

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-14)

試験機関:

報告書作成年: 1996 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: C57BL/10JfAP/Alpk マウス、開始時 5 週齢、
開始時体重: 雄 21.9~22.1g、雌 17.4~17.8 g (群平均の範囲値)、
1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 13 週間

投与方法: 検体を 0、200、800、1600 及び 2400 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は投与期間中に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に起因する一般状態の変化は観察されず、死亡もみられなかった。投与開始早期に、対照群の雌 1 匹で脱水、頭部腫脹及び円背位が観察されたため、切迫屠殺した。

体重: 初めの 1 週間は毎日、その後は毎週 1 回体重を測定した。投与開始日の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的有意差のみられた時期の体重を表 T-14-1 に示す。

2400 ppm 及び 1600 ppm 群の雌雄ならびに 800 ppm 群雌で試験期間を通して体重の低値がみられた。その他の投与群の体重に検体投与による影響はみられなかった。

表 T-14-1. 補正体重

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	200	800	1600	2400	200	800	1600	2400
2	↑101		↓97	↓95		↓97	↓96	↓94
3			↓97	↓94			↓97	↓94
4			↓98	↓96			↓97	↓96
5				↓97				
6	↑103					↓97		
7	↑102			↓98				
8						↓96		↓96
15			↓97	↓95				↓94
22								↓92
29			↓93			↓96	↓96	↓90
36			↓94			↓93	↓95	↓92
43			↓93	↓94				↓93
50			↓95					↓93
57	↑106							↓94
64	↑107							↓95
71			↓94					↓94
78			↓94			↓96	↓96	↓91
85			↓93					↓93
92			↓93	↓94		↓94	↓96	↓91

↑↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

摂餌量及び食餌効率; 初めの 1 週間は毎日、その後は毎週摂餌量を測定した。また、食餌効率を算出した。

統計学的有意差のみられた時期の摂餌量及び食餌効率を表 T-14-2 及び T-14-3 に示す。

800 ppm 以上の雌雄で、投与開始日から翌日にかけての摂餌量に有意な低値がみられたが、投与 8 日の時点では対照群と同等の摂餌量を示した。その後、雄では対照群と同等の値を維持したが、雌では投与期間を通して変動が大きく、9 週以降は対照群よりも低値であった。

食餌効率は雄の 1600 ppm 以上、また雌の 2400 ppm で投与期間を通じて低下した。雌の 1600 ppm 群でも投与 1~28 日に低値がみられたが、これは 1 ケージで低下がみられたことに起因するものであり、毒性学的意義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日本農薬株式会社にある。

表 T-14-2. 摂餌量

検査時期	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	200	800	1600	2400	200	800	1600	2400
1日		↓78	↓65	↓49		↓78	↓83	↓67
4日								↑113
6週			↑113					↓90
7週			↑116					
8週			↑110					
9週						↓87		↓85
10週		↑108			↓92	↓90	↓88	↓88
11週								↓84
12週						↓91	↓91	↓89
13週		↑107						

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

表 T-14-3. 食餌効率

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	200	800	1600	2400	200	800	1600	2400
1~28			↓48	↓62			↓85	↓56
1~91	↑119		↓68	↓75				↓75

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-14-4 のとおりである。

表 T-14-4. 検体摂取量

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	200	800	1600	2400	200	800	1600	2400
平均検体摂取量 (mg/kg/日)		33.2	137.3	290.8	421.6	43.8	176.1	358.6	534.8

臓器重量: 試験終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、副腎、肝臓、腎臓、精巣

統計学的有意差が認められた項目を表 T-14-5 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日本農薬株式会社にある。

表 T-14-5. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		200	800	1600	2400	200	800	1600	2400
副腎	絶対重量					↓88		↓88	
	補正重量					↓88			
肝臓	補正重量		↑111	↑115	↑114		↑107	↑109	↑112
腎臓	絶対重量							↓94	↓88

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

800、1600 及び 2400 ppm 群の雌雄で、肝臓の補正重量が増加した。これらの用量群では病理組織学的検査において軽微な肝細胞肥大がみられ、検体投与に起因する変化と考えられた²⁾。

肉眼的病理検査: 全ての動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

表 T-14-6 に示すように、2400 ppm 群の雄で脾臓の暗色領域/斑が観察された。

表 T-14-6. 肉眼的病理所見の発生頻度

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	800	1600	2400	0	200	800	1600	2400
脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
	暗色領域	0	0	1	0	3	0	0	1	0	0
	暗色斑	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

申請者注) 申請者が有意差検定を行った。Fisher の直接確率検定で有意差なし。

2) 申請者注: 報告書では腎臓及び副腎の臓器重量の変動に対する考察が記載されていないが、申請者は以下の理由からこれら臓器重量の変動は検体投与に関連する変化ではないと判断する。

腎臓: 雌の 2400 ppm 及び 1600 ppm 群で絶対重量に低値がみられたが、補正重量に変化がなく、病理組織学的検査において異常がみられなかったため。

副腎: 雌の 1600 ppm 群で絶対重量が、200 ppm 群で絶対重量及び補正重量が低下したが、これら臓器重量の変動に用量相関性がみられなかったため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査：全ての動物について、以下の臓器及び組織を保存し、対照群及び 2400 ppm 群について病理標本を作製し、検鏡した。肝臓については 200、800 及び 1600 ppm 群の全動物も病理標本を作製し、検鏡した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、副腎、脾臓、肝臓、胆嚢、気管、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、肉眼的異常部位

表 T-14-7 に示すように、2400 ppm 及び 1600 ppm 群の雌雄並びに 800 ppm 群の雌で肝臓に軽微な肝細胞肥大がみられ、その発生は肝臓の補正重量の増加と同じ傾向にあったが、これらの変化はいずれも軽微であり、重症度の用量相関性も不明瞭であったことから、毒性学的意義は不明であった。肝細胞肥大は 800 ppm 群の雄 2 匹、200 ppm 群の雌 2 匹でも観察されたが対照群と比較してその発生頻度に有意差はみられなかった。脾臓の限局性の色素沈着が 2400 ppm 群の雄 4 匹に観察された。これは Perl 染色の結果ヘモジデリンに陰性であることから、メラニン沈着であると考えられた。C57BL/10Jf/CD-1 マウスは自然発症性のメラニン色素沈着の多くみられる系統であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

表 T-14-7. 病理組織学的所見の発生頻度

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	200	800	1600	2400	0	200	800	1600	2400
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
	肝細胞肥大/軽微	0	0	2	6**	4*	0	2	5*	6**	9**
脾臓	検査動物数	10	0	0	0	10	9	0	0	0	10
	色素沈着	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	0

申請者注)申請者が有意差検定を行った。*: p<0.05、**: p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

以上のように、ピコキシストロピン原体のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験において、800 ppm 以上の雌及び 1600 ppm 以上の雄で体重の低値、800 ppm 以上の雌雄で摂餌量の減少がみられ、1600 ppm 以上の雄及び 2400 ppm 群の雌で食餌効率の低下が認められた。また、800 ppm 以上の雌雄で肝臓の補正重量の増加がみられ、2400 ppm 及び 1600 ppm 群の雌雄並びに 800 ppm 群の雌で肝細胞肥大がみられた。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 200 ppm (雄 33.2 mg/kg/日、雌 43.8 mg/kg/日) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-15)

試験機関:

報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時 20~28 週齢、開始時体重; 雄 7.4~11.0 kg、雌 7.0~9.0 kg、
1 群雌雄各 4 匹

投与期間: 13 週間

投与方法: 検体を 0、125、250 及び 500 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、ペレット化して 13 週間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 1 日 3 回一般状態及び生死を観察し、毎週詳細な検査を行った。給餌後最長 5 時間にわたって便の硬さを毎日調べた。また、投与開始前及び屠殺前に心臓及び肺の聴診を含む詳細な検査を行った。
試験期間を通じて、動物の死亡はみられなかった。検体投与に関連した一般状態の変化として、500 ppm 群の雌で投与時に流涎が、雄で水様便が僅かに散見されたが、いずれも毒性学的意義はないと考えられた。

体重; 投与開始日から試験終了まで全動物の体重を毎週 1 回測定した。投与開始日の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。
対照群と比較して統計学的有意差がみられた時期の体重を表 T-15-1 に示す。
500 ppm 群の雌雄で、投与 2~14 週に体重の低値がみられた。250 ppm 群の雄でも投与 5~14 週に体重の低値がみられ、投与 7 週の体重は対照群と比較して有意に低かった。その他、体重に対する影響はみられなかった²⁾。

2) 申請者注: 125 ppm 群の雌で投与 5 週に統計学的に有意な体重の低値がみられたが、一過性の発生であり、偶発的な変化と考える。

表 T-15-1. 補正体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	125	250	500	125	250	500
2			↓96			↓97
3			↓96			↓97
4			↓96			↓96
5		(97)	↓95	↓97		↓96
6		(97)	↓96			(99)
7		↓96	↓95			↓95
8		(96)	↓95			↓94
9		(95)	↓94			↓94
10		(96)	↓94			↓94
11		(95)	(95)			↓93
12		(95)	↓93			↓94
13		(95)	(94)			↓94
14		(96)	(94)			↓94

↓: p<0.05、∩: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

摂餌量:

摂餌量を毎日測定し、各週の 1 日あたりの平均摂餌量を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた時期の摂餌量を表 T-15-2 に示す。

500 ppm 群の雌雄で対照群と比較して統計学的に有意な摂餌量の低値が試験期間を通じて観察された。250 ppm 群雄では投与 1 週の摂餌量に低値がみられたが、個体別の摂餌量は投与前値と同等であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

125 ppm 群雌雄及び 250 ppm 群雌では摂餌量に影響はみられなかった。

表 T-15-2. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	125	250	500	125	250	500
1		↓91	∩73			∩74
2			∩76			∩84
3			↓89			↓92
4			∩93			∩92
6			∩89			∩90
7						∩93
8			↓95			↓95
9						↓99
10			↓95			∩97
11						∩98

↓: p<0.05、∩: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-15-3 の通りである。

表 T-15-3. 検体摂取量

性別	雄			雌		
	125	250	500	125	250	500
投与量 (ppm)						
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	4.3	8.9	16.5	4.3	8.5	16.9

血液学的検査： 投与前、投与 4 週及び 8 週、屠殺前(13 週)に全ての動物を対象にして頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。投与前の値を共変量とした共分散分析を行い、補正值を算出した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、型別白血球数

統計学的有意差が認められた項目を表 T-15-4 に示す。

500 ppm 及び 250 ppm 群雄で血小板数の有意な高値がみられたが、軽微な増加であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。その他、検体投与に起因した変化はみられなかった²⁾。

表 T-15-4. 血液学的検査値

検査項目	検査時期(週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	250	500	125	250	500
赤血球数	8					↑112	
ヘマトクリット値	8					↑113	
MCH	8	↓97		↓97			
	13	↓98		↓98			
MCHC	8			↓97		↓97	
血小板数	4		↑125	↑122			
	8		↑126	↑130			
	13			↑122		↑115	
リンパ球数	4	↑127		↑125			
	8	↑152		↑137			
	13			↑141			
単球数	8	↓55	↓55				↓64

↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

2) 申請者注: 表 T-15-4 に示すように、血小板数以外のいくつかの項目でも統計学的有意差がみられたが、いずれも用量相関性あるいは持続性のない変化であり、偶発的な変化と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査：投与前、投与4及び8週、屠殺前(13週)に全ての動物を対象にして頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。投与前の値を共変量とした共分散分析を行い、補正値を算出した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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(AST)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グルコース、コレステロール(Chol)、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム(Ca)、リン(リン酸塩として、Phos)、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差が認められた項目を表 T-15-5 に示す。

500 ppm 群の雌雄で投与4、8及び13週にアルブミン及び総蛋白、又はいずれかの一方に統計学的に有意な低値がみられた。本群で投与期間を通して観察された体重及び摂餌量の低値に関連した変化と考えられた。その他、検体投与に起因した変化は見られなかった³⁾。

表 T-15-5. 血液生化学的検査値

検査項目	検査時期(週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	250	500	125	250	500
ALP	4			↓83			
AST	8				↓83		
クレアチニン	13	↓87		↓84			
アルブミン	4			↓91		↓93	↓90
	8			↓92			↓94
	13						↓91
総蛋白	4			↓93			↓93
	8			↓92			
	13			↓91			↓92
Chol	8	↑126					
	13	↑123					
T-Bil	13						↓65
Ca	13					↓97	
Phos	4	↑113					
	8	↑116					

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

3) 申請者注: アルブミン、総蛋白以外の項目でも統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも用量相関性あるいは持続性を伴わず、偶発的な変化と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査：投与前及び屠殺前に、全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。
検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量：投与終了時に全ての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

脳、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、精巣、卵巣

統計学的有意差が認められた項目を表 T-15-6 に示す。

表 T-15-6. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	250	500	125	250	500
腎臓(右)	補正重量			↑117			

↑↓: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

500 ppm 群雄で腎臓の補正重量(左右個別の測定値及び合算値)に高値がみられ、右腎臓の重量のみ統計学的に有意であった。しかしながら、病理組織学的検査において検体投与に関連した変化がみられなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他、臓器重量に変化はみられなかった。

肉眼的病理検査：全ての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

投与に関連する異常所見はみられなかった。

病理組織学的検査：全ての動物について、以下の臓器及び組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨髓(胸骨)、胸骨、リンパ節(腸間膜、前肩甲)、心臓、大動脈(腹部)、唾液腺(顎下腺)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肺、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、卵管、子宮(頸部を含む)、瞳、眼球、肉眼的異常部位

表 T-15-7 に示すように、500 ppm 群の雌 3 例で、好酸性円柱を伴った軽微の尿細管拡張が観察されたが、程度が軽微であり、片側の腎臓の局所に限定されて認められたことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。同様の変化が 500 ppm 及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

250 ppm 群雄の各 1 例で認められた。しかし、当試験施設で過去に実施されたイヌ 90 日間亜急性毒性試験において雌雄で散見されており(表 T-15-8 参照)、本試験の雄における発生頻度に用量相関性がみられないことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

表 T-15-7. 病理組織学的所見の発生頻度

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	125	250	500	0	125	250	500
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	好酸性円柱を伴う尿細管拡張 (軽微)	0	0	1	1	0	0	0	3

申請者注)申請者が有意差検定を行った。Fisher の直接確率検定で有意差なし。

表 T-15-8. 背景値(イヌ 90 日間亜急性毒性試験で観察された、軽微な好酸性円柱を伴う尿細管拡張の発生数)

試験番号	試験実施年	性別及び群							
		雄				雌			
		対照群	低用量群	中用量群	高用量群	対照群	低用量群	中用量群	高用量群
PD0830	1991	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
PD0860	1991	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
PD0899	1992	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4
PD0924	1992	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4	0/4
PD1020	1995	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
本試験	1997	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4	0/4	3/4

以上のように、ピコキシストロピン原体のイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験において、500 ppm 群の雌雄で摂餌量の低下を伴った低体重、アルブミン及び/又は総蛋白の軽微な減少がみられ、250 ppm 群雄で低体重がみられた。従って、本試験における無毒性量は雄で 125 ppm (4.3 mg/kg/日)、雌で 250 ppm (8.5 mg/kg/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日本農薬株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:

報告書作成年: 1999 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP₁SD] ラット、若齢成獣、開始時体重: 雄 221~241g、
雌 210~232 g、1 群雌雄各 5 匹

投与期間: 28 日間

投与方法: 検体を少量の脱イオン水と混合し 0、200、500 及び 1000 mg/kg/日の投与量で、28 日間 (週 5 日間投与) にわたって刈毛したラットの腰背部に閉塞適用した。適用部位はラットの体表面積の約 10% に相当し、1 日当たりの適用時間は 6 時間とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても死亡はみられなかった。

検体投与に起因する一般状態の変化はみられなかった。1000 mg/kg 群の雄で軽微な落屑の発生頻度が増加し、この投与量では刺激性が誘発されていると考えられた。対照群を含む数例で適用部位に痂皮がみられたが、反復経皮投与時に通常みられる変化であり、検体投与に起因する影響ではないと判断された。

体重: 投与期間中毎日体重を測定した。

体重に検体投与に起因した変化はみられなかった。

摂餌量: ケージ毎に摂餌量を測定し、週間の平均摂餌量を算出した。

摂餌量に検体投与に起因した変化はみられなかった。

血液学的検査: 投与終了時の全生存動物を対象として血液を採取し、以下の項目(次頁)について測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数、型別白血球数、血球形態

統計学的有意差の認められた項目を表 T-16-1 に示す。

表 T-16-1. 血液学的検査

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	200	500	1000	200	500	1000
血小板数						↑113

↑: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1000 mg/kg 群雌の血小板数 ($750 \times 10^9/L$) が対照群 ($661 \times 10^9/L$) に比べ僅かに増加した。検体投与の影響は否定できないが、背景値 ($755 \sim 1042 \times 10^9/L$) を超えるものでなく、毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査: 投与終了時の全生存動物を対象として血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ、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、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチンキナーゼ (CK)、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グルコース、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、リン(リン酸塩として)、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表 T-16-2 に示す。

表 T-16-2. 血液生化学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	200	500	1000	200	500	1000
CK	↑149					

↑: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

200 mg/kg 群雄でクレアチンキナーゼ活性が対照群に比べ僅かに増加した。この増加は主に同群の一例が高値を示したことによるもので、また、その増加に用量相関

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性がみられないことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

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た。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

副腎、肝臓、腎臓、精巣

いずれの臓器重量にも検体投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査： 全ての動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査： 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、対照群及び 1000 mg/kg 群について鏡検した。

皮膚(適用部位及び非適用部位)、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、肉眼的異常部位

1000 mg/kg 群の雌雄で適用部位の皮膚に表皮肥厚/過角化症が観察されたが、その発生頻度は対照群と同等であり、投与方法に関連する変化であって検体投与による影響ではないと判断された。

以上のように、ピコキシストロビン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮毒性試験において、1000 mg/kg 群雄で皮膚刺激性を示唆する軽微な落屑の発生頻度の増加が観察された以外、毒性症状はみられなかった。従って、本試験における全身毒性に関する無毒性量(NOAEL)は雌雄ともに 1000 mg/kg/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日本農薬株式会社にある。

2)ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 T-17)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI: CD (SD)] ラット、開始時雄 58 日齢、雌 59 日齢、
開始時体重: 雄 255.1~294.7 g、雌 174.9~221.1 g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 29 日間

投与方法: 検体を少量の脱イオン水で湿らせてペースト状とし、0、100、300 及び 1000 mg/kg/
日の投与量で 29 日間にわたって刈毛したラットの背部に閉塞適用した。適用部位の
面積は 37 cm² (5 cm × 7.4 cm) であり、1 日当たりの適用時間は 6 時間とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日 2 回観察し、詳細な観察を毎週 1 回実施した。

検体投与に起因する一般状態の異常はみられなかった。100、300 及び 1000 mg/kg
群の雄各 1 例、ならびに 300 mg/kg 群の雌 1 例が死亡したが、適用時に包帯をきつ
く巻きすぎたことによるもので、検体投与との関連はないと考えられた。

体重: 投与開始日、投与期間中毎週、及び屠殺時に体重を測定した。また、測定期間ごと
の体重増加量を算出した。

検体投与に起因する体重及び体重増加量の変化はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率: 毎週摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

検体投与に起因する摂餌量及び食餌効率の変化はみられなかった。

血液学的検査: 投与終了時に全生存動物を対象として血液を採取し、以下の項目について測定を行
った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血
色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球分布幅、網状赤血球数、血小板数、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

総白血球数、型別白血球数、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

統計学的有意差の認められた項目を表 T-17-1 に示す。

表 T-17-1. 血液学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
血小板数		↑153				

↑: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

300 mg/kg 群雄において血小板数が増加したが、用量相関性がみられず、検体投与による影響ではないと考えられた。その他の検査項目で対照群と比較して有意な変動はみられなかった。

血液生化学的検査：投与終了時に全生存動物を対象として血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ、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、ソルビトール脱水素酵素、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、グルコース、コレステロール、トリグリセライド、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

統計学的有意差の認められた項目を表 T-17-2 に示す。

表 T-17-2. 血液生化学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
ALT			↓80	↓71		↓67

↓: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1000 mg/kg 群の雌雄及び 100 mg/kg 群の雌で ALT の有意な低値がみられた。検体投与の影響を否定することはできないが、他の肝臓由来の酵素に変化はみられず、病理組織学的検査において肝臓に異常がみられなかったことから、ALT の低下は毒性影響ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査： 屠殺前日に尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色調、外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣、ウロビリノーゲン

統計学的有意差の認められた項目を表 T-17-3 に示す。

表 T-17-3. 尿検査値

検査項目	性別及び投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
pH	6.6	6.8	6.9	6.8	6.4	6.2	6.2	↓5.9

↓: $p < 0.05$ (Dunn の検定)

1000 mg/kg 群雌で pH の有意な低下がみられた。同群 3 匹の個体値 (5.5) が対照群の最低値 (pH 6.0) を下回っていたが、本系統のこの週齢の雌では通常観察される範囲 (pH 6.0 ~ 7.5) を大きく逸脱するものではなく、検体投与の影響を完全に否定できないが、毒性影響ではないと考えられた。

眼科学的検査： 試験前及び最終屠殺前の全生存動物について検査した。

検体投与による影響はみられなかった。

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、対体重比及び脳重量比を算出した。

脳、胸腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、生殖付属器 (前立腺 + 精囊 + 凝固腺)、卵巣 (卵管を含む)、子宮 (頸部を含む)

統計学的有意差の認められた項目を表 T-17-4 に示す。

1000 mg/kg 群雄で副腎の絶対重量及び脳重量比の増加がみられた。対体重比に変動がなく、副腎重量の増加は雌では観察されず、病理組織学的変化を伴うものではなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。また、1000 mg/kg 群の雌で肝臓の対体重比の増加がみられたが、絶対重量及び脳重量比に変化がなく、雄で同様の変化がみられず、病理組織学的変化を伴わなかったことから検体投与による影響で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日本農薬株式会社にある。

表 T-17-4. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
副腎	絶対重量			↑122			
	脳重量比			↑121			
肝臓	対体重比						↑111

↑: p<0.05 (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)、∩: p<0.05 (Dunn の検定)
表中の数値は対照群を 100 とした時の値

肉眼的病理検査; 全ての動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する異常所見はみられなかった。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器及び組織について病理標本作製し、途中死亡動物、対照群及び 1000mg/kg 群について鏡検した。

皮膚(適用部位及びその周辺の非適用部位)、乳腺近傍の皮膚、脳(大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨髓(大腿骨、胸骨)、パリエル板、大腿筋、胸骨、大腿骨(膝関節を含む)、リンパ節(腸間膜、下顎部)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻(4 部位)、喉頭、咽頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺、卵巣及び卵管、子宮(頸部を含む)、膈、乳腺(雌のみ)、眼球(網膜及び視神経を含む)、肉眼的異常部位

検体投与に関連する異常所見は観察されなかった。

計画屠殺された対照群の雌 1 例及び 1000 mg/kg 群の雌雄各 1 例の、ならびに途中死亡例(前述の一般状態・死亡率の項を参照)の肝臓で広範囲にわたる壊死巣が炎症反応を伴って認められた。この病変は肝臓被膜下に認められ、適用時の腹部包帯で肝臓が圧迫されたために生じたと考えられた。

以上のように、ピコキシストロビン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮毒性試験において、いずれの投与群でも検体投与による毒性影響は認められず、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 1000 mg/kg/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日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 90 日間混餌経口投与による神経毒性試験

(資料 T-18)

試験機関:

報告書作成年: 2010 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI: CD(SD)] 雌雄ラット、開始時 7 週齢、
開始時体重: 雄 219~266 g、雌 141~186 g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間: 13 週間

投与方法: 検体を 0、100、600 及び 3500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由
摂食させた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 生死を毎日 2 回確認し、一般状態を毎日 1 回観察した。また、体重測定時に
詳細な状態観察を行い、ハンドリングに対する反応や異常行動、外観を検査した。
死亡及び検体投与に関連する異常所見は認められなかった。

体重: 投与開始前、投与開始後毎週 1 回、FOB 及び自発運動量の検査日、ならびに屠殺
日に体重を測定し、測定期間ごとならびに 0~28 日、28~56 日、56~91 日及び 0~
91 日の体重増加量を算出した。
対照群と比較して統計学的有意差のみられた時期の体重を表 T-18-1 に、体重増加
量を表 T-18-2 示す。

表 T-18-1. 体重

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3500	100	600	3500
7			↓86			↓91
14			↓84			
21			↓82			↓90
28			↓80			↓88
35			↓80			↓89
42			↓79			↓87
49			↓78			↓86
56			↓79			↓87
63			↓78			↓87
70			↓77			↓87
77			↓77			↓86
84			↓77			↓85
91			↓77			↓85

↓: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

表 T-18-2. 体重増加量

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3500	100	600	3500
0~7			↓39			↓44
7~14			↓71			
14~21			↓69			↓62
21~28			↓62			↓61
35~42			↓72			
42~49			↓61			
56~63			↓29			
63~70			↓52			
0~28			↓58		↓80	↓66
28~56			↓70		(93)	(77)
56~91			↓62		(98)	(69)
0~91			↓62		(86)	↓69

↓: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

3500 ppm 群の雌雄で投与期間を通して体重及び体重増加量の有意な低値がみられた。3500 ppm 群の雌の体重増加量は初めの 1 ヶ月を除いて統計学的有意差はみられなかったが、対照群に比べ低い傾向にあった。

600 及び 100 ppm 群では検体投与による変化は認められなかった。600 ppm 群の雌で 0~28 日の体重増加量が有意に低かったが、その後は初期の低下を補うほどで

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

はないものの対照群と同程度の増加量を示したことから、一過性の変化と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた時期の摂餌量を表 T-18-3 に、食餌効率を表 T-18-4 に示す。

表 T-18-3. 摂餌量

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3500	100	600	3500
0~7			↓65		↓89	↓78
7~14			↓79			↓88
14-21			↓82		↓91	↓80
21-28			↓79		↓89	↓77
28-35			↓82			↓84
35-42			↓81			↓82
42-49			↓78		↓89	↓80
49-56			↓81			↓81
56-63			↓78			↓84
63-70			↓76			↓83
70-77			↓79			↓84
77-84			↓78			↓80
84-91			↓79			↓83
0~28			↓76			↓81
28~56			↓81			↓82
56~91			↓78			↓83
0~91			↓78			↓82

↓: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)、↓: $p < 0.05$ (Dunn の検定)
表中の数値は対照群を 100 とした時の値

表 T-18-4. 食餌効率

検査時期 (日)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3500	100	600	3500
0~7			↓58			↓56
21~28			↓80			
56~63			↓37			
0~28			↓77			(83)
0~91			↓79			(86)

↓: $p < 0.05$ (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)、↓: $p < 0.05$ (Dunn の検定)
表中の数値は対照群を 100 とした時の値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3500 ppm 群雌雄で投与期間を通して摂餌量の有意な低値がみられ、食餌効率にも有意な低値あるいは低下傾向がみられた。600 ppm 群雌の摂餌量に最初の 1 ヶ月及び 42~49 日において有意な低値が認められたものの、それ以外の時点では有意な差はみられず、また全投与期間(0~91 日)の摂餌量に有意な差はみられなかった。また、3500 ppm 群に比べて低下の程度は少ないことから、600 ppm 群の摂餌量の低下は悪影響ではないと判断された。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-18-5 のとおりである。

表 T-18-5. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		100	600	3500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.0	35.7	206.8
	雌	7.7	45.8	246.1

機能観察総合評価法(FOB)による検査： すべての動物を対象に投与開始前検査時(ベースライン)、投与開始後 4、8 及び 13 週に、次の項目について有無あるいは程度を検査した。

- ホームケージ内観察(眼瞼閉鎖、異常姿勢、歩行障害、振戦、痙攣)
- ハンドリング時の観察(被毛の外観、取り出し易さ、ハンドリングし易さ、筋緊張、異常発声、立毛、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、流涎、粘膜、脱水、削瘦)
- オープンフィールドでの観察(歩行障害、姿勢、呼吸(数、易さ)、正向反射、立ち上がり回数、振戦、痙攣、筋痙攣/線維束性収縮、下痢、多尿、眼瞼閉鎖、異常発声、覚醒)
- 瞳孔反応、下痢、多尿(自発運動量の測定後)
- 機能検査(前後肢の握力、着地開脚幅、体温(直腸温)、感覚機能(接近/触覚反応、聴覚反応、テイルピンチ反応)

対照群と比較して有意差がみられた項目を表 T-18-6 に示す。

ホームケージ内観察において、3500 ppm 群雄で第 4 週に異常姿勢及び眼瞼閉鎖の発生頻度の有意な高値がみられた。しかしながら、この週齢の本系統ラットで一般的にみられる所見で、自発運動量検査あるいは覚醒で有意な差が認められておらず、偶発的変化と考えられた。

オープンフィールドでの観察において、検体投与に起因する影響はみられなかった。3500 ppm 群雄で、第 8 週の前肢握力(0.98 kg)及び後肢握力(0.84 kg)、第 13 週の前肢握力(1.15 kg)に有意な低値がみられたが、対照群との差が僅かであり、さらには

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

背景値(8週:前肢 0.91~1.10 kg、後肢 0.45~0.91kg; 13週:前肢 0.88~1.29 kg、後肢 0.45~1.03 kg)の範囲内にあった。また、その他に顕著な神経毒性症状がみられないことから、低体重に起因した二次的な変化と考えられた。

100、600 及び 3500 ppm 群の雌において、第 13 週の前肢握力に有意な低値(いずれの投与群も 0.85 kg)がみられた。しかしながら、対照群との差が僅かであり、投与量との関連もなく、背景値(0.66~1.01 kg)の範囲内にあり、神経行動学的検査(歩行、自発運動量等)及び病理組織学的検査において異常がみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

3500 ppm 群雌の第 13 週の着地開脚幅に有意な高値がみられた。しかしながら、背景値(範囲 5.1~7.3 cm)の範囲内にあり、神経行動学的検査及び病理組織学的検査で異常はみられなかった。また、第 13 週の対照群の値(5.1cm)は背景値の下限にあり、対照群の 4 週(6.2 cm)及び 8 週(5.8 cm)の値より低かった。したがって、第 13 週における着地開脚幅の高値は、対照群の値が低かったために統計学的有意差が生じたものと考えられ、投与の影響ではないと判断された。その他、検体投与に関連する変化は認められなかった。

表 T-18-6. FOB による検査結果

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	600	3500	0	100	600	3500
ホーム ケージ	【検査時期:第 4 週】 異常姿勢	0/12	0/12	1/12	2/12 [#]	0/12	0/12	0/12	1/12
	【検査時期:第 4 週】 眼瞼閉鎖	0/12	0/12	1/12	2/12 [#]	0/12	0/12	0/12	1/12
機能 検査	【検査時期:第 8 週】 前肢握力(kg)	1.04	1.02	1.08	↓0.98	0.80	0.76	0.78	0.75
	【検査時期:第 8 週】 後肢握力(kg)	0.91	0.88	0.86	↓0.84	0.71	0.67	0.68	0.66
	【検査時期:第 13 週】 前肢握力(kg)	1.26	1.29	1.25	↓1.15	0.93	↓0.85	↓0.85	↓0.85
	【検査時期:第 13 週】 着地開脚幅(cm)	7.8	8.1	8.2	8.6	5.1	6.0	6.0	↑7.1

↓: p<0.05(分散分析)、#: p<0.05(Cochran-Armitage の傾向検定)

自発運動量の測定: 全ての動物を対象に、FOB の実施日と同一日に FOB に引き続いて実施した。

赤外線モニタリング装置を使用して運動回数及び運動所要時間を 1 区間 10 分間隔で 9 回、合計 90 分間測定した。

統計学的有意差がみられた 4 及び 8 週の運動所要時間を表 T-18-7 に示す。

3500 ppm 群雄の 4 週時、3500 ppm 群雌雄及び 600 ppm 群雄の 8 週時に運動所要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

時間の有意な低値がみられたが、総運動所要時間は各群とも対照群と同等で、一過性の変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。運動回数に検体投与に関連する影響はみられなかった。

表 T-18-7. 自発運動量

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	100	600	3500	0	100	600	3500
	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
4 週	運動所要時間(秒)								
	0~10分	422	437	421	411	435	403	418	399
	10~20分	350	350	331	↓287	329	286	277	266
	20~30分	285	296	277	261	260	210	211	190
	30~40分	267	273	208	241	162	198	186	176
	40~50分	188	168	201	184	160	184	175	153
	50~60分	127	152	162	147	185	175	202	162
	60~70分	43	143	72	125	154	100	152	161
	70~80分	74	123	58	63	121	82	143	165
	80~90分	79	69	46	60	110	91	120	132
0~90分	1833	2011	1777	1778	1915	1729	1882	1803	
8 週	運動所要時間(秒)								
	0~10分	429	425	406	↓383	426	400	435	396
	10~20分	344	361	311	310	307	296	285	↓254
	20~30分	298	306	↓231	↓219	216	215	176	226
	30~40分	265	262	↓183	↓206	166	203	238	162
	40~50分	207	248	169	184	223	233	173	↓158
	50~60分	195	249	177	183	208	221	135	184
	60~70分	140	234	94	212	173	171	168	175
	70~80分	157	191	101	173	129	130	172	131
	80~90分	149	156	124	141	136	123	139	151
0~90分	2184	2432	1796	2010	1984	1992	1919	1836	

↓ : p<0.05 (Jonckheere-Terpstra の傾向検定)

神経病理学的検査；投与後 97 及び 98 日に各群の雌雄各 6 匹を対象として、麻酔下で灌流固定し、肉眼的病理検査を実施した。対照群及び 3500 ppm 群においては以下の器官・組織について標本作製し、病理組織学的検査を行った。

脳(前脳、大脳(海馬を含む)、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髓(頸部、腰部)、眼球(視神経を含む)、腓腹筋、(以上パラフィン包埋)

後根線維及び神経節(頸部、腰部)、前根線維、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、ガッセル神経節、(以上樹脂包埋)

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、検体投与に関連する異常所見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

はみられなかった。

以上、ピコキシストロビン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験において、3500 ppm 群雌雄で体重、摂餌量及び食餌効率の低値がみられたことから、本試験条件下における無毒性量(NOAE)は 600 ppm(雄 35.7 mg/kg/日、雌 45.8 mg/kg/日)と判断された。また、いずれの用量群においても検体投与に関連する神経系への直接的な影響を示唆す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日本農薬株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 T-19)

試験機関:

報告書作成年: 1999年 [GLP対応]

検体純度:

供試動物: Wistar系[Alpk:AP₁SD]ラット、開始時5週齢、開始時体重: 雄 114~187g、
雌 102~117g、

主群(104週); 1群雌雄各52匹

中間屠殺群(52週); 1群雌雄各12匹

投与期間: 24ヶ月(104週)間

12ヶ月(52週)間

投与方法: 検体を0、50、200及び750ppmの濃度で粉末飼料に混入し、24ヶ月(104週)間にわたって自由摂食させた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。また、詳細な観察を毎週実施した。

検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化はみられなかった。

投与による生存率の低下はなかったが、表 T-19-1 に示すように、750ppm群雄の生存率が他の群に比べて高かった。これは、摂餌量の低下と、それに関連した体重の低下により、雄の主な死因である慢性進行性腎症の発生率が、他の群の雄と比較して低かったためと考えられた。雌の投与群の生存率が対照群に比べるとやや高値であったが、対照群の生存率(38.5%)が背景値(50~67%)に比べ低く、一方で投与群の生存率(46.2~51.9%)が概ね背景値の範囲内であったためと考えられた。雌の主な死因は、加齢に伴う自然発生性の下垂体腺腫であるが、この腫瘍の発生率に検体投与の影響は認められず、生存率への影響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日本農薬株式会社にある。

表 T-19-1. 生存率

投与量 (ppm)	0	50	200	750
雄	23.0	17.3	26.9	40.4
雌	38.5	46.2	51.9	51.9

Kaplan-Meier の生存率評価法、logrank test で有意差無し

体重: 全ての動物の体重を、投与開始から 14 週までは毎週 1 回、17 週以降は 4 週間に 1 回測定した。投与開始時の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

統計学的有意差が認められた検査時期の補正体重を表 T-19-2 に示す。

750 ppm 群の雄で投与 65 週まで、雌で投与期間を通して体重の有意な低値がみられた。50 及び 200 ppm 群では、検体投与による体重への影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-2. 補正体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	200	750	50	200	750
2			↓96			↓99
3			↓97			↓98
4			↓96			↓97
5			↓95			↓97
6			↓96			↓96
7			↓95			↓95
8			↓96			↓95
9			↓95			↓96
10			↓95			↓96
11			↓95	↓98		↓96
12			↓95			↓96
13			↓95			↓96
14			↓94			↓96
17			↓95	↓98	↓98	↓96
21			↓94	↓98		↓96
25			↓94			↓96
29			↓94			↓95
33			↓94			↓94
37			↓94			↓94
41			↓94			↓93
45			↓95			↓93
49			↓95			↓93
53			↓96			↓93
57			↓97			↓93
61			↓97			↓93
65			↓97			↓93
69						↓94
73						↓94
77						↓93
81						↓94
85						↓94
89						↓95
93						↓94
97						↓91
101						↓93
105						↓92

↓: p<0.05、↓: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から13週までは毎週1回、16週以降は4週間に1回の頻度で摂餌量を測定した。また、投与1～4、5～8、9～12週及び1～12週の食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた検査時期の摂餌量を表 T-19-3 に、食餌効率を T-19-4 に示す。

750 ppm 群の雌雄で摂餌量の有意な低値がみられた。50 及び 200 ppm 群では、検体投与による摂餌量への影響はみられなかった。

750 ppm 群の雄で投与1～4週及び1～12週の食餌効率に低値がみられた。その他に、検体投与による食餌効率への影響はみられなかった。

表 T-19-3. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	200	750	50	200	750
1			↓93		↓97	↓94
2			↓94			
3			↓94			↓96
4			↓94			↓95
5			↓95			↓96
6			↓94			↓95
7			↓96			↓95
8						↓96
9			↓95			↓96
10			↓94			↓97
11			↓96			
12			↓95			
13			↓95			↓97
16			↓96			
20			↓95			
24			↓96			
28			↓97			
32			↓97			
36			↓97			
40			↓97			↓95
44			↓97			↓95
48						↓95
68						↓96
72					↓92	
80				↓90		

↓: $p < 0.05$ 、↓↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-4. 食餌効率

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	200	750	50	200	750
1~4			↓98			
9~12				↓88		
1~12			↓97			

↓: $p < 0.05$, ▽: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-19-5 のとおりである。

表 T-19-5. 検体摂取量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	200	750	50	200	750
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	3.1	12.2	45.6	3.8	14.8	57.8

眼科学的検査: 投与開始前に主群の全動物、投与 100 週に主群の 0 及び 750 ppm 群の全生存動物を対象に検査を実施した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査: 投与 14、27、53 及び 79 週に雌雄各 10 例を対象に尾静脈から血液を採取し、以下の項目について検査を行った。また、中間屠殺(53 週)及び最終屠殺(105 週)時に全生存動物を対象に心臓から血液を採取し、同様に検査を行った。また、中間屠殺及び最終屠殺時にはプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、総白血球数、型別白血球数

統計学的有意差の認められた項目を表 T-19-6 に示す。

いくつかの検査項目で有意な変動がみられたが、用量相関性又は持続性がなく、検体投与に関係のない変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-6. 血液学的検査値

検査項目	検査 時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	750	50	200	750
Hb	14		↓97				
Ht	14	↓97	↓97				
MCV	14					↓98	↓98
	53			↓98			
	79	↑102				↓97	
MCH	53 ¹⁾	↓98		↓97			
	53			↓97			
	79	↑102	↑102			↓98	
MCHC	53	↑101					
PLT	14						↓93
	53 ¹⁾				↓91		
	79				↓87		
総白血球数	79		↑135				
好中球数	14					↓54	
	53	↓76		↓78			
	79			↑158			
	105		↓86				
リンパ球数	53 ¹⁾						↓82
	53		↑119				
単球数	14						↓70
好酸球	14		↑127				
	53 ¹⁾	↓75	↓72	↓67			
	79		↑172	↑148			
	105	↓25	↓27	↓31			
好塩基球数	53 ¹⁾					↓60	
	53	↓33					
	79					↑ ²⁾	
分類不能 大型細胞	27	↓81		↓76			
	79					↑588	
	105			↑277			
プロトロンビン時間	53 ¹⁾						↑104

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1) 中間屠殺群、2) 分母(対照群)が 0 のため比の計算不能

血液生化学的検査; 投与 27、53 及び 79 週に血液学的検査の対象動物とは別の雌雄各 10 例を対象に尾静脈から血液を採取して以下の項目について検査を行った。また、中間屠殺(53 週)及び最終屠殺(105 週)時に全生存動物を対象に心臓から血液を採取して同様に検査を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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アミナーゼ(AST)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミン、グ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ルコース、コレステロール (Chol)、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン (T-Bil)、
カルシウム (Ca)、リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表 T-19-7 に示す。

表 T-19-7. 血液生化学的検査値

検査項目	検査 時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	750	50	200	750
ALP	27			↓65			↓55
	53 ¹⁾			↓71			
	53			↓71			↓62
	79			↓73			↓54
	105						↓61
ALT	27						↓68
	53					↑146	
	105	↓45	↓56	↓61			
AST	27				↓70	↓77	↓56
	53					↑163	
γ-GTP	53 ¹⁾			↑150			
	53			↑231			
CK	53					↑131	
クレアチニン	27	↓96					
	105	↑195					
尿酸	53					↑110	
	105	↑194					
総蛋白	27			↓96			↓96
アルブミン	105	↓93					
グルコース	27	↓90	↓90				
	53 ¹⁾				↑126		
	53						↓91
Chol	53		↑120				↓77
TG	105				↓77		
T-Bil	79	↑138	↑150				
Ca	27				↓98	↓97	↓97
	53 ¹⁾		↑103				
	79		↑102			↓97	↓97
P	27				↓84	↓78	↓84
	105	↑160					
Na	105		↑101				
K	27						↑108
	53 ¹⁾				↑119		
	53				↑112	↑112	↑116
	105	↑113					

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1) 中間屠殺群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

750 ppm 群雌雄で、雄の 105 週、雌の 53 週(中間屠殺群)を除き全ての検査時期で ALP の有意な低下がみられた。この変化は僅かであったが検体投与による影響と考えられた。しかしながら、病理組織学的検査において異常所見が認められず、ALP の低下に毒性学的意義はないと判断された。

いくつかの投与群で ALT、AST、Ca、P 及び K の統計学的に有意な変化がみられたが、これらの変化は軽度であり、用量相関性や持続性がみられなかったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。その他、 γ -GTP、CK、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミン、グルコース、Chol、TG、T-Bil 及び Na で有意な変化がみられたが、1 検査時期のみの発生か、あるいはその変動に用量相関性又は持続性が認められず、検体投与に関連しない変化と考えられた。

尿検査： 投与 13、26、52、78 及び 104 週に血液学的検査と同じ雌雄各 10 例を対象に、個体別に尿を採取して以下の項目について検査した。

尿量、外観、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表 T-19-8 に示す。

200 及び 750 ppm 群の雄で 104 週に尿量の有意な減少がみられたが、対照群雄に尿量の多い個体が数例含まれていたため、検体投与に関連のない変化と考えられた。その他、検体投与に関連した変化はみられなかった。

表 T-19-8. 尿検査値

検査項目	検査時期(週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	750	50	200	750
尿量	104		↓77	↓82			
比重	13				↓99		
	52	↓99					
	104		↑100				
pH	104		↓92				

↑↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

臓器重量： 中間屠殺(53 週)及び最終屠殺(105 週)時の全生存動物を対象に、以下の臓器重量を測定した。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、副腎、肝臓、腎臓、精巣、卵巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を表 T-19-9 に示す。

最終屠殺群の 750 ppm 群の雌雄で腎臓の補正重量が低下し、雌では絶対重量も低下した。腎臓重量の低下は、病理組織学的検査で有害と考えられる所見との関連性がなく、慢性進行性腎症の重症度軽減に関連した毒性学的意義のない変化と考えられた。中間屠殺時の腎臓及び最終屠殺時の副腎で重量の変動が 50 又は 200 ppm 群の雌雄でみられたが、用量相関性を伴わず、検体投与に関連のない変化と考えられた。

表 T-19-9. 臓器重量

検査時期	臓器		性別及び投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	200	750	50	200	750
中間屠殺	腎臓	絶対重量					↓90	
		補正重量					↓89	
最終屠殺	副腎	絶対重量		↓77		↓85		
		補正重量		↓72		↓84		
	腎臓	絶対重量						↓86
		補正重量			↓83	↓91		↓89

↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

肉眼的病理検査：死亡及び切迫屠殺動物、ならびに中間屠殺(53週)及び最終屠殺(105週)時の全生存動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

表 T-19-10 に示すように、投与群の雄で眼脂の発生頻度がわずかに増加した。しかしながら、雄の発生頻度に用量相関性がなく、雌での発生頻度と同等であったことから、検体投与に関連した影響ではないと判断された。

表 T-19-10. 肉眼的病理所見の発生頻度

所見	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	50	200	750	0	50	200	750
検査動物数	62	64	64	62	62	64	64	64
眼脂	1	4	7	5	8	7	8	9

申請者注) 申請者が有意差検定を行った。Fisher の直接確率検定で有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査：死亡及び切迫屠殺動物、ならびに対照群及び750 ppm群の全動物を対象に、以下の臓器及び組織の病理標本を作製し、鏡検した。なお、50及び200 ppm群に関しては、全動物を対象に肉眼的異常部位、肺、肝臓、腎臓について検査した。また、50及び200 ppm群の最終屠殺動物について、雄の大動脈、副腎、脳、頸部リンパ節及び胃、雌の心臓、腸間膜リンパ節及び下垂体を検査した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨髓(大腿骨)、胸骨、大腿骨(関節部を含む)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、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、精囊、卵巣、子宮(頸部、体部)、眼球、眼窩外涙腺、随意筋、皮膚、乳腺(鼠径部、雌のみ)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変のうち、発生頻度の変動がみられた病変の発生頻度を表 T-19-11 に示す。

750 ppm群の雄で、肝臓においてグリコーゲン蓄積及び海綿状変性の発生頻度が高かった。グリコーゲン蓄積及び海綿状変性の軽微な発生頻度の増加は、検体投与に関連した変化と考えられたが、軽微な変化であり毒性学的意義の乏しい変化と判断された。これら以外の非腫瘍性病変に発生頻度の増加はみられなかった。一方、750 ppm群雄で自然発生性の病変とされる慢性進行性腎症の重症度が低い傾向にあった。その他の病変でみられた発生頻度の変動は、頻度の減少であり検体投与に関連のない変化と考えられた。

表 T-19-11.非腫瘍性病変の発生頻度

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
中間屠殺	肝臓	検査動物数	12	9	11	11	12	12	12	12
		グリコーゲン蓄積	0	1	0	4*	0	0	0	0
全動物	肝臓	検査動物数	64	64	64	63	64	63	64	64
		海綿状変性	11	10	13	17	0	0	0	0
	下垂体 ¹⁾	検査動物数	61	46	43	64	62	64	63	64
		限局性細胞変性	5	3	0	5	0	2	3	5*
	腎臓	検査動物数	64	64	64	63	64	63	64	63
		慢性進行性腎症	62	61	63	60	45	40	40	38
		軽微	10	7	13	13	29	24	30	35
		軽度	20	16	19	20	9	14	9	2
		中等度	8	7	8	10	3	1	1	1
		重度	24	31	23	17	4	1	0	0

申請者注)申請者が有意差検定を行った。*: p<0.05 (Fisherの直接確率検定)

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 T-19-13 に示す。

750 ppm 群雄で認められた顆粒性大リンパ白血病の発生率が対照群と比較して Cochran-Armitage の傾向検定で有意に増加した(表 T-19-12 参照)。本腫瘍は高齢動物で発生する自然発生性の腫瘍である。本腫瘍は投与 97 週の途中死亡例(750 ppm 群)で初めて観察され、検体投与による腫瘍の発生時期の早期化は認められなかった。また、750 ppm 群雄の生存率は対照群よりも高かったことから、加齢に伴って発生する腫瘍の発現リスクを有する動物が高用量群では多かったことを反映すると考えられた。また、血液学的検査において、本腫瘍の発生と検体投与との関係を示唆する所見は認められなかった。また、本腫瘍の発生頻度(7/52)は背景値(0/52 ~ 5/52)の範囲をわずかに上回る程度であった。以上のことから、本腫瘍の発生と検体投与との関係はないと考えられた。

その他、いずれの投与群にも発生頻度が有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

1)申請者注:申請者が有意差検定を行ったところ、下垂体の限局性細胞変性の発生頻度が750 ppm 群の雌で有意に増加した。750 ppm 群の雌の発生は計5例であり、投与53週中間屠殺時の3例に加え94週及び99週時の途中死亡例で認められ、投与期間と発生状況の間に関連性が低かった。また、雌の対照群では発生が観察されなかったものの、雄では対照群を含む各群に発生が認められた。即ち、この試験の雌対照群で発生がない事は偶発的な事象の可能性が考えられた。さらに、より高い用量で追加実施されたラット併合試験(資料 T-20)において同様の変化が観察されなかった。以上のことから、750 ppm 群の雌の下垂体で観察された有意な限局性細胞変性の増加は偶発的な変化であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-12. 雄の顆粒性大リンパ白血病の発生頻度

検査時期	投与量 (ppm)			
	0	50	200	750
全動物	2/64	0/64	3/64	7 [#] /63
中間屠殺	0/12	0/9	0/11	0/11
死亡/切迫屠殺	2/40	0/46	2/39	4/31
最終屠殺	0/12	0/9	1/14	3/21

所見のみられた動物数/検査動物数

#: $p < 0.05$ (Cochran-Armitage の傾向検定)

以上のように、ピコキシストロビン原体をラットに2年間混餌経口投与したところ、750 ppm 群の雌雄で体重及び摂餌量の低値、雄で食餌効率の低値がみられた。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 200 ppm (雄: 12.2 mg/kg/日、雌: 14.8 mg/kg/日) と判断された。また、ラットにおける発がん性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
死亡／切迫屠殺	腹腔	検査動物数	0	1	0	1	3	3	3	2
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	40	46	39	31	32	27	25	25
		良性神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		良性褐色細胞腫 (B)	6	8	4	3	1	1	4	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	骨	検査動物数	0	1	0	2	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	37	46	39	32	31	28	25	25
		髄膜腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫 (M)	1	2	0	0	1	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数	/				31	27	25	23
		腺癌 (M)					0	0	1	1
		内臓間質肉腫 (M)					2	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	40	44	39	32	/			
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1				
	心臓	検査動物数	39	46	39	31	32	28	25	25
		心内膜神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	回腸	検査動物数	31	43	32	27	26	26	20	22
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	32	43	32	28	28	23	20	22
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	四肢	検査動物数	7	11	7	4	2	5	1	0
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	40	46	39	31	32	27	25	25
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腋下リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	検査動物数	38	45	39	30	31	27	23	23
		血管腫 (B)	4	6	2	2	1	0	1	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	リンパ細網系	検査動物数	2	3	3	4	3	5	3	2
		リンパ肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	1	1
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	2	0	2	4	2	5	2	1
		組織球性肉腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	/				28	26	25	25
		腺腫 (B)					1	1	0	1
		腺癌 (M)					2	2	5	2
嚢胞腺腫 (B)		2					1	0	1	
線維腺腫 (B)		3					3	0	2	

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定：有意差なし
(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日本農薬株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
死亡／切迫屠殺	口腔	検査動物数	2	2	3	3	3	1	1	0
		扁平上皮癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	39	46	38	31	32	27	25	21
		腺房細胞腺腫 (B)	1	4	1	1	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	34	34	33	28	23	26	20	16
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	下垂体	検査動物数	37	45	39	32	31	28	24	25
		前葉腺腫 (B)	12	16	10	9	24	26	19	20
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	唾液腺	検査動物数	37	46	38	30	30	28	24	25
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精囊腺	検査動物数	39	45	39	31				
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0				
	皮膚	検査動物数	39	46	39	32	32	28	25	25
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		毛母腫 (B)	3	4	3	2	1	0	0	0
	脾臓	検査動物数	40	46	38	31	32	27	25	22
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下組織	検査動物数	5	7	6	6	8	8	5	4
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	2	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	40	45	39	32				
		間細胞腫 (B)	2	5	4	4				
		悪性中皮腫 (M)	0	2	0	0				
	胸腺	検査動物数	28	38	38	30	29	24	23	24
		良性胸腺腫 (B)	1	3	0	1	0	3	1	0
腺癌 ¹⁾ (M)		2	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	検査動物数	38	46	39	32	30	28	24	25	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	1	0	0	0	0	
	濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	3	0	0	1	0	0	0	

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定：有意差なし

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

1) 鰓裂遺残由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
死亡／切迫屠殺	子宮 体部	検査動物数	/				32	27	25	23
		内膜間質ポリープ (B)					0	1	3	2
		内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0
		腺癌 (M)					4	6	5	3
		扁平上皮癌 (M)					0	2	0	2
	膣	検査動物数	/				3	2	3	4
		内膜間質肉腫 (M)					0	0	0	1
	随意筋	検査動物数	40	46	38	32	32	28	25	25
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	中間屠殺	脳	検査動物数	12	9	11	11	12	0	0
悪性星状膠細胞腫 (M)			0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節		検査動物数	12	1	0	10	12	12	11	12
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺		検査動物数	/				12	1	2	12
		線維腺腫 (B)					0	1	0	0
下垂体		検査動物数	12	0	0	11	11	12	12	12
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	4	6	5	5
精巣		検査動物数	12	1	0	11	/			
		間細胞腫 (B)	1	0	0	0				
子宮 体部		検査動物数	/				12	1	2	12
		脱落膜腫 (B)					1	0	0	0
最終屠殺		副腎	検査動物数	12	9	13	21	20	9	10
	皮質腺腫 (B)		0	0	2	0	1	0	0	1
	良性褐色細胞腫 (B)		3	4	1	1	3	1	0	3
	悪性褐色細胞腫 (M)		0	0	1	1	0	0	0	1
	脳	検査動物数	12	9	14	21	20	4	6	27
		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	盲腸	検査動物数	12	1	0	21	20	1	0	27
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	検査動物数	12	0	0	21	20	1	3	27
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	四肢	検査動物数	5	5	2	6	4	2	4	3
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	12	9	14	21	20	24	27	27
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	12	2	2	21	20	24	26	26
		血管腫 (B)	1	0	1	4	0	2	0	2

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定：有意差なし

(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日本農業株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
最終屠殺	リンパ 細網系	検査動物数	0	1	1	3	3	6	2	1
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒性大リンパ 白血病 (M)	0	0	1	3	3	6	2	1
		検査動物数	/				20	17	16	27
	乳腺	腺腫 (B)					1	1	0	1
	腺癌 (M)	0					0	1	2	
	嚢胞腺腫 (B)	1					1	0	0	
	線維腺腫 (B)	3					3	2	2	
	口腔	検査動物数	0	1	1	3	2	2	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	12	5	1	21	20	0	0	26
		腺房細胞腺腫 (B)	0	3	1	2	0	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	12	1	4	21	20	24	27	27
		前葉腺腫 (B)	7	1	4	9	15	21	24	25
	前立腺	検査動物数	12	3	3	21	/			
		腺腫 (B)	1	0	0	0				
	皮膚	検査動物数	12	4	3	21	20	3	1	27
		毛母腫 (B)	1	3	1	1	0	0	1	2
	脾臓	検査動物数	12	3	2	21	20	5	3	27
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	検査動物数	2	3	2	3	5	6	4	7
		線維腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	2
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	精巣	検査動物数	12	1	7	21	/			
		間細胞腫 (B)	2	1	2	5				
	胸腺	検査動物数	10	0	1	21	20	2	3	26
		良性胸腺腫 (B)	1	0	1	1	3	2	2	2
線維肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
甲状腺	検査動物数	12	1	2	21	20	0	0	27	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	0	2	2	0	0	1	
	傍濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
膀胱	検査動物数	12	2	0	21	19	0	0	26	
	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
子宮体部	検査動物数	/				20	3	7	27	
	内膜間質ポリープ (B)					1	1	1	2	
	腺癌 (M)					2	1	1	4	
	平滑筋腫 (B)					0	0	1	0	
	扁平上皮癌 (M)					0	0	2	0	

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定：有意差なし

(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日本農薬株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
全動物	腹腔	検査動物数	1	1	0	1	3	3	3	4
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	64	64	63	63	64	36	36	64
		良性神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	0	1
		良性褐色細胞腫 (B)	9	12	5	4	4	2	4	4
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	2	1	0	0	1	1
	骨	検査動物数	0	1	0	2	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	61	64	64	64	63	32	31	64
		良性髄膜腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫 (M)	1	2	1	1	2	0	0	0
	盲腸	検査動物数	56	45	31	58	59	25	21	59
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数	/				63	27	26	61
		腺癌 (M)					0	0	1	1
		内膜間質肉腫 (M)					2	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	64	44	40	64	/			
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1				
	心臓	検査動物数	63	46	39	63	64	64	64	64
		心内膜神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	回腸	検査動物数	55	44	33	59	58	27	21	61
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	56	43	32	60	60	24	23	61
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	四肢	検査動物数	12	16	9	10	6	7	5	3
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳頭腫 (B)		1	0	1	0	0	0	0	0	
肝臓	検査動物数	64	64	64	63	64	63	64	64	
	肝細胞腺腫 (B)	0	2	1	0	0	1	1	0	
	肝細胞癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	
腋下リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腸間膜リンパ節	検査動物数	62	48	41	61	63	63	60	61	
	血管腫 (B)	5	7	3	6	1	2	1	3	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定: 有意差なし

(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日本農業株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	200	750	0	50	200	750
全動物	リンパ細網系	検査動物数	2	4	4	7	6	11	5	3
		リンパ肉腫 (M)	0	3	0	0	0	0	1	1
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	2	0	3	7 [#]	5	11	4	2
		組織球性肉腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	/				60	44	43	64
		腺腫 (B)					2	2	0	2
		腺癌 (M)					2	2	6	4
		嚢胞腺腫 (B)					3	2	0	1
		線維腺腫 (B)					6	7	2	4
	口腔	検査動物数	2	3	4	6	6	3	1	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	63	51	39	63	64	27	25	59
		腺房細胞腺腫 (B)	1	7	2	3	0	0	0	0
		腺房細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	1	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	57	35	36	55	50	26	20	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	下垂体	検査動物数	61	46	43	64	62	64	63	64
		前葉腺腫 (B)	19	17	14	18	43	53	48	50
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	前立腺	検査動物数	63	49	42	63	/			
		腺腫 (B)	1	0	0	0				
	唾液腺	検査動物数	61	46	38	62	62	29	24	64
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精囊腺	検査動物数	63	48	43	63	/			
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0				
	皮膚	検査動物数	63	52	42	64	64	33	26	64
基底細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
毛母腫 (B)		4	7	4	3	1	0	1	2	
脾臓	検査動物数	64	49	40	63	64	32	28	61	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
皮下組織	検査動物数	7	10	8	9	13	15	9	11	
	線維腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	2	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	2	1	0	0	0	
	脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	

Fisher の直接確率検定: 有意差無し

#: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

(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日本農薬株式会社にある。

表 T-19-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)								
			雄				雌				
			0	50	200	750	0	50	200	750	
全動物	精巣	検査動物数	64	47	46	64	/				
		間細胞腫 (B)	5	6	6	9					
		悪性中皮腫 (M)	0	2	0	0					
	胸腺	検査動物数	49	40	41	62	61	29	28	62	
		良性胸腺腫 (B)	2	3	1	2	3	5	3	2	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		腺癌 ¹⁾ (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	検査動物数	62	47	41	64	62	28	24	64	
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	3	0	0	0	0	
		濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	2	4	0	2	3	0	0	1	
		傍濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	膀胱	検査動物数	63	48	36	64	62	26	24	61	
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	子宮体部	検査動物数	/				64	31	34	62	
		脱落膜腫 (B)					1	0	0	0	
		内膜間質ポリープ (B)					1	2	4	4	
		内膜間質肉腫 (M)					1	0	0	0	
		腺癌 (M)					6	7	6	7	
		平滑筋腫 (B)					0	0	1	0	
	膣	検査動物数	/				3	3	3	4	
		間質肉腫 (M)					0	0	0	1	
	随意筋	検査動物数	64	46	38	64	64	28	25	64	
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	合計	担腫瘍動物数	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
			総数	40	42	37	37	54	57	54	55
良性腫瘍			38	38	33	34	48	55	49	53	
悪性腫瘍			8	14	10	13	19	19	24	18	
単一腫瘍			23	15	23	16	27	25	27	28	
複数腫瘍			17	27	14	21	27	32	27	27	
複数良性腫瘍			15	20	9	13	16	20	14	17	
複数悪性腫瘍			1	1	0	2	4	3	2	2	

Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定: 有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

1) 鰓裂遺残由来

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 T-20)

試験機関:

報告書作成年: 2011年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI: CD(SD)] ラット、開始時 8 週齢、
開始時体重; 雄 244~291g、雌 178~219 g、
発がん性試験群(最終屠殺; 雄 105 週、雌 103 週); 1 群雌雄各 70 匹、
慢性毒性試験群(中間屠殺; 52 週); 1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 24 ヶ月間(雄: 105 週間、雌: 103 週間)

投与方法: 検体を 0、50、200、1000 及び 3500 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日 2 回(53 週以降は毎日 3 回)観察した。また、詳細な観察を毎週実施した。

1000 及び 3500 ppm 群雄で軟便の発生頻度が増加し、検体投与による影響と考えられた。しかしながら、血液生化学的検査や病理組織学的検査において関連する異常所見がみられなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他の所見は一時的な発現であるかまたは通常観察されるものであった。200 ppm 及び 50 ppm の群で検体投与に関連する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与終了時における生存率を表 T-20-1 に示す。3500 ppm 群雌雄及び 1000 ppm 群雌の生存率が対照群に比べ有意に高かった。生存率の増加は、これら投与群の体重の低値に関連すると考えられた(1000 ppm 群雌の体重に統計学的有意差はみられなかった)。

表 T-20-1. 生存率

投与量 (ppm)	0	50	200	1000	3500
雄	24.5	31.8	26.1	28.9	↑49.3
雌	32.2	27.6	41.0	↑50.4	↑68.2

↑ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$ (Kaplan-Meier product-limit 法)

体重: 全ての動物の体重を、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、以降は 4 週間に 1 回測定した。また、測定期間ごと、ならびに投与 1~13 週、1~49 週、雄の投与 1~104 週及び雌の投与 1~101 週の体重増加量を算出した。

統計学的有意差の認められた検査時期の体重及び体重増加量を表 T-20-2、T-20-3 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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-2. 体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
1				↓95				↓95
2				↓94				↓94
3				↓94				↓93
4				↓93				↓92
5				↓92				↓91
6				↓92				↓91
7				↓91				↓90
8				↓91				↓90
9				↓90				↓90
10				↓91				↓90
11				↓90				↓89
12				↓91				↓89
13				↓91				↓89
17				↓91				↓90
21				↓91				↓88
25				↓91				↓87
29				↓92				↓87
33				↓90				↓85
37				↓91				↓84
41				↓90				↓83
45				↓90				↓82
49				↓91				↓83
53				↓90				↓84
57				↓90				↓83
61				↓89				↓84
65				↓89				↓86
69				↓90				↓85
73				↓89				↓85
77				↓88				↓84
81				↓88				↓85
85				↓90				↓86
89				↓86				↓87
93				↓84				↓84
97				↓86				↓82
101				↓87				↓83

↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-3. 体重増加量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
1~13				↓82				↓71
1~49				↓85				↓67
1~101								↓72

↓: $p < 0.05$, ↓↓: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

3500 ppm 群の雌雄で、投与期間を通して体重及び体重増加量の低値がみられた。

1000 ppm 群以下の投与群で、体重に対する影響はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率: 投与開始から 13 週までは毎週 1 回、以降は 85 週までは 4 週間に 1 回、88 週以降は毎週摂餌量を測定した。また、測定期間ごと、ならびに投与 1~13 週、1~49 週、雄の 1~104 週及び雌の 1~101 週の食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた検査時期の摂餌量を表 T-20-4 に、食餌効率を表 T-20-5 に示す。

3500 ppm 群の雌雄で初めの 1 年間の多くの測定時点において摂餌量の低値がみられた。また、3500 ppm 群の雌雄で投与 1~13 週、1~49 週及び 1~101 週(雌)の投与期間で食餌効率の低値がみられた。なお、1000 ppm 以下の群でも摂餌量の有意な変動が散発的にみられたが、それらは偶発的な変化で検体投与に関連した変化で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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-4. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
1			↓95	↓84			↓93	↓86
2				↓95				↓92
3				↓95			↓94	↓88
4				↓95				↓87
5				↓96				↓87
6				↓94			↑105	↓92
7				↓96				↓91
8				↓95				↓91
9								↓95
10								↓91
11				↓96				↓91
12				↓95				↓91
13				↓96				↓90
17								↓95
21				↓96				↓90
25					↑105			↓94
29								↓93
33				↓93				↓87
37								↓90
41				↓91				↓82
45				↓96				↓91
49					↑106	↑108	↑106	
53								↓94
57								↓93
61				↓94		↑110		
65				↓90				
73				↓92				
77				↓88				
88				↓84				
89			↓81	↓82			↓82	
1~13				↓95				↓90
1~49				↓96				↓90

↑↓: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-5. 食餌効率

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
1~13				↓92				↓85
1~49				↓92				↓77
1~101								↓77

↓: p<0.05、↓↓: p<0.01 (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-20-6 のとおりである。

表 T-20-6. 検体摂取量

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	2.2	8.8	45.3	162.1	2.8	11.0	57.1	203.3

眼科学的検査: 投与開始前に全動物、中間屠殺時は雌雄各群 10 例、最終屠殺時は全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査: 中間屠殺群の雌雄各群 10 例について投与 3、6 及び 12 ヶ月に眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の検査を行った。また、最終屠殺時の全生存動物について後大静脈から血液を採取し、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間以外の項目について検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網状赤血球数、総白血球数、型別白血球数、赤血球及び血小板の形態、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間

統計学的有意差の認められた項目を表 T-20-7 に示す。

いくつかの検査項目で統計学的な有意差がみられたが、用量相関性又は持続性がなく、検体投与に関連しない変動と考えられた。

表 T-20-7. 血液学的検査値

検査項目	検査時期 (月)	性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
赤血球数	12						↑106		
MCV	3						↓97	↓96	↓97
単球数	12								↓77
好酸球数	24								↓17
その他の 白血球数	12							↓47	
	24						↑184		

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

血液生化学的検査: 中間屠殺動物の雌雄各群 10 例について、投与 3、6 及び 12 ヶ月に眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について検査を行った。

アルカリホスファターゼ、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アミナーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ソルビトール脱水素酵素、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(A/G 比)、グルコース、コレステロール、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T-Bil, 1mg/dl を超過した場合は直接ビリルビンも測定)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を表 T-20-8 に示す。

3500 ppm 群の雄でクレアチニン(6 ヶ月)、グロブリン、トリグリセライド(3 ヶ月)が対照群と比較して有意に低下し、A/G 比(3 ヶ月)が有意に増加した。同群雌では、総ビリルビン、尿素窒素(12 ヶ月)が有意に増加した。これらはいずれも軽微で、検体投与との関係性に乏しく、悪影響ではないと考えられた¹⁾。その他、50 ppm 群雄及び 200 ppm 群雌で見られた変動は、用量相関性を伴わず、持続性がみられなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

1) 申請者注: 上記に加えて、検査時期の一貫性が認められないことから検体投与とは関連のない偶発的变化と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-8. 血液生化学的検査値

検査項目	検査時期 (月)	性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
クレアチニン	6				↓86		↑118		
尿素窒素	12								↑130
T-Bil	12								↑138
グロブリン	3				↓91				
A/G 比	3				↑109				
	12	↑110							
TG	3	↓64			↓55				

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

尿検査: 中間屠殺動物の雌雄各群 10 例について、投与 3、6 及び 12 ヶ月に個別に尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、外観、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、浸透圧

統計学的有意差の認められた項目を表 T-20-9 に示す。

3500ppm 群雌において 3 ヶ月時の比重が有意に増加したが、一過性であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

表 T-20-9. 尿検査値

検査項目	検査時期 (月)	性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	200	1000	3500	50	200	1000	3500
比重	3								↑103

↑: $p < 0.05$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

臓器重量: 中間屠殺(投与 12 ヶ月)及び最終屠殺(投与 24 ヶ月)時の全生存動物を対象に、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、副腎、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(頸部を含む)

統計学的有意差の認められた項目を表 T-20-10 に示す。

中間屠殺時の検査において、3500 ppm 群雄の腎臓(対体重比)、精巣上体(対体重比)及び精巣(絶対重量、対体重比、対脳重量比)、ならびに同群雌の脳(対体重比)及び心臓(対体重比)で重量の増加がみられた。また、最終屠殺時の検査では、3500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ppm 群の雌雄で肝臓の対体重比の増加がみられ、雌で脳、心臓及び子宮の対体重比の増加、脾臓の絶対重量及び対脳重量比の低下がみられた。これらの軽微な変動は、低体重に伴った二次的な変化、あるいは病理組織学的変化や用量相関性を伴わないことから偶発的な変化と考えられた。

表 T-20-10. 臓器重量

検査時期	臓器		性別及び投与量 (ppm)								
			雄				雌				
			50	200	1000	3500	50	200	1000	3500	
中間屠殺	最終体重					↓88				(85)	
	脳	対体重比								↑116	
	心臓	対体重比								↑113	
	腎臓	対体重比				↑115					
	脾臓	対体重比					↓81				
	精巣上体	対体重比				↑122					
	精巣	絶対重量				↑112					
対体重比		↑120			↑127						
対脳重量比		↑115			↑119						
最終屠殺	最終体重					(90)				↓82	
	脳	対体重比								↑122	
	心臓	対体重比								↑123	
	肝臓	対体重比				↑126				↑122	
	脾臓	絶対重量									↓80
		対脳重量比							↓78		↓79
	子宮	対体重比								↑162	

↑↓: $p < 0.05$, ↑: $p < 0.01$ (Dunnett's test)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

肉眼的病理検査: 死亡及び切迫屠殺動物、中間屠殺動物及び最終屠殺動物の全てについて肉眼的病理検査を行った。

いずれの所見も本系統ラットで通常観察されるもので、検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査: 死亡及び切迫屠殺動物、並びに対照群及び 3500 ppm 群の全動物を対象に、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、鏡検した。また、50、200 及び 1000 ppm 群に関しては、全動物を対象に精巣、肉眼的異常部位及び腫瘤(隣接リンパ節を含む)について検査した。

脳(大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、胸骨(骨髓を含む)、大腿骨(骨髓を含む)、関節(脛骨・大腿骨)、リンパ節(下顎部、腸間膜)、心臓、大動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

脈、唾液腺(下顎腺、耳下腺、舌下腺)、喉頭、咽頭、食道、胃(腺胃、前胃)、肝臓、パリエル板、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、凝固腺、精嚢、卵巣、子宮(頸部を含む)、膣、鼻部(4 部位)、眼球(視神経及び網膜を含む)、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位、腫瘤(隣接リンパ節を含む)

〔非腫瘍性病変〕

発生頻度の有意な変動が認められた非腫瘍性病変を表 T-20-12 に示す。

3500 ppm 群雄で精巣の間細胞過形成の発生頻度が有意に増加し、検体投与による影響と考えられた。これについては腫瘍性病変の項で合わせて考察する。

子宮頸部の線維筋性過形成及び子宮内膜の嚢胞状過形成の発生頻度が増加した(Cochran-Armitage の傾向検定で有意)が、その発生頻度は背景値(子宮頸部の線維筋性過形成:0~10.0%、子宮内膜の嚢胞状過形成:0~21.7%)の範囲内にあったことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

その他に観察された所見は、本系統及び週齢ラットで通常みられるもので、検体投与に関連しない偶発的な変化と考えられた。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 T-20-13 及び T-20-14 に示す。

表 T-20-11 に示すように、3500 ppm 群の雄で、精巣の間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度が増加(いずれも Cochran-Armitage の傾向検定で有意)し、それらの発生頻度は間細胞腫では背景値(0~14%)の範囲内にあったが、間細胞過形成では背景値(0~1.5%)の範囲を上回っていた。間細胞腫及び間細胞過形成の多くが最終屠殺動物で認められており、これら病変の発生頻度増加は対照群と比べて 3500 ppm 群雄の生存率が高かったことに起因するとも考えられたが、検体投与に関連する変化と判断された。

50、200 及び 1000 ppm 群雄における間細胞腫及び過形成の発生頻度はいずれも試験施設の背景値の範囲内にあり、検体投与に関連した発生頻度の増加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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-11. 雄の精巣に認められた腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生頻度

投与量(ppm)	0	50	200	1000	3500
検査動物数	70	70	70	70	70
間細胞腫	1 (1.43%)	1 (1.43%)	0 (0.00%)	2 (2.86%)	7* ^b (10.00%)
間細胞過形成	1 (1.43%)	2 (2.86%)	1 (1.43%)	1 (1.43%)	8* ^{##} (11.43%)

*: p<0.05 (Fisher の直接確率検定)

#: p<0.05、##: p<0.01 (Cochran-Armitage の傾向検定)

b: p<0.01 (Peto の検定)

その他、1000 及び 3500 ppm 群の雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した (Cochran-Armitage の傾向検定) が、本所見の発生頻度 (1000 ppm: 3/51=5.88%、3500 ppm: 2/70=2.86%) は試験施設の背景値 (0~11.9%) の範囲内にあり、本腫瘍の発生に検体投与との関連はないと考えられた。また、200 ppm 群雄で皮膚 / 皮下組織の脂肪腫の発生頻度が有意に増加したが、用量相関性を伴わず、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

その他に観察された所見は、本系統及び月齢ラットで通常みられるもので、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

以上のように、ピコキシストロビン原体をラットに 2 年間混餌経口投与した結果、3500 ppm 群の雌雄で体重、体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低値がみられ、3500 ppm 群の雄で精巣の間細胞腫及び過形成の発生頻度が増加した。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 1000 ppm (雄: 45.3 mg/kg/日、雌: 57.1 mg/kg/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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-12. 統計学的に有意な発生頻度の変動がみられた非腫瘍性病変(発がん性試験群)

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
副腎	検査動物数	70	50	55	50	69	70	63	60	52	70
	皮質:限局性過形成	13	7	5	5	2**##	7	7	3	5	8
	髄質:限局性過形成	17	5	8	3*#	9#	5	2	1	2	4
凝固腺	検査動物数	70	48	53	51	70	/	/	/	/	/
	炎症	7	5	2	1#	1##	/	/	/	/	/
腎臓	検査動物数	70	53	53	51	70	70	61	55	49	70
	腎盂鉍質沈着	16	13	7	4*#	8##	54	46	40	26**##	25**##
肝臓	検査動物数	70	52	53	50	70	70	61	60	53	70
	胆管過形成	50	27*#	26*#	19**##	18**##	20	20	17	12	13
	門脈周囲空胞化	16	5	10	10	4**#	11	10	9	5	0**##
肺	検査動物数	70	49	54	51	70	70	59	55	49	70
	胸膜癒着/炎症/線維化	3	1	1	0	0#	1	0	0	0	0
鼻	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
	レベル b:真菌	4	0	0#	0#	0##	0	0	0	0	0
	レベル c:鼻腔浸出物	4	3	3	3	1	4	3	3	1	0#
	レベル d:歯髄炎/歯周炎	10	1*	3	3	2*#	1	0	2	0	1
精巣	検査動物数	70	70	70	70	70	/	/	/	/	/
	間細胞過形成	1	2	1	1	8**##	/	/	/	/	/
膀胱	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
	出血	3	2	0	0	0#	0	0	0	0	0
	移行上皮過形成	3	3	0	1	0#	0	0	0	1	0
	炎症	6	4	2	3	0*#	1	0	0	1	0
子宮体/頸部	検査動物数	/	/	/	/	/	70	63	57	54	70
	内膜嚢胞状過形成	/	/	/	/	/	0 (0.00)	1 (1.59)	4*# (7.02)	4*# (7.41)	4# (5.71)
	頸部線維筋性過形成	/	/	/	/	/	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.85)	2# (2.86)

*: p<0.05, **: p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

#: p<0.05, ##: p<0.01 (Cochran-Armitage の傾向検定)

括弧付きの数値は発生率を示す(単位は%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-13. 腫瘍性病変の発生頻度(慢性毒性試験群)

臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
脳	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
	星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	/					10	4	4	5	10
	腺癌 (M)						0	1	0	1	1
	線維腺腫 (B)						1	0	1	0	1
下垂体	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	3	3	10
	前葉腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0
皮膚/ 皮下組織	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
前胃	検査動物数	10	1	0	0	10	10	0	0	0	10
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
子宮体/ 頸部	検査動物数	/					10	0	0	0	10
	内膜間質ポリープ (B)						0	0	0	0	1

Peto の検定、Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher の直接確率検定: 有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)										
			雄					雌					
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500	
死亡 /切迫屠殺	褐色脂肪組織	検査動物数	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
		褐色脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色脂肪肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34	
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	
		褐色細胞腫 (B)	6	2	5	6	2	1	1	2	1	0	
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	2	1	1	0	0	0	0	1	
	骨	検査動物数	1	0	0	0	0	56	60	55	49	34	
		骨肉腫 (M)	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34	
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	3	1	2	1	0	0	0	1	
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
	腹腔	検査動物数	1	3	0	0	0	2	1	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	頭蓋腔	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胸腔	検査動物数	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	眼球	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34	
		無色素性黒色腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	頭部	検査動物数	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	心臓	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34	
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34	
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
腎芽腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

a: 大腿骨及び胸骨以外の骨に骨肉腫が観察された。その他の動物で骨肉腫の発生は認められなかった。

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
死亡 /切 迫屠 殺	盲腸	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	直腸	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	9	10	7	4	2	56	60	55	49	34
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	11	16	13	8	7
		線維腺腫 (B)	1	2	0	0	1	16	17	17	16	10
		癌肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性	検査動物数	1	0	2	4	3	0	2	3	0	0
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	2	1	0	1	2	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	2	2	1	0	1	1	0	0
	鼻組織	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻部	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査 時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
死亡 /切 迫屠 殺	膵臓	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	4	3	5	0	3	3	1	0	1
		島細胞癌 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	上皮 小体	検査動物数	39	40	46	45	32	48	60	45	41	29
		腺腫 (B)	1	2	1	0	1	0	0	0	1	0
	下垂 体	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		前葉腺腫 (B)	40	31	37	31	23	47	54	42	45	22
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	2	2	1	2
		中葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	唾液 腺	検査動物数	53	48	52	50	35	56	60	54	49	34
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		基底細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	3	1	2	1	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
	皮膚 /皮 下組 織	検査動物数	3	4	8	9	5	2	2	1	2	1
		線維腫 (B)	1	3	2	1	2	2	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	4	0	1	0	0	0	1	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
死亡 /切 迫屠 殺	空腸	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	脊髓 頸部	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	53	48	52	50	36	/				
		間細胞腫 (B)	0	0	0	1	3					
	胸腺	検査動物数	53	48	52	49	36	55	59	53	48	34
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	53	48	52	50	36	56	60	55	49	34
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	10	8	5	10	4	4	5	8	5	3
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮体 /頸部	検査動物数	/					56	60	55	49	34
		扁平上皮癌 (M)						0	0	0	1	0
		顆粒細胞腫 (B)						0	1	1	2	0
		内膜間質ポリープ (B)						2	2	4	4	2
	膣	検査動物数	/					56	60	55	49	34
顆粒細胞腫 (B)		0						0	1	0	0	
悪性神経鞘腫 (M)		0						0	0	1	0	
ジンバル腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
最終屠殺	褐色脂肪組織	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		褐色脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	17	2	3	0	33	14	3	5	3	36
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	4	1	1	0	7	1	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	17	0	0	0	34	14	0	0	0	36
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹腔	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼球	検査動物数	17	0	0	0	34	14	0	0	0	36
		無色素性黒色腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	検査動物数	17	0	0	0	34	14	0	0	0	36
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	17	5	1	1	34	14	1	0	0	36
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	3	1	2	0	7	14	7	11	15	36
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	4	4	2	3	8
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	7	5	11	8
	全身性	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	口腔粘膜	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	睪臓	検査動物数	17	1	1	1	34	14	2	2	0	36
		腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	5	0	1	0	0	2
		島細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
最終屠殺	上皮小体	検査動物数	17	0	0	0	30	12	0	0	0	32
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	17	10	8	11	34	14	8	11	16	36
		前葉腺腫 (B)	9	10	8	11	17	12	8	10	15	33
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		中葉腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腓腹筋	検査動物数	0	0	0	0	1	14	0	0	0	36
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	17	1	7	5	34	14	0	2	1	36
		基底細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	0	1	3	1	0	0	1	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚/皮下組織	検査動物数	0	3	2	3	5	1	1	0	1	0
		線維腫 (B)	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0
		神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	17	0	0	0	34	14	0	0	0	36
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	前胃	検査動物数	17	2	0	0	34	14	0	0	0	36
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	17	22	18	20	34					
		間細胞腫 (B)	1	1	0	1	4					

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
最終屠殺	甲状腺	検査動物数	17	0	0	1	34	14	0	3	1	36
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	4	0	0	0	6	4	0	2	1	8
	膀胱	検査動物数	17	0	0	0	34	14	0	0	0	36
		移行上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮体 / 頸部	検査動物数	/					14	3	2	5	36
		顆粒細胞腫 (B)						0	0	0	1	0
		内膜間質ポリープ (B)						1	2	0	1	7
	膣	検査動物数	/					14	0	1	0	36
		顆粒細胞腫 (B)						1	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定: 有意差なし(申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

検査動物数及び腫瘍病変の発生頻度は申請者が集計した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
全動物	褐色脂肪組織	検査動物数	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1
		褐色脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色脂肪肉腫 (M)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
	副腎	検査動物数	70	50	55	50	69	70	63	60	52	70
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	10	3	6	6	9	2	1	2	1	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	2	3	1	3	1	0	0	0	1
	骨	検査動物数	1	0	0	0	0	70	60	55	49	70
		骨肉腫 (M)	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	3	1	2	1	0	0	0	2
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	検査動物数	1	3	0	0	0	3	1	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	頭蓋腔	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腔	検査動物数	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	眼球	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		無色素性黒色腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	頭部	検査動物数	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	70	53	53	51	70	70	61	55	49	70
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
		腎芽腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Peto の検定、Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher の直接確率検定:有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

a: 大腿骨及び胸骨以外の骨に骨肉腫が観察された。その他の動物で骨肉腫の発生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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
全動物	盲腸	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	直腸	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	70	52	53	50	70	70	61	60	53	70
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	70	49	53	51	70	70	61	56	50	70
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	12	11	9	4	9	70	67	66	64	70
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		腺癌 (M)	0	1	0	0	1	15	20	15	11	15
		線維腺腫 (B)	1	2	0	0	1	20	24	22	27	18
		癌肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性	検査動物数	1	0	2	4	4	0	2	3	0	0
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	2	1	0	1	2	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	2	2	2	0	1	1	0	0
	鼻組織	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻部	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	口腔粘膜	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto の検定、Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher の直接確率検定:有意差なし

(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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
全動物	脾臓	検査動物数	70	49	53	51	70	70	62	57	49	70
		腺房細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	3	4	3	5	5	3	4	1	0	3
		島細胞癌 (M)	1	1	2	1	0	0	1	1	0	1
	上皮小体	検査動物数	56	40	46	45	62	60	51	45	41	61
		腺腫 (B)	1	2	1	0	2	1	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	70	58	60	61	70	70	68	66	65	70
		前葉腺腫 (B)	49	41	45	42	40	59	62	52	60	55
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	2	2	1	3
		中葉腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		頭蓋咽頭腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	検査動物数	70	48	52	50	69	70	60	54	49	70
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腓腹筋	検査動物数	0	0	0	0	1	70	60	55	49	70
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	70	49	59	55	70	70	60	57	50	70
		基底細胞腺腫 (B)	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	3	2	5	2	0	0	2	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	3	0	1	1	0	0	0	0
	皮膚／皮下組織	検査動物数	3	7	10	12	10	3	3	1	3	1
		線維腫 (B)	1	5	4	1	4	2	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	4*	1	2	1	1	0	2	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1

*: p<0.05 (Fisher の直接確率検定)

Peto の検定、Cochran-Armitage の傾向検定: 有意差なし

(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日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
全動物	空腸	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄 頸部	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	70	48	53	50	70	70	60	55	49	70
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	検査動物数	70	50	52	50	70	70	60	55	49	70
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	70	70	70	70	70	/				
		間細胞腫 (B)	1	1	0	2	7 ^{# b}					
	胸腺	検査動物数	70	48	52	49	70	69	60	53	48	70
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	70	48	52	51	70	70	60	58	50	70
		濾胞細胞腺腫 (B)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 [#] (5.88)	2 [#] (2.86)	0	0	0	2	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	14	8	5	10	10	8	5	10	6	11
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	70	48	52	50	70	70	60	55	49	70
		移行上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮 体/ 頸部	検査動物数	/					70	63	57	54	70
		扁平上皮癌 (M)						0	0	0	1	0
		顆粒細胞腫 (B)						0	1	1	3	0
		内膜間質ポリープ (B)						3	4	4	5	9

#: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

b: p<0.01 (Peto の検定)

Fisher の直接確率検定: 有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

括弧付きの数値は発生率を示す(単位は%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-14. 腫瘍性病変の発生頻度(発がん性試験群、つづき)

検査時期	臓器	所見	性別及び投与量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	50	200	1000	3500	0	50	200	1000	3500
全動物	膣	検査動物数	/					70	60	56	49	70
		顆粒細胞腫 (B)						1	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)						0	0	0	1	0
	ジンバル腺	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
合計	担腫瘍動物数	検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	69	69	70
		総数	59	51	57	58	62	68	68	63	68	65
		悪性腫瘍	10	7	12	12	17	23	26	20	13	21
		良性腫瘍	58	49	52	52	57	64	66	58	68	61
		複数腫瘍	29	23	24	27	33	36	43	38	37	40
		単一腫瘍	30	28	33	31	29	32	25	25	31	25
		複数悪性腫瘍	9	5	7	6	12	19	24	15	13	17
	複数良性腫瘍	9	5	7	6	12	19	24	15	13	17	
	腫瘍数	総数	98	80	88	92	109	128	133	122	126	123
		悪性腫瘍	11	7	12	13	19	24	29	25	17	24
良性腫瘍		87	73	76	79	90	104	104	97	109	99	

Peto の検定、Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher の直接確率検定: 有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

合計については統計処理未実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-21)

試験機関:

報告書作成年: 1999年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時5~7ヶ月齢、開始時体重; 雄 7.1~10.6 kg、雌 6.6~8.5 kg、
1群雌雄各4頭

投与期間: 52週間

投与方法: 検体を0、50、150及び500 ppmの濃度で飼料に混入してペレット化し、1日当たり雄
には餌にして350 g、雌には300 gを52週間にわたって経口投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を1日2回観察し、詳細な検査を毎週実施した。また、消化器系に関わる検査として、給餌後5時間にわたって糞便の状態を観察した。心臓及び肺の聴診を投与開始前、屠殺前に行った。

投与期間中、死亡はみられなかった。

表 T-21-1 に示すように500 ppm 群の雌において削瘦の発生頻度が増加し、投与期間を通してみられた体重の低値を反映する変化と考えられた。

表 T-21-1. 削瘦の発生頻度

所見	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	50	150	500	0	50	150	500
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
削瘦	2	1	0	1	1	0	0	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また、500 ppm 群の雄において歯肉発赤の発生率が増加したが、病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義は低いと考えられた。糞便の観察では、500 ppm 群の雄で水様便の発生頻度が対照群に比べてわずかに高かったが、発生頻度自体が低いこと、関連する病理組織学的所見がみられなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。心臓及び肺の聴診検査では、500 ppm 及び 150 ppm 群雄の各 1 頭で極軽微な収縮期性心雑音が観察されたが、関連する一般状態又は病理組織学的異常所見がみられなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。

体重:

投与開始直前、その後は毎週体重を測定した。投与開始日の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

対照群と比較して有意差がみられた時期の体重を表 T-21-2 に示す。

500 ppm 群雌雄で投与 1~3 週の体重が減少したが、4 週以降には増加がみられた。しかしながら、対照群に比べ有意な体重の低値は、雌ではほぼ全投与期間にわたり、雄では投与 30 週まで認められた。この体重の低値は、同群雌雄でほぼ全投与期間にわたって認められた摂餌量の低値(後述)に起因した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-21-2. 補正体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	150	500	50	150	500
2		↑102	↓95			↓97
3			↓92			↓94
4			↓93			↓94
5			↓93			↓94
6			↓92			↓93
7			↓91			↓92
8			↓92			↓94
9			↓91			↓92
10			↓92			↓94
11			↓91			↓92
12			↓91			↓89
13			↓90			↓89
14			↓91			↓89
15			↓91			↓90
16			↓90			↓91
17			↓89			↓89
18			↓90			↓89
19			↓90			↓89
20			↓90			↓90
21			↓91			↓90
22			↓91			↓90
23			↓91			↓87
24			↓91			↓86
25			↓90			↓86

↑↓: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-21-2. 補正体重(続き)

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	150	500	50	150	500
26			↓89			↓86
27			↓89			↓87
28			↓90			↓87
29			↓90			↓88
30			↓90			↓87
31						↓87
32						↓87
33						↓88
34						↓87
35						↓86
36						↓85
37						↓87
38						↓87
39						↓87
40						↓87
41						↓87
42						↓88
43						↓88
44						↓88
45						↓91
46						↓91
47						↓90
48						↓91
49						↓90
50						↓90
51						↓91
52						↓91

↓: $p < 0.05$, ↓↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

摂餌量: 摂餌量を毎日測定し、各週の 1 日あたりの平均摂餌量を算出した。

対照群と比較して有意差がみられた時期の摂餌量を表 T-21-3 に示す。

500 ppm 群雌雄では、ほぼ全投与期間を通して摂餌量が低く、対照群と比較して統計学的に有意であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-21-3. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	150	500	50	150	500
1			↓66			↓64
2			↓73			↓69
3			↓84			↓85
4			↓88			↓93
5			↓85			↓84
6			↓85			↓93
7			↓95			
8						↓85
9			↓87			↓89
10			↓91			↓94
11						↓79
12						↓87
13						↓90
14						↓91
15			↓90			↓90
16			↓88			↓81
17						↓86
18			↓94			↓93
19			↓90			↓93
20			↓92			
21						↓91
22						↓78
23			↓83			↓84
24			↓87			↓83
25			↓92			↓86
26			↓92			
27			↓90			↓84
28						↓89
29			↓91			
30			↓93			↓87
31						↓91
33			↓92			↓84
34			↓89			
35			↓92			↓80
36			↓89			↓87
40			↓86			
41			↓87			
42			↓91			
43			↓93			↓92
46			↓93			↓99
47			↓95			
48			↓94			↓89
49						↓94

↓: $p < 0.05$, ▽: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-21-4 のとおりである。

表 T-21-4. 検体摂取量

性別	雄			雌		
	50	150	500	50	150	500
投与量 (ppm)	50	150	500	50	150	500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	1.6	4.8	16.1	1.6	4.6	15.7

血液学的検査： 投与開始前、投与 13、26 及び 52 週に全生存動物を対象に、頸静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。投与前の値を共変量とした共分散分析を行い、補正値を算出した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、総白血球数、型別白血球数

統計学的有意差の認められた項目を表 T-21-5 に示す。

いくつかの検査項目で有意な変動がみられたが、用量相関性又は持続性がなく、軽微な変動であり、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

表 T-21-5. 血液学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
ヘモグロビン量	13			↓92			
	52				↑106		
ヘマトクリット値	13			↓92			
赤血球数	52				↑107		
血小板数	26				↑117		
総白血球数	13					↑148	
好中球数	13					↑170	
	52						↓69
リンパ球数	26						↑135
	52		↑131				
単球数	13					↑216	

↑↓: $p < 0.05$ 、↑: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

血液生化学的検査： 投与開始前、投与 13、26 及び 52 週に全生存動物を対象に、頸静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。投与前の値を共変量とした共分散分析を行い、補正値を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

アルカリホスファターゼ、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)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グルコース、コレステロール(Chol)、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム(Ca)、リン(Phos、リン酸塩として)、ナトリウム、カリウム、塩素(Cl)

統計学的有意差の認められた項目を表 T-21-6 に示す。

いくつかの検査項目で有意な変動がみられたが、用量相関性又は持続性がなく、軽微な変動であり、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

表 T-21-6. 血液生化学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
ALT	26	↑140					
AST	52				↑155		
尿素	52		↓82			↑128	
総蛋白	13			↓94			↓95
	52				↑108	↑107	
アルブミン	13			↓94		↓94	↓91
	52						
Chol	13			↓85			
	26				↑131		
	52					↑129	
T-Bil	13			↑153			
Ca	26						↑106
	52				↑105		
Phos	26						↑137
	52		↓82				
Cl	26				↓97		
	52					↓98	

↑↓: $p < 0.05$ 、↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

尿検査: 投与開始前、投与 13、26 及び屠殺前週に全ての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。

尿量、外観、色調(異常な場合のみ)、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を表 T-21-7 に示す。

尿量及び pH で有意な変動がみられたが、用量相関性又は持続性がなく、軽微な変動であり、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

表 T-21-7. 尿検査値

項目	検査 時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
尿量	52				↓60		
pH	13		↓71		↑138		
	52	↓73	↓71				

↑↓: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

眼科学的検査: 投与開始前及び屠殺前に全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量: 投与終了時の全ての動物を対象として以下の臓器重量を測定した。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、肝臓(胆嚢を除く)、腎臓、精巣、卵巢

統計学的有意差の認められた項目を表 T-21-8 に示す。

500 ppm 群雄で腎臓の絶対重量が対照群に比べ有意に低かったが、補正重量に有意な変化がみられず、検体投与に関連のない偶発的な変動と考えられた。500 ppm 群雌で甲状腺の補正重量が対照群に比べ有意に高かったが、対照群の平均値 (0.599 g) が施設背景値 (0.654~0.938 g) に比べ低値であった。検体投与との関連性は否定できないが、関連する病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性的意義はないと判断された。

その他の臓器重量に検体投与による影響はみられなかった。

表 T-21-8. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
腎臓	絶対重量			↓83			
肝臓	絶対重量				↑116		
甲状腺	補正重量						↑121

↑↓: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査：全ての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

500 ppm 群雌雄各 1 頭及び 150 ppm 群雄 1 頭で側脳室の軽微な拡張がみられたが、病理組織学的検査では側脳室拡張の程度は正常範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他、検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査：全ての動物について、以下の臓器及び組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髓(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、大腿骨(膝関節)、胸骨(骨髓を含む)、リンパ節(腸間膜、前肩甲)、心臓、大動脈(腹部)、唾液腺(顎下腺)、食道、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、卵巣、卵管、子宮体、子宮頸及び膣、眼球、骨格筋、皮膚(大腿部外側)、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

検体投与に関連した異常所見はみられなかった。

以上のように、ピコキシストロビン原体を 52 週間にわたってイヌに混餌投与した結果、500 ppm 群の雌雄で体重及び摂餌量の低値がみられた。従って、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄ともに 150 ppm(雄 4.8 mg/kg/日、雌 4.6 mg/kg/日)と判断された。