

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。

7-3) ピラクロストロピンのWistarラットにおける24ヵ月間経口発癌性試験

(資料22)

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 Chbb:THOMラット，1群雌雄各50匹，開始時雄 42 ± 1 日齢，雌 43 ± 1 日齢，
試験開始時体重範囲(雄；168.5～208.2g，雌；142.3～178.9g)

試験期間：24ヵ月間(1997年2月11日～1999年2月18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毎週調製した。

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。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

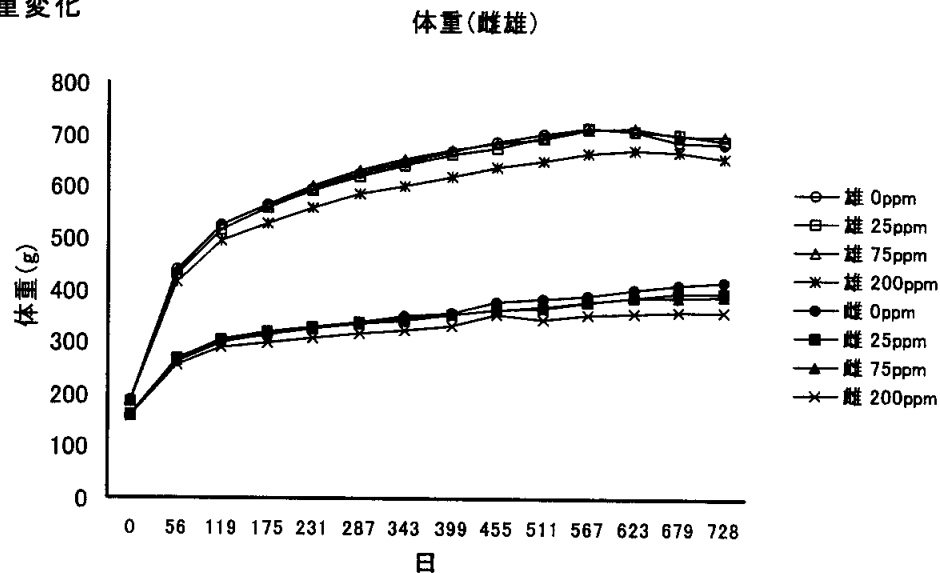
試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量(ppm)		0	25	75	200
死亡率(%)	雄	22	16	18	32
	雌	16	20	10	18

体重変化；

全動物について，投与開始から13週までは毎週，それ以降は4週毎，さらに剖検前に体重を測定した。体重変化を図1に示す。

図1. 体重変化



200ppm群の雌雄において体重は投与期間の大部分で有意に低下した。低下率は対照群に比し雄で7%以下、雌で14%以下であった。本変化は検体投与の影響と判断した。他の投与群に異常はなかった。

体重増加は200ppm群においてより明瞭に認められた。低下率は対照群に比し雄で10%、雌で22%であった。

摂餌量及び食餌効率；

全動物の摂餌量を投与開始から13週間は毎週、その後は4週毎に、また、剖検前に測定した。食餌効率も算出した。

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. 摂餌量(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			↓ 93			↓ 96
21			↓ 96			
35			↓ 96			
49, 63			↓ 96			
70, 77			↓ 97		↑ 104	
84			↓ 95			
91			↓ 96			
651		↑ 110				
679	↑ 110	↑ 109				
728	↑ 107	↑ 109				

統計学的有意差：↓↑, $p \leq 0.05$ ；↓↑, $p \leq 0.01$ (Anova及びDunnett検定, 両側)

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

雄において、200ppm群の摂餌量がday 7からday 91にかけて有意に低下した(一部の例外を除く)。本変化は検体投与の影響と判断した。一方、75ppm群(days 651, 679, 728)

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。

及び25ppm群 (days 679及び728)に観察された有意な増加は偶発的と判断した。

雌において、摂餌量は200ppm群でday 7に有意に減少し、75ppm群でday 77に有意に増加した。これらはその他に変化がなかったところから、偶発的かつ生物学的に意義のない変化と判断した。

飼料効率；

個体別体重及び摂餌量から算出した。

全ての投与群の一部に有意な変化(増加あるいは減少)が観察されたが、用量相関性がなかったところから、これらの変化は偶発的と判断した。

飲水量；

給水ビンを毎日観察し、残量の明らかな異常の有無を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；

全投与期間における平均1日検体摂取量の概数，mg/kg体重，を次表に示す：

投与群	投与濃度 (ppm)	平均1日検体摂取量 (mg/kg体重)	
		雄	雌
1	25	1.2	1.5
2	75	3.4	4.7
3	200	9.2	12.6

平均検体摂取量の計算に供す測定間隔を一定にするため、

days 7, 35, 63, 91並びにdays 119から707日までの測定値を用いた。

血液学的検査；

投与終了時に全生存動物を対象として、麻酔下で断頭して採血し白血球百分比測定のための塗抹標本を作製した。血液塗抹標本は対照群と200ppm群についてのみ測定した。また、試験途中の全用量群の切迫殺動物について血液塗抹標本を作製し、白血球百分比を測定した。

雌雄ともに検体投与に関連した変化は認められなかった。

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/卵巣、脳

統計学的有意差の認められた項目を表2に示す。

表2. 臓器重量

検査項目		投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		25	75	200	25	75	200
最終体重							↓ 86
肝	絶対重量						↓ 90
脳	対体重比						↑ 116
腎臓	対体重比			↑ 109		↑ 110	↑ 119

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

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

上記の表のように肝臓、脳及び腎臓の重量に対照群に比し統計学的に有意な変動が認められたが、いずれも平均最終体重の有意な減少に基づくものと考えられた。

その他の臓器重量には対照群に比較し有意差は認められなかった。

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した。

種々の肉眼的病理所見が認められたが、多くの病変は死亡動物よりも生存動物で多く、それらのほとんどは加齢に伴うものであった。投与群で対照群に比し発生頻度に増加傾向がみられた主要な所見について表3に示した。

表3. 主要な肉眼的所見

病変		群 (ppm) /運命	雄				雌			
			0	25	75	200	0	25	75	200
腺胃	糜爛/潰瘍	死亡例	5/11	5/8	7/9	11/16	4/8	5/11	2/5	5/9
		生存例	2/39	3/42	3/41	1/34	0/42	0/39	1/45	4/41
		計	7/50	8/50	10/50	12/50	4/50	5/50	3/50	9/50
精巢	鉍質沈着	計	4/50	10/50	9/50	8/50				
	嚢胞性変性	計	2/50	8/50	9/50	7/50				
	小型化	計	13/50	11/50	7/50	7/50				
卵巣	腫瘍	計					0/50	7/50↑	5/50↑	5/50↑

統計学的有意差：↑, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.01$ (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

腺胃粘膜の糜爛／潰瘍は、高投与量ほど増加する傾向が認められたが、偶発的死亡が軽度増加したことと関連があり、死の直前に生じた変化と考えられた。

精巢では鉍質沈着及び嚢胞性変性は投与群で高頻度に観察されたが、小型化は対照群で高かった。

しかし、腺胃、精巢の所見ともに統計学的有意差はみられなかった。

卵巣の腫瘍は投与群でのみ観察されたが、病理組織学的には表4に記載のように腫瘍発生動物数に対照群との差は認められなかったもので、検体投与との関連はないと考えられた。

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

表4. 卵巣の肉眼的腫瘍及び組織学的腫瘍性病変の発生頻度

病変／用量群 (ppm)		0	25	75	200
肉眼的／組織学的検査例数		50	50	50	50
肉眼的	腫瘍	0	7↑	5↑	5↑
組織学的	黄体腫	2	1	0	1
	のう腺腫	1	0	1	1
	莢膜一顆粒膜細胞腫	4	10	6	7
	セルトリ細胞腫	3	0	1	2
	腫瘍性病変合計	10	11	8	11

統計学的有意差：↑, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.01$ (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

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作製し、鏡検した。

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(顎下腺および舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮、膈、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(腸間膜および顎下)、乳腺(雌)、骨格筋、坐骨神経、胸骨、骨髓(大腿骨)、眼、膝関節、脊髓(頸部、胸部、腰部)。

また、25ppm群及び75ppm群の全動物を対象として、上記と同様の組織について病理標本作製し、以下の組織を鏡検した。

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、雌の乳腺

[非腫瘍性病変]

対照群に比し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。

投与に関連があると考えられる唯一の変化は200ppm群雄における肝細胞壊死のみであった。

腺胃粘膜の糜爛／潰瘍は、肉眼所見で記載したように、偶発的死亡に関連した、死の直前に生じた変化であった。

その他に表に記載のように統計学的に有意な所見が認められたが、いずれも散発的、偶発的あるいは加齢に伴う自然発生的変化で、検体投与により増悪しているとは考えられなかった。

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。

表5. 統計学的有意差のみられた非腫瘍生病変(検査した全動物における頻度)

性別	雄				雌			
病変/用量群 (ppm)	0	25	75	200	0	25	75	200
心臓: 検査例数	50	18	17	50	50	15	14	50
心筋細胞消失/ 線維化	45	13	13	40	41	11	13	32*
肺: 検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
肺泡出血	5	2	4	4	1	3	6	7*
血管鉍質沈着	17	9	16	3**	8	8	11	13
顆粒球増多症	0	0	0	5*	0	2	1	1
前胃: 検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
棘細胞症	0	1	1	6*	0	0	1	0
腺胃: 検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
潰瘍	2	2	2	7	1	2	1	1
糜爛	2	5	7	10*	3	3	4	3
肝臓: 検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
脂肪変性	44	42	42	39	36	23*	28	29
胆管周囲炎	12	4*	4*	1**	6	3	0*	0*
小増殖巣(空胞性)	3	10*	10*	9	3	2	0	6
肝細胞壊死	1	2	2	10**	3	4	2	3
腎臓: 検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
腎盂炎	23	23	18	12*	17	15	15	13
尿細管鉍質沈着	1	2	1	0	44	42	37	33**
腎盂鉍質沈着	27	21	26	20	46	42	40	34**
尿細管円柱	5	3	4	15*	10	13	14	14
尿細管萎縮	5	3	4	16**	12	12	12	19
慢性腎症	42	45	42	29**	37	33	36	28*

統計学的有意差: *, ** $p < 0.05$, $p < 0.01$ (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

(つづく)

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5. 統計学的有意差のみられた非腫瘍生病変(検査した全動物における頻度) (つづき)

性 別	雄				雌			
病変/用量群 (ppm)	0	25	75	200	0	25	75	200
精巣：検査例数	50	50	50	50	-	-	-	-
精細管鉍質沈着	5	14*	12	13*	-	-	-	-
卵巣：検査動物数	-	-	-	-	50	50	50	50
色素沈着	-	-	-	-	33	26	32	17**
腺管過形成	-	-	-	-	37	25*	29	35
甲状腺：検査動物数	50	10	15	50	50	12	10	50
管状組織遺残	11	3	5	22*	15	5	2	22
副腎皮質：検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
小増殖巣(空胞性)	26	33	24	18	33	22*	33	30
脂肪原性色素沈着	44	42	39	29*	49	45	50	45
瀰漫性空胞化	42	37	29*	37	19	15	10	18
ヘミデリン沈着	0	2	0	1	27	23	24	10**
過形成	37	34	31	19**	28	26	24	28
線維化	0	0	0	2	8	7	7	0**
脾臓：検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
リンパ球過形成	24	20	16	12*	21	12	20	19
胸腺：検査例数	48	48	48	50	50	50	47	49
髄質嚢胞	0	1	0	0	6	4	14*	6
出血	8	13	8	2*	25	21	26	18
リンパ球過形成	3	8	10*	7	8	17*	20**	11
腸間膜リンパ節：検査例数	50	11	11	50	50	12	8	50
赤血球貪食	14	2	3	7	1	3	1	9**
顎下リンパ節：検査例数	50	8	9	50	50	11	6	50
リンパ球過形成	19	1	0	9*	19	1	1	18
乳 腺：検査例数	0	1	2	0	49	50	50	49
乳腺嚢胞	0	0	0	0	21	11*	27	23
骨 格 筋：検査例数	50	8	9	50	50	11	6	50
筋線維萎縮	11	3	1	2**	0	0	0	0
膝関節：検査例数	50	8	9	50	50	11	5	50
関節症	13	2	0	4*	3	0	0	3

統計学的有意差：*, ** p<0.05, p<0.01 (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

-: 該当なし

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

[腫瘍性病変]

対照群に比し発生頻度が有意に増減した腫瘍性病変を表6に示し、認められたすべての腫瘍性病変を表7に示す。

表6. 統計学的有意差のみられた腫瘍性病変

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終解剖動物	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	3	7	5	10*	3	3	0	5
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	副腎皮質	腺 腫 (B)	2	2	0	4	5	1	0*	0*
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	8	9	9	2	8	1**	9	6
	臓 器	所見／検査例数	0	1	1	0	42	39	45	40
	乳 腺	腺 癌 (M)	0	1	1	0	1	5	2	7*
全動物	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	4	7	5	11*	3	3	0	5
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎皮質	腺 腫 (B)	2	2	1	5	6	1	0*	0*
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	49	50	50
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	10	11	11	3	9	2*	9	6
	臓 器	所見／検査例数	0	1	2	0	49	50	50	49
	乳 腺	腺 癌 (M)	0	1	1	0	2	6	2	8*

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : * , ** $p < 0.05$, $p < 0.01$ (Fisherの直接確率計算法, 申請者実施)

200ppm群雄の肝細胞腺腫及び雌の乳腺腺癌が最終解剖動物及び全動物で増加した。しかし、下記の申請者注に記載のように特記すべき異常値とは考えられないので、検体投与の影響はないと考える。

その他の腫瘍の発生頻度に、検体投与に関連のある増加はみられなかった。

申請者注 :

肝細胞腺腫及び乳腺腺癌について

1) 肝細胞腺腫

肝臓の肝細胞壊死が雄で見られ、200ppm群と対照群間に統計学的有意差が認められた。このため、検体投与により肝臓の脂質過酸化が増加し肝細胞壊死をもたらしたことが考えられるので、本試験で用いた高・中投与量を雄ラットに4週間投与し、投与14日及び28日後の肝臓における脂質過酸化を測定した試験を行った。その結果の要約を次頁の表に示す。

肝臓の脂質過酸化

用量群 (ppm)	投与期間 (日)	TBA-reactive material (MDA-equivalents; nmol/g liver)
0	14	416.0
75	14	346.7
200	14	↓236.2
0	28	539.5
75	28	↓467.3
200	28	↓460.1

統計学的有意差：↓ $p \leq 0.05$, ↓ $p \leq 0.01$ (Wilcoxon-test, 片側検定)

表のように、検体投与により肝臓の脂質過酸化は増加せず、むしろ減少していた。これは、検体に抗酸化効果があることを示唆している可能性があるが、少なくとも検体投与により脂質過酸化が亢進することはなかったと考えられる。従って、検体投与により肝臓の脂質過酸化が肝細胞壊死の原因ではないことが明らかである。

又、次表に示すとおり、本試験において肝細胞の壊死と腺腫又は癌の両方を有する動物数は75及び200ppm群で各1例みられるのみであり、過酸化脂質の測定試験結果をあわせ考慮すると肝細胞の壊死と腺腫の間に直接の関連はないものと考えられる。

肝細胞の壊死、腺腫及び癌並びにこれらを有する動物数

用量群 (ppm)	0	25	75	200
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞壊死	1	2	2	↑10
肝細胞腺腫	4	7	5	↑11
肝細胞癌	4	3	5	3
肝細胞壊死/腺腫/癌を有する動物数	9	12	10	23
壊死と腺腫又は癌の両方を有する動物数	0	0	1	1

このため、本試験で認められた肝細胞腺腫の増加と検体投与の関係を別の観点から考察する。

肝細胞の過形成病変である肝細胞小増殖巣（変異細胞巣；空胞性、明細胞性、好塩基性、混合性）の発生頻度を肝細胞腺腫とともに、また、腫瘍性病変は良性・悪性腫瘍の合計発生頻度でも評価するので、肝細胞癌並びに肝細胞腺腫と癌の合計の頻度も併せて次頁の表に示した。

表に示すように、200ppm群で肝細胞腺腫が増加したが、肝細胞小増殖巣では空胞性が投与群で軽度の増加傾向を示したが用量相関性はなく、又小増殖巣のいずれかを有する動物数に差はみられなかった。肝細胞癌の頻度及び肝細胞腺腫と癌の合計発生頻度にも差は認められなかった。また、24ヶ月反復投与毒性試験においてもそれらの発生頻度に対照群と投与群間に差は観察されなかった。

なお、本系統雄ラットにおける肝細胞腺腫の背景的発生頻度は0～30%で、本試験での200ppm群の頻度11/50例（22%）はこの範囲内にあり特記すべき異常値ではないと考えます。

これらの結果に加えて、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（資料 No.16）において1500ppm群に肝細胞壊死はみられなかったことを勘案すると、発癌性試験の

200ppm群雄で観察された肝細胞腺腫の増加並びに同時にみられた肝細胞壊死の増加は偶発的变化であり、検体投与の影響でないと判断する。

雄ラットにおける肝細胞小増殖巣及び肝細胞腺腫・癌の発生頻度

用量群 (ppm)	0	25	75	200
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞小増殖巣				
空胞性	3	↑10	↑10	9
明細胞性	13	20	16	17
好塩基性	43	46	41	38
好酸性	1	1	0	1
混合性	0	1	0	0
いずれかを有する動物数	43	48	42	39
肝細胞腺腫	4	7	5	↑11
肝細胞癌	4	3	5	3
肝細胞腺腫／癌	8	10	10	14

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

2) 乳腺癌

200ppm群では腺癌の頻度は対照群及び他の投与群に比較し増加したが、標的細胞に関連する腫瘍の発生頻度を総合的に評価することは可能なので、これに加えて乳腺腺腫、のう腺腫及び線維腺腫、並びにこれら4種類の乳腺上皮由来腫瘍の合計数もあわせて考察した。また、腫瘍誘発時には過形成病変も増加し、乳腺のような分泌腺の場合は分泌物の増加を伴うことも一般的なので、乳腺のう胞、乳腺過形成も加え考察した。乳腺上皮細胞由来の所見について次表に示した。

用量群 (ppm)	0	25	75	200
検査動物数	50	50	50	50
のう胞	21	↓11	27	23
過形成	5	9	5	6
腺腫	0	0	2	1
のう腺腫	0	1	0	1
線維腺腫	10	10	8	10
腺癌	2	6	2	↑8
腺腫／のう腺腫／線維腺腫／腺癌	12	17	12	20

表のように、200ppm群では腺癌の頻度は対照群及び他の投与群に比較し増加したが、他の上皮性腫瘍の発生は各用量群間で全く差はなく、これらの上皮性腫瘍の合計発生頻度にも統計学的有意差は認められなかった。また、乳腺上皮細胞の活性化、細胞増殖能亢進を示唆するのう胞及び過形成の発生頻度にも各用量群間に差は認められなかった。

他の上皮細胞由来腫瘍として線維腺腫が認められたが、それとの合計頻度に各用量群間で差はなく、乳腺のう胞及び過形成の頻度にも対照群と投与群間に差はなかった。

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。

又、本系統雌ラットにおける背景的乳腺腺癌の発生頻度は0～25%であり、200ppm群の8/50例（16%）はこの範囲に含まれ、特記すべき異常値とは考えられない。

従って、本試験で認められた乳腺腺癌の増加は偶発的変化と判断する。

以上の結果から、本剤のラットに対する24ヵ月間混餌経口発癌性試験における毒性影響として、雌雄の200ppm群で体重および体重増加の低下が認められ、雄では初期摂餌量の低下を伴っていた。

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。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも75ppm（雄3.4 mg/kg/日、雌4.7 mg/kg/日）と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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7-1. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終解剖動物	臓 器	所見／検査例数	39	3	3	34	42	7	12	41
	脳	星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	2	3	3	0	1	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	39	10	8	34	42	4	9	41
	心 臓	悪性神経鞘腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	前 胃	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	腺 胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	十二指腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	肝 臓	胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	3	7	5	10*	3	3	0	5
		肝細胞癌 (M)	4	2	4	2	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	8	8	34	42	1	3	41
	膵 臓	島細胞腫 (B)	2	1	0	0	0	0	1	0
		島細胞癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		外分泌腺腫 (B)	2	0	0	1	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	腎 臓	尿細管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		類脂肪腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	9	5	34	42	0	0	41
	膀 胱	移行上皮乳頭腫 (B)	0	2	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	17	22	20	22	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	39	9	8	34	-	-	-	-
	前立腺	腺 腫 (B)	3	1	2	1	-	-	-	-
		腺 癌 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-
		血 管 腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍 - : 該当なし

統計学的有意差 : * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法, 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7-2. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終解剖動物	臓 器	所見／検査例数	39	4	5	34	-	-	-	-
	精のう	腺 腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	42	39	45	41
	卵 巢	黄体腫 (B)	-	-	-	-	1	1	0	1
		のう腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	1
		莢膜- 顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	4	5	6	4
		悪性莢膜- 顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	0	3	0	3
		セルトリ- 細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	2
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	42	25	23	41
	子 宮	腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	2	5	4
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	2	2	0
		悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	2	3	1	0
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	1	2	0	1
	陰核腺	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	12	8	34	42	30	36	41
	下垂体	腺 腫 (B)	14	5	4	8	38	27	33	35
	臓 器	所見／検査例数	39	2	6	34	42	1	5	41
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	4	0	3	3	8	0	3	5
		C細胞癌 (M)	0	1	2	0	1	1	1	0
		ろ胞腺腫 (B)	2	0	3	0	0	0	0	1
		ろ胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	37	2	3	33	41	1	0	40
	上皮小体	腺 腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	副腎皮質	腺 腫 (B)	2	2	0	4	5	1	0*	0*
		癌 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍 - : 該当なし

統計学的有意差 : *, ** P<0.05, P<0.01 (Fisherの直接確率計算法, 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7-3. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終解剖動物	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	8	9	9	2	8	1*	9	6
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	1	1	1	0	0	2
		神経節腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	1	1	34	42	1	2	41
	血液・リンパ系	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	1	1	1	1	1	1	0
	臓 器	所見／検査例数	39	42	41	34	42	39	45	41
	脾 臓	血 管 腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	2	2	3	0	2	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	40	39	34	42	39	43	41
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	4	1	5	2	7	6	6	8
	臓 器	所見／検査例数	39	3	2	34	42	1	3	41
	腸間膜リンパ節	リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		血 管 腫 (B)	2	0	0	7	2	0	0	2
		血管肉腫 (M)	2	3	2	0	1	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	0	0	34	42	0	1	41
	舌下腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	0	1	1	0	42	39	45	40
	乳 腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
		のう腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	9	9	7	9
		腺 癌 (M)	0	1	1	0	1	5	2	7*
		癌 肉 腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂 肪 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	39	20	17	32	41	7	6	40
	皮 膚	脂 肪 腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫 (B)	0	3	0	1	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	2	3	2	0	1	1	1
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

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7-4. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終解剖動物	臓 器	所見／検査例数	39	20	17	32	41	7	6	40
	皮 膚	扁平上皮癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	2	2	0	0	1	0	0	0
	骨	骨 肉 腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	39	0	0	34	42	0	0	41
	大腿骨	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	1	0	0	0	0	0	0	0
途中死亡・切迫殺動物	腹 腔	脂 肪 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	脳	稀突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	7	9	16	8	11	5	9
	頸部脊髓	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	心 臓	悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	前 胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	腺 胃	腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	15	8	11	5	9
	脾 臓	島細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	腎 臓	間葉系細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	10	5	9
	膀 胱	移行上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

- : 該当なし

表7-5. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
途中死亡・切迫殺動物	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	2	3	4	3	-	-	-	-
		中 皮 腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	-	-	-	-
	前立腺	腺 腫 (B)	1	0	0	1	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	8	11	5	9
	卵 巢	黄 体 腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		莢膜- 顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
		悪性莢膜- 顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		セルリ-細胞腫 (B)	-	-	-	-	2	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	8	11	5	9
	子 宮	腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	1
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	0	0	2	1
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	下垂体	腺 腫 (B)	2	1	2	0	8	8	3	5
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	甲 状 腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	2	0	1	3	0	1
		ろ 胞 癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	副腎皮質	腺 腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	10	5	9
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	2	2	2	1	1	1	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	血液・ リンパ系	リンパ腫 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0
		組織球系 細胞肉腫 (M)	0	0	1	4	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	脾 臓	血管肉腫 (M)	0	2	1	1	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍 - : 該当なし

表7-6. (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
途中死亡・切迫殺動物	臓 器	所見／検査例数	9	8	9	16	8	11	4	8
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	1	1	0	0	0	4	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	15	8	11	5	9
	腸間膜リンパ節	血 管 腫 (B)	1	0	1	1	1	0	0	1
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	舌下腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	11	8	9	16	8	11	5	9
	顎下腺	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	0	1	0	7	11	5	9
	乳 腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	1	1	1	1
		腺 癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1
	臓 器	所見／検査例数	11	7	9	16	7	11	5	9
	皮 膚	脂 肪 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	1	1	1	0	0	1	0	0
	骨	骨 肉 腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	1	0	1	0	0	0	0
	胸 腔	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	0	0	2	0	1	0	0
	腸間膜	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
全動物	臓 器	所見／検査例数	50	11	12	50	50	18	17	50
	脳	星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		顆粒細胞腫 (M)	3	3	3	0	2	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	50	7	9	50	50	11	5	50
	頸部脊髄	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

(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 BASF アグロ株式会社にある。

表7-7. (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	50	18	17	50	50	15	14	50
	心 臓	悪性神経鞘腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	前 胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺 胃	腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	十二指腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝 臓	胆 管 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	4	7	5	11*	3	3	0	5
		肝細胞癌 (M)	4	3	5	3	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	16	17	49	50	12	8	50
	脾 臓	島細胞腫 (B)	2	1	0	0	0	0	1	0
		島細胞癌 (M)	0	1	2	1	0	0	0	0
		外分泌腺腫 (B)	2	0	0	1	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎 臓	尿細管癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		間葉系細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		類脂肪腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	17	14	50	50	10	5	50
	膀 胱	移行上皮乳頭腫 (B)	1	3	1	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	-	-	-	-
	精 巢	間細胞腫 (B)	19	25	24	25	-	-	-	-
		中 皮 腫 (M)	0	0	1	0	-	-	-	-

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍 - : 該当なし

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 7-8. (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	50	17	17	50	-	-	-	-
	前立腺	腺 腫 (B)	4	1	2	2	-	-	-	-
		腺 癌 (M)	0	0	0	1	-	-	-	-
		血 管 腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	50	12	14	50	-	-	-	-
	精のう	腺 腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	50	50	50	50
	卵 巢	黄 体 腫 (B)	-	-	-	-	2	1	0	1
		のう腺腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	1
		莢膜- 顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	4	6	6	4
		悪性莢膜- 顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	0	4	0	3
		セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	3	0	1	2
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	50	36	28	50
	子 宮	腺 癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	2
		間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	2	5	4
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	1	1	0
		顆粒細胞腫 (B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	1	2	2	0
		悪性神経鞘腫 (M)	-	-	-	-	2	3	3	1
	臓 器	所見／検査例数	-	-	-	-	1	2	0	1
	陰核腺	扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	20	17	50	50	41	41	50
	下垂体	腺 腫 (B)	16	6	6	8	46	35	36	40
	臓 器	所見／検査例数	50	10	15	50	50	12	10	50
	甲 状 腺	C細胞腺腫 (B)	4	0	5	3	9	3	3	6
		C細胞癌 (M)	0	1	2	0	1	1	1	0
		ろ胞腺腫 (B)	2	0	3	0	0	0	0	1
		ろ 胞 癌 (M)	1	1	0	0	0	2	1	0
	臓 器	所見／検査例数	48	10	11	47	49	10	5	47
	上皮小体	腺 腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	1

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍 - : 該当なし

表7-9. (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	50	50	50	50	50	50	50	50
	副腎皮質	腺 腫 (B)	2	2	1	5	6	1	0*	0*
		癌 (M)	1	0	0	0	0	2	1	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	49	50	50
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	10	11	11	3	9	2*	9	6
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	2	1	2	1	0	0	3
		神経節腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	9	10	50	50	12	7	50
	血液・リンパ系	リンパ腫 (M)	0	1	0	1	0	1	1	0
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	1	2	5	1	1	2	0
	臓 器	所見／検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50
	脾 臓	血管腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	2	4	4	1	2	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	48	48	48	50	50	50	47	49
	胸 腺	良性胸腺腫 (B)	5	2	5	2	7	10	6	9
		悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	11	11	49	50	12	8	50
	腸間膜リンパ節	リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		血 管 腫 (B)	3	0	1	8	3	0	0	3
		血管肉腫 (M)	3	3	2	0	1	1	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	8	9	50	50	11	6	50
	舌下腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	臓 器	所見／検査例数	50	8	9	50	50	11	5	50
	顎下腺	悪性神経鞘腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	1	2	0	49	50	50	49
	乳 腺	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
		のう腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	10	10	8	10

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

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7-10. (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	0	1	2	0	49	50	50	49
	乳 腺	腺 癌 (M)	0	1	1	0	2	6	2	8*
		癌 肉 腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂 肪 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見／検査例数	50	27	26	48	48	18	11	49
	皮 膚	脂 肪 腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫 (B)	0	5	0	1	0	1	0	0
		悪性血管腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	2	3	4	0	1	1	1
		基底細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	2
	臓 器	所見／検査例数	3	3	1	0	1	1	0	0
	骨	骨 肉 腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	50	8	9	50	50	11	5	50
	大腿骨	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	1	0	1	0	0	0	0
	胸 腔	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹 腔	脂 肪 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	臓 器	所見／検査例数	0	0	0	2	0	1	0	0
	腸間膜	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	腫 瘍 数	良 性 ^a	96	75	83	89	106	80	87	102
		悪 性 ^a	24	27	27	25	13	28	14	21
	腫瘍総数		120	102	110	114	119	108	101	123
	担腫瘍動物数	良 性 ^a	42	39	42	41	49	42	48	48
		悪 性 ^a	22	21	21	20	12	21	12	18
	担腫瘍動物数		44	45	45	47	50	46	50	48

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

^a : 両側臓器において同一腫瘍がある場合2個と数えた。

統計学的有意差 : * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法, 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。

7-4) ピラクロストロビンのB6C3F1マウスにおける18ヵ月間経口発癌性試験 (資料23)

試験機関：BASF毒性研究所(ドイツ)

[G L P 対応]

報告書作成年：1999年

検体純度：

試験動物：B6C3F1/Cr1BRマウス，1群雌雄各50匹，開始時47～51日齢

試験開始時体重範囲(雄；20.5～27.8 g，雌；17.8～21.9 g)

試験期間：18ヵ月間(1997年3月26日～1998年10月23日)

投与方法：検体を0，10，30，120ppm及び180ppm(雌のみ)の濃度で飼料に混入し，18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4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．

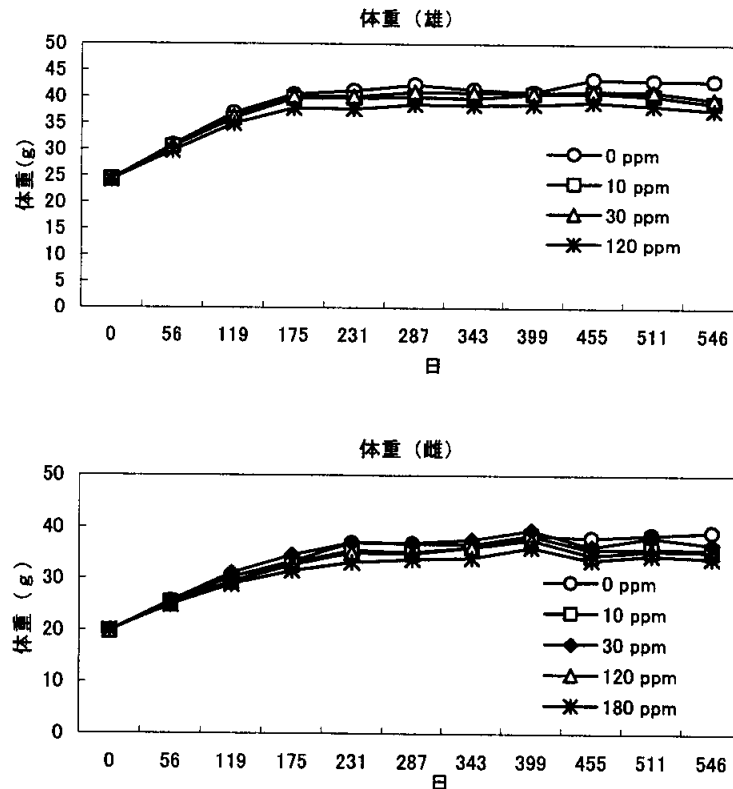
検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった．

試験終了時の死亡率を次表に示す．

投与量(ppm)		0	10	30	120	180
死亡率(%)	雄	4	0	0	4	-
	雌	6	2	0	6	8

体重変化；

全動物について、投与開始から13週までは毎週、それ以降は4週毎に体重を測定した。平均体重変化を次図に示す。



投与期間の大部分で雌雄とも高用量群（雄：120ppm群及び雌：180ppm群）で体重が有意に低値で推移した。体重増加も高用量群（雄：120ppm群及び雌：180ppm群）では投与期間の大部分で有意に低値で推移し、投与終了後の総体重増加量は対照群と比して有意に減少した（雌雄とも13%）。その他の投与群では生長期間の完了した後期に有意な減少がみられたが、用量相関性もないことから、検体投与の影響は高用量群のみと考えられた。

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。

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. 摂餌量(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)	10	30	120	10	30	120	180
投与 7日						↑ 111	↑ 114
14					↓ 91		
21				↓ 87	↓ 87		↓ 90
56					↓ 89		
70				↓ 92	↓ 87		
84				↓ 88	↓ 85	↓ 89	↓ 90
119	↓ 90						
203	↓ 91	↓ 90	↓ 87	↓ 91	↓ 88	↓ 89	↓ 92
259	↓ 94						
343				↑ 109	↑ 108		
427	↓ 90	↓ 89	↓ 91	↓ 88	↓ 86		
455	↓ 87	↓ 87	↓ 87	↓ 76	↓ 76	↓ 78	↓ 80
483	↓ 86	↓ 92	↓ 74	↓ 83			↓ 90
511	↓ 91	↓ 93	↓ 92	↓ 75	↓ 77	↓ 78	↓ 81
539	↓ 83	↓ 86	↓ 85	↓ 78	↓ 81	↓ 79	↓ 83
546(18ヵ月)	↓ 84		↓ 83	↓ 74	↓ 75	↓ 82	↓ 85

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

雄では全投与群で投与203日及び投与427～546日(30ppm群の546日目を除く)で摂餌量が有意に減少し、さらに10ppm群では投与119日及び259日でも有意に減少した。また、雌においてもすべての投与群で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。

食餌効率;

食餌効率は個体別の体重と摂餌量から算出した。

投与群の雌雄に有意な増加又は減少が認められたが、一貫した影響は観察されなかったことから、これらの変動は偶発的で生物学的意義のないものと考えられた。

飲水量;

給水ビンを毎日観察し、残量の明らかな異常の有無を検査した。

検体投与による影響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。

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
10	1.4	1.6
30	4.1	4.8
120	17.2	20.5
180	—	32.8

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119～539日の測定値を用いた。

血液学的検査；

12ヵ月経過時点及び投与終了時(18ヵ月)に全生存動物を対象として、尾静脈から及び断頭によりそれぞれ血液を採取し血液塗沫標本を作成し、白血球型別百分率の計数を行った。途中切迫殺の動物についても血液塗沫標本を作成し、白血球型別百分率の計数をした。

雌雄ともに検体投与に関連した変化は認められなかった。

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/卵巣、脳

次頁の表2に統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄では全投与群において肝臓の絶対重量が有意に減少し、対体重比は10ppm群において有意な減少がみられたが、これらの臓器重量の変動と関連するような病理組織学的所見は観察されず偶発的なものと思われた。雌では、180ppm群で肝臓の対体重比が有意に増加したが重量の変動と関連するような病理組織学的所見は観察されず、最終体重が減少したことによるものと考えた。

また、雌雄の腎臓の絶対重量の有意な減少、雄の精巣の対体重比の増加ならびに雌雄の脳の対体重比の有意な増加がみられたが、いずれも重量変化と関連するような病理組織学的所見は観察されず、検体投与による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。

表2. 臓器重量(統計学的有意差の認められた項目)

性 別		雄			雌			
投与量 (ppm)		10	30	120	10	30	120	180
最終体重		↓ 93	↓ 94	↓ 89	↓ 93		↓ 91	↓ 90
肝 臓	絶対重量	↓ 84	↓ 89	↓ 81				
	対体重比	↓ 91						↑ 107
腎 臓	絶対重量	↓ 94		↓ 95	↓ 96		↓ 94	
	対体重比			↑ 106				↑ 110
精 巢	絶対重量							
	対体重比	↑ 107	↑ 105	↑ 111				
脳	絶対重量							
	対体重比	↑ 108	↑ 108	↑ 114	↑ 107		↑ 109	↑ 110

Kruskal-Wallis検定及びWilcoxon 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

肉眼病理学的検査；

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認められた肉眼病理学的所見を表3に示す。

表3(肉眼病理学的所見)

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	10	30	120	0	10	30	120	180
臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	斑	5	1	3	↓ 0	1	0	0	0	2
臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腺 胃	びらん/潰瘍	0	0	0	1	7	↓ 0	↓ 1	4	6
臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腸骨リンパ 節	腫 大	1	1	2	0	8	11	↓ 1	7	7

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

統計学的に有意差の認められた所見はいずれも対照群より投与群の方が発生頻度は低かった。その他観察された所見はいずれも散発的であり，検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

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。

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。

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、睪臓、精巣/卵巣、子宮、陰、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)、胆嚢。

また、10ppm群(雌雄)、30ppm群(雌雄)及び120ppm群(雌のみ)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、肺、肝臓、腎臓、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸

[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4に示す。

観察されたいずれの非腫瘍性病変も用量相関性がなく散発的で、また対照群より低値であることから検体投与に起因するものではなく偶発的なもの考えられる。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表5に示す。

対照群と比して統計学的有意差の認められた腫瘍性病変はなかった。ほとんどの腫瘍性病変は肝臓及び血液リンパ系に発生したが、肝腫瘍の発生は、高用量群が最も少なく検体投与に関連した影響とは考えられない。また、血液リンパ系における腫瘍発生も対照群と比較して同程度に発生しており、検体投与に関連した影響とは考えられない。

以上の結果から、本剤のマウスに対する18ヵ月間混餌経口発癌性試験における毒性影響として、雄では120ppm群で、雌では180ppm群で体重及び体重増加量の低下が認められた。雄30ppm及び雌120ppm群では検体投与の影響は何ら認められなかったので、本試験における無毒性量は雄：30ppm(4.1mg/kg/日)、雌：120ppm(20.5mg/kg/日)と判断される。また、発がん性はないものと判断される。

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4(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	10	30	120	0	10	30	120	180
全 動 物	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝 臓	限局性 脂肪浸潤	12	6	↓ 0	9	6	6	11	4	8
		小葉中心性 脂肪浸潤	7	2	5	2	14	↑ 24	↑ 25	↑ 24	19
		びまん性 脂肪浸潤	40	48	43	46	32	↓ 22	23	24	29
		色素蓄積	1	0	1	2	8	5	↓ 1	3	7
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	リンパ浸潤	1	1	0	1	7	3	4	↓ 1	5
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腎 臓	石灰沈着	0	2	1	0	6	↓ 0	4	9	2
	臓 器	所見・検査例数	50	1	3	50	50	4	1	4	50
	腸間膜 リンパ節	過 形 成	22	1	2	17	38	0	0	0	↓ 28
	臓 器	所見・検査例数	50	0	0	50	50	1	0	3	50
胸 骨	骨線維化病変	1	-	-	1	25	0	-	0	↓ 15	

- : 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 5-1 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	30	120	0	10	30	120	180
最 終 屠 殺	臓 器	所見・検査例数	48	50	50	48	47	49	50	47	46
	前 胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	48	50	50	48	47	49	50	47	46
	腺 胃	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	48	50	50	48	47	49	50	47	46
	十二指腸	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	48	50	50	48	47	49	50	47	46
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	7	5	6	3	1	1	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	2	5	2	1	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	48	50	50	48	47	49	50	47	46
	肺	細気管支・肺胞腺腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0	1
		細気管支癌 (M)	3	1	3	0	0	2	0	1	1
	臓 器	所見・検査例数					47	18	20	17	46
	卵 巢	嚢 胞 腫 (B)					0	1	2	0	0
	臓 器	所見・検査例数					47	30	34	32	46
	子 宮	間質*リーフ* (B)					2	0	1	2	0
		腺*リーフ* (B)					2	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)					1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)					0	0	0	0	1
		肉 腫 (M)					0	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数					47	6	10	16	46
	膣	間質*リーフ* (B)					0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数					47	0	1	0	46
	乳 腺	腺 癌 (M)					0	-	1	-	0
	臓 器	所見・検査例数	48	1	1	48	47	10	5	8	46
	脾 臓	血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	1	1	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 5-2 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	30	120	0	10	30	120	180
最終層殺	臓 器	所見・検査例数	48	1	2	48	47	13	2	4	46
	血液 リンパ系	組織球系 細胞肉腫 (M)	0	1	1	0	2	5	1	1	2
		リンパ腫 (M)	1	0	1	2	4	8	1	3	4
	臓 器	所見・検査例数	48	0	1	48	47	0	0	0	46
	脳	悪性希突起膠 細胞腫 (M)	0	-	1	0	0	-	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	0	1	1	0	0	1	0	1	0
	ハタゲ腺	腺 腫 (B)	-	1	1	-	-	0	-	1	-
		腺 癌 (M)	-	0	0	-	-	1	-	0	-
	臓 器	所見・検査例数	47	0	0	48	47	0	1	0	46
	副腎皮質	A細胞癌 (M)	0	-	-	1	0	-	0	-	0
	臓 器	所見・検査例数	47	0	0	48	47	0	1	0	46
	副腎髓質	良性腫瘍 (B)	0	-	-	0	1	-	1	-	0
	臓 器	所見・検査例数	48	0	1	48	47	0	0	0	46
	甲状腺	濾胞腺腫 (B)	1	0	1	0	1	-	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	48	0	0	48	46	0	0	0	46
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	-	-	0	1	-	-	-	2
	臓 器	所見・検査例数	48	0	0	48	47	0	0	0	46
	膝関節	骨 肉 腫 (M)	0	-	-	0	1	-	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	48	9	7	48	47	0	0	0	46
	皮 膚	線維性 組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	0
死亡・切迫殺	臓 器	所見・検査例数	2	0	0	2	3	1	0	3	4
	肝 臓	肝細胞癌 (M)	1	-	-	0	0	0	-	0	0
	臓 器	所見・検査例数	2	0	0	2	3	1	0	3	4
	肺	細気管支・ 肺泡腺腫 (B)	1	-	-	1	0	0	-	0	0
	臓 器	所見・検査例数	2	0	0	2	3	0	0	0	4
	皮 膚	肉 腫 (M)	0	-	-	1	0	-	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	3	1	0	3	4
	血液 リンパ系	組織球系 細胞肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	-	1	0
		リンパ腫 (M)	-	-	-	-	1	0	-	1	3
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	骨 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 ↑ ↓, $p \leq 0.05$; ↑ ↓, $p \leq 0.01$ (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 5-3 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	30	120	0	10	30	120	180
全 動 物	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	前 胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺 胃	腺 癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	十二指腸	腺 腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝 臓	肝細胞腺腫 (B)	7	5	6	3	1	1	1	0	0
		肝細胞癌 (M)	4	2	5	2	1	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	臓 器	所見・検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	細気管支・肺泡腺腫 (B)	4	0	0	1	0	0	0	0	1
		細気管支癌 (M)	3	1	3	0	0	2	0	1	1
	臓 器	所見・検査例数					50	19	20	20	50
	卵 巢	囊 胞 腫 (B)					0	1	2	0	0
	臓 器	所見・検査例数					50	31	34	35	50
	子 宮	間質ホリフ (B)					2	0	1	2	0
		腺ホリフ (B)					2	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)					1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)					0	0	0	0	1
		肉 腫 (M)					0	0	0	0	1
	臓 器	所見・検査例数					50	7	10	19	50
	膣	間質ホリフ (B)					0	1	0	0	0
	臓 器	所見・検査例数					50	1	1	3	50
	乳 腺	腺 癌 (M)					0	0	1	0	0
	臓 器	所見・検査例数	50	1	1	50	50	11	5	11	50
	脾 臓	血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	1	1	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 5-4(腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	30	120	0	10	30	120	180
全 動 物	臓 器	所見・検査例数	50	1	2	50	50	14	2	7	50
	血液 リンパ系	組織球系 細胞肉腫(M)	0	1	1	0	3	5	1	2	2
		リンパ腫(M)	1	0	1	2	5	8	1	4	7
	臓 器	所見・検査例数	50	0	1	50	50	0	0	0	50
	脳	悪性希突起膠 細胞腫(M)	0	-	1	0	0	-	-	-	0
	臓 器	所見・検査例数	0	1	1	0	0	1	0	1	0
	ハート-腺	腺 腫(B)	-	1	1	-	-	0	-	1	-
		腺 癌(M)	-	0	0	-	-	1	-	0	-
	臓 器	所見・検査例数	49	0	0	50	50	1	1	3	49
	副腎皮質	A細胞癌(M)	0	-	-	1	0	-	0	-	0
	臓 器	所見・検査例数	49	0	0	50	50	1	1	3	49
	副腎髄質	良性腫瘍(B)	0	-	-	0	1	-	1	-	0
	臓 器	所見・検査例数	50	0	1	50	50	1	0	3	50
	甲状腺	濾胞腺腫(B)	1	0	1	0	1	0	-	0	0
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	49	1	0	3	50
	下垂体	前葉腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	-	0	2
	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	50	1	0	3	50
	膝関節	骨 肉 腫(M)	-	-	-	-	1	0	-	0	0
	臓 器	所見・検査例数	50	9	7	50	50	0	0	0	50
	皮 膚	肉 腫(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	0
		線維性 組織球腫(M)	0	0	0	1	-	-	-	-	-
合 計	臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨	骨 肉 腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50
	腫 瘍 数	良 性	13	6	8	4	11	4	5	3	7
		悪 性	10	4	12	7	11	16	4	10	13
	腫瘍総数		23	10	20	11	22	20	9	13	20
計	担腫瘍動物数	良 性	13	6	8	4	10	4	5	3	7
		悪 性	8	4	12	6	9	16	4	8	13
	担腫瘍動物数		17	10	18	10	19	18	8	11	19

(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)