

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-17)

エトキサゾール原体のマウスにおける飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度       %）

供試動物：ICR 系マウス 投与開始時5週齢

開始時平均体重 雄；30.5 g 雌；23.5 g, 1群雌雄各12匹

試験期間：13週間（                               ）

投与方法：検体を0, 100, 400, 1600および6400 ppm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2週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

したがって、本試験の混餌投与用量を0, 100, 400, 1600および6400 ppmとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：全動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与による異常は認められず動物の死亡もなかった。

体重変化：投与開始から週1回、全動物の体重を測定した。また、剖検直前にも動物の最終体重を測定した。

検体投与による異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

摂餌量および食餌効率：全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄ともいずれの投与群も対照群との間に差はなかった。

検体摂取量：体重、摂餌量および検体の飼料中設定濃度から投与期間中の1日当たり平均検体摂取量を算出した。

結果を以下の表に示した。

投与量 (ppm)		100	400	1600	6400
検体摂取量	雄	13.42	55.13	213.6	878.4
(mg/kg/day)	雌	15.15	62.00	250.5	994.5

血液学的検査：13週間投与終了後に全供試動物について全身麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、ディファレンシャルカウント

統計学的に有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

これらの変動は、いずれも用量との関連性を欠くため検体投与によるものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：13週間投与終了後に全供試動物について、全身麻酔下で後大静脈より採血し、血漿を得、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

血糖 (Gluc), 総コレステロール, トリグリセライド (TG), 総ビリルビン (T. Bil), カルシウム, 無機リン

次表に統計学的有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

6400 ppm群の雌雄において認められたアルカリホスファターゼの増加は検体投与による肝臓障害を反映するものと判断された。雄で認められた血糖の増加は用量との関連性が明確でなく、病理組織学的検査で関連病変が認められないことから、偶発性の変動と考えられた。その他の変動も用量との間に明確な関連性を欠くため偶発性のもものと判断された。

尿検査：投与13週時に全供試動物について、以下の項目について検査した。

比重, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, pH, 蛋白質, ウロビリノーゲン

以下に統計学的に有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400

Mann-WhitneyのU検定法 (↑↓: p<0.05)

1600 ppm群の雄で認められた蛋白質の統計学的に有意な増加は、用量との関連性のない偶発性変動であった。

臓器重量：13週間投与終了後に全供試動物について以下の臓器の重量を測定し、剖検時の体重をもとにして対体重比を算出した。

脳, 肝臓, 腎臓, 副腎, 精巣

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

次表に統計学的有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

6400 ppm群の雌雄および1600 ppm群の雄において認められた肝臓重量の増加は検体投与によるものであった。雄で認められた脳の絶対重量の減少は用量との関連性が明確でなく、病理組織学的検査で関連病変が認められないことから、偶発性の変動と判断された。

肉眼的病理検査：13週間投与終了後に全供試動物について剖検を行い所見を記録した。

下表に統計学的に有意差が認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400

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

6400 ppm投与群の雌で認められた肝臓腫大は検体投与によるものと判断された。

病理組織学的検査：13週間投与終了時に全供試動物を対象とし、以下の臓器および組織について病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、脾臓、骨・骨髄（胸骨、大腿骨および頸部・胸部・腰部脊椎）、膝関節、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮（角部および頸部）、眼

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

球, ハーダー腺, 下腿三頭筋, 皮膚, 乳腺 (雌), 肉眼的異常部位

次表に統計学的に有意差が認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400

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

1600 ppm群の雄および6400 ppm群の雌雄において認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大と小葉周辺性肝細胞壊死は検体投与によるものであった。

以上のように、本検体のマウスに対する90日間反復経口投与毒性試験における影響として、6400 ppm群ではアルカリホスファターゼの増加が雌雄で認められ、肝臓の肉眼的腫大が雌で観察され、肝臓重量も雌雄で増加した。病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大と小葉周辺性肝細胞壊死が雌雄に認められた。1600 ppm群では肝臓重量の増加が雄で認められ、小葉中心性肝細胞肥大も5/12例の雄に観察された。同群の雌ならびに400 ppm以下の投与群では雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無影響量および無毒性量は、雄が400 ppm (55.13 mg/kg/day)、雌が1600 ppm (250.5 mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経毒性

(資料 除外-2)

エトキサゾール原体の反復経口投与神経毒性試験

試験未実施(代替)

90日間、慢性経口投与毒性および2世代繁殖試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

以上の理由から、エトキサゾール原体の反復経口投与神経毒性試験の提出を除外します。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

(資料 No. T-18)

エトキサゾール原体のイヌを用いた飼料混入投与による12カ月間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度        %）

供試動物：ビーグル犬 投与開始時6カ月齢，開始時平均体重 雄；8.2 kg，雌；8.3 kg  
1群雌雄各4匹

試験期間：52週間（雄；                               ，  
雌；    ）

投与方法：検体を0，200，1000および5000 ppmの濃度で粉末飼料に混入し，各動物に対して，検体混入飼料250 gと水250 mLを混ぜてペースト状にしたものを52週間毎日給与した。検体を混入した飼料は3ないし4週間に1回調製した。

投与量設定根拠：90日間反復経口投与毒性試験（資料 No. T-15）の結果に基づいて行った。

本試験の混餌投与用量を0，200，1000および5000 ppmとした。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

**試験項目および結果：**

一般状態および死亡率；全供試動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

全試験期間を通じて死亡動物は観察されなかった。しかし、5000 ppm群の雄3匹に、検体投与に関連すると判断される粘液便が、主として試験後半に認められた。1000および200 ppm群では泡沫液の嘔吐を示す動物の数が増加したが、5000 ppmでの発症動物数が対照群と同じであったため、偶発所見と判断された。

体重変化；最初の13週間は週1回、投与16週以降には4週間に1回の頻度で全供試動物の体重を測定した。また、剖検の直前に最終体重を測定した。

全投与期間を通じ、いずれの投与群の平均体重にも注目すべき変動は認められなかった。

摂餌量；毎日午前中に飼料（250 g）を給与し、翌朝残量を測定して各日の摂餌量を算出した。

5000 ppm群の雌1匹と200 ppm群の雌1匹に摂餌量の低下が認められた。しかし、1000 ppm群の動物に摂餌量の低下は認められず、食欲低下の程度は5000 ppm群よりも200 ppm群の雌において強かった。2匹の雌で認められた摂餌量の低下は検体投与とは関連のない所見と判断された。

検体摂取量；体重、摂餌量および飼料中の検体の設定濃度から平均検体摂取量を算出した。

全投与期間を通じた平均検体摂取量を下表に示した。

投与量 (ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.62	23.5	116
	雌	4.79	23.8	117

血液学的検査；投与開始前および投与13、26、52週時に、全供試動物を一晩絶食させたのち前腕橈側皮静脈から採血し、以下の項目に関する血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数、ディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

次表に、統計学的有意差が認められた項目を示す。

雄動物

検査時期	13週			26週			52週		
投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000	200	1000	5000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

雌動物

検査時期	13週			26週			52週		
投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000	200	1000	5000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計学的に有意な変化として、5000 ppm群では投与13週時に雄で血色素量と赤血球数の低下、投与26週時に雌で血色素量の低下が認められた。統計学的には有意でなかったが、5000 ppm群の雌雄の血色素量と赤血球数には上記以外の投与週にも一貫して低下傾向が認められ、これらの変化は検体投与に関連する所見と判断された。5000 ppm群の雄には投与52週時に活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が観察されたが、一般的に、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮には毒性学的意義がない。

血液生化学的検査：投与開始前および投与13、26、52週時に、全供試動物を一晩絶食させたのち前腕橈側皮静脈から得た血液の血漿を用いて、以下の項目に関する血液生化学的検査を実施した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

次表に、統計学的に有意差が認められた項目を示す。

**雄動物**

検査時期	13週			26週			52週		
投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000	200	1000	5000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓: p<0.05, ↕↓: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

**雌動物**

検査時期	13週			26週			52週		
投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000	200	1000	5000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓: p<0.05, ↕↓: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

5000 ppm群では、雌雄において、アルカリホスファターゼとトリグリセライドの有意な上昇が投与13、26および52週時の検査を通じ一貫して観察された。統計学的には有意でなかったが、1000 ppm群の雌雄にもアルカリホスファターゼの上昇傾向が全検査時期を通じて認められた。アルカリホスファターゼとトリグリセライドの上昇は、検体投与によって誘発された肝機能障害を反映するものと判断された。投与13週時には雄の投与群に統計学的に有意なGOTおよびGTP値の低下が認められたが、この所見は26週および52週時には観察されず、偶発的変化と判断した。投与26および52週時に雌の投与群で観察されたクレアチニンの統計学的に有意な減少は、用量相関性がないため偶発所見と判断された。5000 ppm群の雌は投与26週時に無機リンの統計学的に有意な増加が認められたが、その発生は一時的で、関連所見が他の検査で認められなかったため、同様に偶発所見と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

尿検査：投与開始前と投与13, 26, 52週時に、新鮮尿を用いて以下の項目について検査した。

比重, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン

また、自然排泄尿を用いて以下の項目について検査した。

尿量の測定, 外観観察, 尿沈渣の顕微鏡観察

いずれの投与群にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与52週時に、全供試動物について眼科学的検査を実施した。

いずれの投与群にも眼の異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全供試動物について、以下の臓器の重量を測定し、剖検時の体重をもとにして対体重比を算出した。

脳, 下垂体, 甲状腺（上皮小体を含む）, 心臓, 肝臓, 脾臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 前立腺, 精巣/卵巣

下表に、統計学的に有意差が認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000	5000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

5000および1000 ppm群の雌雄の肝臓に絶対および相対重量の増加が認められた。この変化は増加の程度が大きく、投与量と関連があったことから、検体の投与によって生じたことは明瞭であった。200 ppm群の雄においても絶対重量の統計学的に有意な増加が認められたが、対体重比に異常がなく、また、他の検査結果にも肝臓の変化を示唆する所見がなかったことから、偶発的变化と判断された。200 ppm群の雄において認められた前立腺の対体重比の増加は、投与量と関連がないことから、検体の投与とは関係ないと判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

肉眼的病理検査：52週間投与終了時に全供試動物について剖検を行い、認められた異常を記録した。

下表に、統計学的に有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000

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

5000 ppm群の雌雄全動物に肝臓の腫大が認められた。この変化は肝臓重量の顕著な増加と対応しており、検体投与に起因する変化と判断された。1000および200 ppm群の雌雄には、統計学的に有意に高い発生頻度を示す肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査：52週間投与終了時に剖検した全供試動物を対象とし、以下の臓器および組織について病理組織学的検査を行った。

脳（大脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、脾臓、骨・骨髓（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺（主要気管支含む）、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮（角部、体部、頸部）、横隔膜、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺（腹部；雌）および肉眼的異常部位

下表に、検体投与に関連するとみられる病変の発生頻度を記載する。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

5000および1000 ppm群の全動物の肝臓に、小葉中心性肝細胞腫大が認められた。この変化は明らかに検体投与に起因する変化と判断された。肝細胞腫大の程度は、雌雄共に5000 ppm群では重度であり、1000 ppm群では軽度であった。統計学的に有意に高い発生頻度ではなかったが、前立腺の腺上皮萎縮が5000 ppm群の雄1匹に観察され、この変化は90日間反復経口投与毒性試験（資料 No. T-15）でも観察されているため、本検体の投与に関連する変化と判断された。

以上のように、イヌに対する本検体の12カ月間反復経口投与の影響として、5000 ppm群では3匹の雄に粘液便の発生が認められた。血液学的には、同群の雄で投与13週時に血色素量と赤血球数の低下が、雌で投与26週時に血色素量の低下が認められた。血色素量と赤血球数の低下傾向は、他の検査時期にも雌雄で継続的に観察された。血液生化学的検査では、アルカリホスファターゼおよびトリグリセライド値の上昇が、全検査時期（投与13、26および52週時）を通じて同群の雌雄で認められた。また、5000 ppm群の雌雄には、顕著な重量増加を伴う肝臓の腫大が観察された。組織学的には、肝臓における小葉中心性肝細胞腫大が同群の雌雄全動物で、また、前立腺における腺上皮萎縮が雄4匹中1匹で認められた。1000 ppm群の雌雄においても、全検査時期を通じて血漿中アルカリホスファターゼの増加傾向が認められた。臓器重量測定の結果、1000 ppm群でも雌雄に肝臓重量の増加が認められ、組織学的検査で雌雄全動物の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。200 ppm群の雌雄には、検体の投与に関連付けられる所見は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無影響量および無毒性量は、雌雄ともに200 ppm（雄：4.62 mg/kg/day，雌：4.79mg/kg/day）であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-19)

エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験-1

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体 (純度 %)

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット 投与開始時6週齢

開始時体重 雄；193~257 g, 雌；148~210 g

1群雌雄各85匹(主群；雌雄各50匹, 衛星群；雌雄各35匹)

試験期間：24カ月(雄；

雌；)

投与方法：検体を粉末飼料中に混入し、24カ月(104週間)にわたって自由摂食させた。摂餌濃度は、各投与時期における検体摂取量が0, 4, 16および64 mg/kg/dayとなるように計算して、定期的に変更した。検体を混入した飼料は17週時までは毎週1回、以後は2週間に1回の頻度で調製した。

投与量設定根拠：投与用量の設定は、90日間反復経口投与毒性試験(資料 No. T-16)の結果に基づいて行った。

本試験の投与用量を0,

4, 16および64 mg/kg/dayとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；主群およ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、少なくとも毎週1回触診を含む詳細な臨床観察を行った。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

発生頻度に統計学的に有意差が認められた主群での所見を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	4	16	64	0	4	16	64
投与量 (mg/kg/day)	0	4	16	64	0	4	16	64
所見\検査動物数	50	50	50	49	50	50	50	50
被毛の汚れ	4	↑12	↑12	6	5	7	5	5
皮膚の腫瘍	19	19	16	20	37	↓26	34	34

Fisher の直接確率計算法 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

これらは投与量と関連のない変動であり、検体投与によるものとは考えられなかった。

主群動物の試験終了時における死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64
死亡率 (%)	雄	38	50 (132)	54 (142)	43 (113)
	雌	60	52 (87)	62 (103)	54 (90)

生命表解析 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

括弧内の数値は対照群に対する変動率 (%)

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。

体重変化：主群および衛星群の全ての動物について、-1 週時から 16 週時までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で体重を測定した。主群動物について、各用量群の平均体重を測定日ごとに算出した。また、約 6 カ月間隔で累積体重増加量を算出した。

下表に、累積体重増加量の対照群に対する変動率を示す。

性別	投与量 (mg/kg/day)	累積体重増加量の対照群に対する変動率 (%)			
		28週時	52週時	80週時	104週時
雄	4				
	16				
	64				
雌	4				
	16				
	64				

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

各投与週の平均体重では、いずれの投与群にも検体投与に起因する変動は認められなかった。しかし、6 カ月間隔で累積体重増加量を算出した結果、統計学的には有意でなかったが、64 mg/kg/day 群の雌において、投与 52, 80 および 104 週時を通じて一貫性のある、用量と関連した累積体重増加量の低下が認められ、投与に起因する所見と判断された。

摂餌量および食餌効率；主群動物のすべてのケージについて、-1 週時から 16 週時までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

投与群の摂餌量および食餌効率に、検体投与に関連した異常は認められなかった。

検体摂取量；主群動物の体重、摂餌量および検体の飼料中への混餌濃度から、投与期間中の各時期の平均検体摂取量を算出した。

全投与期間を通じた総平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		4	16	64
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.01	16.1	64.4
	雌	4.03	16.1	64.5

血液学的検査；13, 26, 52, 78 週間投与後（衛星群）および 104 週間投与後（主群）に、各用量群雌雄 10 匹ずつの動物を対象として血液学的検査を実施した。13 週間投与後の採血は、動物を一晩絶食後に深麻酔して眼窩より行った。26, 52, 78 および 104 週間投与後の採血は、動物を一晩絶食させた後、深麻酔下で開腹した後大静脈より行った。検査は以下の項目について実施した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、ディファレンシャルカウント、網赤血球数（78 週間投与後に雄について実施）

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	雄			雌		
		4	16	64	4	16	64

Dunnett または Scheffe の多重比較法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率

78 週間投与後に 64 mg/kg/day 群の雄で観察された血色素量の低下は、90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-16) でも認められており、検体投与による変化と判断された。

血液生化学的検査 ; 26, 52, 78 週間投与後 (衛星群) および 104 週間投与後 (主群) に、各用量群雌雄 10 匹ずつの動物を一晩絶食させた後、深麻酔下で開腹して後大静脈より採血した。得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ, グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP), クレアチンホスホキナーゼ (CPK), 乳酸脱水素酵素 (LDH), クレアチニン, 尿素窒素, 総蛋白, アルブミン (Alb), グロブリン, アルブミン/グロブリン比, 血糖, 総コレステロール (T. Chol), トリグリセライド (TG), 総ビリルビン (T. Bil), カルシウム (Ca), 無機リン, ナトリウム, カリウム (K), 塩素

統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	雄			雌		
		4	16	64	4	16	64

Dunnett または Scheffe の多重比較法 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

26 週間投与後に 64 および 16 mg/kg/day 群の雄で認められた総コレステロール値の上昇および 64 mg/kg/day 群の雄で認められた総ビリルビン値の上昇は、同じ時期に観察された肝臓重量の増加および肝臓の組織学的変化と対応しており、検体投与に関連する変化と判断された。26 週間投与後に 64 mg/kg/day 群の雌で認められた乳酸脱水素酵素値の上昇も、検体投与に起因する肝臓障害を示唆する所見と考えられた。その他の変化は用量相関性がないか、用量相関性ではあっても他に関連する所見のない一時期だけの変動であったため、偶発所見と判断された。

尿検査：投与 26, 52, 78 週時（衛星群）および投与 104 週時（主群）に、各用量群雌雄 10 匹ずつについて、新鮮尿を用い以下の項目を検査した。

比重, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, pH, 蛋白質, ウロビリノーゲン

また、自然排泄尿を用い、以下の項目について検査した。

尿量の測定, 外観観察, 尿沈渣の顕微鏡観察

投与 104 週時に、64 mg/kg/day の雄で統計学的に有意な尿中蛋白質の増加が観察されたが、他の検査項目に対応する所見が見当たらず、また、104 週時以外の時期には変動がなかったため、検体投与によるものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

眼科学的検査；全投与 104 週時に，対照群と最高投与群である 64 mg/kg/day 群（主群）の雌雄の全生存動物について眼科学的検査を実施した。

64 mg/kg/day 群の雌雄に眼の異常は観察されなかった。

臓器重量；26, 52, 78 週間投与後（衛星群）および 104 週間投与後（主群）に，各用量群雌雄 10 匹ずつを対象として以下の臓器重量を測定し，対体重比を算出した。

脳，肝臓，腎臓，脾臓，副腎，精巣

統計学的に有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
検査時期（週）	26			26		
投与量（mg/kg/day）	4	16	64	4	16	64

Dunnett または Scheffe の多重比較法（ $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.01$ ）

表中の数値は対照群に対する変動率（%）

26 週間投与後に 64 および 16 mg/kg/day 群の雄で観察された肝臓の絶対および対体重比の上昇は，肝臓の肉眼的な腫大および肝臓の組織学的変化と対応しており，明らかに検体投与の影響と判断された。

26 週間投与後に 16 mg/kg/day 群の雌で認められた肝臓の対体重比の増加には用量と関連がなく，偶発所見と判断された。

肉眼的病理検査；26, 52 および 78 週間投与後に衛星群より選出した各用量群雌雄 10 匹ずつを，104 週間投与後には主群の全生存動物を剖検した。主群動物については，投与期間中の死亡・切迫殺動物も剖検した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

統計学的に有意差が認められた剖検所見を次表に示す。

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

Fisher の直接確率計算法 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

64 および 16 mg/kg/day 群の雄において、26 週間投与後に肝臓の腫大が統計学的に有意に高い頻度で観察された。肝臓の腫大は肝臓重量の増加および肝臓の組織学的変化と対応しており、検体投与に起因するものであった。両群では 26 週間投与後の発生頻度の上昇に伴い、この変化の総発生頻度も統計学的に有意な上昇を示した。

64 mg/kg/day 群の雄では、精巣腫瘍の総発生頻度、精巣萎縮の 104 週間投与後の発生頻度、腎臓表面粗造の総発生頻度および試験途中死亡・切迫殺動物での発生頻度、尾の欠損の総発生頻度にも用量相関性のある統計学的に有意な上昇が観察された。しかし、これらの所見は偶発所見と判断された。その他の変動は減少方向へのものであるか、用量と関連のないものであった。

病理組織学的検査：26、52 および 78 週間投与後に衛星群より選出した各用量群雌雄 10 匹ずつの動物、104 週間投与後の主群の全生存動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。主群については、投与期間中の死亡・切迫殺動物も病理組織学的検査に供した。

脳、脊髓（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、脾臓、骨・骨髓（胸骨、大腿骨および脊椎 3 カ所）、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮（角部および頸管部）、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位（正常組織との境界部を含む）

#### 〔非腫瘍性病変〕

統計学的に有意な発生頻度の増減が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。

26 週間投与後に 64 mg/kg/day 群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大の発生は、同時期に観察された肝臓の肉眼的な腫大、肝臓重量の増加および血液生化学的变化と対応しており、明らかに検体投与に起因するものであった。

精巣の精細管萎縮の発生が、64 および 16 mg/kg/day 群で 104 週間投与後に統計学的に有意に増加し、64 mg/kg/day 群では、この病変の総発生頻度にも統計学的に有意な増加が観察された。しかし、背景データと比較すると、64 および 16 mg/kg/day 群におけるこの病変の発生頻度（20 および 33%）は背景データにみる発生範囲内（10～40%）にあったのに対し、対照群では 10%しか認められなかった。したがって、今回観察された有意差は対照群における低い発生頻度に起因しており、偶発的に生じたものであると判断した。ラットの精巣機能に及ぼす検体投与の影響について、資料 No. T-20-1 および T-20-2 に詳述した。その他の発生頻度の変動は減少方向へのものであるか、用量と関連のないものであった。

〔腫瘍性病変〕

観察された全ての腫瘍性病変の発生頻度を表 2 に示す。

全投与群（64, 16 および 4 mg/kg/day 群）の雄で、精巣間細胞腫の総発生頻度に増加が認められた。64 および 16 mg/kg/day 群では、104 週間投与後における発生頻度も統計学的に有意に高かった。しかし、各投与群に認められた同腫瘍の組織像および発生時期は自然発生のもとの差がなく、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がなかった。また、いずれの投与群においても、間細胞腫の発生増加に伴う間細胞過形成の増加は観察されなかった。背景データと比較すると、各投与群における発生頻度はやや高い傾向にあったが決して異常とは言えず、むしろ対照群における発生頻度の 1/80 例が著しく低い値であったと解釈できる。したがって、観察された有意差は対照群における低い発生頻度によって偶発的に生じたものであると判断した。なお、精巣間細胞腫の増加については、検体投与による血中性ホルモンおよび精巣機能の変化とともに考察した（資料 No. T-20-1 および T-20-2）。

64 mg/kg/day 群の雌では、膵臓の島細胞腺腫の統計学的に有意な発生増加が 104 週間投与後に観察された。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。本腫瘍では腺腫と癌を合計した結果、対照群と 64 mg/kg/day 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。これは、64 mg/kg/day 群の雌のラ氏島にはもっぱら良性腫瘍が発生したのに対し、対照群では良性・悪性両方の腫瘍が発生したことを意味している。したがって、64 mg/kg/day 群の雌における 104 週間投与後の島細胞腺腫のみの増加に、毒性学的意義のないことは明らかであった。その他の発生頻度の変動は減少方向へのものであるか、用量相関性のないものであった。

膵臓における島細胞腺腫および島細胞癌の発生数

性別	雄			雌		
検査時期（週）	104			104		

Fisher の直接確立計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01)

以上のように、64 mg/kg/day 群の雄では、26 週間投与後に肝臓重量の増加と肝臓障害を示唆する血液生化学的変化（総コレステロールおよび総ビリルビン値の上昇）を伴って、肝臓の組織学的変化（小葉中心性肝細胞肥大）が認められた。また、試験後半に累積体重増加量の低下傾向が認められ、78 週間投与後には貧血所見（血色素量の減少）が認められ



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

た。一方同群の雌では、26週間投与後に肝臓障害を示唆する血液生化学的変化（乳酸脱水素酵素値の上昇）が認められた。16 mg/kg/day 群の雄では、26週間投与後に総コレステロール値の上昇を伴う肝臓重量の増加が認められた。16 mg/kg/day 群の雌および 4 mg/kg/day 群の雌雄には毒性変化は認められなかった。

したがって、無影響量および無毒性量を雄 4.01 mg/kg/day、雌 16.1 mg/kg/day と判断された。また、本検体のラットに対する催腫瘍性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 1-1〔非腫瘍性病変〕

時期	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64

Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↕ : p<0.01)





本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 1-4 [非腫瘍性病変]

時期	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64

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

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-1 [腫瘍性病変]

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変]

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変]

時 期	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)	0	4	16	64	0	4	16	64

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01)



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変]

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↕ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-5〔腫瘍性病変〕

時 期	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓：p<0.05, ↑↑↓：p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-6〔腫瘍性病変〕

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↓↓ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-7 [腫瘍性病変]

時 期	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓: p<0.05, ↕↓: p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-8 [腫瘍性病変]

時 期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-9 [腫瘍性病変]

時 期	性別	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/day)				投与量 (mg/kg/day)			
		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓↓ :  $p < 0.01$ )

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-10〔腫瘍性病変〕

時 期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : 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協友アグリ株式会社にある。

表 2-11 〔腫瘍性病変〕

時 期	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, 介↓ : p<0.01)



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-12 [腫瘍性病変]

時期	性別	雄				雌			
		0	4	16	64	0	4	16	64
	投与量 (mg/kg/day)								

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 ( $\uparrow\downarrow : p < 0.05, \uparrow\downarrow : p < 0.01$ )

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-13〔腫瘍性病変〕

時 期	性別	雄				雌					
		投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
Fisher の直接確率計算法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , 介↓ :  $p < 0.01$ )

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2-14 [腫瘍性病変]

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	4	16	64	0	4	16	64

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↓↓ : p<0.01)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-46)

エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験-2

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検 体: エトキサゾール原体 (純度 %)

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD),

主群1群雌雄各50匹, 衛星群1群雌雄各15匹, 開始時雌雄5週齢

投与開始時体重 雄: 164~194 g, 雌: 112~137 g

投与期間: 104 週間 (雄:

雌: )

投与方法: 検体を0, 50, 5000 および10000 ppm の濃度で飼料に混入し, 104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に1回, 投与期間中は2週または3週ごとに1回調製した。

投与量設定根拠: 投与量を設定するため, 当該試験に先立ち, ラットにおける90日間経口亜急性毒性試験が MTD (最大耐量) 設定試験として実施された (資料 No. T-44)。

上記 MTD 設定試験の結果から, 本試験の用量を10000 ppm を高用量, 5000 ppm を中用量, 50 ppm を低用量として選択した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

**観察・検査項目および結果：**

一般状態：正常な基本行動（自発運動，身づくろい，洗顔運動，等）の変化，異常行動（常同行動，異常発声，攻撃，等）の出現に加えて，刺激に対する反応，歩行，呼吸，自律神経系作用および骨格筋緊張の変化を観察項目とした。さらに，少なくとも週1回，腫瘤の触診を含む詳細な検査を実施した。何らかの臨床症状が認められた場合，その発見日，種類，重篤度および遷延時間を記録した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた結果を次表に示す。

**主群**

部位および病変	性別および投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

Fisher の直接確率検定： ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↑,  $p \leq 0.01$

主群の 10000 ppm 群では，雌雄の全てまたはほぼ全てに，上顎および下顎切歯の白色化，上顎切歯の伸長および下顎の部分的磨耗が認められた。さらに，投与期間中，雌雄の切歯の部分的磨耗および雌の下顎切歯の伸長の発生頻度が統計学的に有意に増加した。5000 ppm 群でも，雌雄の全てまたはほぼ全てに上顎

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

および下顎切歯の白色化が認められた。さらに雌雄の上顎切歯の伸長の発生頻度、および雌の下顎切歯の部分的摩耗の発生頻度が統計学的に有意に増加した。10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雌雄においてみられたこれらの切歯に関する所見は剖検時に切歯に認められた肉眼的変化のそれと一致し、検体の投与に起因するものと考えられた。上顎あるいは下顎切歯に認められた部分的磨耗は、主に対向する側の切歯の伸長に引き続いて生じる二次的変化であると解釈された。さらに、検体投与に関連する変化として、主群の 10000 ppm および 5000 ppm 群の雌において削瘦の発生頻度が統計学的に有意に増加した。上記以外にも統計学的に有意な変化が観察されたが、発生頻度の減少性変化であった。

死亡率：投与期間中毎日生死を観察した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた結果を次表に示す。

死亡動物数（主群）

用量群 (ppm)	雌			
	0	50	5000	10000

a：累積死亡動物数，b：有効動物数

生命表解析：↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓↓,  $p \leq 0.01$

主群の雌の 10000 ppm 群は、第 90 週頃から他の用量群に比べて低い死亡率を示し始め、第 102 週から 104 週までは統計学的に有意な死亡率の減少を示した。主群の雄の投与群の死亡率には、対照群との間に顕著な差は認められなかった。

機能検査：第 52 週に、衛星群から動物番号の昇順に選択した 1 用量群当たり雌雄各 10 匹を対象に以下の項目について検査を行った。

行動量、握力（前肢及び後肢）、感覚運動反応（接近反応、聴覚反応、痛覚反応、着地時の運動協調性）

検体投与に起因する所見は認められなかった。

体重変化：全動物について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、16 週及びそれ以降は 4 週に 1 回の頻度で、さらに剖検前に体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

主群

投与週	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定 : ↑↓, p ≤ 0.05   ↑↑, p ≤ 0.01  
 表中の数値は対照群に対する割合 (%)

衛星群

投与週	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定 :  $\uparrow\downarrow, p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow, p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

雄では、主群および衛星群の 10000 ppm 群において投与期間中に継続的な体重増加抑制傾向が認められた。衛星群の 10000 ppm 群の雄においては、第 4 週、6 週、8 週および 9 週に平均体重の統計学的に有意な減少が認められた。

雌では、主群の 10000 ppm 群の平均体重が投与期間を通じて対照群より低く、第 1 週～84 週の値には統計学的に有意な減少が認められた。主群の雌の 5000 ppm 群でも、投与期間中を通じて僅かな体重増加抑制傾向が認められた。衛星群の雌では、いずれの投与群も対照群と同等の平均体重を示した。10000 ppm 群の雌雄および 5000 ppm 群の雌の体重増加抑制は検体投与の影響と判断した。主群の雌の 50 ppm 群に第 2 週および第 3 週に対照群と比べ統計学的に有意な減少が認められたが、低下した体重は第 4 週には回復してその後は対照群と同等となり、累積体重増加量にはいずれの時点でも対照群との間に差は認められなかったことから検体投与の影響とは判断しなかった。

摂餌量及び食餌効率：全動物の摂餌量を投与期間最初の 13 週間は毎週 1 回、16 週及びそれ以降は 4 週間に 1 回測定した。1 日 1 匹あたりの摂餌量を算定した。第 1～13 週の主群および衛星群の各用量群での群平均食餌効率も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

主群

投与週	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓,  $p \leq 0.01$   
 表中の数値は対照群に対する割合 (%)

雄では、主群の全投与群で平均飼料摂取量に統計学的に有意な減少が認められることがあったが、全投与期間を通じた群総平均飼料摂取量では、主群の対照群と投与群間で差は認められなかった。

雌では、投与期間中、主群の 10000 ppm 群および 5000 ppm 群の各週の飼料摂取量が頻繁に対照群よりも低い値を示した。その結果、これらの投与群の全投与期間を通じた群総平均飼料摂取量は、対照群より僅かに低値を示した。よって、これらの群に見られた摂餌量の減少は検体投与の影響と考えられた。主群の 50 ppm 群の雌の飼料摂取量は第 2 週および 3 週に統計学的に有意な減少を示したが、投与期間を通じた群総平均摂餌値は対照群と同等であった。

投与開始から 13 週間の群総平均食餌効率、衛星群の 10000 ppm 群の雄および主群の 10000 ppm 群の雌で僅かに減少した。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

主群

投与量 (ppm)		50	5000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.83	187	386
	雌	2.07	216	445

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

血液学的検査：投与 13 週、26 週、52 週、78 週および 104 週後に、1 用量群当たり雌雄各 10 匹について採血した。動物は一晩絶食し、13、26 及び 78 週間投与終了後には眼窩静脈叢から、52 及び 104 週間投与終了後には腹腔大静脈より採血した。これらの血液試料を用いて以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht), 血色素量 (Hb), 赤血球数 (RBC), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球色素濃度 (MCHC), 血小板数 (PLT), 総白血球数 (WBC), ディファレンシャルカウント, 網赤血球数 (Retics), プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定： ↑↓,  $p \leq 0.05$     ↑↓,  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

10000 ppm 群においては、投与 13、26 および 78 週後に雄で、また 13 および 26 週後に雌で平均赤血球容積の統計学的に有意な減少または減少傾向を伴うヘマトクリットおよび血色素量の統計学的に有意な減少が認められた。また、5000 ppm 群の雌でも投与 26 週後にヘマトクリットおよび血色素量の統計学的に有意な減少が認められた。10000 ppm 群の雌雄では投与 52 週後に、5000 ppm 群の雄では投与 26 週および 78 週後に、平均赤血球容積のみの統計学的に有意な減少が認められた。投与 26 週後には、10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雄

において平均赤血球血色素量の統計学的に有意な減少が認められた。雌雄のこれらの変化は、投与期間中にほぼ一貫して認められたことから、検体投与に関連して生じたものと判断された。

雌の 10000 ppm 群および 5000 ppm 群では、投与 13 週後に血小板数の増加が認められたが、同変化は 90 日間亜急性毒性試験（資料 No. T-44）でも認められたことから、検体投与に関連したものであるとみなされた。さらに、雄の 10000 ppm 群および 5000 ppm 群では、投与 104 週後に活性化部分トロンボプラスチン時間延長が認められ、明白な変化であることから本変化も検体投与に関連したものであるとみなされた。

雄では、投与開始 104 週後に全投与群が血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度の統計学的に有意な変化を示したが、これらの変化はいずれも用量依存性ではなかった。投与開始 104 週後の雄の赤血球数（10000 ppm 群、5000 ppm 群および 50 ppm 群でそれぞれ、5.89、6.32 および  $5.81 \times 106/\text{mm}^3$ ）は、当研究所の背景値の範囲（平均 - 標準偏差 ~ 平均 + 標準偏差 =  $5.19 \sim 7.27 \times 106/\text{mm}^3$ 、平均 =  $6.23 \times 106/\text{mm}^3$ 、標準偏差 =  $1.04 \times 106$ 、 $N=20$ ）内であった。当該試験における対照群の平均値（ $4.77 \times 106/\text{mm}^3$ ）は、背景値よりやや低かった。

血液生化学的検査：血液学的検査時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ（ALP）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、クレアチニン（Creat）、尿素窒素（BUN）、総蛋白（TP）、アルブミン（Alb）、グロブリン（Glob）、アルブミン/グロブリン比（A/G ratio）、血糖（Gluc）、総コレステロール（T.Chol）、トリグリセライド（TG）、総ビリルビン（T.Bil）、カルシウム（Ca）、無機リン（P）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、塩素（Cl）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓,  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

10000 ppm 群において、雄では投与 26, 52 および 78 週後に、雌では投与 26, 52, 78 および 104 週後に、アルブミンおよびグロブリンの増加に基づく総蛋白の統計学的に有意な増加が認められた。アルブミンおよびグロブリンの増加も統計学的に有意であった。同様の統計学的に有意な総蛋白の変化が、投与 26 および 78 週後に 5000 ppm 群の雄で、投与 26 週後に 5000 ppm 群の雌で認められた。これらの変化は投与期間を通じて雌雄にかなり一貫して認められた。先行の 90 日間試験 (資料 No. T-44) では、10000 ppm 群および 5000 ppm 群で投与 13 週後に総蛋白ないしグロブリンあるいはその両方の増加が認められたことから、血漿蛋白レベルの上昇は検体投与に起因することが確認された。さらに、投与 78 週後に 50 ppm 群の雄にも総蛋白の有意な増加が認められたが、その増加は僅かで、その値 (6.38 g/dl) は残留農薬研究所がもつ背景値の範囲内であった (平均 - 標準偏差 ~ 平均 + 標準偏差 = 6.12 ~ 7.04 g/dl, 平均 = 6.58 g/dl, 標準偏差 = 0.46, N=16)。よって、50 ppm 群の雄に認められた

総蛋白の増加は偶発性変化であったと判断された。

10000 ppm 群は、投与 52, 78 および 104 週後に雄で、投与 78 および 104 週後には雌で  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼの統計学的に有意な増加を示した。5000 ppm 群においても、投与 52 および 104 週後には雄で、投与 104 週後には雌で、同様の  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼの統計学的に有意な変化が認められた。これらの変化は投与期間中雌雄に一貫して認められたことから、検体投与に起因する肝不全を反映する変化であろうと考えられた。

試験の前半（投与 26 週および 52 週後）には 10000 ppm 群の雌で総コレステロールの増加が認められた。先行の 90 日間試験でも同様の総コレステロール値の変化が認められていることから当該試験で認めた変化も検体投与に関連して生じた可能性が高いと判断された。

上記以外にも、統計学的に有意な変化が観察されたが、いずれも用量との関連性のない変化であり、さらにそれらの変化が被験物質投与に関連するものであることを支持する所見は他のいずれの検査においても認められなかった。したがって、それらはいずれも偶発的所見であると考えられた。

尿検査：第 25 週、51 週、77 週および 103 週に各群雌雄各 10 匹について強制排尿ないし自然排尿及び代謝ケージを用いて採尿した尿について以下の項目を検査した。

尿比重、血糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、尿量、外観、尿沈渣

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	週	性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	5000	10000	50	5000	10000

Mann-Whitney の U 検定（尿比重を除く）：  $\uparrow\downarrow$ ,  $p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow$ ,  $p \leq 0.01$

Dunnett/Scheffé の多重比較検定（尿比重）：  $\uparrow\downarrow$ ,  $p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow$ ,  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合（%）

10000 ppm 群の雄では、第 103 週に、尿比重の統計学的に有意な減少が認められた。10000 ppm 群の雌においては、第 25 週および 51 週に尿蛋白の統計学的に有意な増加が認められ、第 77 週に pH の統計学的に有意な上昇が認められた。上記の尿変化に対応する変化はいずれの検査にも観察されなかったことから、検体投与とは関連性のない偶発性変化であると判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

眼科学的検査：馴化期間中の全動物、第 52 週の衛星群の対照群および 10000 ppm 群の全生存動物および第 104 週の主群の対照群および 10000 ppm 群の全生存動物について眼検査を実施した。眼検査では以下の部位の検査を実施した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底

第 52 週および 104 週のいずれの検査時にも、10000 ppm 群の雌雄で観察された眼の異常の発生頻度に増加は認められなかった。

臓器重量：投与 52 週後の衛星群および投与 104 週後の主群から選択した 1 用量群当たり雌雄各 10 匹を臓器重量測定に供した。以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、対体重比（相対重量）も算出した。投与 104 週後の剖検動物の臓器のうち、明らかな肉眼病変または病理組織学的病変を有する肺、肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、精巣および卵巣に認められた極端に重い臓器重量を除外し、残りの臓器重量を統計学的に再評価し、再評価後の結果を評価に用いた。

脳、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、肺（両側）、心臓、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣（両側）／卵巣（両側）、精巣上体（両側）、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。左右のある臓器は合計について記載する。

52 週（衛星群）

項目	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定： ↑↓,  $p \leq 0.05$     ↑↑,  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

104 週（主群）

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	5000	10000	50	5000	10000

Dunnett/Scheffé の多重比較検定： ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓,  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

臓器重量測定の結果、投与 52 週後に 10000 および 5000 ppm 群の雌雄において、肝臓の絶対および相対重量の増加が認められた。過去に実施した多くのマウスあるいはラットの毒性試験において、肝臓が本検体の毒性の主要標的臓器であることが示されていることから、当該試験で認められた肝臓の重量増加も、検体投与による毒性変化として再現された所見であると考えられた。

10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雄に甲状腺の相対重量の増加が認められた。しかし、甲状腺には病理組織学的変化が認められなかったことから、この甲状腺重量増加の毒性学的意義は低いと考えられた。

10000 ppm 群の雌に投与 52 週後に卵巣の絶対および相対重量の減少が観察され、10000 ppm 群の雄では、副腎の相対重量の増加（投与開始 52 週後）および精巣上体の相対重量の増加（投与開始 52 週および 104 週後）が認められた。卵巣、副腎および精巣上体に観察されたこれらの臓器重量の変化は、各臓器のそれぞれにおいて共通する病理組織学的変化が認められなかったことから、それらの投与群で認めた低体重に関連する所見もしくは偶発的な所見と考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物を含む全動物について剖検を行った。

検体投与群で対照群と比較して発生頻度に統計学的に有意な差が認められた病変を次表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

部位および病変	転帰	性別および投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

Fisher の直接確率検定 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓,  $p \leq 0.01$

転帰 : 52ik, 投与 52 週後 ; 104tk, 投与 104 週後 ; ke/fd ; 死亡・切迫殺





雌雄の 10000 ppm 群および 5000 ppm 群では、切歯の変化（上顎および下顎切歯の白色化、伸長および部分的磨耗）が臨床観察時および剖検時に高い頻度で観察された。これらの用量群には、上顎切歯のエナメル質形成異常を示す変化が発生頻度の増加を伴って病理組織学的に検出され、かつ先行した 90 日間試験（資料 No. T-44）では 5000 ppm 群以上の用量群のみに認められたことから、検体投与との関連性が認められた。

10000 ppm 群では、主に投与開始 104 週後に剖検した雌雄において、頭頂部骨肥厚の発生頻度に増加が認められた。肉眼病変である肥厚部を病理組織学的検査に供したところ、検査した全例の病変部に骨組織の内向性過形成が認められたことから、この病変は被験物質投与に起因するものであると考えられた。

全投与群の雌に不正咬合の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。これらの不正咬合の大部分は、上顎切歯の組織学的異形成（Callus）に基づくものであり、不正咬合の発生頻度に明らかな用量依存性なかったことから、この不正咬合の発生頻度の増加は、投与とは関連しない所見と考えられた。

10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雄では、統計学的に有意な関節腫脹（手根骨ないし足根骨、あるいはその両方）の総発生頻度に増加が認められた。しかし、これらの関節に認められた組織学的変化は加齢ラットに一般的に観察される骨関節症あるいは関節炎であり、頭頂部に認めた骨変化とは異なるものであった。

剖検において、上記以外に、統計学的に有意な変化が観察されたが、これらの各種病変はいずれも投与用量と関連しない変化あるいは発生頻度の減少であったことから、これらの病変の発生頻度の減少は、偶発的な変化あるいは毒性学的意義のない変化であると判断された。

病理組織学的検査；投与 104 週後の主群の全生存動物について、対照群および 10000 ppm 群では下記の臓器／組織を、50 ppm および 5000 ppm 群では肝臓、腎臓、肺、精巣、上顎切歯および肉眼病変部位を病理組織学的検査に供した。衛星群については、投与 52 週後に動物番号の昇順で 1 用量群当たり雌雄各 10 匹を選択し、対照群および 10000 ppm 群では下記の臓器／組織を、50 ppm および 5000 ppm 群では肝臓、腎臓（両側）、肺（両側）、精巣（両側）、上顎切歯および肉眼病変部位を病理組織学的検査に供した。主群および衛星群の全投与群における投与期間中の死亡および切迫殺動物についても、下記の臓器／組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色の標本作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髄（頭部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨・骨髓（胸骨、片側大腿骨、3つの脊椎部位）、脛骨/大腿骨関節（片側）、リンパ節（頭部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺および舌下腺）、上顎切歯、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、総胆管、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺（両側）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巢

上体（両側）、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣（両側）、子宮（角部および頸部）、  
膈、眼球（網膜および視神経を含む）、ハーダー腺（両側）、骨格筋（下腿三頭  
筋、片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部、雌のみ）、肉眼的異常部位

**非腫瘍性病変：**

検体投与群で対照群と比較して発生頻度に統計学的に有意な差が認められた病  
変を表1に示す。

肝臓：投与 52 週後の計画殺において 10000 ppm 群の雌雄の全ての動物に、肝  
臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また同群では、この肝臓病変が投与  
開始 104 週後の計画殺時に雄で、投与開始 104 週後の計画殺時および計画殺以  
外の剖検時（投与期間中の切迫殺または死亡動物）に雌で発生頻度が統計学的  
に有意に増加した。その結果として、10000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞  
肥大の総発生頻度が統計学的に有意に増加した。本変化は臓器重量において  
10000 および 5000 ppm 群の雌雄に肝臓の絶対および相対重量の増加が認めら  
れていることから検体投与の影響と判断された。（申請者註：この肝細胞の形態  
的变化は、血液生化学的異常により示唆される肝機能障害の原因であると考え  
られる。）

10000 ppm 群の雌において、肝内胆管過形成の総発生頻度に統計学的に有意な  
増加が認められたが、投与 52 および 104 週後の計画殺あるいは計画殺以外の  
剖検時・切迫殺動物には発生頻度の増加は認められなかった。肝内胆管過形成  
は加齢ラットに高頻度で観察されることから、今回総発生頻度にみられた統計  
学的に有意な増加は、同群での死亡率が低かったために生じた最終剖検対象動  
物数の増加に基づく見かけ上の所見とみなされ、検体投与に起因する変化では  
ないと判断された。

切歯：10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雌雄では、上顎切歯にエナメル質形  
成異常を示す変化が高頻度で認められ、切歯の変化は剖検所見でも認められて  
おり、検体投与の影響であると判断した。

頭頂部の骨：10000 および 5000 ppm 群の雌雄に頭頂部の骨に認められた肉眼  
病変の肥厚部について病理組織学的検査を実施したところ、検査した全標本に  
骨組織の内向性過形成が認められ、検体投与の影響であると判断されたが、こ  
の頭頂部骨病変を有する動物に神経学的異常あるいは脳の病理組織学的異常は  
認められず、この骨病変による中枢神経系への影響はなかったものと考えられ  
る。

腎臓：10000 ppm 群の雌において、投与 52 週後に慢性腎症の発生頻度が統計学  
的に有意に増加した。同群において、投与 104 週後の計画殺あるいは計画殺以  
外の剖検時・切迫殺動物には発生頻度の増加は認められなかった。また、同群  
では、投与開始 104 週後および非定期に剖検した動物に慢性腎症の重症化はみ  
られなかった。化学物質により誘発される慢性腎症は一般的に経時的に進行す  
ると考えられることから、投与開始 52 週後のみに認められた慢性腎症の発生

頻度の増加は投与とは関連性のない偶発的所見であると考えられた。

精巢：雄の 10000 ppm 群で投与開始 104 週後に精細管萎縮の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。しかし、この病変の総発生頻度は雄の対照群と 10000 ppm 群との間でほぼ同等であった。

上記以外にも病理組織学的検査において、統計学的に有意な変化が観察されたが、これらの各種病変はいずれも毒性学的意義のない発生頻度の減少性変化、あるいは投与用量と関連しない偶発的変化であった。

#### 腫瘍性病変：

10000 ppm 群の雌で乳腺線維腺腫の発生頻度が統計学的に有意に減少した（投与開始 104 週後、総発生頻度）が、毒性学的意義のある変化ではなかった。

雌雄のいずれの投与群においても腫瘍性病変の発生頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。いずれの投与群においても、被験物質投与との関連が疑われる稀な腫瘍の発生は認められなかった。各腫瘍性病変の多発生および体内に少なくとも 1 個以上の腫瘍性病変を有する動物数についても、対照群と投与群の間で差はなかった。さらに、いずれの投与群でも通常より早期の自然発生腫瘍の出現は認められなかった。

観察された全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

以上の結果から、10000 ppm 群の雌雄で臨床観察では上顎および下顎切歯の白色化、上顎あるいは下顎切歯の伸長および下顎および上顎切歯の部分的摩耗がみられ、雌雄に体重の増加抑制、雌に摂餌量の減少、雌雄の食餌効率の減少がみられた。血液学的検査において雌雄にヘマトクリット、血色素量、平均赤血球容積の減少、雄の活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血液生化学的検査において雌雄にアルブミン、グロブリン、総蛋白、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加、雌の総コレステロールの増加がみられた。臓器重量において雌雄の肝臓の絶対および相対重量の増加、剖検では雌雄に上顎および下顎切歯の白色化、伸長、部分的磨耗および頭頂部骨肥厚の発生頻度の増加がみられた。病理組織学的検査では雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、上顎切歯エナメル質形成異常および頭頂部骨肥厚部に骨組織の内向性過形成が認められた。

5000 ppm 群の雌雄で臨床観察では上顎および下顎切歯の白色化、上顎切歯の伸長、雌に体重の増加抑制、雌に摂餌量の減少がみられた。血液学的検査において雌にヘマトクリット、血色素量、平均赤血球容積の減少、雄の活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血液生化学的検査において雌雄にアルブミン、グロブリン、総蛋白、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加がみられた。臓器重量において雌雄の肝臓の絶対および相対重量の増加、剖検では雌雄に上顎および下顎切歯の白色化、伸長および部分的磨耗の発生頻度の増加がみられた。病理組織学的検査では雌雄の上顎切歯エナメル質形成異常の発生頻度の

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

増加, および雌雄各 1 例に頭頂部骨肥厚部に骨組織の内方向過形成が認められた。

50 ppm 群には雌雄とも検体投与の影響は観察されなかった。

以上のことから, 無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 1.83 mg/kg/日, 雌 2.07 mg/kg/日) であると判断された。

当該試験の条件下では, 検体投与による発癌性は認められなかった。

表 1. 非腫瘍性病変

部位および病変	転帰	性別および投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

Fisher の直接確率検定:  $\uparrow\downarrow, p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow, p \leq 0.01$

剖検の種類: 52ik, 投与 52 週後; 104tk, 投与 104 週後; ke/fd; 死亡・切迫殺

# : 統計検定実施せず。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓,  $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 Fisher の直接確率計算法 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↓↓,  $p \leq 0.01$   
 # : 統計検定実施せず。











本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 : ↑↓,  $p \leq 0.05$  ↑↑,  $p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。









本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	5000	10000	0	50	5000	10000

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 :  $\uparrow\downarrow, p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow, p \leq 0.01$

# : 統計検定実施せず。