

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

6. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 6)

試験機関：Huntingdon Life Science (英)

[GLP]

報告書作成年：2001年

検体純度：

供試動物：Sprague Dawley (Cr1:CD BR⁺) ラット、1群雌雄各10匹、開始時：約7週齢

投与期間：13週間（1999年7月26日 ～ 1999年10月25～29日）

投与方法：検体を、0、150、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、13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：

死亡率；生死を毎日観察した。死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。検体投与に関連した、一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前、投与開始日、開始から毎週1回及び剖検前に、全ての動物の体重を測定した。

対照群と比較して、5000ppm投与群の雌雄の体重増加量が統計学的有意に減少した。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	150	1000	5000	150	1000	5000
体重増加量 (0～13週)			↓ 74			↓ 79

Studentのt検定, $\uparrow \downarrow$: $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

摂 餌 量；全動物の摂餌量を週 1回測定した。

対照群と比較して、5000ppm投与群の雌雄の摂餌量が統計学的有意に減少した。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	150	1000	5000	150	1000	5000
摂餌量 (1～13週)			↓ 94			↓ 91

Studentのt検定, $\uparrow \downarrow : p \leq 0.05$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

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)		150	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.2	73.5	392.3
	雌	12.7	83.4	414.2

詳細な状態の観察 及び 機能検査；投与開始前、投与第4, 8及び13週目に、全動物を対象として神経毒性スクリーニングを実施した。

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査 (FOB)」及び「自発運動量の記録」から構成されている。検査した項目は下表のとおりである。

神経毒性スクリーニング				
機 能 観 察 総 合 検 査				自発運動量 の 記 録
組 1 (飼育ケージ 内での観察)	組 2 (掌上での観察)	組 3 (アリーナでの観察)	組 4 (特定検査での反応)	
項 目	項 目	項 目	項 目	
1. 姿勢 2. 痙攣、振せん、 攣縮の有無 3. 自然異常発声 の有無 4. 眼瞼閉鎖の有無	1. 痙攣、振せん、攣縮 の発現 2. 掌上への取り上げ 易さ 3. 扱い易さ 4. 流涎/流涙 5. 眼瞼閉鎖 6. 眼球突出 7. 立毛 8. 取り扱い時の異常 発声	1. 痙攣、振せん、攣縮 の発現 2. アリーナ内での活動 の水準(活動回数) 3. 覚醒の程度 4. 立ち上がり回数 5. 身繕い 6. 立毛 7. 歩行状態 8. 糞塊、尿の有無	1. 接近反応 2. 接触反応 3. 驚愕反応 4. 正向反射 5. 尾ピンチ反応 (尾をつまんだ際の反応) 6. 瞳孔反射 7. 握力：前肢及び後肢 8. 着地開足 9. 直腸温度 10. 体重	Coulbourn 赤外線運動モニタリングシステムを用いて実施。 自発運動量は、1時間の観察期間中の運動時間(単位：秒)とした。

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

神経毒性スクリーニングにおいて、対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を下表に示す。

性 別	雄									雌								
投与量 (ppm)	150			1000			5000			150			1000			5000		
検査時期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
活動回数									↑187									
立ち上がり回数									↑300									
握力 (前肢)																		↓76
体重							↓90	↓85	↓85							↓91	↓91	↓89

Williams検定、 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したものの。

5000ppm投与群の雌雄でのみ統計学的有意差が認められた。

投与第8週目に、雌の握力（前肢）が統計学的有意に低かった。しかしながら、投与第13週目には統計学的有意差が認められなかったこと、また、神経病理学的変化が認められなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

投与第13週目に、雄の活動回数及び立ち上がり回数が統計学的有意に高かった。しかしながら、投与第13週目の自発運動量に変化は認められず、他の変化が認められなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

脳パラメーター（脳重量及びその他の測定値）：試験終了時に全生存動物を屠殺、灌流固定した。全生存動物の脳について、その絶対重量、大脳半球の吻部から小脳の最深部までの長さ（脳長）、大脳半球の最も広い部分の幅（脳幅）を測定した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	150	1000	5000	150	1000	5000
絶対重量			↓93			

Williams検定/Dunnett検定/Student-t検定 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したものの。

5000ppm投与群の雄で、脳の絶対重量が対照群を統計学的有意に下回った。しかしながら、試験実施機関における背景対照データ（雄：群平均値範囲1.615～1.836 g）の下限域にあると考えられ、また病理学的変化を伴っていなかったことから、偶発的変化であると考えられた。

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

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、ヘパリン処理フラッシング剤、次いで1.5%グルタルアルデヒド：4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成した。検鏡は、対照群と最高投与量（5000ppm）群の雌雄各5匹について行った。

前脳、中脳、小脳及び橋、延髄、眼球（左右）、視神経、骨格筋（体右側）、腓腹筋（右側）脊髄（頸膨張及び腰膨張：横断面及び縦断面）、三叉神経節、脊髄神経節、神経線維—前根及び後根、坐骨神経、脛骨神経

坐骨神経及び脛骨神経はエボンで包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する13週間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、5000ppm投与群の雌雄に体重の減少が認められた。

従って、本試験の無毒性量は雌雄とも1000 ppm（雄：73.5mg/kg/day，雌：83.4mg/kg/day）と判断された。なお、神経毒性は、最高用量群でも認められなかった。

7. 1年間反復経口投与毒性及び発癌性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合毒性試験

(資料No. 7-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

(申請者注)：フェンアミドンのラット1年間反復経口投与毒性/発癌性併合試験は、Part A 及び Part Bの2試験から構成される。

飼料中検体濃度を0, 60, 150, 1000及び8000ppmに設定して開始したPart Aでは、8000ppm投与群において投与2週目から体重の減少（雄で著しく、対照群と比べ雄の平均体重が-26.3%、雌の平均体重が-6.3%）に伴う一般状態の悪化（身体的窮迫）が認められたため、8000ppm投与群の全動物及び回復性試験の対照群を試験から除外した。追加試験として、Part Bで0及び5000ppm投与群を設定した。

試験群構成を下表に示した。

投与量 (ppm)	Part A			
	動物数 (匹)			
	発癌性試験群		衛星群	
	雄	雌	雄	雌
0	60	60	10	10
60	60	60	10	10
150	60	60	10	10
1000	60	60	10	10

投与量 (ppm)	Part B					
	動物数 (匹)					
	発癌性試験群		衛星群		回復性試験群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	60	60	10	10	15	15
5000	60	60	10	10	15	15

検体純度：

試験動物：Sprague Dawley系ラット、開始時6～7週齢。

Part A：発癌性試験群—1群雌雄各60匹、衛星群—1群雌雄各10匹

Part B：発癌性試験群—1群雌雄各60匹、衛星群—1群雌雄各10匹、回復性試験群—1群雌雄各15匹。

投与期間：

Part A：発癌性試験群 — 検体投与24ヶ月（1996年 9月 4日 ～ 1998年 9月 2日—9月22日）

衛 星 群 — 検体投与12ヶ月（1996年 9月 4日 ～ 1997年 9月 3日—9月 5日）

Part B：発癌性試験群 — 検体投与24ヶ月（1996年10月10日～1998年10月 8日—10月15日）

衛 星 群 — 検体投与12ヶ月（1996年10月10日～1997年10月 9日—10月10日）

回復性試験群 — 検体投与12ヶ月+回復期間 3ヶ月（1996年10月10日～
1998年 1月7日—1月8日）

投与方法：検体を0、60、150、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月にわたって随時摂

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

取させた。なお、Part Bにおける回復性試験群には、所定濃度の検体混入飼料を12ヶ月にわたって随時摂食させた後、回復期間として基礎飼料のみを3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は約4週間に1回調製した。

投与量の設定根拠：

Part A：

Part B：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。いずれの投与群でも、検体投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)			Part A				Part B	
[投与期間]			0	60	150	1000	0	5000
生存率 (%)	衛星群 [投与12ヶ月]	雄	90	100	90	100	100	100
		雌	100	90	100	100	100	100
	回復性試験群 [投与12ヶ月+回復3ヶ月]	雄					80	100
		雌					100	100
	発癌性試験群 [投与24ヶ月]	雄	37	55	53	40	47	60
		雌	60	45	62	58	42	68

体重変化：全生存動物の体重測定を、馴化期間中に2回、投与開始後初めの14週間は1週間毎、その後は4週間毎に実施した。

5000ppm投与群のみに、検体投与の影響が認められた。

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

性別 (投与量)	雄 (5000ppm)				雌 (5000ppm)			
通 算 期 間	0週～13週 (14週間)	13週～49週 (37週間)	回復期間 53～65週 (13週間)	49～101週 (52週間)	0週～13週 (14週間)	13週～49週 (37週間)	回復期間 53～65週 (13週間)	49～101週 (52週間)
平均体重増加量	↓ 84.8		↑ 180.2	↓ 89.7	↓ 88.4	↓ 62.7		↓ 70.6

性別 (投与量)	雄 (5000ppm)		雌 (5000ppm)	
通 算 期 間	0週～49週 (50週間)		0週～101週 (102週間)	
平均体重増加量	↓ 89.7		↓ 77.8	

統計学的検定法 ; t-test 又は改変 t-test, ↑ ↓ : P<0.05、↕ : P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

雄では、有意な体重の低値が試験第 1週目から第89週時に認められた。対照群に比べ、体重は最初の1年間では6.8～10%、次の1年間では5.1～7.3%低かった。体重増加量では 0～49週の通算で約10%の有意な減少が認められたが、49～101週または 0～101週の通算では有意な差は認められなかった。

回復期間では5000ppm投与群の体重は有意に増加し、回復期間の 9週目以降の体重に有意差は認められず、回復が確認された。

雌では有意な体重の低値が 3週目～101週目に認められた。対照群に比べ、体重は最初の1年間で2.8～13.7%、次の1年間では12.6～18.1%低かった。体重増加量は、0～49週及び 0週～101週の通算でともに約22%の減少であり、有意な低値となった。回復期間では体重増加量は対照群と同等であったが、体重は有意に低かった。

摂餌量及び食餌効率：投与開始後初めの14週間は1週間毎、その後は4週間毎に測定した。食餌効率は算出しなかった。

検体投与に伴う変化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)			Part A			Part B
			60	150	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	衛 星 群 *	雄	3.36	8.59	54.35	309.24
		雌	4.32	10.94	70.45	379.64
	発癌性試験群	雄	2.83	7.07	47.68	260.13
		雌	3.63	9.24	60.93	335.10

*) 衛星群の平均検体摂取量は、Part Aにおいては衛星群及び発癌性試験群の全動物を対象とし、Part Bにおいては衛星群、回復性試験群及び発癌性試験群の全動物を対象とした。

血液学的検査：衛星群の動物については投与6及び12か月目に各群の生存動物全例を、発癌性試験の動物については投与6、12、18及び24か月に雌雄各10匹を対象として、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。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、血小板数、白血球数、白血球分画、プロトロンビン時間

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
検 査 項 目	検査時期 (月)	投 与 量 (ppm)							
		Part A			Part B	Part A			Part B
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
赤血球数	6				0.92				↓ 97
	12			0.95	0.95	↓ 96	0.96	0.95	0.93
	15								
	18								0.91
	24								
ヘモグロビン量	6				0.93				
	12		↓ 95	0.96	↓ 96				0.94
	15								
	18								↓ 93
	24								
ヘマトクリット値	6				0.96				
	12		↓ 96	0.95					0.94
	15								
	18								↓ 94
	24								
MCV	6				↑105				↑102
	12				↑103				↑102
	15								
	18								
	24								
MCH	6								
	12								
	15								
	18								↑103
	24								
MCHC	6				0.97				
	12				0.98				
	15								
	18				↓ 97				
	24								
白血球数	6								↑127
	12				0.80				
	15								
	18								
	24								
好中球百分率	6				0.80				
	12				0.66				
	15								
	18								↓ 81
	24								↓ 76

統計学的検定法；Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑ ↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

(続き)

性 別		雄				雌			
検 査 項 目	検査時期 (月)	投 与 量 (ppm)							
		Part A			Part B	Part A			Part B
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
好中球数	6				↓79				
	12				↓49				
	15								
	18								
	24								
リンパ球百分率	6				↑106				
	12				↑115				
	15								
	18								
	24								
リンパ数	6								↑130
	12								
	15								
	18								
	24								
プロトロンビン 時間	6								
	12								
	15								
	18								
	24				↓89				

統計学的検定法 ; Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

5000ppm投与群の雌雄で認められた赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少は、いずれもその程度は低く、変動は一過性であった。したがって、生物学的及び毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。また、回復性試験で行った15ヶ月時の検査では、対照群と比べ、いずれの検査項目でも有意差が認められなかった。

赤血球数の減少は、60～1000ppm投与群の雌及び1000ppm投与群の雄でも認められ、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少は、150及び1000ppm投与群の雄でも認められた。しかしながら、何れもその程度は低く、変動は一過性であり、用量との明確な関連性が認められなかったことから、生物学的及び毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。

5000ppm投与群では、その他の赤血球パラメータ（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]）にも統計学的有意差が認められたが、その程度は極めて小さく、毒性学的関連性はないと考えられた。

各検査時に、5000ppm投与群の雌雄で白血球パラメータ（絶対数または分画）の増加あるいは減少が認められた。しかしながら、個体別値の変動が大きいことから検体による影響では無いと判断された。

24ヶ月時に、5000ppm投与群の雄でプロトロンビン時間の短縮が認められた。しかしながら、この変動は生物学的変動幅の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清または血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ - グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)

対照群と比べ有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄					雌				
検 査 項 目	検査時期 (月)	投 与 量 ppm)									
		Part A			Part B	Part A			Part B		
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000		
総ビリルビン量	6				↑253				↑164		
	12										
	15										
	18								↓76		
	24										
A S T	6	↓82	↓76	↓74	↓69	↓80		↓74	↓70		
	12				↓51			↓67	↓76		
	15				↓77						
	18				↓52			↓61			
	24										
A L T	6	↓77	↓74	↓67	↓76			↓68	↓86		
	12				↓53			↓60	↓59		
	15				↓72						
	18				↓58						
	24										
A L P	6										
	12			↓76	↓77				↓82		
	15								↓65		
	18				↓72						
	24										
G G T	6				↑(脚注)						
	12				↑1400						
	15										
	18										
	24										
グルコース	6				↓80				↓84		
	12								↓87		
	15										
	18				↓78						
	24										
尿素	6								↑108		
	12								↑108		
	15										
	18										
	24										

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定 ↑ ↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

(脚注)：対照群のGGT値は「0.0 IU/ℓ」であり、5000ppm投与群と群 雄のGGT値は「1.2 IU/ℓ」であった。

(続き)

性 別		雄				雌			
検 査 項 目	検査時期 (月)	投 与 量 (ppm)							
		Part A			Part B	Part A			Part B
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
クレアチニン	6				↓93				↓93
	12								↓96
	15								
	18								
	24								
総コレステロール	6				↑122				↑134
	12								↑120
	15								
	18								
	24								
トリグリセリド	6								↑130
	12								
	15								
	18				↑167				
	24								
総蛋白	6								↑107
	12								↑104
	15								
	18								
	24								
アルブミン	6				↑104				↑105
	12				↑106				
	15								
	18								
	24								↑118
グロブリン	6				↓95				↑109
	12								↑105
	15								
	18								
	24								
A/G比	6				↑111				
	12				↑110				
	15								
	18								
	24							↓87	↑120
カルシウム	6								↑103
	12								
	15								
	18								
	24								
無機リン	6	↑105	↑108	↑111	↑105				↑113
	12							↑120	
	15								
	18				↑111				
	24								

統計学的検定法 ; Dunnett検定または Mann-Whitney検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$
 表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000ppm投与群において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の統計学的に有意な低下 (雄 : 6, 12及び18ヶ月時、雌 : 6及び12ヶ月時) が認められた。また、同群の雌雄でアルカリフォスファターゼ (ALP) の低下 (雄 : 12及び18ヶ月時、雌 : 12ヶ月時) が認められた。5000ppm投

与群で認められたこれらの変化は、検体投与による影響と考えられた。

60～1000ppm投与群において認められたAST、ALT及びALPの統計学的に有意な低下は、影響を受けた動物数が少ないこと、対照群に高値を示す動物がいたことなどから、偶発的な変化と考えられた。

また、その他に統計学的有意差が認められた項目は、一過性又は偶発的な変動であり、何れも毒性学的/生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。

15ヶ月時（回復試験群）に、5000ppm投与群の雄でAST及びALTの低下、同群の雌でALPの低下が認められたが、生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。従って、5000ppm投与群で認められた検体投与に関連する影響は、可逆的であると考えられた。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

定量項目：尿量、尿屈折率、pH

半定量項目：蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

沈 渣：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱、結晶（顕微鏡検査）。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた定量項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
検査項目	検査時期 (月)	投 与 量 (ppm)							
		Part A			Part B	Part A			Part B
		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
尿 量	6								
	12								↓93
	15								
	18								
	24								
尿屈折率	6							↑100	
	12	↓100							↑100
	15					↑100			
	18								
	24								
pH	6				↓93				
	12				↓93				
	15								
	18								
	24								

統計学的検定法；Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑ ↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000ppm投与群の雄で、pHの低下（6及び12ヶ月時）が認められたが、その変化の程度が小さく、対照値に変動があることから毒性学的意義があるとは考えられなかった。15ヶ月時（回復試験群）に、同群の雄で尿屈折率の増加が認められたが、偶発的なものと考えられた。また、5000ppm投与群の雌で12ヶ月時に尿屈折率の増加及び尿量の低下が認められたが、個体毎の値に変動があることから、毒性学的意義があるとは考えられなかった。

その他に統計学的有意差が認められた尿屈折率の変化は、何れもその変化の程度は低く、用量との関連もないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

眼科学的検査：投与開始前の全動物及び投与開始後1年目と2年目の全生存動物を対象に行った。
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量：試験第53週時の衛星群、試験第65/66週時の回復試験群、試験終了時の発癌性試験群の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄								雌									
検査時期 (週)		53				65/66		105/106		53				65/66		105/106			
投与量 (ppm)		PartA		PartB	PartB	PartA		PartB	PartA		PartB	PartB	PartA		PartB				
		60	150	1000	5000	5000	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000	5000	60	150	1000	5000
体 重														↓ 90	↓ 86				↓ 83
脳	絶対重量													↑ 111	↑ 115				↑ 121
	対体重比													↑ 125					↑ 121
肝 臓	絶対重量				↑ 127				↑ 113	↑ 121				↑ 125					↑ 119
	対体重比				↑ 130				↑ 114	↑ 125				↑ 137	↑ 108				↑ 119
	対脳重比				↑ 130				↑ 114	↑ 121				↑ 123					
腎 臓	絶対重量			↑ 115	↑ 119			↑ 111	↑ 113				↑ 116	↑ 116			↑ 114	↑ 118	
	対体重比			↑ 113	↑ 122			↑ 115				↑ 114	↑ 117	↑ 127	↑ 108		↑ 117	↑ 125	↑ 128
	対脳重比			↑ 116	↑ 120			↑ 111	↑ 114				↑ 117	↑ 114		↑ 110	↑ 114	↑ 119	
心 臓	絶対重量				↑ 117					↑ 108									↑ 113
	対体重比				↑ 120					↑ 111				↑ 108	↑ 123				↑ 113
	対脳重比				↑ 120					↑ 108									↓ 93
甲状腺	絶対重量				↑ 139					↑ 131									
	対体重比				↑ 145	↑ 124													
	対脳重比				↑ 143					↑ 131									
胸 腺	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比				↓ 90														
下垂体	絶対重量														↑ 130				
	対体重比																		
	対脳重比																		
精 巢	絶対重量					↑ 113													
	対体重比					↑ 107													
	対脳重比																		
卵 巢	絶対重量													↓ 80					
	対体重比																		↑ 138
	対脳重比														↓ 81				
子 宮	絶対重量													↑ 129					
	対体重比													↑ 153					
	対脳重比													↑ 131					

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定，↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

試験第53週時（衛星群）

5000ppm投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められ、また、5000ppm投与群の雄で甲状腺重量の統計学的に有意な増加が認められた。これらの臓器重量の増加は、検体投与によるものと考えられた。

5000ppm投与群では、その他に、雄で心臓重量の増加及び胸腺重量（対脳重比）の減少が認められ、雌で心臓重量（対体重比）及び脳重量（対体重比）の増加が認められた。同群の雄で認められた心臓及び胸腺重量の変化は、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。同群の雌で認められた心臓重量及び脳重量の変化は、平均最終体重の低値によるものであった。

1000ppm投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。

なお、150ppm投与群の雌で認められた腎臓重量（対体重比）の増加は、関連した病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

また統計学的有意差は認められなかったが、1000ppm投与群の雌雄で甲状腺重量の増加傾向が認められた。1000ppm投与群雌雄における甲状腺重量の増加傾向は、病理組織学的変化が認められたことから、検体投与によるものと考えられた。1000 ppm投与群雌雄の甲状腺重量を下表に記す。

臓器重量\性別		雄 (1000ppm)	雌 (1000ppm)
甲 状 腺	絶対重量	113 (NS)	114 (NS)
	対体重比	115 (NS)	118 (NS)
	対脳重比	115 (NS)	117 (NS)

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定，NS：有意差無し
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

試験第65/66週時（回復試験群）

雌雄の肝臓及び腎臓重量に変化が認められなかったことから、試験12ヶ月時に認められた5000ppm投与群における肝臓及び腎臓重量の変化は可逆的であると考えられた。雄で認められた甲状腺重量（対体重比）の増加は、対体重比のみに統計学的有意さが認められたのみであることから、明確に毒性の影響であるとは判断できなかった。

また、雄で精巣上体重量（対体重比及び対脳重比）の統計学的に有意な増加が、雌で子宮重量の統計学的に有意な増加が認められた。

雄で認められた精巣上体相対重量の変化は、絶対重量の変化が認められず、関連する病理組織学的変化が認められないことから、生物学的意義は無いものと考えられた。雌で認められた子宮重量の増加は、試験第53週時では認められていないこと及び本系統の加齢ラットに通常認められる内膜間質ポリープに関連した重量増加であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他に、雌で認められた統計学的有意差は、いずれも平均最終体重の低値によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

試験終了時（発癌性試験群）

5000ppm投与群の雄に、肝臓重量及び甲状腺重量（絶対重量及び対脳重比）の増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。また、同群の雄で心臓重量の増加が認められたが、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

5000ppm投与群の雌で認められた臓器重量の変化は、何れも平均最終体重の低値によるもので、検体投与との直接の関係はないと考えられた。

1000ppm投与群の雄で、肝臓重量の有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。また、統計学的有意差は認められなかったが、甲状腺重量（絶対重量及び相対重量）の増加が認められた。この甲状腺重量の増加は、病理組織学的変化が認められたことから、検体投与による影響と考えられた。1000 ppm投与群雌雄の甲状腺重量を下表に記す。

臓器重量\性別		雄 (1000ppm)	雌 (1000ppm)
甲 状 腺	絶対重量	116 (NS)	97 (NS)
	対体重比	120 (NS)	97 (NS)
	対脳重比	117 (NS)	97 (NS)

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定，NS：有意差無し
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

1000ppm及び150ppm投与群の雌雄で、腎臓重量の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。

なお、60ppm投与群の雌で、腎臓の対脳重比のみに統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら、病理組織学的変化が認められないことから、検体投与によるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査：試験第53週時（衛星群）、試験第65/66週時（回復性試験群）及び試験終了時（発癌性試験群）の全生存動物について剖検を行った。途中死亡動物または切迫屠殺した動物についても同様に剖検を行った。

衛星群及び回復試験群で認められた主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

臓 器	性 別	雄								雌							
		衛 星 群				回復性試験群				衛 星 群				回復性試験群			
		投 与 群				投 与 群				投 与 群				投 与 群			
		(ppm)				(ppm)				(ppm)				(ppm)			
		0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
全 動 物	所見\剖検動物数	10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15
	肝 臓																
	淡色化	1	3	3	6*	2	3	2	3		2		1			3	1
	小葉明瞭化						7**	11	8		1			1		3	2
	甲 状 腺																
	肥 大			1	1		3		1								
子 宮	子宮角拡張									1	1	1	3	2	3		5*
	局所的腫脹													1			4

空欄は「0」を示す。Fisherの直接確立検定または χ^2 検定（申請者が実施），*：p<0.05，**：p<0.01

衛星群において、5000ppm投与群の雄に甲状腺の肥大が3/10例認められ、検体投与による影響と考えられた。同群の雌では検体投与と関係のある所見は認められなかった。また、5000ppm投与群の雄で認められた肝臓の小葉明瞭化（7/10例）は、回復試験群の対照群の雄で高率（11/15例）に認められたことから、明らかに検体投与によるものとは判断できなかった。

1000ppm投与群の雄で、肝臓の淡色化の発生率（6/10例）が増加した。しかしながら、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的な意義は無いものと判断された。

回復試験群において、5000ppm投与群の雌で子宮の子宮角拡張及び局所的腫脹が認められた。これらの変化は、本系統の加齢ラットに通常認められる内膜間質ポリープに関連したものであり、検体投与によるものではないと考えられた。

発癌性試験群で認められた主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

検査時期	臓器	性別	雄（発癌性試験群）						雌（発癌性試験群）					
		投与群 (ppm)	Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
途中死亡・切迫屠殺	所見\剖検動物数		38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
	甲状腺	肥大	7	8	8	15*	9	9	4	5	2	4	4	2
		発達		1	1	2	1				1	1	2	
	肝臓	肥大	14	13	15	20	10	12	5	10	5	4	12	4
		淡色化	8	8	8	10	9	8	3	13*	13**	12**	9	3
		小葉明瞭化	13	12	11	16	7	8	5	13	8	12*	11	3
	腎臓	顆粒状病変	4	8	5	13*	4	9	2	3	1		3	1
		肥大	11	12	11	9	8	4		1			1	
副腎	発達													
最終屠殺動物	所見\剖検動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
	甲状腺	肥大	11	6	6	15	7	14	5	1	5	8	1	2
		発達	1		1		2	6					3	2
	肝臓	肥大	8	13	7	16*	4	20**	16	10	11	11	8	5
		淡色化	1	2	2	2			3	2	3	1	1	
		小葉明瞭化	8	13	5	9	3	15*	14	10	13	11	8	2
	腎臓	顆粒状病変	2	6	10	9*	5	6	1		3			1
		肥大	1	1	3	5	3	6			1	1		
副腎	発達						3						2	
全動物	所見\剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	甲状腺	肥大	18	14	14	30*	16	23	9	6	7	12	5	4
		発達		1	1	2	3	6			1	1	5	2
	肝臓	肥大	22	26	22	36*	14	32**	21	20	16	16	20	9
		淡色化	9	10	10	12	9	8	6	15	16*	13	10	3
		小葉明瞭化	21	25	16	25	10	23**	19	23	21	23	19	5
	腎臓	顆粒状病変	6	14	15	22**	9	15	3	3	4		3	2
		肥大	12	13	14	14	11	10		1	1	1	1	
副腎	発達						3						2	

空欄は「0」を示す。Fisherの直接確立検定または χ^2 検定（申請者が実施）, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

5000ppm投与群の雄で、肝臓及び甲状腺の肥大の発生率の増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。同群の雄で肝臓の小葉明瞭化が認められたが、回復性試験群の対照群でも発生率が高かったことから、偶発的なものと考えられた。

また、5000ppm投与群では最終屠殺時に甲状腺及び副腎の発達の発現率が増加したが、病理組織学的検査では腫瘍の発生率に統計学的有意差は認められなかった。

1000ppm投与群の雄で、肝臓及び甲状腺の肥大の発生率の増加が認められ、検体投与に関連した所見と考えられた。また同群の雄では、腎臓の顆粒状病変及び（最終屠殺動物での）肥大が認められたが、これらの変化は加齢に伴う慢性進行性腎症によるものであり、検体投与によるものではなかった。

対照群との間に認められたその他の所見については、臓器重量の変化あるいは病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器を保存し、標本作製して検査した。

脳、下垂体、眼球及び視神経、ハーダー腺、下顎（唾液）腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、大動脈、肺、気管、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、舌、食道、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、リンパ節（下顎、腸間膜）、皮膚、乳腺、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、精囊、子宮（頸部を含む）、膈、骨（胸骨）、骨髓（胸骨）、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、関節表面（大腿骨・脛骨関節）、膀胱、坐骨神経、骨格筋及び肉眼的病変部位及び腫瘍（可能であれば領域のリンパ節を含む）

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1（p. 毒-62～65）に示す。

衛星群及び回復性試験群

試験第53週時に屠殺した衛星群では、肝臓及び甲状腺に影響が認められた。

肝臓への影響として、5000ppm投与群の雄で軽度～中等度の泡沫性細胞質（門脈周囲性）（6/10例）が認められ、この内の5例に軽微～中等度の好酸性封入体（5/10例）が認められた。同群の雌で小葉中心性の軽微な肝細胞肥大（5/10例）が認められた。これらは検体投与に関連する影響と考えられた。回復性試験群では、5000ppm投与群の雄1/15例に中等度の泡沫性肝細胞質が認められた。その他の上記所見は認められなかった。

甲状腺への影響として、5000ppm投与群の雌雄で「び慢性濾胞細胞肥大／過形成」の増加が認められ、検体投与に関する影響と考えられた。認められた「び慢性の濾胞細胞肥大／過形成」は、いずれも軽微であった。また、5000ppm群の雄にび慢性C細胞過形成が3/10例認められた。

5000ppm投与群の雌雄で認められた甲状腺の「び慢性濾胞細胞肥大/過形成」は、150ppm以上の投与群の雌雄でも認められた。しかしながら、これらの投与群で認められた「び慢性の濾胞細胞肥大/過形成」は何れも軽微であり、1000ppm投与群の雄及び150ppm投与群の雌雄に統計学的有意差は認められず、1000ppm投与群の雌のみに統計学的有意差が認められた。

回復性試験では、統計学的に有意な「び慢性の濾胞細胞肥大/過形成」は認められなかった。び慢性C細胞過形成が5000ppm投与群の雄（2/15例）及び対照群の雌（3/15例）で認められた。従って、衛星群における5000ppm投与群の雌で認められた「び慢性C細胞過形成」（3/10例）、及び回復性試験群の雄で認められた「び慢性C細胞過形成」（2/15例）は、検体投与に明確に関連している影響ではなく、本系統及び月齢のラットに認められる生物学的変動の範囲に入るものと考えられた。

その他の非腫瘍性病変の発生率及び分布は、この系統及び月齢のラットに通常認められるものと同等であり、検体投与に関連したものではなかった。

発癌性試験群

発癌性試験群では、肝臓及び甲状腺に、検体投与による影響が認められた。

肝臓への影響として、5000ppm投与群の雄で全般的に軽微もしくは軽度の肝細胞空胞形成（門脈周囲性）の統計学的に有意な増加（41/60例）が認められ、3/60例で軽微な肝細胞封入体（門脈周囲性）が認められた。

5000ppm投与群の雌に、軽微もしくは軽度の小葉中心性肝細胞肥大の統計学的に有意な増加（14/60例）が認められ、ほとんどの例で小葉中心性肝細胞空胞形成（12/60例）を伴っていた。

5000ppm投与群の雌に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、小葉中心性の肝細胞壊死あるいはその他の主要な変性が認められなかったことから、毒性学的意義の少ない軽度の変性病変と考えられた。また、小葉中心性肝細胞空胞化も軽度の変性であり、毒性学的意義が少ないと考えられた。

甲状腺への影響として、5000ppm投与群の雌雄に軽微～軽度のコロイド好塩基性化が認められ、び慢性濾胞細胞肥大も認められた。これら変化の増加は雌雄とも統計学的に有意であったが、雌の方が軽度であった。5000ppm投与群の雄では、統計学的に有意な濾胞径の増大及びび慢性C細胞過形成（何れも軽微）が認められ、また統計学的に有意な限局性濾胞細胞過形成が認められた。

1000ppm投与群の雄でも同様の甲状腺濾胞（細胞）病変がみられ、統計学的に有意なび慢性濾胞細胞肥大、限局性濾胞細胞過形成及びコロイド好塩基性化が認められた。

150及び60ppm投与の雄では、限局性濾胞細胞過形成が散見（150ppm：2/60例、60ppm：3/60例）されたが、何れも統計学的に有意ではなく偶発的なものと考えられた。

その他の非腫瘍性病変の発生率及び分布は、この系統及び月齢のラットに通常認められるものと同等であり、検体投与に関連したものではなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2（p. 毒-66～77）に示す。

衛星群及び回復性試験群

全体的に腫瘍性病変は少なく、検体投与との関連は認められなかった。

発癌性試験群

腫瘍の発生頻度に統計学的有意差が認められた項目はなく、分布及び性質に検体投与との関連は認められなかった。

発癌性試験群における腫瘍発生数の総括を下表に示す。

性 別		雄						雌					
		Part A				Part B		Part A				Part B	
投与量 (ppm)		0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫 瘍 数	良 性	68	91	60	73	69	78	104	85	97	98	115	93
	悪 性	21	19	19	19	19	22	22	15	12	20	23	16
	合 計	89	110	79	92	88	100	126	100	109	118	138	109
担腫瘍動物数	良 性	39	51	37	41	38	45	53	47	52	55	57	52
	悪 性	20	15	19	17	18	20	20	15	11	17	20	16
	合 計	46	54	49	51	44	49	54	49	56	56	59	55

Peto等の検定, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

以上より、本試験条件下では、150ppm以上の投与群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。従って、本試験における無毒性量は60ppm（雄 2.83mg/kg/day、雌 3.63mg/kg/day）であると考えられる。

また、催腫瘍性は認められなかった。

表 1：非腫瘍性病変 (1/4)

検査 時期	臓器	性別	雄								雌							
			Part A				Part B				Part A				Part B			
			衛星群				回復性群				衛星群				回復性群			
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
												</						

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定又は χ^2 検定（申請者が実施），*：p<0.05，**：p<0.01

表 1：非腫瘍性病変 (2/4)

検査 時期	臓 器	性 別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				PartB	
		投与群 (cm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖 検 動 物 数	38	27	27	36	32	24	24	33	23	25	35	19
(途 中 発 死 ・ 性 切 試 迫 屠 殺 群 動 物)	肝 臓	所見\検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		小葉中心性肝細胞肥大	1			1								
		小葉中心性肝細胞空胞化	5		1	3	3	1	2		2			1
		門脈周囲性肝細胞空胞化	11	5	9	10	11	12	6	12	9	10	10	2
		門脈周囲性肝細胞封入体												
		エオシン好性変異細胞巢	4	1	1	7	4	2	5	9	2	3	6	2
		明細胞性変異細胞巢	7	4	3	4	2		3	5	2	3	5	1
	甲状腺	所見\検査動物数	37	25	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		び慢性C細胞過形成	9	3	11	9	2	11**	1	4	6	11	9	3
		濾胞径の増大				2		1						1
		び慢性濾胞細胞肥大				2		1						2
		限局性濾胞細胞過形成		1	1	5		2						2
		コロイド塩基性化				9		10**						4*
	胸 腺	所見\検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		び慢性上皮過形成	1	1				1	2		1	1	3	2
		鬱血 / 出血	17	10	10	17	9	10	8	5	5	5	5	10**
	脾 臓	所見\検査動物数	37	27	27	36	31	24	22	32	23	25	34	19
		髓外造血 (赤芽球性)	9	9	6	13	12	6	9	20	14	17	14	10
		髓外造血 (骨髄球性)	4	4	3		5	2	4	7	6	11	7	2
	腎 臓	所見\検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		慢性進行性腎症	30	22	24	34	18	19	6	9	8	8	5	4
		腎盂上皮鉍質沈着	17	17	12	13	10	5	18	29	19	17	24	9
		腎盂鉍質沈着/結石	7	7	5	7	2	2	1	3	2	4	6	1
	精 巣	所見\検査動物数	38	27	27	36	32	24						
		精細管上皮萎縮 (片側)	9	13*	8	14	12	7						
		限局性動脈炎	4	5	3	9	4	4						

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

表 1：非腫瘍性病変（3/4）

検査 時期	臓 器	性 別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
発 最 癌 終 屠 性 殺 試 動 物 群	肝 臓	剖検動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		小葉中心性肝細胞肥大	2	4	2		1							14**
		小葉中心性肝細胞空胞化		2	1			2				1		11**
		門脈周用性肝細胞空胞化	12	18	16	9	12	29**	32	19	29	18	21	27
		門脈周用性肝細胞封入体						3						
		エオシノ好性変異細胞巢	12	22	23	17	19	10	25	16	24	19	16	19
		明細胞性変異細胞巢		9	6	2	5	4	8		4	5	4	1
	甲状腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		び慢性C細胞過形成	11	14	12	14	16	27	23	18	22	16	15	20
		濾胞径の増大				1		11**						1
		び慢性濾胞細胞肥大				4		16**				1		15**
		限局性濾胞細胞過形成		2	1	4		11**				1	1	1
		コロイド塩基性化				16**		34**				1		18**
	胸 腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		び慢性上皮過形成	2	4	4	1	2	4	12	6	9	10	6	11
		鬱血 / 出血									1			
	脾 臓	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		髄外造血 (赤芽球性)	3	1	1	2	3	5	18	6*	16	12	12	12
		髄外造血 (骨髓球性)			1		1			1	3	2	3	1
	腎 臓	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		慢性進行性腎症	20	30	30	24	24	36	17	19	18	18	12	24
		腎盂上皮 鉍質沈着	13	22	19	15	15	9	32	24	33	27	23	20
		腎盂 鉍質沈着/結石	6	7	9	5	6	3	12	4	8	14	9	5
	精 巢	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36						
		精細管上皮 萎縮 (片側)	4	4	6	8	5	9						
		限局性動脈炎	4	4	5	8	8	17						

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

表 1：非腫瘍性病変（4/4）

検査 時期	臓器	性 別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				PartB	
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
発 癌 全 性 動 物 試 験	肝 臓	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	59	60
		小葉中心性肝細胞肥大	3	4	2	1	1							14**
		小葉中心性肝細胞空胞化	5	2	2	3	3	3	2		2	1		12**
		門脈周囲性肝細胞空胞化	23	23	25	19	13	41**	38	31	38	28	31	29
		門脈周囲性肝細胞封入体						3						
		エオシノ好性変異細胞巣	16	23	24	24	23	12*	30	25	26	22	22	21
		明細胞性変異細胞巣	7	13	9	6	7	4	11	5	6	8	9	1**
	甲状腺	所見\検査動物数	59	58	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		びまん性C細胞過形成	20	17	23	23	18	38**	24	22	28	27	24	23
		濾胞径の増大				3		12**						2
		びまん性濾胞細胞肥大				6*		17**				1		17**
		限局性濾胞細胞過形成		3	2	9**		13**				1	1	3
		コロイド塩基性化				25**		44**				2		22**
	胸 腺	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		びまん性上皮過形成	3	5	4	1	2	5	14	6*	10	11	9	13
		鬱血 / 出血	17	10	10	17	9	10	8	5	6	5	5	10
	脾 臓	所見\検査動物数	59	60	59	60	59	60	58	59	60	60	59	60
		髄外造血 (赤芽球性)	12	10	7	15	15	11	27	26	30	29	26	22
		髄外造血 (骨髄芽球性)	4	4	4		6	2	4	8	9	13**	10	3*
	腎 臓	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	59	60
		慢性進行性腎症	50	52	54	58	42	55*	23	28	26	26	17	28*
		腎盂上皮鉍質沈着	30	39	31	28	25	14*	50	53	52	44	47	29**
		腎盂鉍質沈着/結石	13	14	14	12	8	5	13	7	10	18	15	6*
	精 巣	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60						
		精細管上皮萎縮 (片側)	13	17	14	22	17	18						
		限局性動脈炎	8	9	8	17*	12	21						

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定，*：p<0.05，**
：p<0.01

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

表 2 (1/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査 時期	臓 器	性 別	雄								雌							
			Part A				Part B				Part A				PartB			
			衛星群				回復性群				衛星群				回復性群			
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺 動物	所見\剖検動物数		1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 M							1									
	肺	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞腺腫 B																
	腸管膜 リンパ節	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 B																
	乳 腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 B																
		腺 癌 M																
	下垂体	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		前葉腺腫 B																
	皮 膚	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		毛嚢腫瘍 B																
		角化棘細胞腫 B																
		腺 腫 B																
	皮下 組 織	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 B																
		軟骨肉腫 M							1									
		線維肉腫 M																
	胸 腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 B																
	甲状腺	検査動物数	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫 M							1									
	精 囊	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0								
		腺 癌 M			1													
	卵 巢	検査動物数									0	1	0	0	0	0	0	0
		嚢胞状腺腫 B																
	子 宮	検査動物数									0	1	0	0	0	0	0	0
		内膜間質ポリープ B									1							

(B) : 良性 (M) : 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学的手法 : Peto検定 (* : $p < 0.05$, ** : $P < 0.01$)

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

表 2 (2/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査 時期	臓 器	性 別	雄									雌														
			Part A					Part B				Part A					PartB									
			衛 星 群					回復性群				衛 星 群					回復性群									
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000								
最 終 屠 殺 動 物	所見\剖検動物数		9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15								
	脳	検査動物数	9	0	0	10	10	10	0	0	10	0	0	10	10	10	0	0								
		乏突起膠細胞腫 M																								
	肺	検査動物数	9	10	9	10	10	10	1	0	10	9	10	10	10	10	0	2								
		細気管支・肺胞腺腫 B				1																				
	腸管膜 リン節	検査動物数	9	0	0	10	9	10	0	0	8	0	0	10	10	10	0	0								
		血管腫 B														1										
	乳 腺	検査動物数	8	0	0	8	9	9	12	15	9	1	1	8	10	10	15	15								
		線維腺腫 B									1	1	1	1	1	2	1	1								
		腺 癌 M																1								
	下垂体	検査動物数	8	0	0	10	10	10	0	2	10	0	1	10	10	10	4	3								
		前葉腺腫 B						1		1	1				1		1	1								
	皮 膚	検査動物数	9	1	0	10	10	10	1	0	10	0	0	9	10	10	1	0								
		毛嚢腫瘍 B	1																							
		角化棘細胞腫 B		1				1	1																	
		腺 腫 B					1																			
	皮 下 組 織	検査動物数	2	2	0	1	0	0	1	4	1	1	1	1	3	1	1	1								
		線維腫 B								1																
		軟骨肉腫 M								1																
		線維肉腫 M								1																
	胸 腺	検査動物数	8	2	0	9	10	9	2	7	9	0	0	9	10	10	8	9								
		胸腺腫 B															1									
	甲状腺	検査動物数	9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15								
		C細胞腺腫 B		1		1			2	1			1				3	2								
	精 囊	検査動物数	9	0	0	10	10	10	0	0																
		腺 癌 M																								
	卵 巢	検査動物数																	10	3	3	10	10	10	1	1
		嚢胞状腺腫 B																				1				
	子 宮	検査動物数																	10	1	1	10	10	10	15	15
		内膜間質ポリープ B																	2	1	1		1	2	1	6

(B) : 良性 (M) : 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学的手法 : Peto検定 (* : $p < 0.05$, ** : $P < 0.01$)

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

表 2 (3/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査 時期	臓 器	性 別	雄								雌							
			Part A				Part B				Part A				PartB			
			衛 星 群				回復性群				衛 星 群				回復性群			
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
全 動 物	所見\剖検動物数		10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15
	脳	検査動物数	10	0	1	10	10	10	3	0	10	1	0	10	10	10	0	0
		乏突起膠細胞腫 M							1									
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	4	0	10	10	10	10	10	10	0	2
		細気管支・肺胞腺腫 B				1												
	腸管膜 リン節	検査動物数	10	0	1	10	9	10	3	0	8	0	0	10	10	10	0	0
		血管腫 B													1			
	乳 腺	検査動物数	9	0	0	8	9	9	15	15	9	2	1	8	10	10	15	15
		線維腺腫 B									1	1	1	1	1	2	1	1
		腺 癌 M																1
	下垂体	検査動物数	9	0	1	10	10	10	3	2	10	1	1	10	10	10	4	3
		前葉腺腫 B						1		1	1				1		1	1
	皮 膚	検査動物数	10	1	1	10	10	10	4	0	10	1	0	9	10	10	1	0
		毛嚢腫瘍 B	1															
		角化棘細胞腫 B		1				1	1									
		腺 腫 B					1											
	皮 下 組 織	検査動物数	2	2	0	1	0	0	2	4	1	1	1	1	3	1	1	1
		線維腫 B								1								
		軟骨肉腫 M							1	1								
		線維肉腫 M								1								
	胸 腺	検査動物数	9	2	0	9	10	9	3	8	9	1	0	9	10	10	8	9
		胸腺腫 B															1	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	14	15	10	10	10	10	10	10	15	15
		C細胞腺腫 B	1	1		1			3	1			1				3	2
	精 囊	検査動物数	10	0	1	10	10	10	3	0								
		腺 癌 M			1													
	卵 巢	検査動物数									10	4	3	10	10	10	1	1
		嚢胞状腺腫 B											1					
子 宮	検査動物数									10	2	1	10	10	10	15	15	
	内膜間質ポリープ B									2	1	1		1	2	1	6	

(B) : 良性 (M) : 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学的手法 : Peto検定 (* : $p < 0.05$, ** : $P < 0.01$)

表 2 (4/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雄		雄						雌					
		投与群 (ppm)	剖検動物数	Part A				Part B		Part A				Part B	
				0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
				38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
途中死亡・切迫屠殺時	腹腔	所見\検査動物数		3	2	1	2	1	1	24	33	23	25	0	0
		脂肪腫 B													
		移行上皮癌 M		1											
	副腎皮質	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		腺腫 B			1		1	1		2	1	1			
	副腎髄質	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		良性褐色細胞腫 B		1		2	1	2							
		悪性褐色細胞腫 M			1	1				1					
		神経節細胞腫 M		1											
	骨-病変	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨肉腫 M													
	脳	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		乏突起膠細胞腫 B											1		
		松果体細胞腫 B													
		顆粒細胞腫(髄膜腫) B		1	1	1	1		1					1	
		星状膠細胞腫 M		2		1	1								1
		乏突起膠細胞腫 M												1	
		脳室上衣腫 M					1				1				
		細網症 M			1	1									
	眼	所見\検査動物数		37	27	27	36	32	24	23	31	22	24	35	19
		平滑筋腫 B													
	ハーダー腺	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	31	22	25	35	19
		腺癌 M					1								
		肉腫, NOS M										1			
	頭部/鼻腔	所見\検査動物数		0	3	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M			2			3				1			
		シユワソ細胞腫 M			1										
	心臓	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		血管腫 B													
	腎臓	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		脂肪腫 B													
		尿細管腺腫 B							1						
		移行上皮乳頭腫 B													
		尿細管癌 M		1					1						
		移行上皮癌 M										1			
	大腸-盲腸	所見\検査動物数		34	27	24	30	31	22	21	30	21	24	33	18
		線維肉腫 M		1											
	大腸-結腸	所見\検査動物数		35	27	25	32	31	23	22	31	21	25	33	17
		腺癌 M			1										
	肝臓	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		胆管腺腫 B					1								
		肝細胞腺腫 B		1											
		肝細胞癌 M													
	肺	所見\検査動物数		38	27	27	36	31	24	23	32	22	25	35	19
		細気管支・肺胞腺腫 B											1		
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		38	27	27	35	31	24	23	32	22	25	34	18
		血管腫 B				1	1				2				
		血管肉腫 M													
	縦隔	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 M													

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。

統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (5/12) — 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雄		雄						雌					
		投与群 (ppm)	剖検動物数	Part A				Part B		Part A				Part B	
				0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
				38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
途中死亡・切迫屠殺時	乳腺	所見\検査動物数		36	24	24	34	32	22	23	32	23	25	35	18
		腺腫 B									1				
		線維腺腫 B				2		1		12	21	14	17	22	11
		線維腫 B		1			3	2			2	2	1	6	2
		腺癌 M								3	1	2	3	6	0
		線維肉腫 M			1										
		扁平上皮癌 M													
	腸間膜	所見\検査動物数		5	3	3	5	4	2	1	4	2	0	0	2
		脂肪腫 B													
		シュワン細胞腫 M					1	1			1				
		血管肉腫 M													
		中皮腫 M									1				
		平滑筋肉腫 M					1								
		肉腫, NOS M									1				
	脾臓	所見\検査動物数		35	25	26	35	31	22	23	32	22	25	32	18
		脾管囊腺腫 B													
		腺腫 B						2							
		ラ島細胞腺腫 B		1	2			3	2	1			1	1	
		ラ島細胞癌 M		1				1							
	上皮小体	所見\検査動物数		38	26	25	36	31	24	22	32	22	25	32	19
		腺腫 B		1	1	1	1								
		癌 M													
	下垂体	所見\検査動物数		36	26	26	36	31	24	23	30	22	25	34	19
		中間部腺腫 B			1										
		前葉腺腫 B		7	8	10	8	11	6	5	2	5	7	16	5
		前葉癌 M		1				1			1				
	唾液腺	所見\検査動物数		37	27	27	36	32	23	23	31	22	25	34	18
		結合組織腫瘍, NOS M			1										
		腺癌 M				1									
		シュワン細胞腫 M						1							
	骨格筋	所見\検査動物数		38	26	27	36	31	24	23	32	23	25	35	18
		顆粒細胞腫 B													
	皮膚-病変	所見\検査動物数		2	4	3	6	4	5	1	1	1	0	1	1
		毛囊腫瘍 B			1										
		角化棘細胞腫 B		2	1	3	3	3	2						
		扁平上皮乳頭腫 B					1								
		扁平上皮癌 M					1	1		1					
		基底細胞癌 M			1			1							
	小腸-空腸	所見\検査動物数		28	22	23	32	28	23	19	30	19	24	30	13
		線維肉腫 M													
	脊髓	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		乏突起膠細胞腫 M						1							
	脾臓	所見\検査動物数		37	27	27	36	31	24	22	32	23	25	34	19
		血管肉腫 M													
	前胃	所見\検査動物数		38	27	26	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		扁平上皮乳頭腫 B													
	胸腔	所見\検査動物数		6	1	2	4	1	2	0	2	2	1	1	0
		シュワン細胞腫 M					1								
	胸腺	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		胸腺腫 B									1				
	膀胱	所見\検査動物数		37	27	27	35	31	24	20	31	22	24	34	19
		移行上皮癌 M								1					

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。

統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (6/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄		雄						雌					
				Part A			Part B			Part A			Part B		
		投与群 (ppm)		0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数		38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
途中死亡・切迫屠殺時	皮下	所見\検査動物数		7	7	8	4	9	4	2	1	2	4	2	1
		線維腫 B		2	5	2	1	4	2			1		1	
		脂肪腫 B													
		血管肉腫 M				1		3					1		1
		線維肉腫 M		2	1				1				1	1	
		肉腫, NOS M					1					1			
		シュワン細胞腫 M		1											
		骨肉腫 M											2		
	甲状腺	所見\検査動物数		37	25	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		濾胞細胞腺腫 B				1									
		濾胞細胞癌 M		1	1										
		C細胞腺腫 B		11	12	10	13	10	9	5	6	7	6	11	3
		C細胞癌 M			1	1	2	2	1				1	4	1
	ジンバル腺	所見\検査動物数		0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
		癌腫 M					1		2		1				
	前肢	所見\検査動物数		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M						1							
	後肢	所見\検査動物数		2	2	2	4	5	3	1	1	3	0	2	1
		肉腫, NOS M						1							
		骨肉腫 M													1
		線維肉腫 M													
	血液系	所見\検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨髓球性白血病 (顆粒球性) M					1								
	リンパ球系	所見\検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ芽球性リンパ腫 M							1						
		リンパ球性リンパ腫 M													
		濾胞中心性細胞リンパ腫 M									1				
		大顆粒リンパ球性リンパ腫 M						1		1	1	1			
		組織球性肉腫 M		1		1	1								
	精巣上体	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24						
		中皮腫 M													
		シュワン細胞腫 M						1							
	前立腺	所見\検査動物数		38	27	27	35	32	24						
		腺腫 B		2	1	1	1		1						
		腺癌 M				1									
	精囊腺	所見\検査動物数		38	27	27	36	31	24						
		腺癌 M													
	精巣	所見\検査動物数		38	27	27	36	32	24						
		間細胞腺腫 B					1	1							
	卵巣	所見\検査動物数								23	32	23	25	33	19
		顆粒膜細胞腫 B													
		管状腺腫、セルトリ様 B													
		卵胞膜腫 B													
		顆粒膜細胞腫 M								1					
	子宮	卵黄囊腫瘍 M								1					
		所見\検査動物数								22	32	23	25	34	19
		内膜腺腫 B													
		内膜間質ポリープ B								1	3	5	2	2	1
		平滑筋腫 B									1				
		内膜腺癌 M													
		内膜間質肉腫 M												1	1
		内膜間質肉腫 NOS M													
		平滑筋肉腫 M										1			
		シュワン細胞腫 M													

B : 良性、M : 悪性

空欄は、「0」を示す。

統計学的検定法 : Peto検定 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

表 2 (7/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄		雄						雌					
				Part A			Part B			Part A				Part B	
		投与群 (ppm)		0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数		22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41
最終屠殺時	腹腔	所見\検査動物数		3	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫	B						1						
		移行上皮癌	M												
	副腎皮質	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		腺腫	B	1				2	1	4	2	2	1	2	
	副腎髄質	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		良性褐色細胞腫	B	2			1	2	3				2		
		悪性褐色細胞腫	M						1						
		神経節細胞腫	M												
	骨-病変	所見\検査動物数		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫	M		1										
	脳	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		乏突起膠細胞腫	B										1		
		松果体細胞腫	B									1			
		顆粒細胞腫(髄膜腫)	B	1	1										2
		星状膠細胞腫	M										1		
		乏突起膠細胞腫	M												
		脳室上衣腫	M												
		細網症	M												
	眼	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41
		平滑筋腫	B									1			
	ハーパー腺	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41
		腺癌	M												
		肉腫, NOS	M												
	頭部/鼻腔	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌	M						1						
		シュワン細胞腫	M												
	心臓	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		血管腫	B							1					
	腎臓	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		脂肪腫	B								1				
		尿管腺腫	B												
		移行上皮乳頭腫	B												1
		尿管癌	M			1									
	大腸-盲腸	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		線維肉腫	M												
	大腸-結腸	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		腺癌	M												
	肝臓	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		胆管腺腫	B										2		1
		肝細胞腺腫	B								1				
		肝細胞癌	M												1
	肺	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		細気管支・肺泡腺腫	B			1						1			
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		血管腫	B				1		1						
		血管肉腫	M	1					1						
	縦隔	所見\検査動物数		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫	M	1											

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (8/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41
最終屠殺時	乳腺	所見\検査動物数	21	30	32	23	24	35	36	27	37	35	25	41
		腺腫 B							4			1	1	
		線維腺腫 B	1	1				1	23	18	26	22	21	26
		線維腫 B	1	2	1	3		1	3	4	3	1	3	3
		腺癌 M		3					5	2	1	2	2	4
		線維肉腫 M	1										1	1
		扁平上皮癌 M											1	
	腸間膜	所見\検査動物数	1	1	3	0	0	1	1	0	1	1	0	1
		脂肪腫 B		1										
		シュワン細胞腫 M												
		血管肉腫 M						1						
		中皮腫 M												
		平滑筋肉腫 M												
		肉腫, NOS M												
	脾臓	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	26	37	35	25	41
		脾管囊腺腫 B		1										
		腺腫 B					1							
		ラ島細胞腺腫 B	2	3	1	4	6	2			2		3	2
		ラ島細胞癌 M			2				1					
	上皮小体	所見\検査動物数	21	33	31	24	26	36	36	26	36	35	24	40
		腺腫 B	2	1	1	1	1	2						1
		癌 M	1											
	下垂体	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	35	35	25	36	33	25	41
		中間部腺腫 B			1					1				
		前葉腺腫 B	9	15	9	8	8	16	10	8	11	12	8	12
		前葉癌 M				1								
	唾液腺	所見\検査動物数	22	33	32	23	28	36	36	26	37	35	25	41
		結合組織腫瘍, NOS M												
		腺癌 M												
		シュワン細胞腫 M												
	骨格筋	所見\検査動物数	22	32	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41
		顆粒細胞腫 B								1				
	皮膚-病変	所見\検査動物数	2	3	1	1	4	7	0	1	1	1	3	1
		毛嚢腫瘍 B									1			
		角化棘細胞腫 B	1	2			1	3						
		扁平上皮乳頭腫 B								1			1	
		扁平上皮癌 M												
		基底細胞癌 M												
	小腸-空腸	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		線維肉腫 M					1							
	脊髄	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		乏突起膠細胞腫 M								1				
	脾臓	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		血管肉腫 M					1							
	前胃	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		扁平上皮乳頭腫 B						1						
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		シュワン細胞腫 M												
	胸腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		胸腺腫 B						1	1		1			
	膀胱	所見\検査動物数	22	32	32	24	27	35	33	26	35	30	21	40
		移行上皮癌 M												

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

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

表 2 (9/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41
最終屠殺時	皮下	所見\検査動物数	4	4	5	6	6	4	2	0	4	2	2	1
		線維腫 B	1	4		4	2	1	2		2			
		脂肪腫 B	2	1		1		1				1		
		血管肉腫 M			1									
		線維肉腫 M						1				1		
		肉腫, NOS M									1			
		シユワン細胞腫 M					1							
	甲状腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		濾胞細胞腺腫 B				2								
		濾胞細胞癌 M						1						
		C細胞腺腫 B	11	20	10	9	8	13	12	6	7	16	13	9
		C細胞癌 M	3	2	6	5	3	4	4	1	2	5	3	3
	ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌腫 M												
	前肢	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M												
	後肢	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		肉腫, NOS M												
		骨肉腫 M												
		線維肉腫 M												
	血液系	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨髓球性白血病 (顆粒球性) M												
	リンパ球系	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ芽球性リンパ腫 M												
		リンパ球性リンパ腫 M												1
		濾胞中心性細胞リンパ腫 M												
		大顆粒リンパ球性リンパ腫 M							1			1	1	1
		組織球性肉腫 M												
	精巣上体	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36						
		中皮腫 M		1										
		シユワン細胞腫 M												
	前立腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36						
		腺腫 B	4	5	2	2	1	2						
		腺癌 M												
	精囊腺	所見\検査動物数	22	33	32	24	27	36						
		腺癌 M	1											
	精巣	所見\検査動物数	22	33	32	24	28	36						
		間細胞腺腫 B						1						
	卵巣	所見\検査動物数							36	27	37	35	25	41
		顆粒膜細胞腫 B							1		1		2	2
		管状腺腫、セルトリ様 B							1					1
		卵胞膜腫 B									1			
		顆粒膜細胞腫 M								2		1		
		卵黄囊腫瘍 M												
	子宮	所見\検査動物数							36	26	37	35	25	41
		内膜腺腫 B							1				1	10
		内膜間質ポリープ B							8	2	2	5	3	11
		平滑筋腫 B												
		内膜腺癌 M										1		
		内膜間質肉腫 M											1	
		内膜間質肉腫NOS M							1					
		平滑筋肉腫 M												
		シユワン細胞腫 M							1					

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (10/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄 投与群 (ppm) 剖検動物数	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
			60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	腹腔	所見\検査動物数	3	2	1	2	1	3	2	2	0	1	0	0
		脂肪腫 B						1						
		移行上皮癌 M	1											
	副腎皮質	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		腺腫 B	1	1		1	3	1	6	3	3	1	2	
	副腎髄質	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		良性褐色細胞腫 B	3		2	2	4	3				2		
		悪性褐色細胞腫 M		1	1			1	1					
		神経節細胞腫 M	1											
	骨-病変	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨肉腫 M		1										
	脳	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		乏突起膠細胞腫 B										1		
		松果体細胞腫 B									1			
		顆粒細胞腫(髄膜腫) B	2	2	1	1		1					1	2
		星状膠細胞腫 M	2		1	1						1		1
		乏突起膠細胞腫 M											1	
		脳室上衣腫 M				1			1					
		細網症 M		1	1									
	眼	所見\検査動物数	59	60	59	60	60	60	59	58	59	58	60	60
		平滑筋腫 B									1			
	ハーダー腺	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	58	59	59	60	60
		腺癌 M				1								
		肉腫, NOS M									1			
	頭部/鼻腔	所見\検査動物数	0	3	0	0	3	1	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M		2			3	1			1			
		シュワン細胞腫 M		1										
	心臓	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		血管腫 B							1					
	腎臓	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		脂肪腫 B								1				
		尿細管腺腫 B						1						
		移行上皮乳頭腫 B												1
		尿細管癌 M	1		1			1						
		移行上皮癌 M									1			
	大腸-盲腸	所見\検査動物数	56	60	56	54	59	58	57	57	58	59	58	59
		線維肉腫 M	1											
	大腸-結腸	所見\検査動物数	57	60	57	56	59	59	58	58	58	60	58	58
		腺癌 M		1										
	肝臓	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		胆管腺腫 B				1						2		1
		肝細胞腺腫 B	1							1				
		肝細胞癌 M												1
	肺	所見\検査動物数	60	60	59	60	59	60	59	59	59	60	60	60
		細気管支・肺泡腺腫 B			1						1	1		
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	60	60	59	59	59	60	59	59	59	60	59	59
		血管腫 B			1	2		1		2				
		血管肉腫 M	1					1						
	縦隔	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 M	1											

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。

統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (11/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雄 雌		雄						雌					
				Part A			Part B			Part A			Part B		
		投与群 (ppm)		0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	乳腺	所見\検査動物数		57	54	56	57	56	57	59	59	60	60	60	59
		腺腫	B							4	1		1	1	
		線維腺腫	B	1	1	2			2	42	39	40	39	42	37
		線維腫	B	2	2	1	6	2	1	3	6	5	1	9	5
		腺癌	M		3					8	3	3	5	8	4
		線維肉腫	M	1	1									1	1
		扁平上皮癌	M											1	
	腸間膜	所見\検査動物数		6	4	6	5	4	3	2	4	3	1	0	3
		脂肪腫	B		1										
		シュワン細胞腫	M				1		1		1				
		血管肉腫	M						1						
		中皮腫	M								1				
		平滑筋肉腫	M				1								
		肉腫, NOS	M								1				
	脾臓	所見\検査動物数		57	58	58	59	59	58	59	58	59	60	57	59
		膵管囊腺腫	B		1										
		腺腫	B					1	2						
		ラ島細胞腺腫	B	3	5	1	4	9	4	1		2	1	4	2
		ラ島細胞癌	M	1		2		1		1					
	上皮小体	所見\検査動物数		59	59	56	60	57	60	58	58	58	60	56	59
		腺腫	B	3	2	2	2	1	2						1
		癌	M	1											
	下垂体	所見\検査動物数		58	59	58	60	59	59	58	55	58	58	59	60
		中間部腺腫	B		1	1					1				
		前葉腺腫	B	16	23	19	16	19	22	15	10	16	19	24	17
		前葉癌	M	1			1		1		1				
	唾液腺	所見\検査動物数		59	60	59	59	60	59	59	57	59	60	59	59
		結合組織腫瘍, NOS	M		1										
		腺癌	M			1									
		シュワン細胞腫	M						1						
	骨格筋	所見\検査動物数		60	58	59	60	59	60	59	59	60	59	59	57
		顆粒細胞腫	B								1				
	皮膚-病変	所見\検査動物数		4	7	4	7	8	12	1	2	2	1	4	2
		毛嚢腫瘍	B		1							1			
		角化棘細胞腫	B	3	3	3	3	4	5						
		扁平上皮乳頭腫	B				1				1			1	
		扁平上皮癌	M				1		1	1					
		基底細胞癌	M		1				1						
	小腸-空腸	所見\検査動物数		50	55	55	56	56	59	55	57	56	59	55	54
		線維肉腫	M					1							
	脊髄	所見\検査動物数		60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		乏突起膠細胞腫	M						1		1				
	脾臓	所見\検査動物数		59	60	59	60	59	60	58	59	60	60	59	60
		血管肉腫	M					1							
	前胃	所見\検査動物数		60	60	58	60	60	60	59	59	60	60	59	60
		扁平上皮乳頭腫	B						1						
	胸腔	所見\検査動物数		6	1	2	4	1	2	0	3	2	1	2	0
		シュワン細胞腫	M				1								
	胸腺	所見\検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		胸腺腫	B						1	1	1	1			
	膀胱	所見\検査動物数		59	59	59	59	58	59	53	57	57	54	55	59
		移行上皮癌	M							1					

B: 良性、M: 悪性

空欄は、「0」を示す。統計学的検定法: Peto検定 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表 2 (12/12) - 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	雌雄	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	皮下	所見\検査動物数	11	11	13	10	15	8	4	1	6	6	4	2
		線維腫 B	3	9	2	5	6	3	2		3		1	
		脂肪腫 B	2	1		1		1				1		
		血管肉腫 M			2		3					1		1
		線維肉腫 M	2	1				2				2	1	
		肉腫, NOS M				1					2			
		シュワン細胞腫 M	1		1		1							
		骨肉腫 M										2		
	甲状腺	所見\検査動物数	59	58	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		濾胞細胞腺腫 B			1	2								
		濾胞細胞癌 M	1	1				1						
		C細胞腺腫 B	22	32	20	22	18	22	17	12	14	22	24	12
		C細胞癌 M	3	3	7	7	5	5	4	1	2	6	7	4
	ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
		癌腫 M				1		2		1				
	前肢	所見\検査動物数	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M					1							
	後肢	所見\検査動物数	5	9	6	7	7	5	2	2	4	1	3	2
		肉腫, NOS M					1							
		骨肉腫 M												1
		線維肉腫 M											1	
	血液系	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨髓球性白血病 (顆粒球性) M				1								
	リンパ球系	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ芽球性リンパ腫 M						1						
		リンパ球性リンパ腫 M												1
		濾胞中心性細胞リンパ腫 M								1				
		大顆粒リンパ球性リンパ腫 M					1		2	1	1	1	1	1
		組織球性肉腫 M	1		1	1								
	精巣上体	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60						
		中皮腫 M		1										
		シュワン細胞腫 M					1							
	前立腺	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60						
		腺腫 B	6	6	3	3	1	3						
		腺癌 M			1									
	精囊腺	所見\検査動物数	60	60	59	60	58	60						
		腺癌 M	1											
	精巣	所見\検査動物数	60	60	59	60	60	60						
		間細胞腺腫 B				1	1	1						
	卵巢	所見\検査動物数							59	59	60	60	60	60
		顆粒膜細胞腫 B							1		1		2	2
		管状腺腫、セルトリ様 B							1					1
		卵胞膜腫 B									1			
		顆粒膜細胞腫 M							1	2		1		
		卵黄囊腫瘍 M							1					
	子宮	所見\検査動物数							58	58	60	60	59	60
		内膜腺腫 B							1				1	1
		内膜間質ポリープ B							9	5	7	7	3	11
		平滑筋腫 B								1				
		内膜腺癌 M										1		
		内膜間質肉腫 M											2	1
		内膜間質肉腫NOS M							1					
		平滑筋肉腫 M									1			
		シュワン細胞腫 M							1					

B : 良性、M : 悪性

空欄は、「0」を示す。統計学的検定法 : Peto検定 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)