

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群(ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	肝臓	所見／検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		小葉中心性肝細胞肥大	0	2	↑9	↑31	0	0	0	1
		小葉中心性肝細胞脂肪化	3	3	4	↑13	0	1	2	↑7
		肝細胞小増殖巣(空胞細胞)	8	↓1	11	↑18	19	↓7	↓6	16
		肝細胞小増殖巣(明細胞)	4	7	9	↑28	1	3	3	↑15
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)	1	3	4	↑12	0	1	0	2
		色素沈着(クッパー細胞)	2	6	↑14	↑35	0	0	1	4
		胆管線維化	45	48	46	43	20	20	17	↓9
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	32	27	34	38	36	34	33	↓23
		肝細胞小増殖巣(混合型)	6	↓0	5	1	0	0	0	0
		肝紫斑症	26	25	20	↓8	7	12	12	9
	脾臓	所見／検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		組織球集簇	2	1	1	↑20	11	5	7	↑31
		髓外造血亢進	5	8	5	9	31	28	↓20	27
	副腎	所見／検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		皮質空胞化	13	17	↑25	↑38	11	7	8	7
		髓質限局性過形成	4	↑13	↑18	10	4	2	3	1
	前 胃 ^a	所見／検査動物数	50	50(28)	50(33)	50	50	50(23)	50(21)	50
		びらん／潰瘍	5	↑13	↑15	8	8	7	8	8
		棘細胞増生／粘膜上皮過形成	7	14	↑17	↑17	12	8	13	11
		限局性粘膜下織炎	3	↑11	↑15	↑12	12	6	11	9
	大動 脈	所見／検査動物数	50	23	27	50	50	20	19	50
		内膜下変性	18	↓2	5	24	30	↓6	↓5	33
		中膜石灰沈着	4	6	↑8	5	2	0	1	0
	脳	所見／検査動物数	50	24	28	50	50	24	25	50
		下垂体腫瘍による脳底部陥凹	5	5	↑10	1	10	↑11	↑15	13
	ハー ダー 腺	所見／検査動物数	50	22	25	50	50	20	19	50
		腺腔拡張	1	↑4	1	0	1	0	2	1
	大腸	所見／検査動物数	50	28	31	50	50	20	21	50
		腔拡張	8	↑11	9	9	6	2	2	2
	喉頭	所見／検査動物数	49	22	25	50	50	20	19	50
		喉頭炎	21	6	11	12	21	3	↓2	14
	リン パ節	所見／検査動物数	50	31	32	50	50	24	22	50
		洞拡張(腸間膜リンパ節)	8	5	10	6	11	4	1	↓1
	脾臓	所見／検査動物数	50	30	28	50	50	21	20	50
		動脈炎	0	↑4	1	0	0	0	0	0
	上皮 小体	所見／検査動物数	49	25	30	48	50	21	18	50
		過形成	8	10	↑14	11	1	3	3	0
	前立 腺	所見／検査動物数	50	25	25	50	-	-	-	-
		前立腺炎	3	↑9	6	9	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↑ ↓, $p < 0.05$; ↑↓, $p < 0.01$; ↑↓, $p < 0.001$

表中の数字は病変の認められた動物数。

^a: 肉眼的異常は全て組織検査に供したので統計検定は母数を 50 例で実施した。検査動物数の括弧内の数字は実組織検査数(報告書 Table 4 の脚注より)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11. 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	小腸	所見/検査動物数	50	26	31	50	50	21	21	50
		腺腔拡張	5	↑8	↑10	6	1	3	1	0
		十二指腸粘膜細胞肥大	5	7	↑10	13	6	↑8	6	5
	腺胃	所見/検査動物数	50	29	31	50	50	26	22	50
		潰瘍	3	3	4	1	1	↑6	↑4	5
		粘膜上皮過形成	6	5	7	10	4	↑7	5	5
	精巣	所見/検査動物数	50	48	50	50	-	-	-	-
		限局性間細胞過形成	6	9	10	↑17	-	-	-	-
		動脈炎	3	7	9	↑11	-	-	-	-
	甲状腺	所見/検査動物数	49	23	25	50	50	23	21	50
		C細胞過形成	10	6	4	16	19	↓2	↓2	↓8
	舌	所見/検査動物数	48	25	26	50	48	20	20	50
		血管壁転移性石灰沈着	47	↓21	23	50	42	16	17	45
	膀胱	所見/検査動物数	50	23	24	50	50	19	20	50
		移行上皮粘膜過形成	3	3	↑6	3	1	0	1	1

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p < 0.05$; ↑, $p < 0.01$;

表中の数字は病変の認められた動物数。

^a: 肉眼的異常は全て組織検査に供したので統計検定は母数を 50 例で実施した (報告書 Table 4 の脚注より)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
途 中 死 亡 切 迫 殺 動 物	副腎	所見/検査動物数	20	22	26	17	17	20	19	16
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	2	2	3	3	0	0	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
	脳	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		稀突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄膜腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮頸	所見/検査動物数	-	-	-	-	16	20	19	16
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		島細胞腺腫 (B)	1	2	3	1	0	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	20	22	25	16	17	20	19	16
		前葉腺腫 (B)	7	8	16	6	9	11	10	8
		前葉腺癌 (M)	0	1	0	0	2	0	1	0
	唾液腺	所見/検査動物数	20	21	25	17	16	20	19	16
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄	所見/検査動物数	19	21	25	17	17	20	19	16
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺胃	所見/検査動物数	20	22	25	17	16	20	19	16
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	20	22	25	17	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	15	16	16	7	-	-	-	-
	甲状腺	所見/検査動物数	20	22	25	17	16	20	19	16
		C細胞腺腫 (B)	4	1	↓ 0	0	0	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	20	22	24	17	16	19	19	16
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮 (角)	所見/検査動物数	-	-	-	-	16	20	19	16
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	2	2	2	2
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 ↓, $p < 0.05$ (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
途中死亡切迫殺動物	椎骨	所見/検査動物数	19	20	25	17	17	20	19	16
		骨肉腫 (M)	0	0	0	-	0	0	1	0
	腹腔 ^{b)}	所見/検査動物数	4	0	3	0	2	6	1	1
		未分化肉腫 (M)	0	-	0	-	0	0	1	0
	骨(他) ^{b)}	所見/検査動物数	1	2	1	1	0	0	1	0
		骨肉腫 (M)	0	1	1	0	-	-	0	-
	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	1	0	3	3	1	0	1	2
		口唇乳頭腫 (B)	0	-	0	0	1	-	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	-	0	0	0	-	0	1
		歯牙腫 (B)	0	-	0	1	0	-	0	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	1	1	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	1	1	-
	耳 ^{b)}	所見/検査動物数	0	3	0	2	1	0	1	0
		乳頭腫 (B)	-	0	-	0	0	-	1	-
	造血器	所見/検査動物数	20	22	25	17	17	20	19	16
		LGL 白血病 (M)	7	12	15	4	2	6	6	↑ 9
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺(他) ^{b)}	所見/検査動物数	2	1	7	1	1	6	1	3
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	4	0	2
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚(他) ^{b)}	所見/検査動物数	2	1	1	3	2	2	1	2
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下 ^{b)}	所見/検査動物数	4	1	4	2	1	8	1	4
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺 ^{b)}	所見/検査動物数	0	2	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	-	2	-	-	0	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p < 0.01$ (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 屠殺 動物	副腎	所見/検査動物数	30	28	23	33	33	30	31	34
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	1
		褐色細胞腫 (B)	5	6	8	4	1	0	2	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	30	28	25	33	33	30	31	34
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		脂肪腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	30	28	25	33	33	30	31	34
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	1	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	30	28	25	33	33	30	31	34
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節 ^{a)}	所見/検査動物数	30	9	7	33	33	4	3	34
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	33	10	5	34
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	脾臓 ^{a)}	所見/検査動物数	30	8	3	33	33	1	1	34
		島細胞腺腫 (B)	2	5	1	1	1	0	0	0
		外分泌腺細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体 ^{a)}	所見/検査動物数	30	20	15	33	32	22	25	34
		前葉腺腫 (B)	10	13	10	12	16	10	20	16
		前葉腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸 ^{a)}	所見/検査動物数	30	4	6	33	33	1	2	34
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	30	28	25	33	33	30	31	34
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	精巣 ^{a)}	所見/検査動物数	30	26	25	33	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	28	25	22	29	-	-	-	-
		中皮腫 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	甲状腺 ^{a)}	所見/検査動物数	29	1	0	33	33	3	2	34
		C細胞腺腫 (B)	1	0	0	2	3	3	2	0
		C細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1
		ろ胞状腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	舌 ^{a)}	所見/検査動物数	29	4	1	33	33	0	1	34
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	-	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	-	0	0
	子宮 (角) ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	33	8	9	34
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	6	5	5	6
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
最終 屠殺動物	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	2	2	0	2	0	3
		口唇角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	-	0	-	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	1	1	1	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	1	0
	耳 ^{b)}	所見/検査動物数	0	4	2	4	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	-	0	0	1	0	-	0	-
	造血器 ^{a)}	所見/検査動物数	30	10	6	33	33	2	1	34
		LGL 白血病 (M)	10	10	6	10	3	2	1	6
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺(他) ^{b)}	所見/検査動物数	1	2	2	1	6	6	7	4
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	2	4	6	3
		腺腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜 ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	-	1	-	0	-	-	-	-
	包皮腺 ^{b)}	所見/検査動物数	1	0	0	2	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	-	-	1	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	-	-	1	-	-	-	-
	皮膚(他) ^{b)}	所見/検査動物数	6	4	0	5	2	2	1	1
		乳頭腫 (B)	2	0	-	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	-	2	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	-	2	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	0	-	1	0	0	0	0
		毛のう上皮腫 (B)	0	0	-	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	-	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	-	0	1	0	1	0
	皮下 ^{b)}	所見/検査動物数	2	3	1	5	2	6	6	3
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ジパル腺 ^{b)}	所見/検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	-	1	-	-	1	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	副腎	所見/検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	1
		皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	7	8	11	7	1	0	3	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	2	0
	脳 ^{a)}	所見/検査動物数	50	24	28	50	50	24	25	50
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		稀突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		髄膜腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮頸 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	49	20	20	50
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		脂肪腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		間葉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	1	1	1	1
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節 ^{a)}	所見/検査動物数	50	31	32	50	50	24	22	50
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巢 ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	50	30	24	50
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	膵臓 ^{a)}	所見/検査動物数	50	30	28	50	50	21	20	50
		島細胞腺腫 (B)	3	7	4	2	1	0	1	0
		外分泌腺細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	下垂体 ^{a)}	所見/検査動物数	50	42	40	49	49	42	44	50
		前葉腺腫 (B)	17	21	26	18	25	21	30	24
		前葉腺癌 (M)	0	2	0	0	2	0	1	0
		頭蓋咽頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺 ^{a)}	所見/検査動物数	50	21	25	50	49	20	19	50
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸 ^{a)}	所見/検査動物数	50	26	31	50	50	21	21	50
		腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄 ^{a)}	所見/検査動物数	49	21	25	50	50	20	19	50
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	腺胃 ^{a)}	所見/検査動物数	50	29	31	50	50	26	22	50
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣 ^{a)}	所見/検査動物数	50	48	50	50	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	43	41	38	36	-	-	-	-
		中皮腫 (M)	1	0	0	0	-	-	-	-
	甲状腺 ^{a)}	所見/検査動物数	49	23	25	50	50	23	21	50
		C細胞腺腫 (B)	5	1	0	2	3	3	2	1
		C細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		ろ胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1
		ろ胞状腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	舌 ^{a)}	所見/検査動物数	48	25	26	50	48	20	20	50
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱 ^{a)}	所見/検査動物数	50	23	24	50	50	19	20	50
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮 (角) ^{a)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	49	28	28	50
		内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	8	7	7	8
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	椎骨 ^{a)}	所見/検査動物数	49	21	25	50	50	20	19	50
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腹腔 ^{b)}	所見/検査動物数	5	1	3	-	4	12	3	5
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	-	0	0	1	0
	骨(他) ^{b)}	所見/検査動物数	2	2	1	2	-	-	1	-
		骨肉腫 (M)	0	1	1	0	-	-	0	-
	口腔 ^{b)}	所見/検査動物数	2	1	5	5	1	2	1	5
		口唇角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		口唇乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		歯牙腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	陰核腺 ^{b)}	所見/検査動物数	-	-	-	-	2	2	2	1
		腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	2	2	1	0
	耳 ^{b)}	所見/検査動物数	-	7	2	6	1	-	1	-
		乳頭腫 (B)	-	0	0	1	0	-	1	-
	造血器 ^{a)}	所見/検査動物数	50	32	31	50	50	22	20	50
		LGL 白血病 (M)	17	22	21	14	5	8	7	↑15
		リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	1
	乳腺(他) ^{b)}	所見/検査動物数	3	3	9	2	7	12	8	7
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	2	8	6	5
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜 ^{b)}	所見/検査動物数	1	1	2	2	1	-	-	-
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	-
	包皮腺 ^{b)}	所見/検査動物数	1	-	-	3	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	-	-	1	-	-	-	-
		腺癌 (M)	0	-	-	1	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p<0.05$ (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 12. 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	用量群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
全 動 物	皮膚(他) ^{b)}	所見／検査動物数	8	5	1	8	4	4	2	3
		乳頭腫 (B)	2	0	0	0	1	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		毛のう上皮腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	皮下 ^{b)}	所見／検査動物数	6	4	5	7	3	14	7	7
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		褐色脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	シノバル腺 ^{b)}	所見／検査動物数	0	3	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	-	3	-	-	1	-	-	-
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫瘍数	良性	88	86	83	77	46	44	57	47
		悪性	27	31	27	20	15	14	17	21
	腫瘍総数		115	117	110	97	61	58	74	68
	担腫瘍動物数	良性	49	48	50	44	33	35	38	34
		悪性	24	29	25	20	15	13	15	20
	担腫瘍動物総数		49	50	50	46	43	38	43	44

Fisher の直接確率計算法 (申請者実施)

a): 対照群と 1000 ppm 群の統計検定を実施, b): 統計検定を実施せず。

表中の数字は病変の認められた動物数

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

②マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 2-12)

試験機関: Hazleton UK

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度:

供試動物: Crl: CD-1 (ICR) BR マウス, 投与開始時 6~7 週齢

主群 (91 週間投与); 1 群雌雄各 51 匹,

衛星群 (52 週間投与); 1 群雌雄各 12 匹

投与開始時体重範囲; 雄 25.2~35.7 g、雌 18.5~29.1 g

投与期間: 91 週間 (1989 年 8 月 22 日-1991 年 5 月 29 日)

投与方法: 検体をアセトンにて溶解し, 0, 30, 300, 1000ppm の濃度で飼料に混入し, 91 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:

一般状態及び死亡率; 主群及び衛星群の全動物について, 一般状態および死亡・瀕死動物の有無を毎日観察し, 毎週 1 回詳細な臨床観察を行った。

試験後期に, 1000ppm 群の雌雄において腹部膨満の発生頻度が増加した。本所見は肝臓腫大が原因であり検体投与の影響と考えた。

主群動物の試験終了時における死亡率を表 1 に示す。

表 1. 主群の死亡率

投与量 (ppm)		0	30	300	1000
死亡率 (%)	雄	53	56	58	57
	雌	49	46	↓ 31	44

Kaplan-Meier 法及び log-rank 法 ↓, $p < 0.05$ 。

300ppm 群の雌で統計学的に有意な死亡率の低下が認められたが, 検体投与によるものとは考えられない。

1000ppm 群の雌で死亡率の変化は認められないが, 肝腫瘍による死亡が多くみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

体重変化；投与開始日，投与開始から16週までは週1回，88週までは4週間に1回，及び剖検時に全ての生存動物の体重を測定した。

体重変化を次図に，体重増加量を表2に示す。

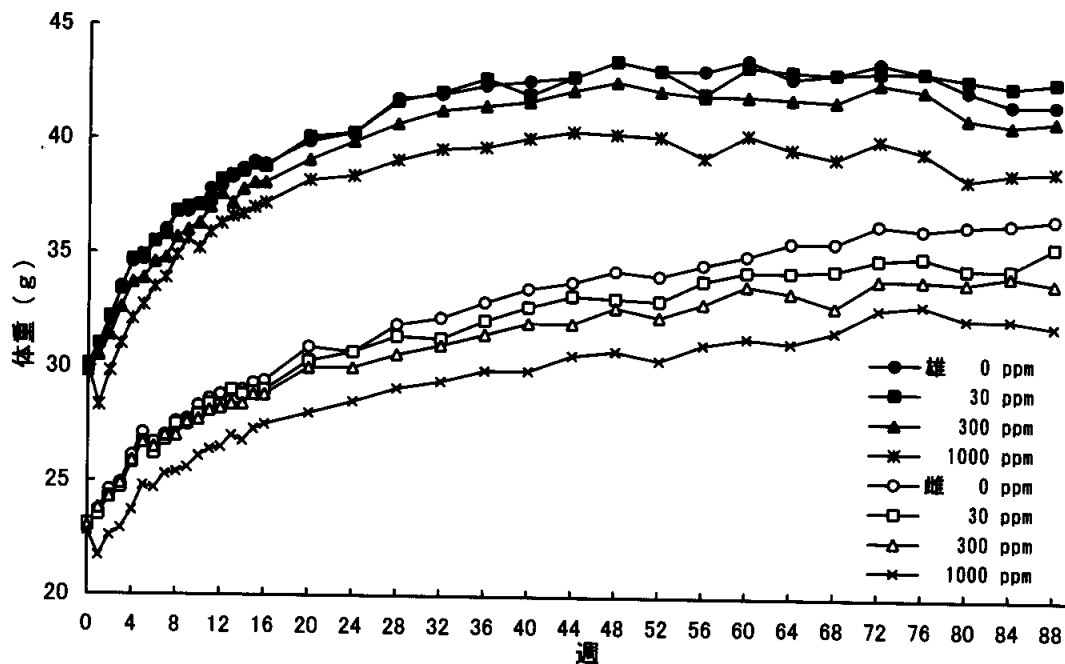


表2. 体重増加量

試験週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	30	300	1000	0	30	300	1000
0-1	1.0	0.9	0.7	▽ -1.7	0.8	▽ 0.4	0.8	▽ -1.0
1-13	7.4	7.4	6.7	↑ 8.3	5.2	5.5	4.6	5.3
13-28	3.6	3.2	3.4	↓ 2.6	3.0	2.4	↓ 2.2	↓ 2.0
1-88	11.3	11.9	10.7	11.2	12.7	12.2	10.2	↓ 10.2 ^{DR}
0-88	12.3	13.0	11.2	↓ 9.2	13.7	12.5	11.0	▽ 9.3

ANOVA, 回帰及びDunnett's 検定 (雄の0-1週のみKruskal Wallis, Terpstra-Jonckheere 及びWilcoxon 検定) ▽, $p<0.001$; ↓, $p<0.01$; ↑↓, $p<0.05$ 。

^{DR} 用量反応性検定の結果有意。

1000ppm 群の雌雄で1週時に体重が減少した。雌ではその後も軽度な体重増加抑制が持続した。1週時の体重減少を反映して試験0週から88週の体重増加量は雌雄とも統計学的に有意に減少した。300ppm 以下の群の変動はいずれも軽微であるが，用量との関連性がなかったため偶発的なものと考えた。

摂餌量；投与開始から16週間は週1回，その後は4週間に1回，全生存動物の摂餌量を測定した。

統計学的に有意差の認められた摂餌量を表3に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 3. 摂餌量

試験週	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	30	300	1000	30	300	1000
1	98	98	↕ 86	102	105	↕ 90
2-13	101	100	100	103	102	↓ 96 ^{DR}
56-88	102	100	97	100	96	↓ 94 ^{DR}

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。

ANOVA, 回帰及び Dunnett's 検定 ↕, $p < 0.001$; ↓, $p < 0.05$ 。

^{DR} 用量反応性検定の結果有意。

投与開始週に 1000ppm 群の雌雄で摂餌量が統計学的に有意に減少し、この摂餌量の減少は 1000ppm 群雌では 7 週で対照群と同様の摂餌量を示すようになるまで持続した。

その他に認められた統計学的有意差は生物学的に意義のある変化とは考えなかった。

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（申請者計算）。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.2	40.3	144.4
	雌	5.2	52.5	178.1

血液学的検査；投与開始後 52 週時（衛星群）及び 91 週時（主群）に全生存動物を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を検査した。

総白血球数、ディファレンシャルカウント

統計学的に有意差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 血液学的検査成績

検査項目	週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
総白血球数	52						(172)
	91		↑ 135	↗ 168			↗ 330
好中球数	52						(188)
	91			↗ 191			↗ 418
リンパ球数	52	↓ 59	↓ 61		↓ 65		↗ 171
	91			↑ 140			↑ 364

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。

ANOVA, 回帰及び Dunnett's 検定 (52 週時のリンパ球のみ Kruskal Wallis, Terpstra-Jonckheere 及び Wilcoxon 検定) ↗, $p < 0.001$; ↗↘, $p < 0.01$; ↑, $p < 0.05$ 。

() は統計学的有意差がないが、参考値として表示。

91 週時に 300ppm 以上の投与群の雄及び 1000ppm 群の雌で総白血球数が統計学的に有意に増加した。1000ppm 群の雌雄では好中球数とリンパ球数も有意に増加した。また、1000ppm 群雌では 52 週時にもこれらの項目に有意な増加あるいは増加傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

(申請者注) その他の変化は用量との関連性がなかったため、検体投与とは無関係と考えた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）、総コレステロール、トリグリセライド

統計学的に有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液生化学的検査成績

検査項目	週	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ	52			↑ 163	↓ 86	↑ 121	↑ 309
	91			↑ 353		↑ 116	↑ 413
アラニンアミノ トランスフェラーゼ	52			↑ 249			↑ 651
	91			↑ 442		↑ 194	↑ 1140
総コレステロール	52		↓ 62	↓ 36		↓ 63	↓ 54
	91		↓ 67			↓ 53	
トリグリセライド	52			↓ 64			↓ 69 ^{DR}
	91			↓ 69 ^{DR}			↓ 65

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。

ANOVA, 回帰及び Dunnett's 検定（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；雌の 52 及び 91 週, アラニンアミノトランスフェラーゼ；雌の 91 週, 総コレステロール；雌の 91 週のみ Kruskal Wallis, Terpstra-Jonckheere 及び Wilcoxon 検定） ↑↓, $p < 0.001$ ； ↓, $p < 0.01$ ； ↑↓, $p < 0.05$ 。

^{DR} 用量反応性検定の結果有意。

52 週時に 1000ppm 群の雄と 300ppm 以上の投与群の雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められ、1000ppm 群の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加がみられた。300ppm 以上の投与群の雌雄で総コレステロール値の低下がみられ、1000ppm 群の雌雄でトリグリセライド値の低下が認められた。91 週時に 1000ppm 群の雄と 300ppm 以上の投与群の雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加がみられた。300ppm 群の雌雄で総コレステロール値の低下がみられ、1000ppm 群の雌雄でトリグリセライド値の低下が認められた。

(申請者注) これらの血液生化学的検査値の変化は肝臓での重量増加や肉眼及び組織学的検査における肝臓病変の増加に関連すると判断した。30ppm 群の雌におけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの減少は高用量群と変動の向きが逆であったことから偶発的な変化と考えた。

その他に認められた有意差はいずれも軽微であり、検体投与とは無関係と考えた。

臓器重量；52 週間投与後の中間屠殺群（衛星群）の全動物と試験終了時の最終屠殺群（主群）より選出した各用量群雌雄 10 匹を対象として以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、最終体重について補正した（補正重量, g, 体重を共変量とした共分散分析の手法による）。また、比体重値（相対重量）を算出した。統計検定は補正重量及び相対重量について実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

副腎, 脳, 心臓, 腎臓, 肝臓, 卵巣, 脾臓, 精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

表7. 臓器重量

検査項目		週	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			30	300	1000	30	300	1000
脾臓	補正重量	52			↓ 75			(63)
		91			↓ 51			
肝臓	補正重量	52			↑ 151			
		91 ^a			↑ 247		(128)	↑ 335
	相対重量	52					↑ 121	↑ 221
		91			↑ 192			

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。

ANCOVA 及び Dunnett's 検定 (最終屠殺: 雄の肝臓, 心臓, 精巣重量のみ ANOVA, 回帰及び Dunnett's 検定; 中間屠殺: 雌の肝臓重量のみ Kruskal Wallis, Terpstra-Jonckheere 及び Wilcoxon 検定)

↑, $p < 0.001$; ↑, $p < 0.01$; ↓, $p < 0.05$ 。

() は統計学的有意差はないが, 参考値として表示。

a: 異常な高値を示した対照群の雄 1 例を除いて評価。

52 週間投与後に 1000ppm 群の雄で肝臓の補正重量が増加し, 300ppm 以上の投与群の雌で肝臓の相対重量が上昇した。1000ppm 群の雄で脾臓の補正重量が低下し, 統計学的有意差はなかったが雌の脾臓の補正重量も低下した。91 週間投与後に 1000ppm 群の雌雄で肝臓の補正重量及び雄で相対重量の上昇が認められ, 統計学的有意差はなかったが 300ppm 群の雌でも肝臓の補正重量が増加した。加えて, 1000ppm 群の雄では脾臓の補正重量の低下がみられた。これらの変化は検体投与によるものと考えられた。

肉眼的病理検査; 途中死亡・切迫屠殺, 中間屠殺 (衛星群) 及び最終屠殺 (主群) 動物を対象として剖検を行った。

対照群と比べ, 発生頻度に統計学的有意差が認められた肉眼的病理所見を表 8 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 8. 肉眼的病理所見

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
衛星 群 全 動 物		所見／検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	肝臓	斑紋	0	0	2	↑5	0	0	2	↑5
		白色斑	2	0	3	3	0	0	1	↑9
	脾臓	退色	0	0	0	↑5	0	0	1	↑6
	尾	損傷	1	3	1	4	7	9	7	↓2
主 群 全 動 物		所見／検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
	盲腸	内容物暗調化	5	1	2	2	0	1	0	↑5
	結腸	内容物暗調化	5	1	2	2	0	1	0	↑5
	回腸	内容物暗調化	4	1	2	2	0	1	0	↑5
	空腸	内容物暗調化	5	1	3	2	0	1	0	↑5
	肝臓	腫大	2	0	1	⇕ 15	2	5	0	↑ 12
		斑紋	0	1	0	↑ 9	1	2	0	↑ 7
		白色斑 (pale area)	1	4	2	↑ 9	2	2	0	3
		白色部 (pale focus)	0	1	0	⇕ 13	0	2	0	⇕ 14
		退色 (pale)	2	2	1	5	1	3	⇕ 12	2
		多発性腫瘤	3	7	5	⇕ 19	0	0	0	⇕ 35
	肺	暗調化	10	↓ 2	9	6	8	6	7	↓ 2
	精のう	所見／検査動物数	51	51	51	51	-	-	-	-
		腫大	11	10	9	↓ 1	-	-	-	-
	脾臓	所見／検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		腫大	8	9	5	4	11	9	↓ 1	6
		萎縮	1	1	0	↑ 11	1	1	5	↑ 11
		退色	2	0	0	⇕ 22	0	0	1	⇕ 25
	胃	所見／検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		内容物暗調化	7	↓ 1	5	2	0	3	0	↑ 7
	尾	所見／検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		損傷	13	14	↑ 22	↑ 25	20	24	27	13

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ⇕, $p < 0.001$; ↑↓, $p < 0.01$; ↑↓, $p < 0.05$ (申請者実施)。

衛星群では、1000ppm 群の雌雄に肝臓の斑紋及び脾臓の退色がみられ、さらに雌では肝臓の白色斑が有意に増加した。

主群では、1000ppm 群の雌雄において肝臓の腫大、斑紋、白色斑/白色部ないし多発性腫瘤、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

ならびに脾臓の萎縮、退色の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。これらの変化は臓器重量の変化及び病理組織学的所見と関連しており、検体投与に起因したものと考えられた。

(申請者注) 統計学的有意差の認められたその他の変化は、対応する組織所見の増加がみられないか、用量との関連性を欠く変化あるいは発生頻度の減少であり毒性学的意義はないものと判断した。なお報告書では300ppm群の雌においても1000ppm群と同様に肝臓及び脾臓の病変が増加したと記載されているが、発生頻度に統計学的有意差がないため、検体投与の影響とはしなかった。

病理組織学的検査；中間（衛星群）及び最終屠殺群（主群）について、0ppm及び1000ppm群の全動物、ならびに死亡・切迫殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳（脳幹を含む）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球（及び視神経）、大腿骨（及び骨髓）、胆のう、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（及び主幹気管支）、リンパ節（頸部および腸間膜）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精のう、骨格筋（大腿四頭筋）、皮膚及び乳腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（及び骨髓）、胃、精巣、胸腺（存在した場合）、甲状腺（及び上皮小体）、気管、膀胱、子宮、全ての肉眼的異常部位

また、30 および300ppm群の中間および最終計画殺動物について肉眼的異常部位、副腎、腎臓、肝臓、肺および脾臓を検査した。

[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表10に示す。

300ないし1000ppm群の雌雄で肝臓の肝細胞空胞化、びまん性肝細胞肥大、類洞内細胞数増加／単一細胞性肝細胞壊死／色素沈着（クッパー細胞）、卵円形細胞過形成、胆管増生、肝細胞小増殖巣（多発性）の発生頻度が統計学的に有意に増加した。また、脾臓の萎縮／脾柱・間質明瞭化及び副腎の皮髄境界部色素沈着の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

これらの所見は検体投与の影響と考えられた。

(申請者注) 肝細胞肥大の部位については原文中に「主に小葉全域にわたり」と記載されているために「びまん性」とした。

この他、300ないし1000ppm群の雌で腎臓の糸球体腎症の発生頻度が有意に増加あるいは増加傾向を示したが、雄では逆の傾向が認められたため、毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

(申請者注) 統計学的有意差の認められたその他の変化は、本系統の同週齢マウスにおいて種々の頻度で認められる病変の軽度な増加にすぎないこと、両性に共通した変化がみられないこと、用量との関連性が認められないことあるいは発生頻度の減少であることから、検体の毒性を示すものではないと判断した。

[腫瘍性病変]

主群および衛星群において認められた全腫瘍性病変を表11に示す。

1000ppm群の雌雄では、肝臓の肝細胞腺腫の統計学的に有意な発生頻度の増加が認められ、雌では肝細胞癌の発生頻度も増加した。化学物質のある臓器における発癌性を考察する場合、良性腫瘍と悪性腫瘍の合計頻度で評価することが一般的である。衛星群を含めた全動物における肝細胞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

腫瘍発生頻度(担肝細胞腫瘍動物数)を表9に示す。本腫瘍では腺腫と癌を合計した結果、1000ppm群の雄及び300ppm以上の投与群の雌で統計学的に有意な差が認められた。したがって、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は検体投与の影響と考えた。

(申請者注) 1000ppm群の雄では途中死亡切迫殺動物(及び全動物)において皮膚/皮下組織の肉腫が統計学的に有意に増加したが、最終屠殺動物において全く発生がみられなかったこと、また雌ではこのような変化はみられなかったことから、検体投与に起因するものとは考えなかった。腫瘍性病変発生頻度においてみられたその他の有意な変化はいずれも減少であり、偶発的所見と判断した。

表9. 肝細胞腫瘍発生頻度

性別	雄				雌			
検査時期(週)	91週(主群)と52週(衛星群)				91週(主群)と52週(衛星群)			
投与量(ppm)	0	30	300	1000	0	30	300	1000
所見/検査動物数	62	63	63	62	62	63	63	63
肝細胞腺腫(B)	11	17	16	↑35	0	1	4	↑50
肝細胞癌(M)	4	4	7	7	0	1	0	↑20
*担肝細胞腫瘍動物	13	17	19	↑38	0	2	↑4	↑52

担肝細胞腫瘍動物以外はFisherの直接確率計算法 $\uparrow$, $p<0.001$; $\uparrow$ $p<0.05$ (申請者実施)。

*担肝細胞腫瘍動物については下記の方法で統計学的解析を実施。同一個体に癌と腺腫が存在する場合は、担癌動物として計数。総発生頻度が3~10; permutation法, 10以上; log-rank法 $\uparrow$, $p<0.001$; $\uparrow$, $p<0.05$

以上の結果から、本剤のマウスに対する91週間飼料混餌投与による発がん性試験における影響として、1000ppm群の雄及び300ppm以上の投与群の雌で肝細胞腫瘍の発生頻度が増加した。肝臓腫瘍に関する無影響量は雄では300ppm、雌では30ppmであったが、300ppm群の雄においても血液生化学的变化がみられ肝臓、脾臓及び副腎における非腫瘍性病変が増加したことから、無毒性量(NOEL)は雌雄とも30ppm(雄4.2mg/kg/日、雌5.2mg/kg/日)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 10-1. 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 最 終 屠 殺	肝臓	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		肝細胞空胞化	10	8	14	↑20	9	11	↑31	↑28
		びまん性肝細胞肥大	0	0	↑9	↑20	0	0	↑7	↑26
		類洞内細胞数増加／単一 細胞性肝細胞壊死／色素 沈着（クッパー細胞）	0	1	↑6	↑16	0	0	↑17	↑24
		卵円形細胞過形成	0	0	0	↑8	0	0	0	↑9
		胆管増生	0	1	0	↑5	0	1	0	↑11
		肝細胞小増殖巣（多発性）	0	0	0	↑15	0	0	0	↑29
	脾臓	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	35	31
		髄外造血亢進	10	↓2	9	↓3	7	5	5	10
		萎縮／脾柱・間質明瞭化	1	1	↑7	↑22	0	0	↑13	↑25
	副腎	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		アミロイド沈着	3	1	6	4	8	↓2	↓1	↓1
		皮髄境界部色素沈着	2	4	↑8	↑17	10	8	↑36	↑31
	腎臓	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		糸球体腎症	8	10	7	6	3	4	10	↑11
		のう胞	8	10	↑14	6	6	3	4	2
	肺	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		白血球集簇	5	7	8	6	9	15	15	↑19

表中の数字は病変の認められた動物数

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p < 0.001$; ↑↓, $p < 0.01$; ↑ ↓, $p < 0.05$ (申請者実施)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 10-2. 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 途 中 死 亡 切 迫 殺	大腿骨 骨髓	所見／検査動物数	27	29	29	29	25	26	15	20
		骨髓細胞過形成	4	↑11	5	9	7	7	4	5
	胸骨 骨髓	所見／検査動物数	26	29	29	29	25	26	15	20
		骨髓細胞過形成	2	↑9	5	↑9	7	8	3	4
	肝臓	所見／検査動物数	26	29	29	29	24	26	15	20
		白血球集簇	5	↑13	6	↑17	9	7	9	11
		肝細胞空胞化	1	2	6	↑17	2	1	5	↑16
		びまん性肝細胞肥大	0	0	4	↑24	0	0	1	↑12
		類洞内細胞数増加／単一 細胞性肝細胞壊死／色素 沈着 (クッパー細胞)	0	0	4	↑21	0	0	1	↑11
		卵円形細胞過形成	0	0	0	4	0	0	0	↑5
		肝細胞小増殖巣 (多発性)	0	1	0	↑16	0	0	0	↑15
	脾臓	所見／検査動物数	25	29	27	28	24	26	15	18
		萎縮／脾柱・間質明瞭化	0	0	2	↑17	0	0	2	↑16
	結腸	所見／検査動物数	24	29	25	29	21	25	14	19
		線虫	4	3	4	2	0	↑6	1	↑5
	副腎	所見／検査動物数	25	29	29	29	25	26	15	20
		被膜下細胞増生	4	7	7	3	14	17	12	↑17
		皮髄境界部色素沈着	0	0	1	↑18	7	5	↑13	↑19
	卵巢	所見／検査動物数	-	-	-	-	24	25	14	20
		のう胞	-	-	-	-	14	↑22	9	10
	肺	所見／検査動物数	26	29	29	29	24	26	15	20
		うっ血	9	8	12	9	6	↓1	2	3

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ♂, $p<0.001$; ↑, $p<0.01$; ↑↓, $p<0.05$ (申請者実施)。

表 10-3. 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 全 動 物	胸骨 ^{a)} 骨髓	所見／検査動物数	50	29	30	51	51	26	16	51
		骨髓細胞過形成	7	9	5	↑18	16	8	3	17
	肝臓	所見／検査動物数	50	51	51	51	50	51	51	51
		白血球集簇	16	↑28	17	↑32	28	25	37	35
		肝細胞空胞化	11	10	↑20	⇕37	11	12	⇕36	⇕44
		びまん性肝細胞肥大	0	0	⇕13	⇕44	0	0	↑8	⇕38
		類洞内細胞数増加／ 単一細胞性肝細胞壊死／ 色素沈着(クッパー細胞)	0	1	⇕10	⇕37	0	0	⇕18	⇕35
		卵円形細胞過形成	0	0	0	⇕12	0	0	0	⇕14
		胆管増生	0	1	1	↑8	0	1	0	⇕13
		肝細胞小増殖巣(多発性)	0	1	0	⇕31	0	0	0	⇕44
	脾臓	所見／検査動物数	49	51	49	50	50	51	50	49
		萎縮／脾柱・間質明瞭化	1	1	↑9	⇕39	0	0	⇕15	⇕41
	結腸 ^{a)}	所見／検査動物数	48	30	25	51	47	25	14	50
		線虫	6	3	4	4	2	6	1	↑13
	副腎	所見／検査動物数	49	51	51	51	51	51	51	51
		アミロイド沈着	8	5	11	7	14	8	⇕1	⇕2
		皮髄境界部色素沈着	2	4	↑9	⇕35	17	13	⇕49	⇕50
	腎臓	所見／検査動物数	50	51	51	51	49	51	50	50
		糸球体腎症	10	18	14	11	10	10	16	↑22
		のう胞	12	14	16	10	8	5	6	↓2
	膀胱 ^{a)}	所見／検査動物数	50	29	31	51	47	24	14	50
		白血球集簇	1	0	0	2	0	0	0	↑5
	肺	所見／検査動物数	50	51	51	51	50	51	51	51
		白血球集簇	9	13	10	11	12	16	18	↑24

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ⇕⇕, $p<0.001$; ↑, $p<0.01$; ↑↓, $p<0.05$ (申請者実施)。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 10-4. 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
衛星 群 全 動 物	肝臓	所見／検査動物数	12	12	12	11	12	12	12	12
		肝細胞空胞化	3	4	5	6	5	4	↑ 10	↑ 10
		びまん性肝細胞肥大	0	0	⇕ 9	⇕ 11	0	0	3	⇕ 10
		類洞内細胞数増加／ 単一細胞性肝細胞壊死／ 色素沈着(クッパー細胞)	0	0	2	⇕ 9	0	0	3	⇕ 11
		肝細胞小増殖巣(多発性)	0	0	0	1	0	0	0	⇕ 9
	脾臓	所見／検査動物数	12	12	12	11	12	12	12	12
		萎縮／脾柱・間質明瞭化	0	0	1	⇕ 8	0	1	1	⇕ 10
	副腎	所見／検査動物数	12	11	12	11	12	12	11	12
		皮髄境界部色素沈着	2	2	5	↑ 9	4	3	↑ 11	⇕ 12

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ⇕, $p<0.001$; ↑, $p<0.01$; ↑, $p<0.05$ (申請者実施)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11-1. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 最 終 屠 殺	皮膚/ 皮下 組織 ^{a)}	所見／検査動物数	24	7	6	22	26	4	4	31
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	0	1	1	0	0
	乳腺 ^{a)}	所見／検査動物数	0	0	0	1	26	1	0	28
		癌 (M)	-	-	-	0	0	1	-	0
	肝臓	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	8	13	10	↑18	0	1	2	↑28
		肝細胞癌 (M)	1	3	2	4	0	1	0	↑10
	脾臓	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	35	31
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃 ^{a)}	所見／検査動物数	24	6	4	22	26	5	4	31
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	副腎	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣 ^{a)}	所見／検査動物数	24	5	5	22	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	2	1	0	0	-	-	-	-
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣 ^{a)}	所見／検査動物数	-	-	-	-	26	20	33	30
		乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		管状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0

表中の数字は病変の認められた動物数

Fisher の直接確率計算法 ↑, p<0.001 ↑, p<0.01 (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11-2. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 最 終 屠 殺	子宮 ^{a)}	所見／検査動物数	-	-	-	-	26	21	28	31
		血管腫 (B)	-	-	-	-	2	0	1	0
		脱落膜腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2	0	5	0
		癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	1	0
		肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	肺	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		腺腫 (B)	9	4	9	↓ 1	2	3	4	4
		癌 (M)	1	1	0	0	0	0	2	0
	下垂体 ^{a)}	所見／検査動物数	24	0	0	22	26	1	0	31
		腺腫 (B)	0	-	-	0	0	1	-	0
	脳 ^{a)}	所見／検査動物数	24	0	1	22	26	0	0	31
		髄膜腫 (B)	0	-	1	0	0	-	-	0
	血液/ リンパ/ 網内系	所見／検査動物数	24	22	22	22	26	25	36	31
		悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	0	0	1	1	0	2
		悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	0	0	0	1	1	1	3
	舌 ^{b)}	所見／検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	-

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ↓, $p < 0.01$ (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11-3. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
途中 死亡 切迫 殺	皮膚/ 皮下 組織	所見／検査動物数	27	28	28	29	24	26	14	20
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	2	2	↑ 5	0	1	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見／検査動物数	1	4	0	0	18	23	10	19
		癌 (M)	0	0	-	-	1	0	0	1
	肝臓	所見／検査動物数	26	29	29	29	24	26	15	20
		血管腫 (B)	1	2	2	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	2	3	5	⇧ 16	0	0	2	⇧ 14
		肝細胞癌 (M)	3	1	5	3	0	0	0	⇧ 9
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	所見／検査動物数	27	29	29	29	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巢	所見／検査動物数	-	-	-	-	24	25	14	20
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0
	子宮	所見／検査動物数	-	-	-	-	24	26	15	20
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		脱落膜腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	2	0	0
		癌 (M)	-	-	-	-	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	1	3	0	0
		肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	肺	所見／検査動物数	26	29	29	29	24	26	15	20
		腺腫 (B)	3	4	7	3	5	1	0	3
		癌 (M)	2	0	1	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見／検査動物数	26	29	28	29	23	26	15	19
		ろ胞状腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
	耳 ^{b)}	所見／検査動物数	3	4	4	6	2	1	2	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	-

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ⇧, $p < 0.001$; ↑, $p < 0.05$ (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。

表 11-4. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
途中死亡切迫殺	包皮/ 陰核腺 ^{b)}	所見／検査動物数	7	10	4	5	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	-
	血液/ リンパ/ 網内系	所見／検査動物数	27	29	29	29	25	26	15	20
		悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	0	1	2	2	2	1
		悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	0	1	0	3	3	0	1
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		顆粒球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球性白血病 (M)	0	1	2	1	0	0	1	0
	腹腔 ^{b)}	所見／検査動物数	1	5	3	1	2	4	2	4
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨 (他) ^{b)}	所見／検査動物数	2	0	0	0	2	0	1	0
		骨肉腫 (M)	1	-	-	-	0	-	1	-
	ハ-ダ-腺 ^{b)}	所見／検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	-	1	-	-	-	-	0	-
主群全動物	皮膚/皮 下組織 ^{a)}	所見／検査動物数	51	35	34	51	50	30	18	51
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	2	3	↑5	1	2	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺 ^{a)}	所見／検査動物数	1	4	0	1	44	24	10	47
		癌 (M)	0	0	-	0	1	1	0	1

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p < 0.05$ (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11-5. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 全 動 物	肝臓	所見／検査動物数	50	51	51	51	50	51	51	51
		血管腫 (B)	1	3	2	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	10	16	15	↑34	0	1	4	↑42
		肝細胞癌 (M)	4	4	7	7	0	1	0	↑19
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見／検査動物数	49	51	49	50	50	51	50	49
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	所見／検査動物数	46	35	27	47	49	29	17	49
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	副腎	所見／検査動物数	49	51	51	51	51	51	51	51
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣 ^{a)}	所見／検査動物数	51	34	34	51	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	2	2	0	0	-	-	-	-
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣 ^{a)}	所見／検査動物数	-	-	-	-	50	45	47	50
		乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	0
		管状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		黄体腫 (B)	-	-	-	-	0	4	0	0
	子宮 ^{a)}	所見／検査動物数	-	-	-	-	50	47	43	51
		血管腫 (B)	-	-	-	-	2	1	2	0
		脱落膜腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	2	2	5	0
		癌 (M)	-	-	-	-	1	1	1	0
		組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	2	3	1	0
		肉腫 (M)	-	-	-	-	2	0	0	0
	肺	所見／検査動物数	50	51	51	51	50	51	51	51
		腺腫 (B)	12	8	16	↓4	7	4	4	7
		癌 (M)	3	1	1	0	1	0	2	0

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p<0.001$; ↓, $p<0.05$ (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社クレハにある。

表 11-6. 腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 全 動 物	甲状腺 ^{a)}	所見／検査動物数	50	29	28	51	49	26	16	50
		ろ胞状細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
	下垂体 ^{a)}	所見／検査動物数	49	29	28	51	51	27	14	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳 ^{a)}	所見／検査動物数	49	29	29	51	50	26	14	50
		髄膜腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳 ^{b)}	所見／検査動物数	5	5	6	9	2	4	3	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	-
	包皮/ 陰核腺 ^{b)}	所見／検査動物数	8	10	7	8	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	-
	血液/ リンパ/ 網内系	所見／検査動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
		悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	0	1	3	3	2	3
		悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	0	1	0	4	4	1	4
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		顆粒球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球性白血病 (M)	0	1	2	1	0	0	1	0
	腹腔 ^{b)}	所見／検査動物数	1	5	3	1	3	4	5	9
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨 (他) ^{b)}	所見／検査動物数	2	0	0	0	2	0	1	1
		骨肉腫 (M)	1	-	-	-	0	-	1	0
	ハ-タ [*] -腺 ^{b)}	所見／検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	-	1	-	-	-	-	0	-
	舌 ^{b)}	所見／検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	-

表中の数字は病変の認められた動物数。

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍。

a)：対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施，b)：統計検定を実施せず。

表 11-7. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
主 群 合 計	検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
	腫瘍数	良性	36	47	41	67	16	15	19	106
		悪性	11	10	17	18	15	17	11	36
	腫瘍総数		47	57	58	85	31	32	30	142
	担腫瘍動物数	良性	24	24	28	36	15	12	15	43
		悪性	9	10	14	15	14	16	11	26
	担腫瘍動物数		29	28	33	41	25	24	25	45

表 11-8. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
衛星 群 全 動 物	肝臓	所見／検査動物数	12	12	12	11	12	12	12	12
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	0	0	0	↑ 8
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃 ^{a)}	所見／検査動物数	12	3	1	11	12	1	3	12
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮 ^{a)}	所見／検査動物数	-	-	-	-	12	6	6	12
		脱落膜腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	肺	所見／検査動物数	12	12	12	11	12	12	12	12
		腺腫 (B)	5	↓ 0	2	↓ 0	1	1	0	0
	血液/ リンパ/ 網内系	所見／検査動物数	12	12	12	11	12	12	12	12
		顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	口腔 ^{b)}	所見／検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	1	-	-
合 計	検査動物数		12	12	12	11	12	12	12	12
	腫瘍数	良性	6	1	3	1	1	3	0	9
		悪性	0	0	0	1	0	0	0	2
	腫瘍総数		6	1	3	2	1	3	0	11
	担腫瘍動物数	良性	5	1	3	1	1	2	0	9
		悪性	0	0	0	1	0	0	0	2
担腫瘍動物数		5	1	3	2	1	2	0	10	

表中の数字は病変の認められた動物数。

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p < 0.001$; ↓, $p < 0.05$ (申請者実施)。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍。

a) : 対照群と 1000ppm 群の統計検定を実施, b) : 統計検定を実施せず。