

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

7) 1又は2年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

7-1) ピラクロストロビンのイヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料20)

試験機関: BASF毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬, 1群雌雄各5匹, 投与開始時 5~8ヵ月齢

投与開始時体重範囲(雄 9.2~12.9kg, 雌 7.7~12.9kg)

投与期間: 12ヵ月間(1997年11月5日~1998年11月11日)

投与方法: 検体を0, 100, 200及び400ppmの濃度で飼料に混入し, 12ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は約2週に1回の頻度で調製した。毎日給与直前に, 調製飼料350gに飲用水350mLを加えてペーストにしたもの(700g)を動物へ与えた。

投与用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

一般状態及び死亡について毎日少なくとも1回観察した。

400ppm群で雌雄全動物に下痢が, また最初の週に嘔吐(雄3例, 雌4例)も観察された。嘔吐は, 検体を含む飼料に対する一過性の忌避を反映したものと解釈されたが, 下痢・嘔吐とも検体投与に関連するものと判断された。200及び100ppm群では下痢が1~2例に時々観察されたが, 対照群でも1例発生していることから偶発的なものと判断された。また, 100ppm群で単発の嘔吐が雄1例に, 瞬膜腺の過形成が雌1例にみられたが, いずれも偶発的なものと考えられた。これらの所見を含めて, 200及び100ppm群では検体投与に関連する臨床症状は認められなかった。試験期間中に死亡は1例もなかった。

眼科学的検査;

投与期間開始前と終了時に全動物の眼の変化について眼底カメラを用いて検査した。

いずれの動物にも異常所見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 BASF アグロ株式会社にある。

体重変化；

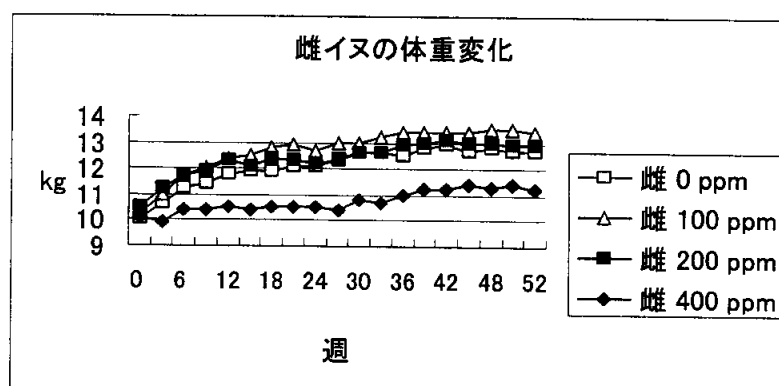
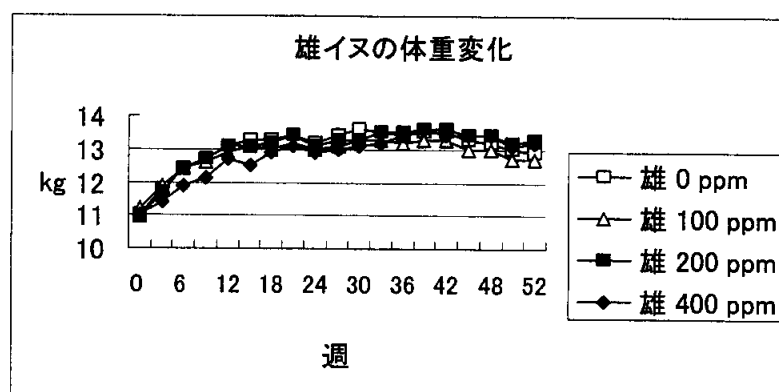
各動物について投与開始日(試験0日)とそれ以降は1週間隔で体重を測定した。各測定日の体重と試験0日における体重の差を体重増加量とした。

100及び200ppm群では投与期間中対照群との間で有意な差はみられなかった。400ppm群の雄で、試験7日の平均体重増加量に統計学的に有意な低値がみられた($p \leq 0.01$, F検定及びDunnett検定)が、投与終了前の数週間では対照群を上回っていたことから、この低値は偶発的なものと考えられた。一方400ppm群の雌では、投与期間を通して平均体重増加量は少なく、試験7~217, 231, 238及び280~308日に有意差がみられた($p \leq 0.05$ または0.01, F検定及びDunnett検定)。雌におけるこの体重増加量への影響は、検体投与に関連していると判断された。

投与終了時における平均体重増加量は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)	増加 (kg)	
	雄	雌
0	2.0	2.7
100	1.5	3.3
200	2.4	2.4
400	2.2	1.1

投与期間中の体重変化を以下の図に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率：

各動物について給与飼料の残量を投与期間中毎日測定した。毎週の体重増加量と総飼料消費量から食餌効率を計算した。

100及び200ppm群の雄全てと100及び200ppm群の殆どの雌が給与飼料を全て摂取した。これらの投与群の雌数匹における摂餌量の減少は、対照群の雌雄においても時々同様のことがみられていることから、検体投与に関連した減少ではないと判断された。一方、400ppm群の全ての雌にみられた摂餌量の減少は、1匹においては投与期間を通して続いていることから、検体投与に起因するものと解釈された。400ppm群の雌の摂餌量と体重増加量に検体投与の影響がみられたことから、この群の雌の食餌効率に低値がみられたことも検体投与の影響と判断された。

投与期間中の平均摂餌量(%)は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)	平均摂餌量 (%)	
	雄	雌
0	100*	97
100	100	97
200	100	95
400	98	86

* = 100%の計算値は丸めによって得られた

検体摂取量：

投与期間中の平均検体摂取量を摂餌量、投与用量及び体重から算出した。

投与期間中1日当りのおよその平均検体摂取量は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)	平均摂餌量 (mg/kg 体重)		
	雄	雌	雄 + 雌
100	2.7	2.7	2.7
200	5.4	5.4	5.4
400	10.8	11.2	11.0

血液学的検査：

全動物について投与開始前及び投与開始後は雄(雌)で試験89(90)日、180(181)日及び362(363)日に少なくとも16時間絶食後採血し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、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、型別白血球数、血液凝固時間

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

血液学的検査成績

試験群 (ppm)	検査日 雄(雌)	血小板数 ^a ($\times 10^9/L$)	白血球数 ^a ($\times 10^9/L$)	血色素量 ^a (mmol/L)	ヘマトクリット値 ^a (l/L)	活性化部分 トロンボ プラスチン時 間 ^a (秒)
0	89(90)日 雄	268 $\pm$ 34	9.93 $\pm$ 1.51	10.5 $\pm$ 0.3	0.496 $\pm$ 0.023	12.3 $\pm$ 0.5
	89(90)日 雌	295 $\pm$ 54	12.45 $\pm$ 1.78	11.4 $\pm$ 0.6	0.543 $\pm$ 0.034	12.6 $\pm$ 0.7
	180(181)日 雄	283 $\pm$ 30	8.98 $\pm$ 1.01	11.0 $\pm$ 0.2	0.516 $\pm$ 0.009	11.6 $\pm$ 0.5
	180(181)日 雌	297 $\pm$ 61	10.71 $\pm$ 1.42	11.0 $\pm$ 1.0	0.512 $\pm$ 0.047	11.9 $\pm$ 1.4
	362(363)日 雄	304 $\pm$ 28	8.26 $\pm$ 0.43	10.9 $\pm$ 0.5	0.497 $\pm$ 0.022	11.1 $\pm$ 0.3
	362(363)日 雌	319 $\pm$ 60	10.65 $\pm$ 1.75	11.5 $\pm$ 0.6	0.527 $\pm$ 0.028	11.4 $\pm$ 0.5
100	89(90)日 雄	284 $\pm$ 37	11.47 $\pm$ 1.82	10.4 $\pm$ 0.5	0.488 $\pm$ 0.026	12.7 $\pm$ 0.7
	89(90)日 雌	272 $\pm$ 56	11.83 $\pm$ 1.27	10.9 $\pm$ 0.3	0.525 $\pm$ 0.026	12.1 $\pm$ 0.6
	180(181)日 雄	290 $\pm$ 39	10.30 $\pm$ 1.20	10.2 $\pm$ 0.4 $\downarrow$	0.477 $\pm$ 0.022 $\downarrow$	12.3 $\pm$ 0.4
	180(181)日 雌	306 $\pm$ 41	10.87 $\pm$ 1.83	10.6 $\pm$ 0.9	0.502 $\pm$ 0.045	11.6 $\pm$ 1.0
	362(363)日 雄	274 $\pm$ 30	9.32 $\pm$ 1.13 $\uparrow$	10.4 $\pm$ 0.2	0.475 $\pm$ 0.010	11.9 $\pm$ 0.2 $\uparrow$
	362(363)日 雌	302 $\pm$ 68	11.45 $\pm$ 0.94	11.3 $\pm$ 1.0	0.511 $\pm$ 0.041	11.3 $\pm$ 0.5
200	89(90)日 雄	253 $\pm$ 30	11.23 $\pm$ 2.21	10.0 $\pm$ 0.2	0.470 $\pm$ 0.014	12.8 $\pm$ 0.7
	89(90)日 雌	331 $\pm$ 63	12.83 $\pm$ 2.61	11.0 $\pm$ 1.0	0.523 $\pm$ 0.056	11.9 $\pm$ 0.6
	180(181)日 雄	266 $\pm$ 50	9.61 $\pm$ 1.96	10.5 $\pm$ 0.5	0.491 $\pm$ 0.024	12.0 $\pm$ 0.4
	180(181)日 雌	335 $\pm$ 72	10.29 $\pm$ 1.25	11.1 $\pm$ 0.4	0.527 $\pm$ 0.022	12.3 $\pm$ 0.5
	362(363)日 雄	267 $\pm$ 44	8.70 $\pm$ 1.43	10.9 $\pm$ 0.7	0.494 $\pm$ 0.033	11.5 $\pm$ 0.2
	362(363)日 雌	349 $\pm$ 91	11.66 $\pm$ 2.39	10.9 $\pm$ 0.6	0.501 $\pm$ 0.029	11.3 $\pm$ 0.6
400	89(90)日 雄	366 $\pm$ 44 $\uparrow$	12.15 $\pm$ 1.65	9.9 $\pm$ 0.5	0.460 $\pm$ 0.020	13.0 $\pm$ 0.6
	89(90)日 雌	351 $\pm$ 68	10.71 $\pm$ 1.63	10.2 $\pm$ 0.3 $\downarrow$	0.478 $\pm$ 0.011 $\downarrow$	12.1 $\pm$ 0.3
	180(181)日 雄	348 $\pm$ 20 $\uparrow$	12.81 $\pm$ 2.17 $\uparrow$	10.0 $\pm$ 0.4 $\downarrow$	0.473 $\pm$ 0.018 $\downarrow$	12.1 $\pm$ 0.7
	180(181)日 雌	386 $\pm$ 103	11.66 $\pm$ 1.78	11.2 $\pm$ 0.5	0.531 $\pm$ 0.030	12.0 $\pm$ 1.2
	362(363)日 雄	392 $\pm$ 58 $\uparrow$	12.71 $\pm$ 1.07 $\uparrow$	10.6 $\pm$ 0.7	0.486 $\pm$ 0.027	11.3 $\pm$ 0.4
	362(363)日 雌	401 $\pm$ 89	11.39 $\pm$ 2.28	11.5 $\pm$ 0.4	0.533 $\pm$ 0.025	11.8 $\pm$ 0.2

^a 平均 $\pm$ 標準偏差

統計学的有意差： $\uparrow$ $p \leq 0.05$, $\uparrow\downarrow$ $p \leq 0.02$ (Kruskal-Wallis検定及びMann-WhitneyのU検定)

検体投与に関連する変化として、400ppm群の雌雄における血小板数と雄における白血球数の増加がみられた。白血球数の増加は、多形核好中球とリンパ球数の増加に関連していた(申請者注)。100ppm群の雄で試験362日に白血球数と活性化部分トロンボプラスチン時間の統計学的に有意な高値が、100及び400ppm群の雄で試験180日に、また400ppm群の雌で試験90日にそれぞれ血色素量とヘマトクリット値の有意な低値がみられたが、偶発的で一貫性もないことから、毒性学的には意味のないものと考えられた。

(申請者注) 血小板数及び白血球数において、400ppm群の投与前値がそれぞれ382 $\pm$ 49及び12.33 $\pm$ 3.69、対照群が303 $\pm$ 62及び9.46 $\pm$ 1.53であること、白血球中の多形核好中球とリンパ球数も同様に400ppm群の投与前値が高いことから、血小板数及び白血球数に認められた有意差は個体間の変動を反映しており、検体投与の影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

血液化学的検査；血液学的検査用の血液を用いて以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ，ナトリウム，カリウム，塩素，無機リン，カルシウム，尿素，クレアチニン，血糖，総ビリルビン，総蛋白，アルブミン，グロブリン，トリグリセライド，コレステロール，マグネシウム

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

血液化学的検査成績

試験群 (ppm)	検査日 雄(雌)	総蛋白 (g/L) ^a	アルブミン (g/L) ^a	グロブリン (g/L) ^a	コレステ ロール (mmol/L) ^a
0	89(90)日 雄	58.30±1.39	34.92±0.29	23.39±1.55	4.78±0.33
	89(90)日 雌	58.04±3.50	35.57±2.69	22.48±1.10	4.54±0.98
	180(181)日 雄	57.31±0.91	30.18±0.60	27.13±1.28	4.31±0.50
	180(181)日 雌	57.43±1.98	30.50±2.34	26.93±0.70	4.79±0.76
	362(363)日 雄	61.82±1.85	31.00±1.11	30.82±2.47	4.57±0.70
	362(363)日 雌	62.02±2.70	30.93±1.90	31.09±2.67	4.60±0.93
100	89(90)日 雄	59.03±2.78	34.95±1.03	24.09±1.99	5.23±0.74
	89(90)日 雌	58.56±2.34	36.44±1.14	22.12±1.99	4.63±0.30
	180(181)日 雄	58.36±1.35	30.25±0.79	28.11±1.00	4.77±0.18
	180(181)日 雌	59.54±2.09	31.03±1.74	28.50±1.66	5.50±1.75
	362(363)日 雄	61.64±2.77	30.16±0.83	31.48±2.52	4.58±0.32
	362(363)日 雌	63.34±2.29	32.43±0.98	30.91±2.84	5.41±2.08
200	89(90)日 雄	56.85±3.06	34.41±0.86	22.43±2.71	4.47±0.85
	89(90)日 雌	57.09±2.90	34.91±2.42	22.18±0.83	4.28±0.74
	180(181)日 雄	58.31±2.13	30.58±0.50	27.74±1.74	4.42±0.78
	180(181)日 雌	56.37±3.20	30.21±1.83	26.16±2.00	4.07±0.86
	362(363)日 雄	62.00±3.25	31.12±0.83	30.88±2.60	4.38±0.63
	362(363)日 雌	59.38±3.27	30.59±2.25	28.79±1.51	4.43±0.90
400	89(90)日 雄	52.60±1.10↓	31.69±1.31↓	20.91±1.97	3.34±0.30↓
	89(90)日 雌	51.38±3.48↓	31.95±2.37	19.43±1.72	3.38±0.53
	180(181)日 雄	53.07±1.39↓	27.88±0.51↓	25.20±1.46	3.21±0.36↓
	180(181)日 雌	51.49±4.53↓	27.65±4.19	23.84±0.53↓	3.09±0.53↓
	362(363)日 雄	53.52±4.06↓	26.96±2.29↓	26.55±1.93	3.16±0.36↓
	362(363)日 雌	55.41±2.52↓	29.53±2.53	25.88±0.99↓	3.23±0.47↓

^a 平均±標準偏差

統計学的有意差：↓ p≤0.02 (Kruskal-Wallis検定及びMann-WhitneyのU検定)

血液化学的検査成績(続き)

試験群 (ppm)	検査日 雄(雌)	ALT (μ katal/L) ^a	AST (μ katal/L) ^a	SGGT (nkatal /L) ^a	カリウム (mmol/L) ^a	血 糖 (mmol/L) ^a
0	89(90) 日 雄 雌	0.59 $\pm$ 0.23	0.46 $\pm$ 0.04	55 $\pm$ 6	4.41 $\pm$ 0.21	6.06 $\pm$ 0.16
		0.52 $\pm$ 0.07	0.46 $\pm$ 0.08	44 $\pm$ 6	4.56 $\pm$ 0.20	6.21 $\pm$ 0.27
	180(181) 日 雄 雌	0.47 $\pm$ 0.09	0.44 $\pm$ 0.06	59 $\pm$ 15	4.39 $\pm$ 0.09	5.85 $\pm$ 0.31
		0.52 $\pm$ 0.14	0.42 $\pm$ 0.07	51 $\pm$ 21	4.52 $\pm$ 0.16	5.93 $\pm$ 0.29
	362(363) 日 雄 雌	0.66 $\pm$ 0.11	0.45 $\pm$ 0.05	66 $\pm$ 7	4.40 $\pm$ 0.03	6.18 $\pm$ 0.31
		0.54 $\pm$ 0.06	0.42 $\pm$ 0.04	44 $\pm$ 17	4.55 $\pm$ 0.14	5.96 $\pm$ 0.32
100	89(90) 日 雄 雌	0.86 $\pm$ 0.56	0.55 $\pm$ 0.09	50 $\pm$ 10	4.34 $\pm$ 0.42	5.95 $\pm$ 0.26
		0.63 $\pm$ 0.35	0.90 $\pm$ 0.91	54 $\pm$ 11	4.43 $\pm$ 0.37	6.20 $\pm$ 0.29
	180(181) 日 雄 雌	0.71 $\pm$ 0.14 $\uparrow$	0.57 $\pm$ 0.09	66 $\pm$ 14	4.54 $\pm$ 0.21	5.70 $\pm$ 0.12
		0.66 $\pm$ 0.50	0.62 $\pm$ 0.32	51 $\pm$ 29	4.52 $\pm$ 0.26	6.09 $\pm$ 0.25
	362(363) 日 雄 雌	0.84 $\pm$ 0.30	0.55 $\pm$ 0.11	69 $\pm$ 12	4.50 $\pm$ 0.20	5.80 $\pm$ 0.51
		0.72 $\pm$ 0.70	0.59 $\pm$ 0.46	68 $\pm$ 6 $\uparrow$	4.25 $\pm$ 0.22	6.29 $\pm$ 0.36
200	89(90) 日 雄 雌	0.60 $\pm$ 0.11	0.54 $\pm$ 0.06	50 $\pm$ 3	4.39 $\pm$ 0.26	6.01 $\pm$ 0.38
		0.48 $\pm$ 0.16	0.50 $\pm$ 0.06	47 $\pm$ 16	4.39 $\pm$ 0.33	5.97 $\pm$ 0.63
	180(181) 日 雄 雌	0.58 $\pm$ 0.13	0.53 $\pm$ 0.06	60 $\pm$ 11	4.55 $\pm$ 0.16	5.89 $\pm$ 0.19
		0.55 $\pm$ 0.15	0.56 $\pm$ 0.07	31 $\pm$ 33	4.46 $\pm$ 0.26	5.94 $\pm$ 0.24
	362(363) 日 雄 雌	0.61 $\pm$ 0.09	0.47 $\pm$ 0.07	61 $\pm$ 8	4.53 $\pm$ 0.25	6.03 $\pm$ 0.24
		0.55 $\pm$ 0.16	0.48 $\pm$ 0.10	59 $\pm$ 9	4.53 $\pm$ 0.14	6.07 $\pm$ 0.37
400	89(90) 日 雄 雌	0.73 $\pm$ 0.21	0.60 $\pm$ 0.10	40 $\pm$ 11	4.85 $\pm$ 0.21	5.75 $\pm$ 0.33
		0.42 $\pm$ 0.10	0.49 $\pm$ 0.13	35 $\pm$ 6	4.86 $\pm$ 0.16	5.69 $\pm$ 0.32 $\downarrow$
	180(181) 日 雄 雌	0.75 $\pm$ 0.24 $\uparrow$	0.63 $\pm$ 0.09 $\uparrow$	42 $\pm$ 10	4.75 $\pm$ 0.10 $\uparrow$	5.85 $\pm$ 0.41
		0.39 $\pm$ 0.12	0.55 $\pm$ 0.15	21 $\pm$ 16	4.99 $\pm$ 0.27 $\uparrow$	5.82 $\pm$ 0.27
	362(363) 日 雄 雌	1.06 $\pm$ 0.50	0.53 $\pm$ 0.10	47 $\pm$ 3 $\downarrow$	4.65 $\pm$ 0.19	6.10 $\pm$ 0.55
		0.52 $\pm$ 0.13	0.55 $\pm$ 0.11	48 $\pm$ 7	4.64 $\pm$ 0.32	5.96 $\pm$ 0.13

^a 平均 $\pm$ 標準偏差

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ,

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ,

SGGT: 血清 γ -グルタミルトランスフェラーゼ

統計学的有意差: $\uparrow$ $p \leq 0.05$, $\uparrow\downarrow$ $p \leq 0.02$ (Kruskal-Wallis検定及びMann-WhitneyのU検定)

400ppm群の雌雄とも投与期間を通して総蛋白、アルブミン、グロブリン及びコレステロールの濃度が減少した。100ppm群で試験180日の雄のアラニンアミノトランスフェラーゼと試験363日の雌の血清 γ -グルタミルトランスフェラーゼに統計学的に有意な高値が、400ppm群で試験90日の雌の血糖と試験362日の雄の血清 γ -グルタミルトランスフェラーゼに有意な低値が、また試験180日の雄のアラニンアミノトランスフェラーゼ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び雌雄のカリウムに有意な高値がみられたが、いずれも単発的で一貫性もないことから、検体投与とは関連のない偶発的なものと考えられた。

尿 検 査 ;

投与開始前及び投与開始後は雄(雌)で試験92(93)日、183(184)日及び358(359)日に各動物を代謝ケージに移して一晚尿を集め、以下の項目を調べた。

容量、色、混濁度、窒素、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

試験93日の尿検査で、沈渣のうち扁平上皮細胞数(1以下)が100ppm群の雌で統計学的に有意に少なかった($p \leq 0.05$, Fisherの直接確率計算法)が、この所見も含めていずれの項目にも検体投与に関連する変化はなかった。

臓器重量 ;

投与期間終了後、全動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重に対する相対重量を計算した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

臓器絶対重量

試験群 (ppm)		腎臓 (g) ^a	脳 (g) ^a
0	雄	54.086±5.4	93.636±8.384
	雌	51.448±4.924	78.898±1.947
100	雄	62.882±6.819↑	89.012±6.166
	雌	53.928±7.588	88.768±2.939↑
200	雄	65.03 ±4.778↑	88.416±9.563
	雌	51.6 ±5.377	83.634±4.087
400	雄	65.41 ±7.827↑	87.528±3.376
	雌	52.746±2.389	79.554±6.792

^a 平均±標準偏差

統計学的有意差 : ↑ $p \leq 0.05$, ↑ $p \leq 0.01$ (Kruskal-Wallis H検定及びWilcoxon検定)

腎臓の平均絶対重量が100、200及び400ppm群でそれぞれ有意に増加した。100ppm群の雌で、脳の平均絶対重量が統計学的に有意に高かったが、偶発性のものと考えられた。そのほかの臓器の平均絶対重量及び測定した全臓器の平均相対重量には、有意な差はみられなかった。

剖 検 ;

投与期間終了後、全ての動物を屠殺して肉眼による病理学的検査を行った。

いくつかの肉眼的病変が雄及び(または)雌にみられたが、全てが1例のみ、または対照群でのみの発生であることから、いずれも自然発生的なものと考えられた。

病理組織学的検査；

全動物について以下の組織標本を作製して検鏡した。

脳(前・中脳、小脳)、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、顎下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎(皮質、髓質)、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮/腔、食道、胃(食道と噴門の移行部、胃底部、幽門と十二指腸の移行部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び腋窩)、骨格筋、坐骨神経、脊髓(頸髄、胸髄及び腰髄)、胸骨(骨髓を含む)、骨髓(大腿骨)、眼(水晶体を分離)、前立腺、乳腺(雌)、皮膚、全ての肉眼的病変部

種々の病理組織学的所見が観察されたが、殆どが対照群のみ及び(または)低用量群または中間用量群でのみの1例の発生、あるいは対照群との同時発生であり、全てまたは殆ど全ての群において同様の発生頻度、また同程度の変化であることから、いずれも検体投与に関連のない自然発生的なものであった。

以上、本剤のビーグル犬に対する12ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、高用量群(400ppm)の雌雄に下痢が認められ、投与開始後最初の週には嘔吐も観察され、下痢に関連した変化(減少：総蛋白；雌雄、アルブミン；雄、グロブリン；雌、コレステロール；雌雄)が認められた。同群の雌に体重と摂餌量の減少及び食餌効率の低下が認められた。100及び200ppmの用量では雌雄とも、検体投与に関連する変化は何も認められなかった。

したがって、本試験条件下においてビーグル犬での無毒性量(NOEL)は雌雄とも200ppm(5.4mg/kg体重/日)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 BASF アグロ株式会社にある。

7-2) ピラクロストロビンのWistar ラットにおける24ヵ月間経口慢性毒性試験

(資料21)

試験機関：BASF毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：

試験動物：Wistar ラットChbb: THOM(SPF), 1群雌雄各20匹, 開始時42±1日齢

試験開始時体重範囲(雄; 168~201 g, 雌; 128~162 g)

試験期間：24ヵ月間(1997年2月10日~1999年2月26日)

投与方法：検体を0, 25, 75及び200ppmの濃度で飼料に混入し, 24ヵ月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。

投与量設定根拠；

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。さらに週1回, 触診を含む詳細な臨床症状の観察を行った。

投与期間中, 検体投与に関連する一般状態の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 BASF アグロ株式会社にある。

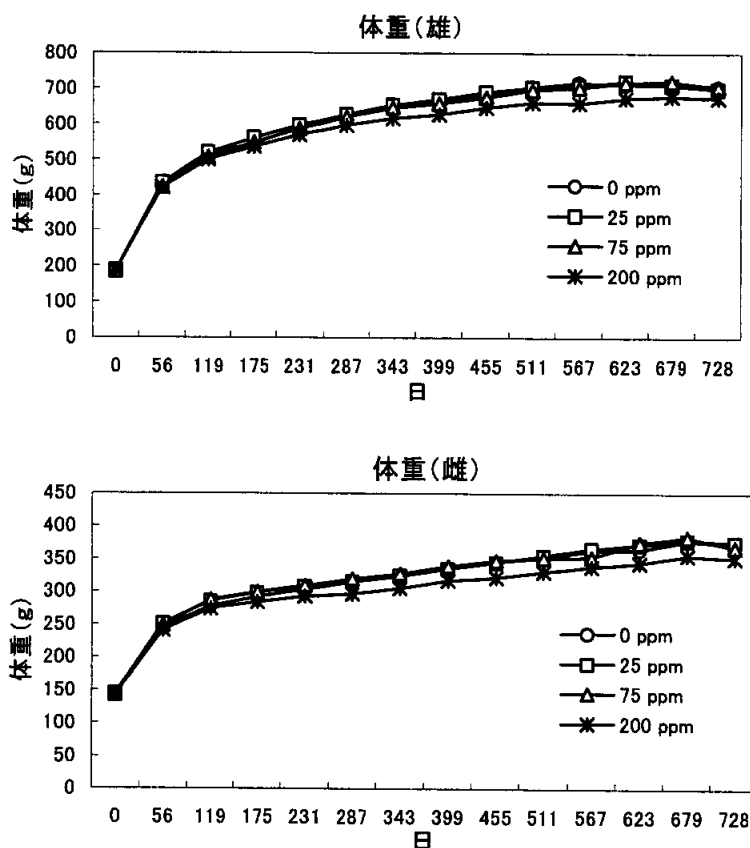
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	75	200
死亡率 (%)	雄	20	20	5	15
	雌	35	30	30	20

死亡率について検体投与の影響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、それ以降は4週に1回の頻度で体重を測定した。平均体重変化を次図に示す。



体重は全投与期間を通して高用量群で有意ではないものの低値で推移した。体重値は、最大で対照群より雄が10%、雌が9%低下した。体重増加量は、対照群より雄が7日及び539日で有意に低下した。雌では投与483日に対照群より14%有意に低下した。本変化は検体投与の影響と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；

全動物の摂餌量を投与開始から13週までは毎週1回、それ以降は4週に1回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を表1に示す。

表1(食餌効率；対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日)

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	25	75	200	25	75	200
投与 7日			↓ 95			
35					↑ 107	
56					↑ 106	
77				↑ 105		
84				↑ 107	↑ 106	
343						↓ 93
455						↓ 92

Anova及びDunnett検定(両側) ↓ ↑, $p \leq 0.05$; ↓ ↑, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

雌雄においていくつかの有意な差(増加及び減少)がみられた。しかし、この変動は偶発的で検体投与に関連しないものと思われた。

検体摂取量；

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
25	1.1	1.5
75	3.4	4.6
200	9.0	12.3

注：平均検体摂取量の計算をする際に、測定間隔を一定にするため、7, 35, 63, 91日及び119～707日の測定値を用いた。

血液学的検査；

投与3, 6, 12, 18, 24ヵ月後に全生存動物を対象として、後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。

白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 平均赤血球血色素量(MCH), 平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素濃度(MCHC), 血小板数(PLT), 白血球型別百分率, プロトロンビン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を表2に示す。

表2. 血液学的検査

検査項目	検査日	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	75	200	25	75	200
血小板数	187		↑108	↑108			
	551	↑112					
白血球数	723				↑139		↑136

Kruskal-Wallis及びMann-Whitney *U* 検定(両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.02$

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

血液学的検査では、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が認められたがいずれも検体投与に関連した変化とは考えられない。

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清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アルカリホスファターゼ (ALP), 血清コリンエステラーゼ (SCHE), 血清- γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT), ナトリウム (Na), カリウム (K), 塩素 (Cl), 無機リン (INP), カルシウム (Ca), 尿素 (UREA), クレアチニン (CREA), ブドウ糖 (GLUC), 総ビリルビン (TBIL), 総蛋白質 (TPROT), アルブミン (ALB), グロブリン (GLOB), トリグリセライド (TRIG), コレステロール (CHOL), マグネシウム (MG)

表3に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表3. 血液生化学的検査

検査項目	検査日 (雄/雌)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		25	75	200	25	75	200
ALT	92/93	↓ 85	↓ 88	↓ 82			
	187/188			↓ 88			
	362/363			↓ 86			
	551/554			↓ 85			
	722/723			↓ 86			
ALP	92/93			↓ 89			↓ 87
	187/188			↓ 82			↓ 84
	362/363			↓ 84			↓ 80
	551/554			↓ 82			↓ 83
	722/723	↑ 119	↑ 112	↓ 91			↓ 78
SCHE	362/363						↑ 117
	551/554				↑ 119		↑ 124
K	187/188			↓ 96			
CREA	187/188			↓ 94			
GLOB	187/188			↓ 94			
INP	187/188				↑ 112		
	551/554				↑ 117	↑ 113	↑ 113
MG	187/188				↑ 106	↑ 105	
ALB	362/363						↑ 104

Kruskal-Wallis及びMann-Whitney *U*検定(両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.02$; ↑↓, $p \leq 0.002$

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。

血液生化学的検査では、全検査時期において高用量群の雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性がわずかに減少し、雌雄でアルカリホスファターゼ活性がわずかに減少した。これらの変動は全検査時期で発生していたことから検体投与の影響と考えた。しかしながら病理組織学的検査において肝臓に関連する所見が認められなかったことから毒性的な影響はないものと思われる。また、低・中間用量の雄でも92日にアラニンアミノトランスフェラーゼ活性が低下し、772日にアルカリホスファターゼ活性が増加したが、これらについては片性または一検査時期のみで発生し、変動率も低いことから偶発的なものと考えた。

その他、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が認められたがいずれも検体投与に関連した変化ではなく偶発的なものと考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

尿 検 査 ;

投与3, 6, 12, 18, 24ヵ月後に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

亜硝酸塩, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血, 尿量, 尿比重, 尿沈査, 色, 濁度

表4に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表4. 尿 検 査

検査項目	検査日	評価基準	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	25	75	200	0	25	75	200
亜硝酸塩	545	negative positive	8 11	17** 3	5 15					
蛋白質	356	< = 2 > = 3	20 0	17 3	19 1	12** 8				
	545	< = 2 > = 3	14 5	7* 13	12 8	8 11				
	713	< = 2 > = 3	14 3	7* 10	7** 12	8 11				
潜 血	546	< = 1 > = 2					18 1	16 3	12* 6	17 1

表中の数字は動物数

蛋白質 : 2 = 1.00 g/l, 3.00 g/l

3 = >5.00 g/l

潜 血 : 1 = 10 ery/ μ l

2 = 50 ery/ μ l

Fischerの直接確率計算法 *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$

尿検査では, 一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が認められたがいずれも検体投与に関連した変化とは考えられない。

眼科的検査 ;

投与開始5日前(雄)及び2日前(雌)に全動物について, 投与終了時には対照群及び高用量群の全生存動物について眼検査を実施した。

検体投与に関連のある変化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 BASF アグロ株式会社にある。

臓器重量；

投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓，腎臓，副腎，精巣または卵巣，脳

重量測定したいずれの臓器においても対照群と比較して有意な差がみられなかった。
また、対体重比についても対照群と比較して有意な差はみられなかった。

肉眼的病理検査；

途中死亡，切迫屠殺，試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差のある肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；

肉眼的病理検査を実施した対照群及び最高用量群の全動物を対象として，以下の組織について病理標本を作製し，検鏡した。

全ての肉眼的異常部位，脳，下垂体，甲状腺/上皮上体，胸腺，気管，肺，心臓，大動脈，唾液腺（顎下腺及び舌下腺），肝臓，脾臓，腎臓，副腎，膵臓，精巣/卵巣，子宮，膣，卵管，精巣上体，前立腺，精囊，皮膚，食道，胃（前胃及び腺胃），十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，膀胱，リンパ節（腸間膜及び顎下），乳腺（雌），骨格筋，坐骨神経，胸骨，骨髓（大腿骨），眼，大腿骨（膝関節を含む），脊髓（頸部，胸部，腰部），外涙腺。

また，25 及び75ppm群の全動物を対象として，以下の組織について病理標本を作製し，検鏡した。

全ての肉眼的異常部位，胸腺，肺，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣/卵巣，胃（前胃及び腺胃），十二指腸，乳腺（雌）

[非腫瘍性病変]

対照群と比して統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表5に示す。

表5(統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
全動物	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝 臓	限局性脂肪浸潤	6	4	4	5	6	4	↓ 1	4
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肺	血管鉍質沈着	12	8	10	12	9	6	↓ 2	7
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20				
	精 巢	精細管変性	1	↑ 7	↑ 7	↑ 6				
		精細管鉍質沈着	1	4	↑ 6	4				
	臓 器	所見・検査例数	20	5	1	20				
	精巢上体	無精子症	0	1	0	↑ 6				

-: 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑ ↓, $p \leq 0.05$; ↑ ↓, $p \leq 0.01$ (申請者実施)

精巣において、精細管変性及び精細管鉍質沈着が対照群より投与群で多く認められたが、以下(精巣の病変について)に記載のように投与に関連のない偶発的なものと考えられる。

無精子症が200ppm群で有意に増加していたが、これも並行して実施した発癌性試験(資料22)及び2世代繁殖試験(資料24)においても認められていないことから、投与に関連のない偶発的なものと考えられる(申請者記載)。

その他の所見に、検体投与に関連のある増加は認められなかった。

精巣の病変について

精細管変性と精細管萎縮は精細管の加齢性変化を病状の進行過程により区別して診断されており、基本的には同一の変化と考えられる。精細管の鉍質沈着はこのような精細管の変化の過程で萎縮の段階に至って生じるのが一般的ある。また、精巣では間細胞が加齢と共に増殖し、過形成あるいは間細胞腫の形成が一般的に観察されるが、これらの増殖性病変がある精巣ではそれによる物理的圧迫もあって精細管の変性・萎縮がより進行する。これらの病変の発生頻度を次表に示す。

用量群 (ppm)	0	25	75	200
検査動物数	20	20	20	20
精細管変性	1	↑ 7	↑ 7	↑ 6
精細管萎縮	9	5	5	6
精細管鉍質沈着	1	4	↑ 6	4
間細胞過形成	10	11	10	8
間細胞腫	9	12	11	8
精細管変性/萎縮を有する動物数	10	11	12	10

統計学的有意差: ↑ $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

表のように、精細管変性だけをみると対照群に比し投与群で増加しているが、より病変程度が重度となった精細管萎縮は対照群が投与群より多い。この両病変を併せた動物数でみると、対照群と投与群で差はみられないことが明らかである。また、間細胞過形成あるいは間細胞腫の発生頻度に用量群間の差はなく、これら精細管の老齢性病変発生と間細胞の増殖性変化との関係もみられなかった。精細管鉾質沈着の発生頻度が投与群で高い傾向にあるが、用量相関性はなく偶発的変化と考えられる。従って、精巣の病変に投与による影響はないと判断する。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表6に示す。

腫瘍発生も対照群と比較して同程度の発生であり、検体投与との関連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24ヵ月間混餌経口慢性毒性試験における毒性影響として、200ppm群の雌雄で体重及び体重増加量の低下が認められた。また、毒性学的な意義はないと考えられるが、投与の影響と考えられるアルカリフォスファターゼの低下(雌雄)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下(雄)が認められた。

75ppmでは、検体の毒性影響と考えられる所見は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は75ppm(雄：3.4mg/kg/日、雌：4.6mg/kg/日)と判断される。また、催腫瘍性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

表6-1 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最 終 層 殺	臓 器	所見・検査例数	16	0	0	17	13	7	3	16
	脳	顆粒細胞腫 (B)	1	-	-	0	0	0	0	1
		悪性顆粒細胞腫 (M)	0	-	-	0	0	1	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	肝 臓	胆 管 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	4	2	2	1	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	1	0	17	13	1	0	16
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	2	0	-	0	0	0	-	0
		島細胞癌 (M)	0	1	-	0	0	0	-	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	-	1	0	0	-	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	-	0	0	0	-	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	腎臓	尿細管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		類脂肪腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	1	2	17	13	0	0	16
	膀胱	移行皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17				
	精巣	間細胞腫 (B)	8	10	10	7				
	臓 器	所見・検査例数	16	1	2	17				
	前立腺	腺 腫 (B)	2	1	1	3				
	臓 器	所見・検査例数					13	14	14	16
	卵 巢	黄 体 腫 (B)					0	0	1	0
		莢膜-顆粒膜細胞腫 (B)					3	5	0	1
		悪性莢膜-顆粒膜細胞腫 (M)					0	1	1	0
		セルトリ細胞腫 (B)					0	1	0	0
	臓 器	所見・検査例数					13	8	9	16
	子 宮	腺 癌 (M)					1	0	0	1
		間質ホリ-フ (B)					1	0	2	2
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 1 ↓, $p \leq 0.05$; 1 ↑, $p \leq 0.01$ (申請者実施)

表6-2 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最 終 屠 殺	臓 器	所見・検査例数					13	8	9	16
	子 宮	悪性神経鞘 細胞腫 (M)					0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	16	1	3	17	13	12	13	16
	下垂体	腺 腫 (B)	5	0	3	3	11	12	11	16
	臓 器	所見・検査例数	16	1	1	17	13	0	0	16
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2	0	0	1	3	-	-	1
		C細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	-	-	0
		濾 胞 癌 (M)	0	0	1	0	0	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	副腎皮質	腺 腫 (B)	0	0	1	0	2	1	1	3
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	0	0	16
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	2	6	4	2	1	-	-	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	3	0	-	-	2
	臓 器	所見・検査例数	16	0	1	17	13	6	6	16
	血液 リンパ系	リンパ腫 (M)	0	-	0	0	0	0	0	0
		組織球系 細胞肉腫 (M)	1	-	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	脾 臓	血 管 腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	3	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	16	16	18	16	13	14	14	16
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	2	2	1	2	2	2	4	3
	臓 器	所見・検査例数	16	2	4	17	13	0	0	16
	腸間膜 リンパ節	リンパ管腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	0
		血 管 腫 (B)	0	1	3	0	0	-	-	1
		血管肉腫 (M)	0	1	1	1	0	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	5	3	5	4	1	2	2	2
	門 脈 リンパ節	血 管 腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	12	14	14	16
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	3	4	2	8
		腺 癌 (M)	-	-	-	-	2	2	4	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.05$; $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.01$ (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 BASF アグロ株式会社にある。

表6-3 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終屠殺	臓 器	所見・検査例数	16	8	9	17	12	0	1	16
	皮 膚	脂 肪 腫 (B)	1	1	0	0	0	-	0	0
		線 維 腫 (B)	0	2	0	2	0	-	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	-	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	2	1	0	-	0	0
		皮脂腺腫 (M)	0	1	0	0	0	-	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	-	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹 腔	線 維 腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
途中・切迫殺	肝 臓	肝臓腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝 臓 癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	膵 臓	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3				
	精 巢	間細胞腫 (B)	1	2	1	1				
	臓 器	所見・検査例数					7	6	6	4
	卵 巢	英膜-顆粒膜細胞腫 (B)					0	0	1	0
		卵黄囊腫瘍 (M)					0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数					7	6	6	4
	子 宮	悪性神経鞘細胞腫 (M)					1	0	0	2
	臓 器	所見・検査例数					7	6	6	4
	膣	悪性神経鞘細胞腫 (M)					0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	下垂体	腺 腫 (B)	0	1	0	1	6	5	5	3
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	1

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑ ↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.01$ (申請者実施)

表6-4 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
途 中 ・ 切 迫 殺	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	1	2	0	1	1	2	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	血 液 リンパ系	リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	4	3	1	3	7	6	6	3
	胸 腺	良性胸腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	腸間膜 リンパ節	血管腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	2	0	0	7	6	6	4
	乳 腺	線維腺腫(B)	-	0	-	-	2	1	1	0
		腺 癌(M)	-	0	-	-	1	0	1	0
		線 維 腫(B)	-	1	-	-	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	4	4	1	3	6	6	5	4
	皮 膚	線 維 腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経鞘細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	1	1	0	0	0
	骨	骨肉腫(M)	-	-	-	1	1	-	-	-
	臓 器	所見・検査例数	0	0	1	0	0	1	0	0
	脂肪組織	脂 肪 腫(B)	-	-	1	-	-	0	-	-
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸 腔	脂肪肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	1	-

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.05$; $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.01$ (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 BASF アグロ株式会社にある。

表6-5 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
全 動 物	臓 器	所見・検査例数	20	4	1	20	20	13	9	20
	脳	顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
		悪性顆粒細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝 臓	胆 管 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	4	2	2	1	1	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	2	2	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	5	1	20	20	7	6	20
	膵 臓	島細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	腎 臓	尿細管癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		類脂肪腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	5	3	20	20	6	6	20
	膀 胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20				
	精 巢	間細胞腫 (B)	9	12	11	8				
	臓 器	所見・検査例数	20	5	3	20				
	前立腺	腺 腫 (B)	2	1	1	3				
	臓 器	所見・検査例数					20	20	20	20
	卵 巢	黄 体 腫 (B)					0	0	1	0
		莢膜-顆粒膜細胞腫 (B)					3	5	1	1
		悪性莢膜-顆粒膜細胞腫 (M)					0	1	1	0
		セルトリ細胞腫 (B)					0	1	0	0
		卵黄囊腫瘍 (M)					0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑ ↓, $p \leq 0.05$; ↑ ↓, $p \leq 0.01$ (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 BASF アグロ株式会社にある。

表6-6 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
全 動 物	臓 器	所見・検査例数					20	14	15	20
	子 宮	腺 癌 (M)					1	0	0	1
		間質ホリ-フ (B)					1	0	2	2
		血管肉腫 (M)					1	0	0	0
		悪性神経鞘細胞腫 (M)					1	0	1	2
	臓 器	所見・検査例数					20	6	6	20
	膣	悪性神経鞘細胞腫 (M)					0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	20	5	4	20	20	18	19	20
	下垂体	腺 腫 (B)	5	1	3	4	17	17	16	19
	臓 器	所見・検査例数	20	5	2	20	20	6	6	20
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2	0	0	1	5	0	0	2
		C細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		濾胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	副腎皮質	腺 腫 (B)	0	0	1	0	2	1	1	3
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	3	8	4	3	2	2	2	2
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	3	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	4	2	20	20	6	6	20
	血液リンパ系	リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	脾 臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	3	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.01$ (申請者実施)

表6-7 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
全動物	臓 器	所見・検査例数	20	19	19	19	20	20	20	19
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	3	2	1	2	3	2	4	3
	臓 器	所見・検査例数	20	6	5	20	20	6	6	20
	腸間膜リンパ節	リンパ管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	1	1	3	0	1	0	0	1
		血管肉腫 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	6	5	5	4	1	2	4	2
	門 脈 リンパ節	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	2	0	0	19	20	20	20
	乳 腺	線維腺腫 (B)	-	0	-	-	5	5	3	8
		腺 癌 (M)	-	0	-	-	3	2	5	0
		線 維 腫 (B)	-	1	-	-	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	20	12	10	20	18	6	6	20
	皮 膚	脂 肪 腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫 (B)	1	2	0	2	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経鞘細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肉 腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	2	1	0	0	0
	骨	骨 肉 腫 (M)	-	-	-	1	1	-	-	-
	臓 器	所見・検査例数	0	0	2	1	0	1	0	0
	脂肪組織	脂 肪 腫 (B)	-	-	1	0	-	0	-	-
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸 腔	脂肪肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	-
	臓 器	所見・検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹 腔	線 維 腫 (B)	-	-	1	-	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.05$; $\uparrow \downarrow$, $p \leq 0.01$ (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 BASF アグロ株式会社にある。

表6-8（腫瘍性病変）

合 計	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
	腫 瘍 数	良 性	36	33	31	26	41	33	30	44
		悪 性	5	11	9	7	8	4	10	4
	腫瘍総数		41	44	40	33	49	37	40	48
	担腫瘍動物数	良 性	16	17	19	11	19	17	19	20
		悪 性	5	9	8	6	8	4	8	3
	担腫瘍動物数		17	18	19	15	20	18	20	20