	25	25	20	28
	良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	6	3	5	6	0	0	1	3
	肝細胞癌 (M)	4	1	3	6	0	0	0	2
	担肝細胞腫瘍動物数	10	4	8	12	0	0	1	5
52 週	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
	良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	担肝細胞腫瘍動物数	1	2	2	0	0	0	0	0
107 週	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
	良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	8	6	4	9	1	0	0	5
	肝細胞癌(M)	3	5	4	7	0	1	0	0
	担肝細胞腫瘍動物数	11	11	7	12	1	1	0	5
全動物	所見/検査動物数	62	60	61	63	58	60	59	60
	良性肝細胞腫瘍 (B)	15	11	10	15	1	0	1	8*
	肝細胞癌(M)	7	6	8	13	0	1	0	2
	担肝細胞腫瘍動物数	22	17	18	28	1	1	1	10

統計解析 :  $\chi^2$  検定 (\* : p<0.05) 担肝細胞腫瘍動物数については統計を実施していない。

a) 補足資料①では腫瘍性病変と記載されているが、オリジナル報告書 (追加報告書③) の記載に従った。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、300 ppm 以上の投与群雌雄に皮膚の色調の黄色変化及び核内偽封入体を伴う小葉中心性の肝細胞肥大の発生頻度増加が、3000 ppm 投与群雌雄に肝臓重量の増加及び肝臓腫大が認められた。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間 屠殺	心臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		脂肪浸潤 (心筋)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		肺炎	1	0	1	0	1	0	0	1
		マクロファージを含む褐色色素凝集	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管壁のアミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	1	0
		肺泡マクロファージ増加	0	0	1	0	0	0	0	0
		動脈周囲の肺泡マクロファージ集簇	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ節	所見/検査動物数	9	12	9	12	12	11	9
	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	
	洞組織球症	1	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ節炎	0	0	0	0	0	1	0	1	
	リンパ過形成	0	1	0	2	0	1	0	0	
	赤血球貪食	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脾臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		髄外造血増加	0	1	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		小葉中心性肝細胞肥大	1	2	0	12**	0	0	1	6*
		核内偽封入体	0	0	0	4	0	0	0	0
		肝炎	0	0	0	0	2	0	1	1
		好酸性細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞空胞化	4	3	2	0*	7	8	8	5
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
		希薄	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓 (ORO /PAS染色)	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		脂質沈着	4	5	4	6	2	7	8*	4
		グリコーゲンレベルの低下	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12	
	島細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間屠殺	腎臓	所見/検査動物数	9	12	10	11	12	12	12	12
		糸球体腎炎	0	0	1	0	1	0	0	0
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管の好塩基球増加	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質尿細管拡張 (cortical tubular dilatation)	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	2
		皮質血管周囲のリンパ細胞浸潤/集簇	1	0	0	0	1	1	1	0
		皮質リンパ細胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂周囲の炎症	0	0	0	0	0	0	2	0
		皮質嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質内血管周囲の単核細胞	0	1	2	2	2	0	0	0
		基底膜肥厚 (increased thickness basement membranes)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎乳頭小型化	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質尿細管上皮細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭管内好酸性円柱	0	0	1	0	0	0	1	0
		ボウマン嚢拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		髄質尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	ボウマン嚢の細胞の高さ増加 (increased cell height of Bowman's capsule)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腎臓 (ORO/PAS染色)	所見/検査動物数	9	12	10	11	12	12	12	12
		異常部位のPAS陽性反応	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱	所見/検査動物数	9	12	9	11	12	12	12	12	
	上皮炎症細胞	0	0	0	0	1	1	1	0	
	膀胱頸精嚢液栓	0	0	1	0	0	0	0	0	
	拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間屠殺	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	11
		子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	6	0*	2	3
		内腔拡張	/	/	/	/	2	3	3	2
		アミロイド沈着	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮頸部・膈	所見/検査動物数	/	/	/	/	11	11	10	11
		急性膈炎	/	/	/	/	0	0	1	0
		上皮粘液分泌	/	/	/	/	2	1	3	2
		角化上皮	/	/	/	/	0	1	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	12
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	1	0	0	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	0	0	1	2
		動脈周囲炎/硝子化	/	/	/	/	1	0	0	0
		嚢胞	/	/	/	/	3	4	2	2
	上皮小体	所見/検査動物数	1	3	2	1	3	4	4	4
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	8	11	9	12	12	10	12	11
		間質アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	2
		濾胞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	8	12	9	12	12	12	11	12
		皮質内の紡錘状細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	2
		索状帯の細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮髄境界部の類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮髄境界部の担色素泡沫細胞 (pigmented foamy cells at corticomedullary junction)	0	0	0	2	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		腺腫様過形成	0	2	0	0	1	0	0	0
		腺性粘膜肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
胃炎		4	1	2	2	1	1	1	2	
粘膜希薄 (reduced height of glandular mucosa)		0	0	0	0	0	0	1	4	
胃腺拡張		0	0	0	1	0	0	1	0	
粘膜増殖		0	0	0	0	0	1	0	0	
粘膜細胞増殖		0	1	0	0	0	0	0	0	
粘膜肥厚 (increased mucosal thickness)		0	1	0	3	0	0	0	0	
腺拡張		0	0	0	1	0	0	0	0	
粘膜過形成 (hyperplasia of glandular mucosa)		0	0	0	1	0	0	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度（オリジナルおよび追加報告書③）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間 屠殺	十二 指腸	所見/検査動物数	9	11	10	12	12	12	12	12
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	1	0	1
	回腸	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	1	1	2
		パイエル板細胞過多	0	0	0	1	0	0	0	0
		微絨毛の単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	/	/	/	/	2	3	2	4
		過形成	/	/	/	/	0	0	1	0
	眼	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		内顆粒膜消失	0	0	0	0	0	1	0	0
		角膜炎	0	0	0	1	0	0	1	0
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		涙腺炎	0	1	1	1	0	1	1	0
	皮下 腫瘤	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球明瞭	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）  
 個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	心臓	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	28	24	30
		壁在性心筋炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	2	0	1	0	0	1	0	2
		心筋線維化	1	0	0	0	0	2	0	0
		心房血栓	1	1	0	0	0	0	1	0
		心内膜症	1	1	0	0	0	1	1	0
		心筋変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		冠状動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ細胞 (心膜)	0	0	0	0	1	0	0	0
		冠状動脈周囲の線維化 (periarterial coronary fibrosis)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30
		肺炎	3	5	2	3	1	2	0	5
		気管支周囲のリンパ組織	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性肺炎	2	0	1	0	0	0	0	1
		白血球増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		マクロファージを含む褐色色 素凝集	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管壁のアミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫症	2	1	1	1	1	1	1	0
		うっ血 (死後変化)	0	5	5	5*	3	2	2	3
		血管周囲のリンパ凝集/浸潤	1	1	2	0	1	4	1	0
		肺胞内出血	0	0	2	0	1	0	0	0
		気管支肺炎	0	2	1	1	0	1	2	0
		血管の鈣質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺胞マクロファージ増加	1	0	1	1	1	0	0	2
		硬化	0	1	0	0	0	0	0	0
		顕著 (著明) な肺胞立方状化生 (prominent alveolar cuboidal metaplasia)	0	0	0	0	1	0	0	0
		気管支周囲の肺胞マクロファ ージ集簇	0	0	0	0	0	0	1	0
		広汎性慢性胸膜炎 (extensive chronic pleurisy)	1	0	0	0	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	2	1	0	0	0	0	0
		胸腺	所見/検査動物数	17	10	16	13	13	17	10
	細胞性増加		0	0	0	0	1	0	0	0
	退縮		0	0	0	0	0	0	0	1
	出血		0	0	0	0	0	0	0	1
肥大	0		0	0	0	1	0	0	1	

個別別表から申請者が集計した。

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05)



表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	リンパ 節	所見/検査動物数	28	28	29	26	29	27	19	28
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		洞組織球症	3	3	0	4	1	1	1	3
		洞の拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ節炎	3	0	2	3	1	1	0	2
		洞のうっ血	2	1	1	0	0	1	0	2
		網状増殖 (reticular proliferation)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ過形成	1	1	0	3	0	2	2	1
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	1
		細胞性増加	0	0	0	0	1	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	29	28	30	26	29	28	24	30
		髓外造血増加	5	4	6	5	7	8	5	10
		髓外造血低下	0	1	1	1	0	1	1	0
		髓外造血無し	0	0	2	0	0	1	0	1
		アミロイド沈着	2	2	1	2	0	1	2	2
		リンパ/網赤血球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		赤脾髄萎縮	0	1	0	1	0	1	0	1
		白脾髄萎縮	0	1	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		赤脾髄のリンパ細胞性 (lymphoid cellularity in red pulp)	0	0	0	0	1	0	0	0
		白脾髄リンパ過形成	3	0	2	1	2	2	1	1
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫様変化	0	0	0	0	0	0	0	1
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	1	
	骨髄	所見/検査動物数	29	27	31	25	31	28	23	30
		骨髄増殖	0	0	0	0	0	1	0	0
		造血活性亢進	0	0	0	0	0	0	0	1
		担褐色顆粒状色素細胞 (cells contain brown granular pigment)	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	肝臓	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30	
		小葉中心性肝細胞肥大	2	4	8	24**	1	0	3	8*	
		核内偽封入体	0	3	3	9**	0	0	0	2	
		肝炎	5	2	5	1	3	2	1	5	
		肝細胞変化	0	1	1	1	0	0	0	1	
		好塩基性肝細胞変化	0	1	0	0	1	0	0	0	
		空胞化肝細胞変化	0	0	0	0	0	0	1	0	
		血管のアミロイド沈着	7	5	1*	4	0	4*	5*	5*	
		肝細胞のアミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	1	1	
		肝細胞空胞化	3	4	4	2	4	8	1	5	
		白血球増加	4	0	3	1	0	2	1	1	
		動脈周囲の単核細胞	1	0	0	1	3	1	2	0	
		髄外造血	1	0	0	0	1	1	0	1	
		類洞うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0	
		壊死	1	0	2	1	1	0	2	0	
		胆嚢に近接した被膜下壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	
		循環リンパ球様細胞	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
		肝細胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	1	
		嚢胞性胆管	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	
		胆管周囲炎	1	1	0	0	0	0	1	0	
		動脈周囲リンパ球様細胞	0	0	0	0	1	1	0	0	
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0	
		脂質沈着	11	12	13	14	15	11	9	12	
		胆嚢	所見/検査動物数	26	21	27	23	28	24	20	27
			壁のびまん性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
			上皮潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
ポリープ	0		0	0	0	0	0	0	1		
拡張	1		1	0	0	3	2	0	1		
膵臓	所見/検査動物数	29	27	31	26	27	28	24	29		
	島細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0		
	膵炎	0	0	0	0	1	0	0	0		
	膵外分泌腺萎縮	0	2	1	0	1	0	2	0		
	線維化	0	0	1	0	0	0	0	0		
	アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0	0	0		
浮腫	2	0	1	1	1	1	0	0			

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	腎臓	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	28	24	29	
		糸球体腎炎	1	0	1	1	3	0	0	0	
		間質性腎炎	1	0	1	2	0	1	0	1	
		尿細管の好塩基球増加	2	1	4	0	0	1	0	1	
		尿質尿細管拡張 (cortical tubular dilatation)	1	3	2	3	0	0	0	0	
		アミロイド沈着	8	5	1*	6	0	6**	6**	6**	
		皮質血管周囲のリンパ細胞浸潤/集簇	2	1	2	4	5	0	3	1	
		皮質リンパ細胞	0	0	1	1	1	2	1	1	
		血管鉍質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	
		腎盂炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腎盂周囲の炎症	0	1	1	1	0	0	0	1	
		異栄養性鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0	
		尿細管拡張	1	0	0	1	1	1	0	0	
		皮質嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0	
		腎盂腔拡張 (dilatation of pelvic space)	1	0	0	1	0	0	1	1	
		尿細管コロイド集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	
		皮質内血管周囲の単核細胞	1	0	1	0	1	0	0	1	
		基底膜肥厚 (increased thickness basement membranes)	0	0	0	1	1	0	0	0	
		皮質尿細管上皮細胞空胞化	0	1	0	0	0	1	1	0	
		腎盂周囲の単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	
		移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
		皮質尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	
		髓質尿細管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	
		脂質沈着	1	3	1	0	1	1	3	2	
		異常部位のPAS陽性反応	1	0	0	1	1	0	0	1	
		尿道	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
			尿道前立腺部精嚢液栓 (plug of seminal colloid in prostatic urethra)	1	0	0	0	0	0	0	0
		膀胱	所見/検査動物数	29	27	31	26	26	25	23	28
上皮下炎症細胞	0		1	0	3	3	1	2	4		
上皮下結節の多形性細胞	1		0	0	0	0	0	0	0		
上皮細胞褐色色素沈着	0		0	0	0	0	0	0	1		
拡張	3		4	1	2	0	0	0	0		

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	28	22	29
		子宮蓄膿症	/	/	/	/	2	1	0	1
		子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	16	9	8	12
		子宮内膜ポリープ	/	/	/	/	0	0	0	3
		子宮内膜希薄 (reduced endometrial thickness)	/	/	/	/	1	1	0	0
		血管うっ血	/	/	/	/	1	0	0	0
		内腔拡張	/	/	/	/	4	7	3	5
		子宮筋層血管壁アミロイド沈 着	/	/	/	/	1	0	1	0
		動脈周囲炎	/	/	/	/	1	0	0	0
		出血	/	/	/	/	2	0	0	1
		血管拡張	/	/	/	/	2	1	1	1
		子宮脱	/	/	/	/	1	0	0	0
		壊死	/	/	/	/	1	0	0	0
		子宮内膜血腫様変化	/	/	/	/	0	1	0	0
		分岐部に近接する壁の線維過 形成	/	/	/	/	0	1	0	0
		変性	/	/	/	/	0	0	0	1
		混合炎症 (mixed inflammation)	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮 頸部 ・ 膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	23	18	25
		上皮粘液分泌	/	/	/	/	2	2	0	1
		子宮脱	/	/	/	/	1	0	0	0
		壊死	/	/	/	/	1	0	0	0
		出血	/	/	/	/	1	0	0	0
		管腔細胞残屑	/	/	/	/	0	0	0	1
		剥離沈着 (desquamating deposits)	/	/	/	/	0	0	0	1
		リンパ浸潤	/	/	/	/	1	0	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	31	28	24	29
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	7	13	8	10
		腹膜炎	/	/	/	/	2	0	0	0
アイロイド沈着		/	/	/	/	2	5	6	7	
嚢拡張 (distension of bursa)		/	/	/	/	0	1	0	0	
炎症性浸潤		/	/	/	/	0	0	0	1	
マスト細胞浸潤		/	/	/	/	0	0	0	1	
嚢胞		/	/	/	/	13	11	6	10	
卵巣嚢拡張	/	/	/	/	1	1	0	2		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	精巣	所見/検査動物数	29	28	31	26	/	/	/	/
		無精子症	0	0	0	1	/	/	/	/
		精子形成低下	1	2	4	2	/	/	/	/
		精巣上体内の精子消失	0	0	1	0	/	/	/	/
		萎縮	6	3	3	6	/	/	/	/
		精巣上体精液瘤肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
		血管壁のアミロイド沈着	3	2	1	0	/	/	/	/
		間質アミロイド沈着	1	0	0	0	/	/	/	/
		動脈周囲炎	2	1	0	0	/	/	/	/
		鉍質沈着	2	0	2	2	/	/	/	/
		精巣上体の間質性混合炎症	1	0	0	0	/	/	/	/
	前立腺	所見/検査動物数	24	20	26	24	/	/	/	/
		前立腺炎	0	0	1	0	/	/	/	/
		アミロイド沈着	0	0	1	0	/	/	/	/
		腺房萎縮	0	0	0	1	/	/	/	/
	精囊	所見/検査動物数	28	28	30	24	/	/	/	/
		コロイド減少	1	1	0	0	/	/	/	/
		膿瘍 (精巣上体を含む)	0	0	1	0	/	/	/	/
	凝固腺	精液コロイドによる拡張	4	7	5	7	/	/	/	/
		所見/検査動物数	3	4	3	1	/	/	/	/
	尿道球腺	精液コロイドによる拡張	1	3	2	1	/	/	/	/
		所見/検査動物数	0	0	0	1	/	/	/	/
	その他 生殖器	尿道球腺の拡張	0	0	0	1	/	/	/	/
		球海綿体筋の血管うっ血	0	0	0	1	/	/	/	/
		所見/検査動物数	5	2	6	5	/	/	/	/
	包皮腺	囊胞状萎縮	3	2	3	4	/	/	/	/
		膿瘍	1	0	0	1	/	/	/	/
炎症		2	0	2	1	/	/	/	/	
拡張		1	0	3	0	/	/	/	/	
尿道 球腺	所見/検査動物数	1	0	0	0	/	/	/	/	
	出血性膿瘍	1	0	0	0	/	/	/	/	
上皮 小体	所見/検査動物数	9	10	6	6	8	7	4	7	
	アミロイド沈着	2	2	0	1	0	0	0	0	
甲状腺	所見/検査動物数	27	27	27	25	29	26	20	27	
	間質アミロイド沈着	7	3	2	5	0	4*	4*	5*	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	副腎	所見/検査動物数	27	28	30	25	31	27	23	30
		皮質内の紡錘状細胞	3	2	6	2	11	7	5	5
		髄質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質セロイド細胞	0	0	2	1	1	0	0	0
		皮質嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	8	6	1**	6	1	4	6*	6
		髄質セロイド細胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		セロイド細胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		球状帯過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		索状帯の細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
		壁の薄い嚢胞 (thin walled cyst)	0	0	0	1	0	0	0	0
		唾液腺	所見/検査動物数	28	28	31	26	31	26	23
	アミロイド沈着		4	1	1	3	0	2	2	2
	萎縮		0	0	2	1	0	0	0	1
	線維化		0	0	1	0	0	0	0	0
	慢性炎症		0	0	1	0	0	0	0	0
	血管周囲リンパ球集簇		0	0	0	0	1	0	0	1
	唾液腺炎		1	0	0	0	0	1	0	0
	血管周囲単核細胞		0	0	0	0	0	0	0	1
	その他 消化管	所見/検査動物数	1	3	0	1	2	1	1	0
		微絨毛のアミロイド沈着	0	1	0	0	1	0	0	0
	食道	所見/検査動物数	19	23	24	26	28	24	18	23
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	28	28	31	26	29	28	24	29
		腺腫様過形成	2	0	3	9*	2	0	2	4
		胃炎	2	1	2	5	4	1	2	4
		粘膜希薄 (reduced height of glandular mucosa)	2	3	0	1	1	2	2	0
		壁細胞増殖	0	0	3	0	1	0	0	1
		胃腺拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		角化亢進	0	0	0	1	1	2	0	0
		腺性粘膜の鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
アミロイド沈着		1	2	1	0	0	2	2	3	
上皮過形成		0	1	1	0	0	0	0	0	
腺性粘膜潰瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	
十二 指腸	所見/検査動物数	27	24	29	26	28	28	21	28	
	アミロイド沈着	3	2	1	3	0	2	4*	2	
回腸	所見/検査動物数	29	27	31	26	30	27	22	28	
	アミロイド沈着	5	6	2	7	4	5	7	7	
	パイエル板細胞過多	0	0	0	0	1	0	0	0	
空腸	所見/検査動物数	8	3	4	4	5	1	3	2	
	アミロイド沈着	1	1	0	0	0	0	1	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

個体別表から申請者が集計した。

表3. 非腫瘍性病変の発生頻度（オリジナルおよび追加報告書③）

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・切迫屠殺	盲腸	所見/検査動物数	27	27	30	26	29	27	21	27
		アミロイド沈着	2	0	0	1	0	0	0	1
	結腸	所見/検査動物数	27	28	31	25	29	28	22	28
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	28	28	31	26	31	28	23	30
		皮膚潰瘍 (cutaneous ulceration)	5	5	2	3	0	0	0	1
		潰瘍 (ulceration)	0	0	0	0	0	0	0	1
		表皮びらん	0	0	2	0	0	2	0	0
		浮腫	3	3	1	0	0	3	0	1
		真皮結合組織増加	0	1	2	1	0	0	0	0
		好酸球明瞭 (prominent eosinophils)	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮下脂肪組織増加	0	0	0	0	0	0	1	1
		炎症性浸潤	1	1	1	1	0	1	0	3
		上皮過形成	2	1	0	0	0	1	0	0
		治癒潰瘍 (陰囊)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下線維化及び炎症 (陰囊/筋層)	1	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/治癒/炎症反応	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮下炎症 (顔)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮下線維化	0	0	0	2	0	1	0	1
	痂皮形成	0	1	1	0	0	1	0	0	
	骨格筋	所見/検査動物数	26	28	29	22	29	25	24	28
		脂肪浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	0	0	5	0	15	8	10	10
		過形成	0	0	0	0	0	0	0	2
	眼	所見/検査動物数	29	28	30	26	31	28	24	29
		角膜炎	1	0	0	0	0	0	0	1
		水晶体変性	0	0	0	0	0	0	0	2
角膜潰瘍		0	0	0	0	0	0	0	1	
眼球内急性炎症性滲出液		1	0	0	0	0	0	0	0	
脳	所見/検査動物数	29	28	30	26	30	28	23	30	
	小脳背部グリオシス (dorsal cerebellum)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	中脳鉉質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	
脊髄	所見/検査動物数	29	28	30	26	30	28	22	30	
	粘液嚢胞	0	0	0	0	1	1	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	骨	所見/検査動物数	29	26	31	23	29	28	23	29
		異常増殖性骨結節 (nodule of abnormal proliferative bone)	0	0	1	0	0	0	0	0
		頭蓋骨肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨幹内髄外造血低下	0	0	0	0	1	0	0	0
		異型骨増殖 (頭蓋)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨性増殖性結節 (頭蓋)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	27	25	30	25	28	28	20	29
		涙腺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		ポルフィリン色素沈着	1	3	1	0	5	9	3	9
		血栓	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
		萎縮/線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	涙腺	所見/検査動物数	2	4	2	0	0	1	1	0
		萎縮/線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管周囲リンパ浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		涙腺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		ポルフィリン	0	0	0	0	0	0	1	0
	尾	所見/検査動物数	1	1	1	0	0	0	1	1
		皮下肉芽腫組織結節	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	1	0	0	0	1	0
		関節炎様病変 (arthritic lesions)	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳介	所見/検査動物数	2	0	1	1	0	1	1	0
		皮膚潰瘍	2	0	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
		耳管上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		上皮潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
炎症性反応		0	0	0	0	0	0	1	0	
真皮下急性炎症		0	0	0	1	0	0	0	0	
皮膚びらん		0	0	0	0	0	1	0	0	
痂皮形成		0	0	0	0	0	1	0	0	
四肢	所見/検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0	
	皮膚潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	
脂肪 組織	所見/検査動物数	4	2	2	0	5	10	5	3	
	脂肪壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	
	リンパ細胞/腹膜炎 (副腎隣接部位)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ細胞 (大動脈隣接部位)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	混合炎症性浸潤 (縦隔)	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別別表から申請者が集計した。



表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	腸間膜	所見/検査動物数	2	0	0	0	1	1	1	0
		血管うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	縦隔	所見/検査動物数	1	2	2	1	0	0	0	0
		リンパ細胞の結節	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維性壁を伴う出血性嚢胞様 組織 (fibrous walled haemorrhagic cystic structure)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹部 腫瘍	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚 腫瘍	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性リンパ節炎 (皮下リンパ 節)	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ過形成 (皮下リンパ節)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下 腫瘍	所見/検査動物数	1	0	1	2	0	0	0	1
		皮下浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮下壊死及び粘液腫状変化	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維化及び肉芽組織	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮化生	0	0	0	0	0	0	0	1
		皮下膿瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下線維化、炎症及び浮腫 皮下の線維性壁をもつ膿瘍 (subcutaneous fibrous walled abscess)	0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終 屠殺	心臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		アミロイド沈着	2	0	0	0	1	1	3	0
		心筋線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		心房血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		心内膜症	0	0	0	0	0	1	0	0
		心筋変性	0	0	0	0	0	0	1	0
		冠状動脈周囲炎	2	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪浸潤 (心筋)	0	0	0	0	0	0	2	0
	気管	所見/検査動物数	25	23	23	26	21	21	27	20
		気管炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		肺炎	6	4	6	3	4	5	6	3
		腺腫症	3	4	2	6	2	0	0	2
		血管周囲のリンパ凝集/浸潤	4	5	1	7	7	3	3	4
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		著明なシデロサイト (prominent siderocytes)	0	0	0	1	0	0	0	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	1	0	1	0
		リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		黄褐色マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞中隔の肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞マクロファージ増加	2	2	0	3	0	3	2	0
		上皮形成の結節 (nodule of epithelialisation)	1	0	0	0	0	0	0	1
		空胞化細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
		動脈周囲の肺胞マクロファージ集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質性肺炎	0	0	0	0	1	0	1	0
		胸膜リンパ浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		気管支周囲のリンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	2	0
	鼻腔	所見/検査動物数	26	21	23	22	21	23	27	20
		内腔に血液が存在 (free blood in sinuses)	1	0	0	0	0	0	0	0
		内腔/隣接骨の髄の炎症 (inflammation of pulp in cavity/adjacent bone)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	14	16	11	13	21	21	23	17
		細胞性増加	0	0	0	0	0	1	0	0
		類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
類洞リンパ球集簇		0	0	0	0	1	0	0	0	
血管壁の硝子質化		0	0	0	0	0	0	0	1	
肥大		0	0	0	0	1	0	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終 屠殺	リン パ節	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		胚中心明瞭	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	1	0	0
		洞組織球症	3	1	3	2	7	7	4	3
		洞の拡張	0	1	0	0	2	0	1	0
		リンパ節炎	0	0	0	0	6	1*	1*	1
		洞のうっ血	2	1	3	3	0	1	0	3
		リンパ過形成	3	2	3	4	9	6	3*	5
		赤血球貪食	0	0	0	0	1	2	0	0
		近接する血管の動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨髄性細胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	23	27	20
		髄外造血増加	2	3	0	2	1	5	6	2
		髄外造血低下	1	4	0	7*	4	1	1	0
		髄外造血無し	3	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	2	1	0	1	0	1	1	0
		リンパ/網赤血球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		赤脾髄萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
		白脾髄リンパ過形成	0	0	0	0	7	4	2*	2
		赤脾髄うっ血	0	1	0	0	1	0	0	0
		白血球増加	0	0	0	0	0	1	0	0
洞のうっ血	0	1	0	0	0	0	0	0		
骨髄	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
	胸骨髄内のシデロサイト	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終 屠殺	所見/検査動物数		26	23	23	26	21	23	27	20
	小葉中心性肝細胞肥大		1	4	7*	26**	0	2	1	2
	核内偽封入体		1	3	1	14**	0	0	0	0
	多核巨細胞		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝炎		15	11	9	12	9	13	17	10
	線維化を伴う結節状肝炎 (bizarre nodular hepatitis with fibrosis)		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞変化		2	0	0	1	0	0	0	0
	好塩基性肝細胞変化		3	1	0	0	1	0	0	2
	好酸性肝細胞変化		0	0	0	1	0	0	0	0
	空胞化肝細胞変化		1	1	0	0	0	0	0	0
	くもり硝子肝細胞変化		0	0	0	1	0	0	0	0
	血管のアミロイド沈着		1	0	0	1	1	1	3	0
	肝細胞空胞化		5	3	4	1	9	11	10	7
	白血球増加		0	0	0	0	2	0	0	0
	動脈周囲の単核細胞		0	0	0	0	1	1	0	0
	壊死		2	2	0	1	1	1	0	0
	希薄		5	2	1	2	0	1	0	3
	胆管過形成		1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞性胆管		1	0	0	1	0	0	0	0
	小葉線維化		1	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張		1	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞変性/再生		0	0	0	1	0	0	0	0
	胆管周囲炎		0	0	1	0	2	3	0	0
	クッパー細胞内褐色色素		0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞		0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球様細胞		0	0	0	0	1	0	0	0
	被膜下血管の鈣質沈着		0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈周囲リンパ球様細胞		0	0	0	0	1	0	0	0
	類洞単核細胞		0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ網内性細胞の実質性集 簇		0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ過形成		0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球集簇		0	0	0	0	0	1	0	0
	脂質沈着		16	13	12	20	4	7	6	2
	胆管	所見/検査動物数		0	0	0	1	0	0	0
		増殖		0	0	0	1	0	0	0
	胆嚢	所見/検査動物数		25	21	22	26	21	23	27
壁のリンパ球集簇		0	0	0	0	1	0	0	0	
拡張		0	1	0	0	0	0	0	1	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	膵臓	所見/検査動物数	26	22	23	26	21	23	27	20
		島細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	1
		膵外分泌腺萎縮	0	0	0	1	1	1	1	1
		脱顆粒	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
		外分泌組織の脂肪化 (fatty replacement of exocrine tissue)	0	0	0	0	1	0	1	0
		近接した血管の動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
	腎臓	間質性腎炎	2	0	2	0	0	1	0	0
		尿細管の好塩基球増加	4	3	1	2	0	0	0	2
		皮質尿細管拡張 (cortical tubular dilatation)	0	0	0	1	0	1	0	0
		アミロイド沈着	3	2	0	3	1	2	5	3
		皮質血管周囲のリンパ細胞浸潤/集簇	4	3	8	4	8	8	4	5
		皮質リンパ細胞	0	0	0	2	1	0	0	0
		腎盂炎	0	1	2	0	0	1	3	0
		腎盂周囲の炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
		異栄養性鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
		尿細管拡張	0	1	0	1	0	0	1	0
		皮質嚢胞	2	1	5	1	1	0	0	1
		腎盂腔拡張 (dilatation of pelvic space)	0	0	0	0	0	1	0	0
		基底膜肥厚 (increased thickness basement membranes)	0	0	2	0	0	0	0	0
		皮質鉍質沈着	1	0	1	1	0	0	0	0
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維化	1	0	1	0	0	0	0	0
		被膜癒痕	0	0	2	0	0	0	0	0
		尿細管変性	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎乳頭鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
ボウマン嚢拡張		0	0	0	0	0	0	1	0	
皮質癒痕	0	0	0	0	0	1	1	0		
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1		
被膜下萎縮性皮質尿細管	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮質リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0		
皮質尿細管変性	0	0	0	2	0	0	0	0		
脂質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終 屠殺	膀胱	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	22	27	18
		上皮下炎症細胞	1	0	1	3	2	3	4	2
		隣接する血管の動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	26	20
		子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	17	16	23	8*
		子宮内膜ポリープ	/	/	/	/	1	0	0	1
		内腔拡張	/	/	/	/	2	3	5	7
		出血	/	/	/	/	1	0	0	0
		血管拡張	/	/	/	/	0	0	0	1
		内膜硝子化	/	/	/	/	0	0	0	1
		内膜血管うっ血	/	/	/	/	0	0	0	1
		片側性子宮角拡張	/	/	/	/	1	0	0	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	1	0	0	0
		子宮筋層うっ血	/	/	/	/	1	0	0	0
		腔内の炎症性滲出液	/	/	/	/	0	1	0	0
		線維化	/	/	/	/	0	1	0	0
		粘液腫状変化	/	/	/	/	0	1	0	0
	子宮内膜症	/	/	/	/	0	0	0	1	
	腔内への出血 (haemorrhage into lumen)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	子宮 頸部 ・ 膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	20	22	27	20
		上皮粘液分泌	/	/	/	/	4	2	3	0
		上皮下炎症	/	/	/	/	1	0	0	0
		腔内の炎症性滲出液	/	/	/	/	1	0	0	0
		炎症	/	/	/	/	0	0	1	0
		粘液腫状変化	/	/	/	/	0	2	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	27	20
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	0	1	0	1
		アミロイド沈着	/	/	/	/	1	2	4	1
		動脈周囲炎/硝子化	/	/	/	/	0	0	0	1
		卵嚢拡張	/	/	/	/	0	3	1	1
		卵嚢様拡張	/	/	/	/	0	1	0	0
		セロイド細胞集簇	/	/	/	/	0	0	0	1
血管拡張		/	/	/	/	1	0	0	0	
乳頭状過形成を伴う卵胞性嚢腫/上皮		/	/	/	/	1	0	0	0	
動脈周囲炎		/	/	/	/	1	0	0	0	
嚢胞		/	/	/	/	9	8	15	8	
出血性卵胞		/	/	/	/	0	1	0	0	
卵巣嚢拡張		/	/	/	/	1	3	2	2	
隣接する脂肪の血管周囲リンパ浸潤	/	/	/	/	0	0	0	1		
管状過形成	/	/	/	/	0	0	2	0		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	精巣	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		精子形成低下	0	4*	1	6*	/	/	/	/
		萎縮	2	0	3	3	/	/	/	/
		動脈周囲炎	1	0	0	0	/	/	/	/
		鉍質沈着	0	1	0	0	/	/	/	/
		精子集簇による精巣上体管拡張	0	0	0	1	/	/	/	/
	前立腺	所見/検査動物数	25	23	23	25	/	/	/	/
		前立腺炎	0	0	0	1	/	/	/	/
	精囊	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		精液コロイドによる拡張	6	8	7	9	/	/	/	/
	凝固腺	所見/検査動物数	5	3	1	1	/	/	/	/
		精液コロイドによる拡張	2	2	1	1	/	/	/	/
	包皮腺	所見/検査動物数	25	21	18	21	/	/	/	/
		嚢胞状萎縮	19	16	17	14	/	/	/	/
		膿瘍	4	1	0	6	/	/	/	/
		導管拡張	4	2	3	1	/	/	/	/
		リンパ浸潤	2	0	0	1	/	/	/	/
		過形成	1	0	0	0	/	/	/	/
		炎症	1	0	1	2	/	/	/	/
	球海綿体筋	所見/検査動物数	1	1	0	0	/	/	/	/
		血腫様変化	1	0	0	0	/	/	/	/
	上皮小体	所見/検査動物数	17	15	12	13	10	15	18	13
		アミロイド沈着	0	2	0	0	0	2	3	1
	甲状腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
傍濾胞細胞過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	
間質アミロイド沈着		2	4	0	3	2	3	4	3	
過形成		0	1	1	0	0	0	0	0	
濾胞嚢胞		0	0	1	0	0	0	0	0	
副腎	所見/検査動物数	25	22	23	25	20	22	27	20	
	皮質内の紡錘状細胞	0	1	4*	2	10	5	3**	1**	
	髄質過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	
	皮質過形成	0	0	3	0	0	0	0	0	
	皮質セロイド細胞	2	4	3	1	0	0	0	0	
	皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	
	アミロイド沈着	2	0	0	1	1	2	4	2	
	索状帯の細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	0	
	セロイド細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮質の泡沫細胞肥大	1	0	1	0	0	0	0	0	
	索状帯の泡沫状肥大	0	0	0	0	0	1	1	0	
	脾髄境界部セロイド細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮質過形成結節 (nodule(s) of cortical hyperplasia)	1	0	0	0	0	0	0	1		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

個体別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	唾液腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		アミロイド沈着	0	0	0	1	1	3	3	1
		血管周囲リンパ球集簇	0	1	0	0	2	0	0	0
	その他 消化管	所見/検査動物数	1	0	0	1	0	0	0	0
		微絨毛のアミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死性結節	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	26	23	23	26	20	23	27	20
		腺腫様過形成	9	7	13	8	4	7	7	2
		胃炎	5	6	8	2	6	3	7	2
		腺性粘膜の鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞形成 (cyst formation)	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜筋慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		粘膜鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		アミロイド沈着	1	0	0	0	2	2	2	0
		慢性リンパ節炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		微絨毛短小 (reduced height of villi)	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		アミロイド沈着	5	4	1	4	7	4	5	6
		パイエル板細胞過多	0	0	0	0	1	0	0	0
		パイエル板拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		アミロイド沈着	1	0	0	0	3	1	2	0
	盲腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		線虫	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
	アミロイド沈着	1	0	0	0	0	1	0	0	
	線虫	0	1	0	1	1	1	1	0	
皮膚	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
	皮膚潰瘍 (cutaneous ulceration)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	真皮結合組織増加	0	1	0	0	0	0	0	0	
	炎症性浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	
	肩甲骨間褐色細胞明瞭	4	3	4	0	0	0	0	1	
	脱毛	1	0	0	0	0	0	0	0	
	アミロイド/硝子化 (胸部)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	上皮過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
痂皮形成	0	0	0	1	0	0	0	0		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別別表から申請者が集計した。



表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	骨格筋	所見/検査動物数	26	23	23	25	21	23	27	20
		脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0
	乳腺	所見/検査動物数	1	0	0	1	11	12	15	9
		腺房拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		導管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	眼	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		網膜萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		網膜異形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		内顆粒層消失	0	0	0	0	0	0	2	0
		外顆粒層消失	0	0	1	1	1	0	0	0
		角膜炎	1	1	0	0	0	0	0	1
		水晶体変性	0	1	1	2	0	2	0	0
		角膜変性	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		異栄養性鈣質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		頭蓋結節性異型骨 (cranial nodule atypical bone)	0	0	0	0	0	0	0	2
		異型骨結節 (肋骨)	0	0	0	0	0	0	0	1
		分化した小胞外骨の結節 (頭蓋)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	26	23	23	22	2	5	27	20
		ポルフィリン色素沈着	1	1	0	0	0	0	1	0
		過形成	2	0	1	0	0	0	1	1
		萎縮/線維化	5	3	2	0	0	0	0	3
		腺腫様変化	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症後の過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		増殖性変化	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞様組織 (contains cystic structure)	0	0	0	1	0	0	0	0
	涙腺	所見/検査動物数	22	18	18	22	9	20	0	0
		萎縮/線維化	3	1	0	0	0	1	0	0
		血管周囲リンパ浸潤	13	5	7	12	0	0	0	0
アミロイド沈着		1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ増殖そう		0	3	0	0	0	0	0	0	
ハーダー化 (Harderianisation)		0	2	0	0	1	2	0	0	
萎縮性変化		0	0	0	1	0	0	0	0	
涙腺炎		0	0	0	0	1	0	0	0	
ポルフィリン		0	0	0	0	4	4	0	0	
炎症		0	0	0	0	0	1	0	0	
四肢	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1	
	皮下膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終 屠殺	脂肪 組織	所見/検査動物数	1	0	0	1	2	2	0	2
		脂肪壊死	1	0	0	0	0	1	0	1
		リンパ浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性炎症 (胃隣接部位)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腹膜炎 (腸間膜)	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症細胞 (卵巣隣接)	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ細胞増殖巣 (副卵巣)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下 腫瘤	所見/検査動物数	1	2	0	0	0	0	1	0
		肩甲骨褐色脂肪明瞭	1	2	0	0	0	0	0	0
		増殖性乳房結節	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (有意差なし)  
 個別別表から申請者が集計した。

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	心臓	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	63	63	62
		壁在性心筋炎	1	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	4	0	1	0	1	2	3	2
		心筋線維化	1	1	0	0	0	2	0	0
		心房血栓	2	1	0	0	0	0	1	0
		心内膜症	1	1	0	0	0	2	1	0
		心筋変性	0	0	0	1	0	0	1	0
		冠状動脈周囲炎	2	0	0	0	1	1	0	0
		リンパ細胞 (心膜)	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪浸潤 (心筋)	0	0	0	0	1	0	2	0
		冠状動脈周囲の線維化 (periarterial coronary fibrosis)	0	0	0	0	0	0	1	0
	気管	所見/検査動物数	63	62	64	62	63	59	61	52
		気管炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
		肺炎	10	9	9	6	6	7	6	9
		気管支周囲のリンパ組織	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性肺炎	2	0	1	0	0	0	0	1
		白血球増加	1	0	0	0	0	0	0	0
		マクロファージを含む褐色色素凝集	0	1	0	0	0	0	1	0
		血管壁のアミロイド沈着	0	1	0	0	1	0	0	0
		腺腫症	5	5	3	7	3	1	1	2
		うっ血 (死後変化)	0	5	5	6*	3	2	3	3
		血管周囲のリンパ凝集/浸潤	5	6	3	7	8	7	4	4
		肺胞内出血	0	0	2	0	1	0	0	0
		気管支肺炎	0	2	1	1	0	2	2	0
		血管の鉄質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		著明なシデロサイト (prominent siderocytes)	0	0	0	1	0	0	0	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	1	0	1	0
		リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		黄褐色マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞中隔の肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞マクロファージ増加	3	2	2	4	1	3	2	2
		腺腫症の結節 (nodule of adenomatosis)	0	1	0	0	0	0	0	1
上皮形成の結節 (nodule of epithelialization)	1	0	0	0	0	0	0	1		
空胞化細胞	0	0	0	0	0	0	0	1		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	肺	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
		硬化	0	1	0	0	0	0	0	0
		顕著 (著明) な肺泡立 方状化生 (prominent alveolar cuboidal metaplasia)	0	0	0	0	1	0	0	0
		気管支周囲の肺泡 マクロファージ集簇	0	0	0	0	0	0	1	0
		動脈周囲の肺泡 マクロファージ集簇	1	0	0	0	1	0	0	0
		広汎性慢性胸膜炎 (extensive chronic pleurisy)	1	0	0	0	0	0	0	0
		間質性肺炎	0	2	1	0	1	0	1	0
		胸膜リンパ浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		気管支周囲のリンパ球 集簇	0	0	0	0	0	0	2	0
	鼻腔	所見/検査動物数	64	61	64	60	63	63	63	62
		内腔に血液が存在(free blood in sinuses)	1	0	0	0	0	0	0	0
		内腔/隣接骨の髄の炎症 (inflammation of pulp in cavity/adjacent bone)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	33	34	33	33	43	46	37	35
		細胞性増加	0	0	0	0	1	1	0	0
		退縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		類洞リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管壁の硝子質化	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	肥大	0	0	0	0	2	0	0	1	
	リン パ 節	所見/検査動物数	63	63	61	64	62	61	55	60
		胚中心明瞭	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	1	0	1	1	1	0	0
		洞組織球症	7	4	4	6	8	8	5	6
		洞の拡張	0	2	0	0	2	0	1	0
		リンパ節炎	3	0	2	3	7	3	1	4
		洞のうっ血	4	2	4	3	0	2	0	5*
		網状増殖 (reticular proliferation)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ過形成	4	4	3	9	9	9	5	6
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	1
		細胞性増加	0	0	0	0	1	1	0	0
		赤血球貪食	0	0	0	0	2	2	0	0
		近接する血管の動脈周 囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄性細胞	0	0	0	0	0	1	0	0		

統計解析 (申請者が実施) : Fisher's exact test (\* : p<0.05)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査例数	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
脾臓	所見/検査動物数		64	63	62	64	62	63	63	62	
	髄外造血増加		7	8	6	8	8	13	11	12	
	髄外造血低下		1	5	1	8*	4	2	2	0	
	髄外造血無し		3	1	2	0	0	1	0	1	
	アミロイド沈着		4	3	1	3	0	2	3	2	
	リンパ/網赤血球過形成		0	2	0	0	0	0	0	0	
	赤脾髄萎縮		0	1	0	2	0	1	0	1	
	白脾髄萎縮		0	1	0	0	0	0	1	0	
	出血		0	0	0	0	1	0	0	0	
	赤脾髄のリンパ細胞性 (lymphoid cellularity in red pulp)		0	0	0	0	1	0	0	0	
	白脾髄リンパ過形成		3	0	2	1	9	6	3	3	
	膿瘍		0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管腫様変化		0	0	0	0	0	0	0	1	
	壊死		0	0	0	0	0	0	1	1	
	赤脾髄うっ血		0	1	0	0	1	0	0	0	
	白血球増加		0	0	0	0	0	1	0	0	
	洞のうっ血		0	1	0	0	0	0	0	0	
	全動物	所見/検査動物数		64	62	64	63	64	63	62	62
		骨髄増殖		0	0	0	0	0	1	0	0
		造血活性亢進		0	0	0	0	0	0	0	1
胸骨髄内のシデロサイト		0	0	0	0	0	0	0	1		
担褐色顆粒状色素細胞 (cells that contain brown granular pigment)		0	0	0	0	1	0	0	0		
肝臓	所見/検査動物数		64	64	64	64	64	64	63	62	
	小葉中心性肝細胞肥大		4	10	15*	62**	1	2	5	16**	
	核内偽封入体		1	6	4	27**	0	0	0	2	
	多核巨細胞		0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝炎		20	13	14	13	14	15	19	16	
	線維化を伴う結節状肝炎 (bizarre nodular hepatitis with fibrosis)		0	0	0	1	0	0	0	0	
	肝細胞変化		2	1	1	2	0	0	0	1	
	好塩基性肝細胞変化		3	2	0	0	2	0	0	2	
	好酸性肝細胞変化		0	0	0	1	0	0	0	0	
	空胞化肝細胞変化		1	1	0	0	0	0	1	0	
	くもり硝子肝細胞変化		0	0	0	1	0	0	0	0	
	好酸性細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管のアミロイド沈着		8	5	1*	5	1	5	8*	5	
	肝細胞のアミロイド沈着		0	1	0	0	0	0	1	1	
	肝細胞空胞化		12	10	10	3*	20	27	19	17	
白血球増加		4	0	3	1	2	2	1	1		
動脈周囲の単核細胞		1	0	0	1	4	2	2	0		
髄外造血		1	0	0	0	1	1	0	1		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	肝臓	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
		壊死	3	2	2	2	2	1	2	1
		胆嚢に近接した 被膜下壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		循環リンパ球様細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞壊死	1	0	0	0	1	0	0	1
		希薄	5	2	1	2	0	1	0	4
		胆管過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		嚢胞性胆管	1	0	1	1	0	0	0	0
		小葉線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管拡張	1	1	0	1	0	0	0	0
		肝細胞変性/再生	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管周囲炎	1	1	1	0	2	3	1	0
		クッパー細胞内褐色 色素	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球様細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		被膜下血管の鉍質沈 着	0	0	0	0	1	0	0	0
		動脈周囲リンパ球様 細胞	0	0	0	0	2	1	0	0
		類洞単核細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ網内性細胞の 実質性集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0	
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝臓 (ORO /PAS 染色)	所見/検査動物数	64	63	63	64	62	63	63	62
		脂質沈着	31	30	29	40	21	25	23	18
		グリコーゲンレベル の低下	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆嚢	所見/検査動物数	56	52	54	51	55	53	56	53
		壁のびまん性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮潰瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	
壁のリンパ球集簇		0	0	0	0	1	0	0	0	
ポリープ		0	0	0	0	0	0	0	1	
拡張	1	2	0	0	3	2	0	2		
膵臓	所見/検査動物数	64	61	64	64	60	63	63	61	
	島細胞過形成	1	1	0	0	1	0	1	1	
	膵炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
	膵外分泌腺萎縮	0	2	1	1	2	1	3	1	
脱顆粒	0	0	0	0	0	0	1	0		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	脾臓	所見/検査動物数	64	61	64	64	60	63	63	61
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0	1	0
		外分泌組織の脂肪化 (Fatty replacement of exocrine tissue)	0	0	0	0	1	0	1	0
		近接した血管の動脈周 囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		浮腫	2	0	1	1	1	1	0	0
		所見/検査動物数	64	64	64	63	64	63	63	61
	腎臓	糸球体腎炎	1	0	2	1	4	0	0	0
		間質性腎炎	3	0	3	2	0	3	0	1
		尿細管の好塩基球増加	6	4	5	2	0	2	0	3
		皮質尿細管拡張 (cortical tubular dilatation)	1	3	2	5	0	1	0	0
		アミロイド沈着	11	7	2*	9	1	8*	11**	11**
		皮質血管周囲のリンパ 細胞浸潤/集簇	7	4	10	8	14	9	8	6
		皮質リンパ細胞	0	0	1	3	2	2	2	1
		血管鉍質沈着	0	1	1	0	0	0	0	0
		腎盂炎	0	1	2	0	1	1	3	0
		腎盂周囲の炎症	1	1	1	1	0	0	2	1
		異栄養性鉍質沈着	0	0	2	1	0	0	0	0
		尿細管拡張	1	1	0	2	1	1	1	0
		皮質嚢胞	2	1	5	4	1	0	0	1
		腎盂腔拡張 (dilatation of pelvic space)	1	0	0	1	0	1	1	1
		尿細管コロイド集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質内血管周囲の単核 細胞	1	1	3	2	3	0	0	1
		基底膜肥厚(increased thickness basement membrane)	0	0	3	1	1	0	0	0
		腎乳頭小型化	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質尿細管上皮細胞空 胞化	0	1	0	1	0	1	1	0
		腎盂周囲の単核細胞浸 潤	0	0	0	0	0	1	0	1
移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0		
乳頭管内好酸性円柱	0	0	1	0	0	0	1	0		
皮質鉍質沈着	1	0	1	1	0	0	0	0		
動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0		
線維化	1	0	1	0	0	0	0	0		
被膜癒痕	0	0	2	0	0	0	0	0		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度（オリジナルおよび追加報告書③）

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	腎臓	所見/検査動物数	64	64	64	63	64	63	63	61
		尿細管変性	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎乳頭鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
		ボウマン嚢拡張	0	1	0	0	0	0	1	0
		皮質癆痕	0	0	0	0	0	1	1	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
		被膜下萎縮性皮質尿細管	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		コロイド含有を伴う尿細管 拡張 (dilated cortical tubules contain colloid)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質血管周囲リンパ浸潤/ 集簇	0	1	0	0	5	7	1	3
		皮質リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質尿細管変性	0	0	0	2	0	0	0	0
		皮質尿細管壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		髓質尿細管拡張	1	0	0	1	0	0	0	0
		好酸性コロイド含有乳頭管	0	0	1	0	0	0	0	0
		ボウマン嚢の細胞の高さ増 加(increased cell height of Bowman's capsules)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓 (ORO /PAS 染色)	所見/検査動物数	64	63	64	64	62	63	63	62
		脂質沈着	1	4	1	0	1	1	3	2
		異常部位のPAS陽性反応	1	0	0	2	1	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	64	62	62	63	59	59	62	58
		上皮下炎症細胞	1	1	1	6	6	5	7	6
		上皮下結節の多形成細胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		隣接する血管の動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		膀胱頸精嚢液栓 拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
3	4	2	3	0	0	0	0			
子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	62	63	61	60	
	子宮蓄膿症	/	/	/	/	2	1	0	1	
	子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	39	25*	33	23*	
	子宮内膜ポリープ	/	/	/	/	1	0	0	4	
	子宮内膜希薄 (reduced endometrial thickness)	/	/	/	/	1	1	0	0	

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test (\*: p<0.05)



表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	62	63	60	60
		血管うっ血	/	/	/	/	1	0	0	0
		内腔拡張	/	/	/	/	8	13	11	14
		子宮筋層血管壁 アミロイド沈着	/	/	/	/	1	0	1	0
		動脈周囲炎	/	/	/	/	1	0	0	0
		出血	/	/	/	/	3	0	0	1
		血管拡張	/	/	/	/	2	1	1	2
		子宮脱	/	/	/	/	1	0	0	0
		壊死	/	/	/	/	1	0	0	0
		子宮内膜血腫様変化	/	/	/	/	0	1	0	0
		分岐部に近接する壁の 線維過形成	/	/	/	/	0	1	0	0
		変性	/	/	/	/	0	0	0	1
		混合炎症 (mixed inflammation)	/	/	/	/	0	0	0	1
		内膜硝子化	/	/	/	/	0	0	0	1
		内膜血管うっ血	/	/	/	/	0	0	0	1
		片側性子宮角拡張	/	/	/	/	1	0	0	0
		腔内出血	/	/	/	/	0	0	0	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	1	0	0	1
		子宮筋層うっ血	/	/	/	/	1	0	0	0
		腔内の炎症性滲出液	/	/	/	/	0	1	0	0
	線維化	/	/	/	/	0	1	0	0	
	粘液腫状変化	/	/	/	/	0	1	0	0	
	子宮内膜症	/	/	/	/	0	0	0	1	
	腔内への出血 (haemorrhage in to lumen)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	子宮 頸部 ・ 膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	60	56	55	56
		急性膣炎	/	/	/	/	0	0	1	0
		上皮粘液分泌	/	/	/	/	8	5	6	3
		角化上皮	/	/	/	/	0	1	0	0
子宮脱		/	/	/	/	1	0	0	0	
壊死		/	/	/	/	1	0	0	0	
出血		/	/	/	/	1	0	0	0	
管腔細胞残屑		/	/	/	/	0	0	0	1	
剥離沈着(desquamation deposit)		/	/	/	/	0	0	0	1	
リンパ浸潤		/	/	/	/	1	0	0	0	
上皮下炎症		/	/	/	/	1	0	0	0	
腔内の炎症性滲出液		/	/	/	/	1	0	0	0	
炎症	/	/	/	/	0	0	1	0		
粘液腫状変化	/	/	/	/	0	2	0	0		
上皮下膣嚢胞	/	/	/	/	0	0	0	1		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌					
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000		
全動物	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	64	63	63	61		
		黄体無形成 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	8	14	8	11		
		腹膜炎	/	/	/	/	2	0	0	0		
		アミロイド沈着	/	/	/	/	3	7	11*	10*		
		動脈周囲炎/硝子化	/	/	/	/	1	0	0	1		
		嚢拡張(distension of bursa)	/	/	/	/	0	1	0	0		
		炎症性浸潤	/	/	/	/	0	0	0	1		
		マスト細胞浸潤	/	/	/	/	0	0	0	1		
		卵嚢拡張	/	/	/	/	0	1	0	0		
		セロイド細胞集簇	/	/	/	/	0	0	0	1		
		血管拡張	/	/	/	/	1	0	0	0		
		乳頭状過形成を伴う卵胞性嚢腫/上皮	/	/	/	/	1	0	0	0		
		動脈周囲炎	/	/	/	/	1	0	0	0		
		嚢胞	/	/	/	/	25	23	23	20		
		出血性卵胞	/	/	/	/	0	1	0	0		
		卵巣嚢拡張	/	/	/	/	2	4	2	4		
		隣接する脂肪の血管周囲リンパ浸潤	/	/	/	/	0	0	0	1		
		管状過形成	/	/	/	/	0	0	2	0		
		全動物	精巣	所見/検査動物数	64	63	64	64	/	/	/	/
				無精子症	0	0	0	1	/	/	/	/
精子形成低下	1			6	5	8*	/	/	/	/		
精巣上体内の精子消失	0			0	1	0	/	/	/	/		
萎縮	8			3	6	9	/	/	/	/		
精巣上体精液瘤肉芽腫	0			0	1	0	/	/	/	/		
血管壁のアミロイド沈着	3			2	1	0	/	/	/	/		
間質アミロイド沈着	1			0	0	0	/	/	/	/		
動脈周囲炎	3			1	0	0	/	/	/	/		
鉍質沈着	2			1	2	2	/	/	/	/		
精巣上体の間質性混合炎症	1			0	0	0	/	/	/	/		
精子集簇による、精巣上体管拡張	0			0	0	1	/	/	/	/		
全動物	前立腺			所見/検査動物数	58	55	59	60	/	/	/	/
		前立腺炎	0	0	1	1	/	/	/	/		
		アミロイド沈着	0	0	1	0	/	/	/	/		
		腺房萎縮	0	0	0	1	/	/	/	/		
全動物	精嚢	所見/検査動物数	63	63	63	62	/	/	/	/		
		コロイド減少	1	1	0	0	/	/	/	/		
		膿瘍(精巣上体を含む)	0	0	1	0	/	/	/	/		
		精液コロイドによる拡張	10	15	12	16	/	/	/	/		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	上皮小体	所見/検査動物数	27	28	20	20	21	26	26	24
		アミロイド沈着	2	4	1	1	0	2	3	2
	甲状腺	所見/検査動物数	61	61	59	63	62	59	59	58
		傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
		間質アミロイド沈着	9	7	2	8	2	7	8	10*
		濾胞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		濾胞嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	0
		副腎	所見/検査動物数	60	62	62	62	63	61	61
	皮質内の紡錘状細胞	3	3	10	4	22	12	8**	6**	
	髓質過形成	1	1	0	0	0	0	0	0	
	皮質過形成	0	0	4	0	0	0	0	0	
	皮質セロイド細胞	2	4	5	2	1	0	0	0	
	皮質嚢胞	0	0	1	0	0	0	1	0	
	アミロイド沈着	10	6	2	7	2	6	10*	10*	
	髓質セロイド細胞	0	0	0	1	0	0	0	0	
	索状帯の細胞肥大	0	0	0	0	1	0	1	0	
	セロイド細胞	0	0	0	0	0	2	0	0	
	球状帯過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
	索状帯の細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1	
	皮髓境界部の類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	
	皮質の泡沫細胞肥大	1	0	1	0	0	0	0	0	
	索状帯の泡沫状肥大	0	0	0	0	0	1	1	0	
	皮髓境界部セロイド細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	索状帯の細胞の泡沫状変化	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮質過形成結節 (nodules of cortical hyperplasia)	1	0	0	0	0	0	0	1	
	壁の薄い嚢胞 (thin walled cyst)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	皮質セロイド細胞増加	1	0	0	0	0	0	0	0	
	紡錘状細胞	1	0	4	0	3	0	3	4	
	皮髓境界部の担色素泡沫細胞 (pigmented foamy cell)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	唾液腺	所見/検査動物数	63	63	64	64	64	61	62	62
		アミロイド沈着	4	1	1	4	1	5	5	3
		萎縮	0	0	2	1	0	0	0	1
線維化		0	0	1	0	0	0	0	0	
慢性炎症		0	0	1	0	0	0	0	0	
血管周囲リンパ球集簇		0	1	0	0	3	0	0	1	
唾液腺炎		1	0	0	0	0	1	0	0	
拡張		0	0	0	0	0	0	0	0	
血管周囲単核細胞	0	0	0	0	0	0	0	1		

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	食道	所見/検査動物数	52	57	54	62	58	51	54	47
		拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	63	63	64	64	61	63	63	61
		腺腫様過形成	11	9	16	17	7	7	9	6
		腺性粘膜肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0
		胃炎	11	8	12	9	11	5	10	8
		粘膜希薄 (reduced height of glandular mucosa)	2	3	0	1	1	2	3	4
		壁細胞増殖	0	0	3	0	1	0	0	1
		胃腺拡張	0	0	0	1	1	1	1	0
		角化亢進	0	0	0	1	1	2	0	0
		腺性粘膜の鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	1	0
		粘膜増殖	0	0	0	0	0	1	0	0
		アミロイド沈着	2	2	1	1	0	2	2	3
		嚢胞形成(cyst formation)	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜筋慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		粘膜鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性胃炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
		粘膜細胞増殖	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘膜肥厚(increased mucosal thickness)	0	1	0	3	0	0	0	0
		腺性粘膜潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	粘膜肥厚(thickened mucosa)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	腺拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	
	粘膜過形成 (hyperplasia of glandular mucosa)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	十二 指腸	所見/検査動物数	62	58	62	64	61	63	60	60
		アミロイド沈着	4	2	1	3	3	5	6	3
		慢性リンパ節炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		微絨毛短小 (reduced height of villi)	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸	所見/検査動物数	64	62	64	64	63	62	61	60
		アミロイド沈着	10	10	3	11	12	10	13	15
		パイエル板細胞過多	0	0	0	1	2	0	1	0
		パイエル板リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	1	0
		パイエル板細胞質増加	0	0	0	1	1	0	0	0
		パイエル板拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
微絨毛の単核細胞浸潤		0	0	0	1	0	0	0	0	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	空腸	所見/検査動物数	35	26	27	30	26	24	33	29
		アミロイド沈着	2	1	0	0	3	1	3	0
	盲腸	所見/検査動物数	62	62	63	64	62	62	60	59
		アミロイド沈着	2	0	0	1	0	0	0	1
		線虫	0	0	0	1	0	0	0	0
	結腸	所見/検査動物数	62	63	64	63	62	63	61	60
		アミロイド沈着	1	0	1	0	0	1	1	0
		線虫	0	1	0	1	1	1	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	63	63	64	64	64	63	62	62
		皮膚潰瘍(cutaneous ulceration)	5	6	2	3	0	0	0	1
		潰瘍(ulceration)	0	0	0	0	0	0	0	1
		表皮びらん	0	0	2	0	0	2	0	1
		浮腫	3	3	1	0	0	3	0	1
		真皮結合組織増加	0	2	2	1	0	0	0	0
		びまん性混合炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
		好酸球明瞭 (prominent eosinophil)	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮下脂肪組織増加	0	0	0	0	0	0	1	1
		炎症性浸潤	1	2	1	2	0	1	0	3
		肩甲骨間褐色脂肪明瞭	4	3	4	0	0	0	0	1
		脱毛	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド/硝子化 (胸部)	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮過形成	2	1	0	1	0	1	0	0
		治癒潰瘍 (陰囊)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下線維化及び炎症 (陰囊/筋層)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下炎症 (顔)	0	1	0	0	0	0	0	0
		潰瘍/治癒/炎症反応 (耳介下)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮下線維化	0	0	0	2	0	1	0	1
	痂皮形成	0	1	1	1	0	1	0	0	
	骨格筋	所見/検査動物数	61	63	62	59	62	60	63	60
脂肪浸潤		0	0	0	0	1	1	2	0	
乳腺	所見/検査動物数	1	0	5	1	28	23	27	23	
	腺房拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	
	導管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	
	過形成	0	0	0	0	0	0	1	2	

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度（オリジナルおよび追加報告書③）

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
眼	所見/検査動物数		64	63	63	64	64	63	63	61
	網膜萎縮		0	0	1	0	0	0	0	0
	網膜異形成		0	0	0	1	0	0	0	0
	内顆粒層消失		0	0	0	0	0	1	2	0
	外顆粒層消失		0	0	1	1	1	0	0	0
	角膜炎		2	1	0	1	0	0	1	2
	水晶体変性		0	1	1	2	0	2	0	2
	角膜潰瘍		0	0	0	0	0	0	0	1
	角膜変性		1	0	0	0	0	0	0	0
	眼球内急性炎症性滲出液		1	0	0	0	0	0	0	0
脳	所見/検査動物数		64	63	63	64	63	63	62	62
	小脳背部グリオシス (dorsal cerebellum)		0	0	0	0	0	1	0	0
	異栄養性鉍質沈着		0	0	0	0	1	0	0	0
	中脳鉍質沈着		0	0	1	0	0	0	0	0
脊髄	所見/検査動物数		64	63	63	64	63	63	61	62
	粘液嚢胞		0	0	0	0	1	1	0	0
全 動 物	所見/検査動物数		64	61	64	61	62	63	62	61
	異常増殖性骨結節(nodule of abnormal proliferative bone)		0	0	1	0	0	0	0	0
	頭蓋骨肥厚		0	0	0	1	0	0	0	0
	頭蓋結節性異型骨(cranial nodule atypical bone)		0	0	0	0	0	0	0	2
	骨幹内髄外造血低下		0	0	0	0	1	0	0	0
	異型骨増殖 (頭蓋)		0	0	0	0	1	0	0	0
	骨性増殖性結節 (頭蓋)		0	0	0	0	0	1	0	0
	異型骨結節 (肋骨)		0	0	0	0	0	0	0	1
	分化した小胞外骨の結節 (頭蓋)		0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数		62	60	63	59	42	45	59	61
ハ ー ダ ー 腺	涙腺炎		0	1	1	2	0	1	1	0
	ポルフィリン色素沈着		2	4	1	0	5	9	4	9
	血栓		0	0	0	1	0	0	0	0
	腺房過形成		0	0	0	1	0	0	0	0
	過形成		2	0	1	0	0	1	1	1
	萎縮/線維化		5	3	2	0	0	0	0	4
	腺腫様変化		1	0	0	0	0	0	0	0
	炎症後の過形成		0	0	0	1	0	0	0	0
	増殖性変化		0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞様組織(contains cystic structure)		0	0	0	1	0	0	0	0

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全動物	肉眼的異常部位										
	胆管	所見/検査動物数	/	/	/	1	/	/	/	/	/
		増殖	/	/	/	1	/	/	/	/	/
	尿道	所見/検査動物数	1	/	/	/	/	/	/	/	/
		尿道前立腺部精嚢液栓 (plug of seminal colloid in prostatic urethra)	1	/	/	/	/	/	/	/	/
	凝固腺	所見/検査動物数	7	7	4	2	/	/	/	/	/
		精液コロイドによる拡張	3	5	3	2	/	/	/	/	/
		血管周囲リンパ浸潤	1	0	0	0	/	/	/	/	/
	その他生殖器	所見/検査動物数	/	/	/	1	/	/	/	/	/
		尿道球腺の拡張	/	/	/	1	/	/	/	/	/
		球海綿体筋の血管うっ血	/	/	/	1	/	/	/	/	/
	包皮腺	所見/検査動物数	30	23	24	26	/	/	/	/	/
		嚢胞状萎縮	22	18	20	18	/	/	/	/	/
		膿瘍	5	1	0	7	/	/	/	/	/
		導管拡張	4	2	3	1	/	/	/	/	/
		リンパ浸潤	2	0	0	1	/	/	/	/	/
		過形成	1	0	0	0	/	/	/	/	/
		炎症	3	0	3	3	/	/	/	/	/
		拡張	1	4	3	0	/	/	/	/	/
	尿道球腺	所見/検査動物数	1	/	/	/	/	/	/	/	/
		出血性膿瘍	1	/	/	/	/	/	/	/	/
	球海綿体筋	所見/検査動物数	1	1	/	/	/	/	/	/	/
		血腫様変化	1	0	/	/	/	/	/	/	/
	その他消化管	所見/検査動物数	2	3	/	2	1	1	1	/	/
		微絨毛のアミロイド沈着	0	1	/	1	1	0	0	/	/
		壊死性結節	1	0	/	0	0	0	0	/	/
	涙腺	所見/検査動物数	24	22	20	22	9	21	1	/	/
		萎縮/線維化	4	1	0	0	0	1	0	/	/
		血管周囲リンパ浸潤	14	5*	7	12	0	0	0	/	/
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	/	/
		リンパ増殖巣	0	3	0	0	0	0	0	/	/
		ハーダー化 (hardarisation)	0	2	0	0	1	2	0	/	/
		萎縮性変化	0	0	0	1	0	0	0	/	/
		涙腺炎	0	1	0	0	1	0	0	/	/
		ポルフィリン	0	0	0	0	4	4	1	/	/
		炎症	0	0	0	0	0	1	0	/	/
		ポルフィリン色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	/	/
	尾	所見/検査動物数	2	1	1	/	/	1	1	1	/
		皮下肉芽腫組織結節	0	0	0	/	/	0	1	0	/
		線維化	0	0	1	/	/	0	1	0	/
		関節炎様病変 (arthritic lesions)	0	0	1	/	/	0	0	0	/
		骨膜炎	0	0	1	/	/	0	0	0	/

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (\*: p<0.05)

表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
耳介	所見/検査動物数		3	/	1	1	/	1	1	/
	皮膚潰瘍		2	/	0	0	/	0	0	/
	上皮下急性炎症		0	/	0	0	/	0	0	/
	線維化		0	/	0	1	/	0	0	/
	耳管上皮過形成		0	/	0	1	/	0	0	/
	上皮潰瘍		0	/	0	0	/	0	1	/
	炎症性反応		0	/	0	0	/	0	1	/
	真皮下急性炎症		0	/	0	1	/	0	0	/
	皮膚びらん		0	/	0	0	/	1	0	/
	痂皮形成		0	/	0	0	/	1	0	/
四肢	所見/検査動物数		/	2	1	/	/	/	/	1
	皮下膿瘍		/	1	0	/	/	/	/	0
	皮膚潰瘍		/	1	0	/	/	/	/	0
全 動物	所見/検査動物数		5	2	2	1	7	12	5	5
	脂肪壊死		1	1	0	0	0	1	0	1
	リンパ細胞/腹膜炎 (副腎隣接部位)		0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ細胞(大動脈隣 接部位)		0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ浸潤		0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症(胃隣接部位)		0	0	0	0	0	0	0	1
	腹膜炎(腸間膜)		0	0	0	0	1	0	0	0
	炎症細胞(卵巣隣接)		0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ細胞増殖巣(副 卵巣)		0	0	0	0	1	0	0	0
	混合炎症性浸潤(縦隔)		0	0	0	0	0	0	0	1
腸間 膜	所見/検査動物数		2	/	/	/	1	1	1	/
	血管うっ血		1	/	/	/	0	0	0	/
	壊死		0	/	/	/	0	1	0	/
縦隔	所見/検査動物数		1	2	2	1	/	/	/	/
	リンパ細胞の結節		0	1	0	0	/	/	/	/
	線維性壁を伴う出血性 嚢胞様組織 (fibrous walled hemorrhagic cystic structure)		0	0	1	0	/	/	/	/
網	所見/検査動物数		/	/	/	/	1	/	/	/
	細網肉腫細胞によるリ ンパ管拡張		/	/	/	/	1	/	/	/
腹部 腫瘤	所見/検査動物数		1	/	/	/	1	1	/	/
	壊死		0	/	/	/	0	1	/	/
皮膚 腫瘤	所見/検査動物数		1	/	/	/	/	/	/	/
	慢性リンパ節炎(皮下 リンパ節)		1	/	/	/	/	/	/	/
	リンパ過形成(皮下リ ンパ節)		1	/	/	/	/	/	/	/

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)



表 3. 非腫瘍性病変の発生頻度 (オリジナルおよび追加報告書③)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	皮下 腫 瘍	所見/検査動物数	2	2	1	2	1	/	1	1
		皮下浮腫	0	0	1	0	0	/	0	0
		皮下壊死及び粘液腫状 変化	0	0	1	0	0	/	0	0
		線維化及び肉芽組織	0	0	1	0	0	/	0	0
		扁平上皮化生	0	0	0	0	0	/	0	1
		肩甲骨褐色脂肪明瞭	1	2	0	0	0	/	0	0
		皮下膿瘍	1	0	0	0	0	/	0	0
		皮下線維化、炎症及び浮 腫	0	0	0	1	0	/	0	0
		リンパ球明瞭	0	0	0	0	1	/	0	0
		皮下の線維性壁をもつ 膿瘍 (subcutaneous fibrous walled abscess)	0	0	0	1	0	/	0	0
		増殖性乳房結節	0	0	0	0	0	/	1	0

統計解析 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間層殺	心臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	9	12	9	12	12	11	9	12
		洞組織球症	1	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性リンパ節炎	0	1	0	2	0	2	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		髄外造血	0	1	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	8	11	9	12	12	10	12	11
		濾胞嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	2
	上皮小体	所見/検査動物数	1	3	2	1	3	4	4	4
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	1
	副腎	所見/検査動物数	8	12	9	12	12	12	11	12
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	2
		脂質合成色素沈着 (lipogenic pigmentation)	0	0	0	2	0	0	0	0
		皮質内の紡錘状細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	8	12	10	12	12	12	12	12
		泡沫細胞集簇	1	0	1	0	0	0	1	0
		間質性肺炎	1	0	1	0	1	0	0	1
		アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		リンパ球集簇	4	1	2	2	1	1	1	2
		胃腺拡張	0	0	0	2	0	0	1	0
		粘膜増殖	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫様過形成	0	4	0	1	1	0	0	0
	小腸	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		リンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0	0
		パイエル板過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
アミロイド沈着		0	0	0	0	1	1	1	2	
膵臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12	
	島細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
肝臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12	
	リンパ球集簇	0	0	0	0	2	0	1	1	
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肝細胞空胞化	4	3	2	0*	7	8	8	5	
	小葉中心性肝細胞肥大 a)	0	2	2	12††	0	0	0	6	
核内偽封入体 a)	1	3	2	12††	1	0	0	0		
肝臓 (ORO/PAS染色)	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12	
	脂肪変性	4	5	4	6	2	7	8*	4	

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*: p<0.05, \*\*: p<0.01), a): Fisher's exact test (†: p<0.05, ††: p<0.01, 申請者が個別別表を基に再計数したのに対して実施)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間屠殺	腎臓	所見/検査動物数	9	12	10	11	12	12	12	12
		リンパ球集簇	1	1	2	2	3	1	4	0
		嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管内円柱	0	0	1	1	0	0	1	0
		水腎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		間質性腎炎	0	0	1	0	0	1	0	0
		糸球体腎炎	0	0	1	0	1	0	0	0
		尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	2
		好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	1	0	0
		ボウマン嚢拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓 (ORO /PAS 染色)	所見/検査動物数	9	12	10	11	12	12	12	12
		脂肪変性 (ORO) / 空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	9	12	9	11	12	12	12	12
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	1	1	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	12
		嚢胞	/	/	/	/	3	4	2	2
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	1	0	0	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	0	0	1	2
		動脈周囲炎	/	/	/	/	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	12	12	12	11
		内腔拡張	/	/	/	/	2	3	3	2
		アミロイド沈着	/	/	/	/	0	0	0	1
		子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	6	0*	2	3
	子宮頸部・膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	11	11	10	11
		上皮粘液分泌	/	/	/	/	2	1	3	2
		炎症	/	/	/	/	0	0	1	0
	皮膚・皮下	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
	眼	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		炎症	0	0	0	1	0	0	1	0
		内顆粒層又は外顆粒層消失	0	0	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12	
	炎症	0	1	1	1	0	1	1	0	

統計解析:  $\chi^2$  検定 (\*;  $p < 0.05$ )

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・切迫屠殺	心臓	所見/検査動物数	28	29	31	26	30	28	24	30
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化	1	0	0	0	0	2	0	0
		炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
		心房腔内血栓(thrombus in lumen of atrium)	1	1	0	0	0	0	1	0
		心筋変性	0	0	0	1	0	0	0	0
		アミロイド沈着	2	0	1	0	0	1	0	2
		動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		心内膜線維性肥厚 (endocardial fibrous thickening)	1	1	0	0	0	1	1	0
		動脈周囲の線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節	所見/検査動物数	28	28	29	26	27	27	19	28
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	1
		洞組織球症	3	2	0	3	1	1	1	2
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性リンパ節炎	5	1	2	5	2	3	2	3
		洞拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	29	27	30	25	28	27	24	30
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		髄外造血	5	4	6	5	7	8	5	10
		萎縮	0	1	0	1	0	1	1	1
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄外造血低下	0	1	3	1	0	2	1	1
		アミロイド沈着	2	2	1	2	0	1	2	2
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
		網赤血球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞過形成	3	0	2	1	2	2	1	1	
	骨髄	所見/検査動物数	29	27	31	25	31	28	23	30
		造血低下	0	0	0	0	1	0	0	0
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	17	10	16	13	12	17	10	12
		退縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	27	27	27	25	29	26	20	27
		アミロイド沈着	7	3	2	5	0	4*	4*	5*
	上皮小体	所見/検査動物数	9	10	6	6	8	7	4	7
		アミロイド沈着	2	2	0	1	0	0	0	0

統計解析：χ<sup>2</sup>検定 (\*; p<0.05)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中死亡・切迫屠殺	副腎	所見/検査動物数	27	28	30	25	31	27	23	30
		アミロイド沈着	8	6	1**	6	1	4	6*	6*
		脂質合成色素沈着 (lipogenic pigmentation)	0	0	2	2	1	1	0	0
		嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0
		皮質内の紡錘状細胞	3	2	6	2	11	7	5	5
		皮質過形成	0	0	1	0	0	0	0	2
		髄質過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見/検査動物数	28	26	31	25	29	27	23	27
	肺	リンパ球集簇	2	1	2	0	1	4	1	0
		泡沫細胞集簇	2	1	1	1	1	0	1	2
		気管支肺炎	1	2	1	1	0	1	2	0
		血管石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		間質性肺炎	4	7	4	3	1	2	0	6
		肺胞立方状化生	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		所見/検査動物数	28	28	30	26	31	26	23	30
	唾液腺	リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	2
		アミロイド沈着	4	1	1	3	0	2	2	2
		萎縮	0	0	2	1	0	0	0	1
		線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		唾液腺炎	1	0	0	0	0	1	0	0
		所見/検査動物数	28	28	30	26	28	27	23	28
	胃	リンパ球集簇	2	1	2	5	4	1	2	4
		アミロイド沈着	1	2	1	0	1	2	2	3
		石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
		胃腺拡張	0	0	0	0	1	1	0	0
		びらん	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫様過形成	2	0	5	9*	2	0	2	5
		扁平上皮過形成	0	1	1	1	1	2	0	0
	所見/検査動物数	29	27	31	26	30	28	21	27	
	小腸	パイエル板過形成	0	0	0	0	2	0	1	0
		アミロイド沈着	5	7	2	7	5	5	7	7
大腸	所見/検査動物数	29	28	31	26	30	28	21	28	
	アミロイド沈着	2	0	1	1	1	0	1	1	
膵臓	所見/検査動物数	29	27	31	26	27	28	24	29	
	外分泌腺萎縮	0	2	1	0	1	0	2	0	
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	
	浮腫	2	0	1	1	1	1	0	0	
	アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0	0	0	
	島細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	

統計解析：χ<sup>2</sup>検定 (\*; p<0.05, \*\*; p<0.01)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・切迫屠殺	肝臓	所見/検査動物数	27	25	28	25	25	25	20	28
		小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a)</sup>	2	4	7	21↑↑	1	0	2	6
		核内偽封入体 <sup>a)</sup>	6	8	11	19↑↑	0	0	0	2
		肉芽腫性肝炎	4	1	5	3	1	2	2	2
		リンパ球集簇	4	2	3	2	7	4	3	2*
		壊死	2	0	3	2	2	0	2	1
		血管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		炎症	1	0	0	0	0	0	0	2
		嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		髓外造血	2	0	0	0	1	1	0	1
		肝細胞空胞化	3	4	4	2	4	8	2	5
		白血球増加	3	0	3	1	0	2	1	1
		アミロイド沈着	7	6	1	4	0	4	6*	5*
		増殖性病巣 (hyperplastic foci)	0	2	1	1	1	0	0	0
	肝臓 (ORO/PAS 染色)	所見/検査動物数	27	25	28	25	25	25	20	28
		脂肪変性	11	12	13	14	15	11	9	12
	胆嚢	所見/検査動物数	26	21	27	23	28	24	20	27
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	29	27	30	24	30	27	23	29
		リンパ球集簇	3	2	5	7	8	3	4	4
		石灰沈着	0	1	1	1	0	0	0	0
		尿細管変性	0	0	0	0	0	1	0	0
		嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0
		尿細管内円柱	0	2	0	0	1	0	0	0
		水腎症	1	0	0	1	0	0	1	1
		間質性腎炎	1	0	1	1	0	1	0	1
		糸球体腎炎	1	0	1	2	3	0	0	0
		尿細管拡張	2	3	2	4	1	1	0	0
		アミロイド沈着	8	5	1**	6	0	6**	6**	6**
		動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		好塩基性尿細管移行細胞過形成	2	1	4	0	0	1	0	1
	腎臓 (ORO/PAS 染色)	所見/検査動物数	29	27	30	24	30	27	23	29
		脂肪変性 (ORO) /空胞化	1	3	1	0	1	1	3	2
	膀胱	所見/検査動物数	29	25	31	25	26	25	23	28
リンパ球集簇		0	0	0	1	1	1	1	3	
炎症		0	1	0	2	2	0	1	1	
上皮細胞内の褐色色素		0	0	0	0	0	0	0	1	
粘膜下組織球増殖		1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*; p<0.05, \*\*; p<0.01) a): Fisher's exact test (↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01、申請者が個体別表を基に再計数したものに対して実施)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中死亡・切迫屠殺	精巣	所見/検査動物数	29	28	31	26	/	/	/	/
		萎縮	7	3	5	9	/	/	/	/
		石灰沈着	2	0	2	2	/	/	/	/
		アミロイド沈着	4	2	1	0*	/	/	/	/
		動脈周囲炎	2	1	0	0	/	/	/	/
	前立腺	所見/検査動物数	24	20	26	24	/	/	/	/
		萎縮	0	0	0	1	/	/	/	/
		炎症	0	0	1	0	/	/	/	/
		アミロイド沈着	0	0	1	0	/	/	/	/
		尿道内のコロイド状精液栓 (seminal colloidal plug in urethra)	1	0	0	0	/	/	/	/
	精巣 上体	所見/検査動物数	28	29	31	26	/	/	/	/
		精液瘤肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
		炎症	1	0	0	0	/	/	/	/
	精囊	所見/検査動物数	28	27	29	24	/	/	/	/
		拡張	2	5	5	5	/	/	/	/
		萎縮	1	1	0	0	/	/	/	/
		膿瘍	0	0	1	0	/	/	/	/
	乳腺	所見/検査動物数	/	/	5	/	16	8	10	12
		小葉過形成	/	/	0	/	0	0	0	2
	卵巢	所見/検査動物数	/	/	/	/	31	28	23	28
		炎症	/	/	/	/	0	1	0	2
		嚢胞	/	/	/	/	13	11	6	10
		リンパ球集簇	/	/	/	/	2	0	0	0
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	7	13	8	10
		卵巢嚢拡張	/	/	/	/	1	2	0	2
		アミロイド沈着	/	/	/	/	2	5	6*	7*
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	28	22	28
		内腔拡張	/	/	/	/	4	7	3	5
炎症		/	/	/	/	0	0	0	1	
子宮蓄膿症		/	/	/	/	2	1	0	1	
アミロイド沈着		/	/	/	/	1	0	1	0	
血管拡張		/	/	/	/	2	1	1	1	
壊死		/	/	/	/	1	0	0	0	
子宮内膜嚢胞状過形成		/	/	/	/	16	9	8	12	
子宮 頸部 ・ 膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	23	18	25	
	リンパ球集簇	/	/	/	/	1	0	0	0	
	上皮粘液分泌	/	/	/	/	2	2	0	1	
	炎症	/	/	/	/	1	0	0	0	
	剥離沈着 (desquamating deposits)	/	/	/	/	0	0	0	1	
骨	所見/検査動物数	29	26	31	23	29	28	23	29	
	炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	
	増殖異常	0	0	1	1	1	1	0	0	

統計解析:  $\chi^2$  検定 (\*;  $p < 0.05$ )

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中死亡・切迫屠殺	骨格筋	所見/検査動物数	26	28	29	22	29	27	24	28	
		脂肪組織浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0	
	皮膚・皮下	所見/検査動物数	28	28	31	26	31	28	23	29	
		炎症	2	1	2	3	0	2	1	3	
		びらん/潰瘍	6	6	4	4	0	2	1	2	
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	3	3	2	1	0	3	0	1	
		線維化	1	1	3	4	0	1	1	1	
		痂皮形成	0	1	1	0	0	1	0	0	
		膿瘍	1	0	0	1	0	0	0	0	
		肉芽形成	0	0	1	0	0	0	1	0	
		皮膚過形成	2	1	0	1	0	1	0	0	
	眼	所見/検査動物数	29	28	30	26	31	28	24	29	
		炎症	1	0	0	0	0	0	0	1	
		水晶体線維変性	0	0	0	0	0	0	0	2	
		角膜潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	
	ハート腺	所見/検査動物数	27	25	30	25	28	28	20	29	
		萎縮を伴う線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	
		炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	
		ポルフィリン色素沈着	1	3	1	0	5	9	3	9	
		過形成	0	0	0	1	0	1	0	0	
	脊髄	所見/検査動物数	29	28	30	26	30	27	22	30	
		粘液嚢胞	0	0	0	0	1	1	0	0	
	脳	所見/検査動物数	29	28	29	26	30	28	23	30	
		石灰沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	
		グリオース	0	0	0	0	0	1	0	0	
		圧迫 (下垂体腫瘍による)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肉眼的異常部位										
	涙腺	所見/検査動物数	1	2	/	/	/	/	1	1	/
		リンパ球集簇	1	0	/	/	/	/	0	0	/
		炎症	0	1	/	/	/	/	0	0	/
		線維化	1	0	/	/	/	/	0	0	/
		ポルフィリン色素沈着	0	0	/	/	/	/	0	1	/
胸部	所見/検査動物数	1	1	2	1	/	/	/	/	1	
	炎症	0	0	0	0	/	/	/	/	1	
	出血性嚢胞	0	0	1	0	/	/	/	/	0	
包皮腺	所見/検査動物数	5	2	6	5	/	/	/	/	/	
	嚢胞	4	2	6	4	/	/	/	/	/	
	炎症	2	0	1	1	/	/	/	/	/	
	膿瘍	1	0	0	2	/	/	/	/	/	
腹部	所見/検査動物数	4	2	2	0	6	10	6	2		
	脂肪壊死	0	1	0	0	0	1	0	0		
	腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0		
	リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0		

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*; p<0.05)



表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	心臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		心筋線維化	1	1	0	0	0	0	0	0
		心房腔内血栓	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋変性	0	0	0	0	0	0	1	0
		アミロイド沈着	1	0	0	0	1	1	3	0
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	2	0
		動脈周囲炎	2	0	0	0	0	1	0	0
		心内膜線維性肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		洞組織球症	3	1	3	0	3	6	4	2
		アミロイド沈着	0	1	0	1	0	1	0	0
		慢性リンパ節炎	3	2	3	4	12	7	4**	6
		洞拡張	0	1	0	0	2	0	1	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	23	27	20
		髓外造血	2	3	0	2	1	4	6	2
		萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
		髓外造血低下	4	5	0	7	4	1	1	0
		アミロイド沈着	2	1	0	1	0	1	1	0
		網赤血球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
		濾胞過形成	0	0	0	0	7	3	2	2
	骨髓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		シデロサイト	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見/検査動物数	14	16	11	13	21	21	23	17
		過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
		類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管の硝子質化	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		濾胞嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	2	4	0	3	2	3	4	3
		不規則な濾胞(follicular irregularity in size)	0	0	1	0	0	0	0	0
		濾胞細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
C細胞過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	
上皮小体	所見/検査動物数	17	15	12	13	10	15	18	13	
	アミロイド沈着	0	2	0	0	0	2	3	1	
副腎	所見/検査動物数	25	22	23	25	20	22	27	20	
	アミロイド沈着	2	0	0	1	1	2	4	2	
	脂質合成色素沈着 (lipogenic pigmentation)	2	4	3	1	0	2	0	0	
	嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0	
	皮質泡沫細胞	1	0	1	0	0	1	1	0	
	皮質内の紡錘状細胞	0	1	4	2	10	5*	3**	1**	
	皮質過形成	1	0	3	0	0	0	1	1	
	髓質過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*:  $p < 0.05$ )

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	鼻腔	所見/検査動物数	26	21	23	22	21	23	27	20
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		内腔に血液が存在 (blood in sinuses)	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管	所見/検査動物数	23	23	23	26	21	20	27	20
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		リンパ球集簇	4	5	1	7	7	3	4	4
		泡沫細胞集簇	2	2	0	3	1	3	2	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		間質性肺炎	6	4	6	3	5	6	7	3
		シデロサイト集簇	0	0	0	1	0	0	0	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	1	0	1	0
		リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	唾液腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		リンパ球集簇	0	1	0	0	2	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	1	1	3	3	1
	胃	所見/検査動物数	26	23	23	26	20	23	27	20
		リンパ球集簇	5	6	8	3	6	3	7	2
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	1	0	0	2	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	2	1	0
		胃腺拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫様過形成	9	7	13	8	4	7	7	2
	小腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
		パイエル板過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
		アミロイド沈着	5	4	1	5	7	4	5	6
	大腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		内腔に寄生虫	0	1	0	2	1	1	1	0
		アミロイド沈着	1	0	0	1	0	1	0	0
膵臓	所見/検査動物数	26	22	23	26	21	23	27	20	
	外分泌腺萎縮	0	0	0	1	1	1	2	1	
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脂肪浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0	
	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	
	島細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	1	

統計解析： $\chi^2$ 検定（有意差無し）

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	肝臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		リンパ球集簇	1	0	0	5	12	4	0***	0**
		胆管過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a)</sup>	3	4	6	23††	0	1	1	5†
		核内偽封入体 <sup>a)</sup>	12	8	6	21†	1	1	1	1
		肉芽腫様肝炎	17	12	7	10	9	9	11	7
		壊死	2	2	0	1	1	1	0	0
		血管拡張	1	0	0	1	0	0	0	0
		胆管周囲炎	0	0	1	0	1	3	0	0
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	2	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓外造血	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞空胞化	5	3	4	1	9	11	10	7
		白血球増加	0	0	0	0	2	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	0	1	1	1	3	0
	増殖性病巣(Hyperplastic foci)	6	2	0*	3	1	0	0	2	
	肝臓 (ORO/PAS 染色)	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		脂肪変性	16	13	12	20	4	7	6	2
	胆嚢	所見/検査動物数	25	21	22	26	21	23	27	20
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		リンパ球集簇	5	4	10	6	9	10	6	6
		石灰沈着	1	0	3	2	0	0	0	0
		尿細管変性	0	0	1	2	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		嚢胞	2	1	5	1	1	0	0	1
		尿細管萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		癒痕	0	0	2	0	0	1	1	0
		水腎症	0	0	0	0	0	1	0	0
		間質性腎炎	2	0	2	0	0	1	0	0
		尿細管拡張	0	1	0	2	0	1	1	0
アミロイド沈着		3	2	0	3	1	2	5	3	
動脈周囲炎		1	0	0	0	0	0	0	0	
好塩基性尿細管 ボウマン嚢拡張		4 0	3 0	1 2	2 0	0 0	0 0	0 1	2 0	
腎臓 (ORO/ PAS 染色)	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
	脂肪変性 (ORO) / 空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0	
膀胱	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	22	27	18	
	リンパ球集簇	1	0	1	3	2	3	4	2	
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	1	0	

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001) a): Fisher's exact test (†: p<0.05, ††: p<0.01、申請者が個体別表を基に再計数したものに対して実施)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000	
最終屠殺	精巣	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		萎縮	2	4	4	8*	/	/	/	/
		石灰沈着	0	1	0	0	/	/	/	/
		動脈周囲炎	1	0	0	0	/	/	/	/
	前立腺	所見/検査動物数	25	23	23	25	/	/	/	/
		炎症	0	0	0	1	/	/	/	/
	精巣 上体	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		管拡張	0	0	0	1	/	/	/	/
	精囊	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		拡張	5	8	7	4	/	/	/	/
	乳腺	所見/検査動物数	1	/	/	1	12	14	15	9
		腺房拡張	0	/	/	0	0	1	0	1
		小葉過形成	0	/	/	0	0	0	1	0
	卵巢	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	27	20
		嚢胞	/	/	/	/	10	8	15	8
		リンパ球集簇	/	/	/	/	0	0	0	1
		無黄体 (corpora lutea absent)	/	/	/	/	0	1	0	1
		卵巢嚢拡張	/	/	/	/	1	6	3	3
		卵巢管過形成	/	/	/	/	0	0	2	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	1	2	4	1
		動脈周囲炎	/	/	/	/	1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	26	20
		内腔拡張	/	/	/	/	3	3	5	7
		炎症	/	/	/	/	0	1	0	0
		浮腫	/	/	/	/	0	1	0	0
		アミロイド沈着	/	/	/	/	1	0	0	1
		血管拡張	/	/	/	/	0	0	0	1
		子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	17	16	23	8
子宮内膜症		/	/	/	/	0	0	0	1	
子宮 頸部・ 膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	20	22	27	20	
	表皮嚢胞	/	/	/	/	0	0	0	1	
	上皮粘液分泌	/	/	/	/	4	2	3	0	
	炎症	/	/	/	/	1	0	1	0	
	浮腫	/	/	/	/	0	2	0	0	
骨	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
	増殖異常	0	1	0	0	0	0	0	2	
骨格筋	所見/検査動物数	26	23	23	25	21	23	27	20	
	脂肪細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0	

統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*, p<0.05)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
最終屠殺	皮膚・皮下	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
		炎症	0	1	0	1	0	0	0	0	
		びらん/潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	1	
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0	
		痂皮形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
		皮下の褐色脂肪	5	5	4	0	0	0	0	1	
		膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚過形成	0	0	0	1	0	0	0	0		
	眼	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
		炎症	1	1	0	0	0	0	0	1	
		網膜萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	
		水晶体線維変性	0	1	1	2	0	2	0	0	
		網膜異形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
		内顆粒層又は外顆粒層消失	0	0	1	1	1	0	2	0	
	角膜変性	1	0	0	0	0	0	0	0		
	ハーダ一腺	所見/検査動物数	26	23	23	22	2	5	27	20	
		萎縮を伴う線維化	5	3	2	1	0	0	0	3	
		ポルフィリン色素沈着	1	1	0	0	0	0	1	0	
		過形成	2	0	1	1	0	0	1	1	
	脳	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
		石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肉眼的異常部位										
	涙腺	所見/検査動物数	16	11	7	13	6	7			
		リンパ球集簇	14	8	7	12	0	0			
		炎症	0	0	0	0	1	1			
		ハーダー化 (hardarization)	0	2	0	0	1	2			
		アミロイド沈着	1	0	0	0	0	0			
線維化		3	1	0	1	0	1				
ポルフィリン色素沈着	0	0	0	0	4	4					
包皮腺	所見/検査動物数	25	21	18	21						
	リンパ球集簇	2	0	0	1						
	嚢胞	22	21	18	14						
	炎症	1	0	1	2						
	膿瘍	4	1	0	6						
過形成	1	0	0	0							
腹部	所見/検査動物数	1	0	0	0	2	2	0	2		
	脂肪壊死	1	0	0	0	0	1	0	1		
	炎症性病変 (inflammatory lesion)	0	0	0	0	0	1	0	1		
	腹膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0		
	リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0		

統計解析:  $\chi^2$  検定 (有意差無し)

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全動物	心臓	所見/検査動物数	63	64	64	64	63	63	63	62
		脂肪変性	0	0	0	0	1	0	2	0
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		心筋線維化	2	1	0	0	0	2	0	0
		心房腔内血栓(thrombus in lumen of atrium)	2	1	0	0	0	0	1	0
		炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
		心筋変性	0	0	0	1	0	0	1	0
		アミロイド沈着	3	0	1	0	1	2	3	2
		動脈周囲炎	2	0	0	0	1	1	0	0
		心内膜線維性肥厚 (endocardial fibrous thickening)	1	1	0	0	0	2	1	0
		動脈周囲の線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節	所見/検査動物数	63	63	61	64	60	61	55	60
		洞組織球症	7	3	4	3	4	7	5	4
		アミロイド沈着	1	1	0	1	1	1	0	0
		慢性リンパ節炎	8	4	5	11	14	12	6	10
		洞拡張	0	2	0	0	2	0	1	0
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	1
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	64	62	62	63	61	62	63	62
		髓外造血	7	8	6	8	8	12	11	12
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮	0	1	0	2	0	1	1	1
		髓外造血低下	4	6	3	8	4	3	2	1
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	4	3	1	3	0	2	3	2
		網状赤血球増殖	0	2	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	0	0	1	1
	濾胞過形成	3	0	2	1	9	5	3	3	
	骨髄	所見/検査動物数	64	62	64	63	64	63	62	62
		造血低下	0	0	0	0	1	0	0	0
		シデロサイト	0	0	0	0	1	0	0	1
	胸腺	所見/検査動物数	33	34	33	33	42	46	37	35
		過形成	0	0	0	0	2	1	0	0
		退縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		類洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管の硝子質化	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	61	61	59	63	62	59	59	58
		濾胞嚢胞	0	1	1	0	0	0	0	1
		アミロイド沈着	9	7	2	8	2	7	8	10
		不規則な濾胞(follicular irregularity in size)	0	0	1	0	0	0	0	0
濾胞細胞過形成		0	1	0	0	0	0	0	0	
C細胞過形成		0	0	0	0	0	1	0	0	

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	上皮小体	所見/検査動物数	27	28	20	20	21	26	26	24
		アミロイド沈着	2	4	1	1	0	2	3	2
	副腎	所見/検査動物数	60	62	62	62	63	61	61	62
		アミロイド沈着	10	6	2	7	2	6	10	10
		脂質合成色素沈着 (lipogenic pigmentation)	2	4	5	5	1	3	0	0
		皮質内の紡錘状細胞	3	3	10	4	22	12	8	6
		嚢胞	0	0	1	1	0	0	1	0
		皮質過形成	1	0	4	0	1	0	1	3
		髄質過形成	1	1	0	0	0	0	0	0
		皮質泡沫細胞	1	0	1	0	0	1	1	0
	鼻腔	所見/検査動物数	64	61	64	60	63	63	63	62
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
		内腔に血液が存在 (blood in sinuses)	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管	所見/検査動物数	61	62	64	62	62	58	61	62
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	62	61	64	63	62	62	62	59
		泡沫細胞集簇	5	3	2	4	2	3	4	2
		リンパ球集簇	6	6	3	7	8	7	5	4
		間質性肺炎	11	11	11	6	7	8	7	10
		気管支肺炎	1	2	1	1	0	2	2	0
		アミロイド沈着	0	1	0	0	1	0	0	0
		シデロサイト集簇	0	0	0	1	0	0	0	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	1	0	1	0
		リンパ過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫様過形成	2	0	0	0	1	0	0	0
		血管石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺泡立方状化生	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
		浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	所見/検査動物数	63	63	63	64	64	61	62	62
		リンパ球集簇	0	1	0	0	3	0	0	2
		アミロイド沈着	4	1	1	4	1	5	5	3
萎縮		0	0	2	1	0	0	0	1	
線維化		0	0	1	0	0	0	0	0	
炎症		0	0	1	0	0	0	0	0	
唾液腺炎		1	0	0	0	0	1	0	0	
大腸	所見/検査動物数	64	63	64	64	63	63	60	60	
	内腔に寄生虫	0	1	0	2	1	1	1	0	
	アミロイド沈着	3	0	1	2	1	1	1	1	

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全動物	胃	所見/検査動物数	63	63	63	64	60	62	62	60
		リンパ球集簇	11	8	12	10	11	5	10	8
		胃腺拡張	0	1	0	2	1	1	1	0
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
		粘膜増殖	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫様過形成	11	11	18	18	7	7	9	7
		アミロイド沈着	2	2	1	2	1	2	2	3
		石灰沈着	0	0	0	0	0	3	1	0
		びらん	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮過形成	0	1	1	1	1	2	0	0
	小腸	所見/検査動物数	64	62	64	64	63	63	60	59
		リンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0	0
		パイエル板過形成	0	0	0	1	3	1	1	0
		アミロイド沈着	10	11	3	12	13	10	13	15
		炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	64	61	64	64	60	63	63	61
		島細胞過形成	1	1	0	0	1	0	1	1
		外分泌腺萎縮	0	2	1	1	2	1	4	1
		炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		浮腫	2	0	1	1	1	1	0	0
		アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0	1	0
		動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0	
	肝臓	所見/検査動物数	62	60	61	63	58	60	59	60
		リンパ球集簇	5	2	3	7	21	8	4	3
		壊死	4	2	3	3	3	1	2	2
		肝細胞空胞化	12	10	10	3	20	27	20	17
		血管拡張	1	1	0	1	0	0	0	0
		胆管過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
		炎症	1	0	0	0	1	0	0	2
		小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a)</sup>	5	10	15†	56††	1	1	3	17††
		核内偽封入体 <sup>a)</sup>	19	19	19	52††	2	1	1	3
		肉芽腫性肝炎	21	13	12	13	10	11	13	9
		胆管周囲炎	0	0	1	0	1	3	0	0
		嚢胞	1	0	1	2	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		髄外造血	2	0	0	1	1	1	0	1
		白血球増加	3	0	3	1	2	2	1	1
	アミロイド沈着	8	6	1	5	1	5	9	5	
	増殖性病巣(Hyperplastic foci)	6	4	1	4	2	0	0	2	
肝臓 (ORO/PAS染色)	所見/検査動物数	62	60	61	63	58	60	59	60	
	脂肪変性	31	30	29	40	21	25	23	18	

a): Fisher's exact test (†: p<0.05, ††: p<0.01、申請者が実施)



表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	胆嚢	所見/検査動物数	56	52	54	51	55	53	56	53
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
		潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	64	62	63	61	63	62	62	61
		リンパ球集簇	9	7	17	15	20	14	14	10
		嚢胞	2	1	5	4	1	0	0	1
		石灰沈着	1	1	4	3	0	0	0	0
		尿細管内円柱	0	2	1	1	1	0	1	0
		水腎症	1	0	0	1	1	1	1	1
		尿細管変性	0	0	1	2	0	1	0	0
		間質性腎炎	3	0	4	1	0	3	0	1
		尿細管萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		癒痕	0	0	2	0	0	1	1	0
		尿細管拡張	2	4	2	7	1	2	1	0
		糸球体腎炎	1	0	2	2	4	0	0	0
		アミロイド沈着	11	7	2	9	1	8	11	11
		動脈周囲炎	1	0	0	1	0	0	0	0
		好塩基性尿細管	6	4	5	2	0	2	0	3
	ボウマン嚢拡張	0	1	2	0	0	0	1	0	
	移行細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
	腎臓 (ORO/PAS染色)	所見/検査動物数	64	62	63	61	63	62	62	61
		脂肪変性 (ORO) / 空胞化	1	4	1	1	1	1	3	2
	膀胱	所見/検査動物数	64	60	62	62	59	59	62	58
		リンパ球集簇	1	0	1	4	4	5	6	5
		動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	1	0
		炎症	0	1	0	2	2	0	1	1
		上皮細胞内の褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	1
		粘膜下組織球増殖	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	64	63	64	64	/	/	/	/
		萎縮	9	7	9	17	/	/	/	/
		石灰沈着	2	1	2	2	/	/	/	/
アミロイド沈着		4	2	1	0	/	/	/	/	
動脈周囲炎		3	1	0	0	/	/	/	/	
前立腺	所見/検査動物数	58	55	59	60	/	/	/	/	
	炎症	0	0	1	1	/	/	/	/	
	萎縮	0	0	0	1	/	/	/	/	
	アミロイド沈着	0	0	1	0	/	/	/	/	
	尿道内のコロイド状精液栓 (seminal colloidal plug in urethra)	1	0	0	0	/	/	/	/	

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全動物	精巣 上体	所見/検査動物数	63	64	64	64	/	/	/	/
		管拡張	0	0	0	1	/	/	/	/
		精液瘤肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
	精囊	炎症	1	0	0	0	/	/	/	/
		所見/検査動物数	63	62	62	62	/	/	/	/
		拡張	7	13	12	9	/	/	/	/
	乳腺	萎縮	1	1	0	0	/	/	/	/
		膿瘍	0	0	1	0	/	/	/	/
		所見/検査動物数	1	/	5	1	30	25	27	25
	卵巣	腺房拡張	0	/	0	0	0	1	0	1
		小葉過形成	0	/	0	0	0	0	1	2
		所見/検査動物数	/	/	/	/	64	63	62	60
嚢胞		/	/	/	/	26	23	23	20	
無黄体 (corpora lutea absent)		/	/	/	/	8	14	8	11	
リンパ球集簇		/	/	/	/	2	0	0	1	
炎症		/	/	/	/	0	1	0	2	
卵巣嚢拡張		/	/	/	/	2	8	3	5	
卵巣管過形成		/	/	/	/	0	0	2	0	
子宮	アミロイド沈着	/	/	/	/	3	7	11	10	
	動脈周囲炎	/	/	/	/	2	0	0	0	
	所見/検査動物数	/	/	/	/	62	63	60	59	
	内腔拡張	/	/	/	/	9	13	11	14	
	アミロイド沈着	/	/	/	/	2	0	1	2	
	炎症	/	/	/	/	0	1	0	1	
	子宮蓄膿症	/	/	/	/	2	1	0	1	
	血管拡張	/	/	/	/	2	1	1	2	
	子宮内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	39	25	33	23	
子宮 頸部 / 膣	壊死	/	/	/	/	1	0	0	0	
	浮腫	/	/	/	/	0	1	0	0	
	子宮内膜症	/	/	/	/	0	0	0	1	
	所見/検査動物数	/	/	/	/	60	56	55	56	
	上皮粘液分泌	/	/	/	/	8	5	6	3	
	表皮嚢胞	/	/	/	/	0	0	0	1	
	炎症	/	/	/	/	2	0	2	0	
骨	剥離沈着 (desquamating deposits)	/	/	/	/	0	0	0	1	
	リンパ球集簇	/	/	/	/	1	0	0	0	
	浮腫	/	/	/	/	0	2	0	0	
骨格筋	所見/検査動物数	64	61	64	61	62	63	62	61	
	増殖異常	0	1	1	1	1	1	0	2	
	炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨格筋	所見/検査動物数	61	63	62	59	62	62	63	60	
	脂肪組織浸潤	0	0	0	0	1	1	2	0	

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
皮膚 皮下	所見/検査動物数		63	63	64	64	64	63	62	61
	リンパ球集簇		0	0	0	0	1	0	0	0
	炎症		2	2	2	4	0	2	1	3
	びらん/潰瘍		6	7	4	4	0	2	1	3
	壊死		0	0	1	0	0	0	0	0
	浮腫		3	3	2	1	0	3	0	1
	線維化		1	2	3	4	0	1	1	1
	痂皮形成		0	1	1	1	0	1	0	0
	膿瘍		1	1	0	1	0	0	0	0
	皮下の褐色脂肪		5	5	4	0	0	0	0	1
	皮膚過形成		2	1	0	2	0	1	0	0
	肉芽形成		0	0	1	0	0	0	1	0
眼	所見/検査動物数		64	63	63	64	64	63	63	61
	炎症		2	1	0	1	0	0	1	2
	網膜萎縮		0	0	1	0	0	0	0	0
	水晶体線維変性		0	1	1	2	0	2	0	2
	網膜異形成		0	0	0	1	0	0	0	0
	内顆粒層又は外顆粒層消失		0	0	1	1	1	1	2	0
	角膜潰瘍		0	0	0	0	0	0	0	1
	角膜変性		1	0	0	0	0	0	0	0
全動物 ハート 一腺	所見/検査動物数		62	60	63	59	42	45	59	61
	萎縮を伴う線維化		5	3	2	1	0	0	0	4
	炎症		0	1	1	2	0	1	1	0
	ポルフィリン色素沈着		2	4	1	0	5	9	4	9
	過形成		2	0	1	2	0	1	1	1
脊椎	所見/検査動物数		64	63	63	64	63	62	61	62
	粘液嚢胞		0	0	0	0	1	1	0	0
脳	所見/検査動物数		64	63	62	64	63	63	62	62
	石灰沈着		0	0	1	0	1	0	0	0
	グリオシス		0	0	0	0	0	1	0	0
	圧迫 (下垂体腫瘍による)		0	0	0	0	0	0	0	1
肉眼的異常部位										
涙腺	所見/検査動物数		17	13	7	13	6	8	1	
	リンパ球集簇		15	8	7	12	0	0	0	
	炎症		0	1	0	0	1	1	0	
	線維化		4	1	0	1	0	1	0	
	ポルフィリン色素沈着		0	0	0	0	4	4	1	
	ハーダー化 (hardarization)		0	2	0	0	1	2	0	
	アミロイド沈着		1	0	0	0	0	0	0	
胸部	所見/検査動物数		1	1	2	1				1
	炎症		0	0	0	0				1
	出血性嚢胞		0	0	1	0				0

表 4. 非腫瘍性病変の発生頻度 (病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①)

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	包皮腺	所見/検査動物数	30	23	24	26				
		嚢胞	26	23	24	18				
		リンパ球集簇	2	0	0	1				
		炎症	3	0	2	3				
		膿瘍	5	1	0	8				
		過形成	1	0	0	0				
	腹部	所見/検査動物数	5	2	2	0	8	12	6	4
		脂肪壊死	1	1	0	0	0	2	0	1
		腹膜炎	0	0	0	0	1	1	0	0
		リンパ集簇	0	0	0	0	1	1	0	0
		炎症性病変 (inflammatory lesion)	0	0	0	0	0	1	0	1

表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間屠殺	肺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		肺腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		良性肝細胞腫瘍(B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		悪性肝細胞腫瘍(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		腺腫(B)	0	1	0	0	2	0	0	0
	全身性	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
細網肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	1	0	
途中死亡・切迫屠殺	肺	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30
		肺腺腫(B)	5	1	1	0	3	1	1	1
		肺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		肺腺癌(M)	1	2	5	2	4	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	28	28	29	26	29	27	20	28
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	29	28	30	26	29	28	24	30
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	所見/検査動物数	29	27	31	25	31	28	23	30
		悪性転換(M)	0	1	1	0	0	3	0	1
	肝臓	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	24	30
		良性肝細胞腫瘍(B)	6	3	5	6	0	0	1	2
		悪性肝細胞腫瘍(M)	4	1	3	6	0	0	0	2
		血管肉腫(M)	0	1	0	1	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆嚢	所見/検査動物数	26	21	27	23	29	24	20	27
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	28	24	29
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	28	22	29
		線維肉腫(M)	/	/	/	/	0	0	0	1
		平滑筋腫(B)	/	/	/	/	0	0	1	1
		平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	2	0	1	0
	卵巣	血管腫(B)	/	/	/	/	0	0	0	1
		所見/検査動物数	/	/	/	/	31	28	24	28
	卵巣	卵胞性嚢胞腺腫(B)	/	/	/	/	0	2	0	0
		所見/検査動物数	27	27	27	25	29	26	20	27
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
		所見/検査動物数	27	28	30	25	31	27	23	30
副腎	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見/検査動物数	28	19	26	24	25	25	17	25	
下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	所見/検査動物数	29	27	31	26	30	27	22	28	
回腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）（つづき）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・切迫屠殺	盲腸	所見/検査動物数	27	27	30	26	29	27	21	27
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	所見/検査動物数	28	28	31	26	31	28	23	30
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	29	26	31	23	29	28	23	29
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	27	25	30	25	28	28	20	29
		腺腫(B)	3	3	1	1	1	0	1	0
	全身性	所見/検査動物数	29	29	31	26	31	29	25	32
		リンパ肉腫(M)	4	8	4	2	9	10	6	8
		細網肉腫(M)	2	1	3	2	2	3	4	2
		リンパ性白血病(M)	1	0	0	1	1	0	1	1
		骨髄性白血病(M)	1	0	3	0	0	3	0	0
		胸腺リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉眼的異常部位									
	四肢	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹部腫 瘍	皮下線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下 腫瘍 (悪性)	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	3
最終屠殺	肺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		肺腺腫(B)	6	3	5	9	0	1	3	1
		肺腺癌(M)	4	3	4	2	1	2	2	2
	リンパ 節	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		混合型リンパ網内系腫瘍(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫(腸間膜)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	23	27	20
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		良性肝細胞腫瘍(B)	8	6	4	9	1	0	0	5
		悪性肝細胞腫瘍(M)	3	5	4	7	0	1	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	26	22	23	26	21	23	27	20
		膵島細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）（つづき）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
最終屠殺	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	26	20
		線維肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0
		子宮内膜肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮頸部/膈	所見/検査動物数	/	/	/	/	20	22	27	20
		線維腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	27	20
		卵胞性嚢胞腺腫(B)	/	/	/	/	0	0	2	0
		黄体腫(B)	/	/	/	/	0	1	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0
		悪性男化腫瘍(M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	26	23	23	26	/	/	/	/
		精巣間細胞腫瘍(B)	0	1	0	0	/	/	/	/
		精巣間細胞癌(M)	1	0	0	0	/	/	/	/
		血管腫(B)	1	0	0	0	/	/	/	/
	甲状腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	25	22	21	22	21	20	27	18
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	回腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダ一腺	所見/検査動物数	26	23	23	22	2	5	27	20
		腺腫(B)	6	4	4	5	1	1	2	2
	全身性	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20
		リンパ肉腫(M)	0	0	0	1	1	2	1	0
細網肉腫(M)		0	1	0	1	3	0	0	1	
骨髄性白血病(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
肉眼的異常部位										
舌	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
尾	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
腹部腫瘍	精巣間細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮下腫瘍(良性)	血管腫(B)	/	/	/	/	0	0	1	0	
皮下腫瘍(悪性)	乳腺腺癌(M)	/	/	/	/	1	3	0	0	

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）（つづき）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	肺	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
		肺腺腫(B)	11	4	6	9	3	3	5	2
		肺癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
		肺腺癌(M)	5	5	8	4	4	2	2	2
	リンパ節	所見/検査動物数	63	63	61	64	62	61	56	60
		混合型リンパ網内系腫瘍(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫(腸間膜)(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	64	63	62	64	62	63	63	62
		血管肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	1	0
		脾門平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄	所見/検査動物数	64	62	64	63	64	63	62	62
		悪性転換(M)	0	1	1	0	0	3	0	1
	肝臓	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	63	62
		良性肝細胞腫瘍(B)	15	11	10	15	1	0	1	7*
		悪性肝細胞腫瘍(M)	7	6	8	13	0	1	0	2
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝血管肉腫(M)	0	1	0	1	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆嚢	所見/検査動物数	56	52	54	51	56	53	56	53
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	64	62	64	64	60	63	63	61
		膵島細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	64	64	64	63	64	63	63	61
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	62	63	61	60
線維肉腫(M)		/	/	/	/	1	0	0	1	
子宮内膜肉腫(M)		/	/	/	/	1	0	0	0	
平滑筋腫(B)		/	/	/	/	0	0	1	1	
平滑筋肉腫(M)		/	/	/	/	2	0	1	1	
子宮頸部/膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	60	56	55	56	
	線維腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	64	63	63	61	
	卵胞性嚢胞腺腫(B)	/	/	/	/	0	2	2	0	
	黄体腫(B)	/	/	/	/	0	1	0	0	
	顆粒膜細胞腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	悪性男化腫瘍(M)	/	/	/	/	1	0	0	0	

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test (\* : p<0.05)



表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）（つづき）

観察時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
全動物	精巣	所見/検査動物数	64	63	64	64	/	/	/	/	
		精巣間細胞腫瘍(B)	0	1	0	0	/	/	/	/	
		精巣間細胞癌(M)	1	0	0	0	/	/	/	/	
		血管腫(B)	1	0	0	0	/	/	/	/	
	甲状腺	所見/検査動物数	61	61	59	63	62	59	59	58	
		濾胞細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	1	
	副腎	所見/検査動物数	60	62	62	62	63	62	61	62	
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	下垂体	所見/検査動物数	62	50	57	57	57	57	55	55	
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2	
	回腸	所見/検査動物数	64	62	64	64	63	62	61	60	
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	盲腸	所見/検査動物数	62	62	63	64	62	62	60	59	
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	皮膚	所見/検査動物数	64	63	64	64	64	63	62	62	
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	2	0	0	0	0	0	
		皮脂腺腫(B) (眼瞼)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	骨	所見/検査動物数	64	61	64	61	62	63	62	61	
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	62	60	63	59	42	45	59	61	
		腺腫(B)	9	8	5	6	4	1	3	2	
	全身性	所見/検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64	
		リンパ腫(M)	4	8	4	3	10	12	7	8	
		細網肉腫(M)	2	2	3	3	6	3	5	3	
		リンパ性白血病(M)	1	0	0	1	1	0	1	1	
		骨髄性白血病(M)	1	0	3	0	0	4	0	0	
		胸腺リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		胸腺リンパ肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	肉眼的異常部位										
	舌	所見/検査動物数	/	/	/	1	/	/	/	/	
		扁平上皮乳頭腫(B)	/	/	/	1	/	/	/	/	
尾	所見/検査動物数	3	2	1	/	/	1	1	1		
	血管肉腫(M)	1	0	0	/	/	0	0	0		
四肢	所見/検査動物数	/	2	2	/	/	/	/	3		
	線維肉腫(M)	/	0	1	/	/	/	/	0		
腸間膜	所見/検査動物数	2	/	/	/	1	1	1	/		
	線維肉腫(M)	0	/	/	/	1	0	0	/		
腹部 腫瘍	所見/検査動物数	1	/	/	/	1	1	/	/		
	皮下線維肉腫(M)	0	/	/	/	1	0	/	/		
	精巣間細胞癌(M)	1	/	/	/	0	0	/	/		

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

表 5. 腫瘍性病変（オリジナルおよび追加報告書③）（つづき）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	皮下腫瘍 (良性)	所見/検査動物数	/	/	/	/	/	/	1	/
		血管腫(B)	/	/	/	/	/	/	1	/
	皮下腫瘍 (悪性)	所見/検査動物数	/	/	/	/	3	6	2	3
		扁平上皮癌(M)	/	/	/	/	0	1	0	0
		横紋筋肉腫(M)	/	/	/	/	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	/	/	/	/	0	1	1	0
	乳腺腺癌(M)	/	/	/	/	2	4	0	3	
総腫瘍数	良 性		39	25	23	31	11	7	15	18
	悪 性		24	25	31	28	37	32	21	25
	合 計		63	50	54	59	48	39	36	43
担悪性腫瘍動物数			22	24	27	23	29	28	20	22
担良性腫瘍動物数			28	20	19	23	10	7	12	14
担腫瘍動物数			41	38	38	37	35	31	27	32

統計解析（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

表 6. 腫瘍性病変（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
中間屠殺	肺	所見/検査動物数	8	12	10	12	12	12	12	12
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	1	2	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	所見/検査動物数	9	12	10	12	12	12	12	12
		腺腫(B)	0	1	0	0	2	0	0	0
	全身性	所見/担全身性腫瘍動物数	0	0	0	0	1	0	1	0
悪性リンパ腫/白血病(M)		0	0	0	0	1	0	1	0	
途中死亡・切迫屠殺	リンパ節	所見/検査動物数	28	28	29	26	27	27	19	28
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	29	27	30	25	28	27	24	30
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	28	19	26	24	25	25	17	25
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	27	27	27	25	29	26	20	27
		濾胞上皮細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	副腎	所見/検査動物数	27	28	30	25	31	27	23	30
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	所見/検査動物数	28	26	31	25	29	27	23	27
		腺腫(B)	7	2	2	1*	4	2	2	1
		腺癌(M)	1	2	5	2	4	0	0	0
	小腸	所見/検査動物数	29	27	31	26	30	28	21	27
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	大腸	所見/検査動物数	29	28	31	26	30	28	21	28
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	27	25	28	25	25	25	20	28
		良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	6	3	5	6	0	0	1	3
		肝細胞癌(M)	4	1	3	6	0	0	0	2
		血管肉腫(M)	0	1	0	1	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	29	27	30	24	30	27	23	29
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	乳腺	所見/検査動物数	/	/	5	/	16	8	10	12
		腺癌(M)	/	/	0	/	1	1	0	3
卵巣	所見/検査動物数	/	/	/	/	31	28	23	28	
	嚢胞腺腫(B)	/	/	/	/	0	2	0	0	
子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	29	28	22	28	
	子宮内膜間質ポリープ(B)	/	/	/	/	0	0	0	3	
	平滑筋腫(B)	/	/	/	/	0	0	1	1	
	血管腫(B)	/	/	/	/	0	1	0	1	
	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	2	0	1	0	
						0	0	0	1	

統計解析： $\chi^2$ 検定（有意差無し）

a) 良性肝細胞腫瘍は、補足資料①では腫瘍性結節と記載されているが、オリジナル報告書（追加報告書③）の記載に従った。

表 6. 腫瘍性病変（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
途中死亡・切迫屠殺	骨	所見/検査動物数	29	26	31	23	29	28	23	29	
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	皮膚・皮下	所見/検査動物数	28	28	31	26	31	28	23	29	
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		黄紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
	ハーダ一腺	所見/検査動物数	27	25	30	25	28	28	20	29	
		腺腫(B)	3	3	1	1	1	0	1	0	
	全身性	所見/担全身性腫瘍動物数	8	10	10	6	12	17	11	11	
		悪性リンパ腫/白血病 (M)	8	10	10	6	12	17	11	11	
	肉眼的異常部位										
	腹部	所見/検査動物数	4	2	2	0	6	10	6	2	
血管腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0		
線維肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0		
脾臓	所見/検査動物数	26	23	22	26	21	23	27	20		
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0		
下垂体	所見/検査動物数	25	22	21	22	21	20	27	18		
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1		
甲状腺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20		
	濾胞上皮細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
肺	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20		
	腺腫(B)	8	6	6	15	1	1	3	3		
	腺癌(M)	4	3	4	2	1	2	2	2		
小腸	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20		
	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0		
膵臓	所見/検査動物数	26	22	23	26	21	23	27	20		
	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
肝臓	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20		
	良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	8	6	4	9	1	0	0	5		
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
	肝細胞癌(M)	3	5	4	7	0	1	0	0		
腎臓	血管肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0		
	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20		
腎臓	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	所見/検査動物数	26	23	23	26						
精巣	間細胞腫瘍 (B)	0	1	0	0						
	血管腫(B)	1	0	0	0						
	悪性間細胞腫瘍(M)	1	0	0	0						
	所見/検査動物数	1			1	12	14	15	9		
乳腺	腺癌(M)	0			0	1	3	0	0		

統計解析： $\chi^2$ 検定（有意差無し）

a) 良性肝細胞腫瘍は、補足資料①では腫瘍性結節と記載されているが、オリジナル報告書（追加報告書③）の記載に従った。

表 6. 腫瘍性病変（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
最終屠殺	卵巢	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	27	20	
		嚢胞腺腫(B)	/	/	/	/	0	0	2	0	
		黄体腫(B)	/	/	/	/	0	1	0	0	
		顆粒膜細胞腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
		血管腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
		悪性男化腫瘍(M)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	子宮	所見/検査動物数	/	/	/	/	21	23	26	20	
		子宮内膜間質ポリープ(B)	/	/	/	/	1	0	0	1	
		子宮内膜肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0	
		平滑筋肉腫(B)	/	/	/	/	0	0	0	1	
		線維肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	子宮頸部・膣	所見/検査動物数	/	/	/	/	20	22	27	20	
		線維肉腫(B)	/	/	/	/	1	0	0	0	
	骨	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
		骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮膚・皮下	所見/検査動物数	26	23	23	26	21	23	27	20	
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	ハーダ腺	所見/検査動物数	26	23	23	22	2	5	27	20	
		腺腫(B)	7	4	4	5	1	1	2	2	
	全身性	所見/担全身性腫瘍動物数	0	1	0	2	4	6	1	1	
		悪性リンパ腫/白血病(M)	0	1	0	2	4	6	1	1	
	肉眼的異常部位										
	舌	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
部位不明	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0		
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0		
全動物	リンパ節	所見/検査動物数	63	63	61	64	60	61	55	60	
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脾臓	所見/検査動物数	64	62	62	63	61	62	63	62	
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1	
		血管肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体	所見/検査動物数	62	50	57	57	57	57	55	55	
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2	
	甲状腺	所見/検査動物数	61	61	59	63	62	59	59	58	
		濾胞上皮細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	1	
	副腎	所見/検査動物数	60	62	62	62	63	61	61	62	
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析：最終屠殺群、 $\chi^2$ 検定（有意差無し）

表 6. 腫瘍性病変（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	肺	所見/検査動物数	62	61	64	63	62	62	62	59
		腺腫(B)	15	8	8	16	5	4	6	4
		腺癌(M)	5	5	9	4	5	2	2	2
	小腸	所見/検査動物数	64	59	64	63	62	63	59	59
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	大腸	所見/検査動物数	64	63	64	64	63	63	60	60
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	64	61	64	64	60	63	63	61
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	62	60	61	63	58	60	59	60
		良性肝細胞腫瘍 <sup>a)</sup> (B)	15	11	10	15	1	0	1	8*
		肝細胞癌(M)	7	6	8	13	0	1	0	2
		血管肉腫(M)	1	2	0	1	1	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	64	62	63	61	63	62	62	61
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	精巣	所見/検査動物数	64	63	64	64				
		間細胞腫瘍(B)	0	1	0	0				
		血管腫(B)	1	0	0	0				
		悪性肝細胞腫瘍(M)	1	0	0	0				
	乳腺	所見/検査動物数	1	0	5	1	30	25	27	25
		腺癌(M)	0	0	0	0	2	4	0	3
	卵巣	所見/検査動物数					64	63	62	60
		嚢胞腺腫(B)					0	2	2	0
		黄体腫(B)					0	1	0	0
		顆粒膜細胞腫(B)					1	0	0	0
		血管腫(B)					1	0	0	0
		悪性男化腫瘍(M)					1	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数					62	63	60	59
		子宮内膜間質ポリープ(B)					1	0	0	4
平滑筋腫(B)						0	0	1	1	
血管腫(B)						0	1	0	1	
平滑筋肉腫(M)						2	0	1	1	
子宮内膜肉腫(M)						1	0	0	0	
線維肉腫(M)						1	0	0	1	
子宮頸部・膣	所見/検査動物数					60	56	55	56	
	線維腫(B)					1	0	0	0	
骨	所見/検査動物数	64	61	64	61	62	63	62	61	
	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

a) 統計解析:  $\chi^2$ 検定 (\*:  $p < 0.05$ ) 良性肝細胞腫瘍は、補足資料①では腫瘍性結節と記載されているが、オリジナル報告書(追加報告書③)の記載に従った。

表 6. 腫瘍性病変（病理組織学的検査結果のみなおし、補足資料①）

観察時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全動物	皮膚・皮下	所見/検査動物数	63	63	64	64	64	63	62	61
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	2	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	1	1	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		黄紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	ハーダ腺	所見/検査動物数	62	60	63	59	42	45	59	61
		腺腫(B)	10	8	5	6	4	1	3	2
	全身性	所見/担全身性腫瘍動物数	8	11	10	8	17	23	13	12
		悪性リンパ腫/白血病(M)	8	11	10	8	17	23	13	12
	肉眼的異常部位									
	腹部	所見/検査動物数	5	2	2	0	8	12	6	4
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	舌	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	部位不明	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
総腫瘍数	良 性	45	29	25	38	14	9	16	26	
	悪 性	24	25	29	28	35	32	20	25	
	合 計	69	54	54	66	49	41	36	51	