

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

5-2) ピラクロストロビンのマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間(13 週間)

(資料 17)

経口亜急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

試験動物: B6C3F1 CrI BR マウス[Charles River 社], 1 群雌雄各 10 匹, 開始時 38~40 日齢, 試験開始時体重範囲(雄: 20.6~26.5g, 雌: 17.1~20.9g).

試験期間: 13 週間( 6 月 14 日~ 9 月 18 日)

投与方法: 検体を 0, 50, 150, 500, 1000 及び 1500ppm の濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた. 検体を混入した飼料は開始前に 1 回調製した.

投与用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した.

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. ただし, 投与期間中, 雌 1 例(1500ppm)が偶発性事故(給餌器と上部のワイヤー間に挟まれた)により死亡した.

体重変化: 投与期間中全動物の体重を毎週測定した.

統計学的有意差の認められた体重変化と体重増加量を表 1 及び 2 に示す.

表 1. 体 重

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ 94	↓ 88					↓ 91
投与 14 日					↓ 85			↓ 94	↓ 91	↓ 85
投与 21 日				↓ 90	↓ 82			↓ 93	↓ 87	↓ 82
投与 28 日		↓ 91	↓ 91	↓ 85	↓ 75			↓ 93	↓ 86	↓ 77
投与 35 日		↓ 92	↓ 89	↓ 81	↓ 70			↓ 93	↓ 83	↓ 74
投与 42 日			↓ 91	↓ 82	↓ 73			↓ 93	↓ 85	↓ 74
投与 49 日		↓ 91	↓ 87	↓ 79	↓ 68			↓ 91	↓ 83	↓ 73
投与 56 日			↓ 87	↓ 82	↓ 73			↓ 92	↓ 85	↓ 76
投与 63 日		↓ 91	↓ 85	↓ 79	↓ 70			↓ 91	↓ 85	↓ 77
投与 70 日		↓ 91	↓ 86	↓ 81	↓ 73			↓ 88	↓ 83	↓ 76
投与 77 日		↓ 90	↓ 82	↓ 76	↓ 68			↓ 87	↓ 82	↓ 77
投与 84 日		↓ 89	↓ 82	↓ 77	↓ 69			↓ 88	↓ 82	↓ 75
投与 91 日		↓ 88	↓ 80	↓ 73	↓ 66			↓ 88	↓ 83	↓ 75

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

表 2. 投与 0 日からの体重変化量

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日	↓ 16		↓ -24	↓ -132	↓ -272				↓ -77	↓ -217
投与 14 日				↓ -21	↓ -161			↓ 27	↓ -8	↓ -58
投与 21 日			↓ 41	↓ -4	↓ -71			↓ 45	↓ 2	↓ -24
投与 28 日		↓ 40	↓ 29	↓ -17	↓ -84			↓ 49	↓ -3	↓ -53
投与 35 日		↓ 58	↓ 35	↓ -11	↓ -65			↓ 61	↓ 6	↓ -30
投与 42 日		↓ 67	↓ 47	↓ -1	↓ -48			↓ 58	↓ 8	↓ -45
投与 49 日		↓ 64	↓ 42	↓ 11	↓ -32			↓ 54	↓ 16	↓ -27
投与 56 日		↓ 69	↓ 42	↓ 20	↓ -18			↓ 60	↓ 26	↓ -8
投与 63 日		↓ 64	↓ 36	↓ 14	↓ -20			↓ 61	↓ 31	↓ 8
投与 70 日		↓ 67	↓ 46	↓ 24	↓ -4			↓ 52	↓ 30	↓ 10
投与 77 日	↓ 77	↓ 68	↓ 40	↓ 20	↓ -5		↓ 77	↓ 53	↓ 32	↓ 18
投与 84 日		↓ 65	↓ 40	↓ 23	↓ -1			↓ 53	↓ 29	↓ 10
投与 91 日		↓ 67	↓ 41	↓ 20	↓ -1			↓ 57	↓ 38	↓ 15

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

雄の 150ppm 以上の投与群及び雌の 500ppm 以上の投与群においてほぼ全投与期間を通じて対照群に比べ有意に低い値を示した。また、これらの群では、投与開始時からの体重変化量においても有意に低い値を示した。これらの変化は検体投与による影響と判断した。体重変化量において、雄の 50ppm 群の投与 77 日及び雌の 150ppm 群の投与 77 日に対照群に比べ有意に低い値を示したが、一時的であり検体投与に関連した変化ではないと判断した。

申請者注) 投与後 7 日の体重増加量は、統計学的有意差はないものの雄 150ppm 群ならびに雌 500ppm 群においても低値傾向にあった。これらの投与用量では投与初期のみの一過的なものではなく試験期間を通じて同様の変化が認められることから、投与後 7 日の体重増加量抑制についても検体投与の影響であると判断した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた摂餌量を表 3 に、食餌効率を表 4 に示す。

表 3. 摂 餌 量

投与日数	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日										↑ 158
投与 14 日				↑ 149	↑ 149				↑ 128	↑ 126
投与 21 日					↑ 131				↑ 139	↑ 134
投与 56 日				↑ 136	↑ 133					
投与 70 日					↑ 144				↑ 136	↑ 152
投与 77 日									↑ 131	↑ 138
投与 84 日									↑ 126	↑ 128

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の

表 4. 食 餌 効 率

投与日数	投与量 (ppm)											
	雄						雌					
	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ -0.5	↓ -2.6	↓ -5.5					↓ -0.7	↓ -2.0
投与 14 日										↓ 1.0	↓ 0.4	↓ 0.1
投与 21 日				↓ 1.2	↓ 0.5	↓ 0.8					↓ 0.4	↓ 0.6
投与 35 日					↓ 0.1	↓ -0.6						
投与 49 日			↓ 3.3	↓ 1.8	↓ 2.2	↓ 0.2						
投与 56 日						↓ 2.3						
投与 77 日		↓ 1.0		↓ 0.4	↓ -0.1	↓ -0.4						
投与 91 日					↓ -0.1	↓ -0.1						

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

1000 及び 1500ppm 群の雌雄において摂餌量の有意な増加が散在性にみられたが、この変化は検体投与に起因する変化ではなく、飼料のこぼしによるものであると考えられた。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

食餌効率については、雌雄の各群において対照群と比較して有意な変化が観察されたが、食餌効率の算出に用いた摂餌量は餌のこぼしを含むため、これらの変化と検体投与との関連性の有無について明確にすることはできなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

飼料のこぼしにより正確な摂餌量が得られなかったため、正確な概算値ではない。

表 5. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	150	500	1000	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.2	30.4	119.4	274.4	475.5
	雌	12.9	40.4	162.0	374.1	634.8

飲水量：給水ピンを毎日観察し、量的に明らかな異常の有無を検査した。

いずれの群においても飲水量に明らかな変化はみられなかった。

血液学的検査：投与後 13 週時に各群雌雄全生存動物から血液を採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、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、型別白血球数

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
白血球数				↓ 46	↓ 45					
血色素量					↓ 90				↓ 96	↓ 91
ヘマトクリット		↓ 96	↓ 95	↓ 95	↓ 91					
MCV			↓ 97	↓ 97	↓ 88					
MCH				↓ 99	↓ 88			↓ 98	↓ 96	↓ 88
MCHC		↑ 102						↓ 97	↓ 97	↓ 96
血小板数			↑ 113		↑ 111					↑ 118

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 7. 血液学的検査 (雄マウスの型別白血球数)

投与量 (ppm)	50	150	500	1000	1500
好酸球	57	43	14	0	0
リンパ球	104	96	97	38	23
単球	59	56	18	3	3

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

13 週間の投与終了後、1000 及び 1500ppm 群の雄において白血球数の減少が観察された。型別白血球数において、この所見はリンパ球、好酸球及び単球の減少によるものであった。これらの群において明らかな体重の増加抑制が観察されたことから、白血球数の減少は栄養状態の悪化に関連する検体投与の二次的変化であると判断した。血色素量は 1500ppm 群の雄、及び 1000ppm 以上の投与群の雌において有意に減少し、MCH は、1000ppm 以上投与群の雄、及び 500ppm 以上の投与群の雌において有意に減少した。さらに雄においては、150ppm 以上の用量群でヘマトクリットの有意な減少、及び 500ppm 以上の用量群で MCV の有意な減少が認められた。雌では 500ppm 以上の投与群で MCHC が有意に減少した。雄において 150ppm 群にのみ MCHC の有意な増加が認められたが、高用量群では対照群と同等の値であり、用量相関性がみられないことから偶発的なものと考えられた。これらの所見は貧血傾向を現しており高用量で顕著であることから検体投与による影響と判断した。

血小板は、雄では 500 及び 1500ppm 群で、また雌では 1500ppm 群において有意な増加が認められた。雄で用量相関性が見られないが、雌でも高用量群に認められることからこの増加は検体投与の影響によると判断された。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

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

表 8 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 8. 血液生化学的検査

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
アルカリホスファターゼ	↓ 82	↓ 87	↓ 86	↑112	↑120					
カリウム					↓ 91					
塩素			101	↑102	102			↑102	↑103	↑102
カルシウム				↓ 97	↓ 94				↓ 94	95
尿素	↑109	↑121	↑146	↑166	↑165		↑149	↑182	↑179	↑162
クレアチニン		↑112							↓ 90	↓ 87
総ビリルビン			↓ 84		↓ 82					
総蛋白	↑106	↑104		↓ 96	↓ 89				↓ 93	↓92
アルブミン	↑105	↑104			↓ 95					
グロブリン	↑106			↓ 90	↓ 81			↓ 93	↓ 85	↓84
トリグリセライド		↓ 68	↓ 46	↓ 35	↓ 28		↓ 63	↓ 38	↓ 39	↓38
コレステロール	↑114	↑113				↑116	110	↑119	↑128	↑152

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

雄において 50, 150 及び 500ppm 群のアルカリホスファターゼ活性が対照群に比べ統計学的に有意に減少し, 1000 及び 1500ppm 群のアルカリホスファターゼ活性は有意に増加した。これらの変化は用量相関性はなく, 雄のみの変化であることから偶発的变化で検体投与との関連性はないと考えられた。

さらに, 雄の全群及び雌の 150ppm 以上の投与群において尿素の明らかな増加がみられた。150ppm 以上の投与群における変化は検体投与に関連した変化であると判断した。(表 9. 10-1 及び表 10-2) 雄の 50ppm 群における尿素の増加については, 本群の尿素平均値(7.93 mmol/l)が, この週齢の雄マウスでの背景データと比較して平均±標準偏差の範囲内(6.99~8.43)であることから, この用量群での変化は毒性学的な意義は少ないと考えられた。

雌雄とも 150ppm 以上の投与群においてトリグリセライドが統計学的に有意に減少し, 雌雄の 1000 及び 1500ppm 群においてカルシウム, 総蛋白及びグロブリン量の有意な減少あるいは減少傾向が認められた。さらに雄の 1500ppm 群のアルブミン, 雌の 1000 及び 1500ppm 群のクレアチニン及び雌の 500ppm 群のグロブリンが統計学的に有意に減少した。これらの変化は検体投与による低体重が影響した変化であると判断した。雌の 500ppm 以上の投与群におけるコレステロール及び雌雄の 500, 1000 及び 1500ppm 群において塩素の有意な増加あるいは増加傾向が認められた。これらの変化についても高用量で認められることより, 機序は不明ながら低体重に関連した変化であると推察された。

雄において, 150ppm 群で見られたクレアチニン及びグロブリンの軽微な増加, 50 及び 150ppm 群に見られた高用量群とは逆の, 総蛋白及びアルブミンの増加, 及びコレステロールの増加は用量相関が認められないため検体投与の影響ではないと判断した。

表 9. 本試験における各群の雄マウスの尿素 (mmol/l) の群平均値ならびに標準偏差値

投与量 (ppm)	0	50	150	500	1000	1500	
検査数	10	10	10	10	10	10	
尿 素	群平均値	7.25	7.93	8.75	10.55	12.01	11.97
	標準偏差	0.71	0.55	0.64	1.65	1.92	2.42
	有意差	-	*	***	***	***	***

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

表 10-1. C57 BL/B6c3F1 雄マウスにおける尿素値 (mmol/l) の背景データ

試験番号	91001	91002	91049	92010	93022	93053	94034	96005	96055	97031
投与開始日	Feb. 1991	March 1991	Dec. 1991	March 1992	Sep. 1993	July 1994	Nov. 1994	March 1996	Oct. 1996	July 1997
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿素値	7.89	8.24	7.59	8.93	6.85	7.75	6.34	8.21	8.15	7.14

表 10-2. 表 10-1 での背景データの平均及び標準偏差

	尿素値 (mmol/L)
平均値	7.71
標準偏差	0.72
平均値±標準偏差	6.99 ~ 8.43

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

臓器重量：試験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、精巣、卵巣、脾臓、脳、副腎

表 11 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 11. 臓器重量

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
最終体重		↓ 85	↓ 75	↓ 68	↓ 61			↓ 83	↓ 77	↓ 72
肝臓	絶対重量		↓ 88	↓ 83	↓ 76			↓ 75	↓ 76	↓ 75
	対体重比		↑108	↑116	↑122	↑125				
腎臓	絶対重量		↓ 92	↓ 83	↓ 71	↓ 63		↓ 94	↓ 87	↓ 79
	対体重比									
精巣	絶対重量		↓ 94			↓ 88				
	対体重比			↑129	↑137	↑143				
卵巣	絶対重量								↓ 58	↓ 52
	対体重比								↓ 75	↓ 72
脾臓	絶対重量				↓ 80	↓ 69			↓ 82	↓ 72
	対体重比		↑109	↑118	↑117					
脳	絶対重量					↓ 95			↓ 94	↓ 91
	対体重比		↑115	↑131	↑144	↑155			↑116	↑122
副腎	絶対重量						↓ 87	↓ 70	↓ 56	↓ 57
	対体重比			↑144	↑150	↑189		↓ 84	↓ 73	↓ 80

Kruskal-Wallis-H-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

絶対重量において、150ppm 以上の各投与群において肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓、脳及び副腎の重量が対照群に比べ有意に減少したが、これらはいずれも投与群にみられた最終体重の有意な減少あるいは減少傾向に伴う変化と思われ、二次的な影響と判断した。

対体重比では、雄において 150ppm 以上の用量群の肝臓、精巣、脾臓、脳及び副腎ならびに雌において 500ppm 以上の用量群の脳重量が増加した。これらの変化は低体重に伴う二次的影響と考えられた。一方、雌において 1000 及び 1500ppm 群の卵巣及び 500ppm 以上の用量群の副腎が減少したが、低体重の臓器への影響が強いことによると思われ、この変化も二次的影響と考えられた。

肉眼病理検査：全ての動物について剖検を行った。

発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼病理検査所見を表 12 に示す。

表 12. 肉眼病理検査所見

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腺胃	びらん/潰瘍	1	0	1	2	2	4	2	2	4	↑7	4	1
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
十二指腸	壁肥厚	0	0	0	↑8	↑10	↑10	0	0	0	↑6	↑10	↑9
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	斑点	0	1	↑4	1	1	0	0	1	0	0	0	0

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

500ppm 以上の投与群の雌雄において十二指腸の壁肥厚の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響であると考えた。雌雄の対照群を含む各試験群において腺胃のびらん/潰瘍が観察されたが、肉眼的には明確な用量相関性は見られなかった。肝臓の斑点については偶発的で用量相関性がなく検体投与に関連したものでないと判断した。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した 0 及び 1500 ppm 群の雌雄動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/膣/卵管、副生殖器(精巣上体、前立腺、精嚢)、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(顎下及び腸間膜)、雌の乳腺、骨格筋、坐骨神経、胸骨(骨髄を含む)、骨髄(大腿骨)、眼球、大腿骨(膝関節を含む)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、外涙腺

また、50、150、500 及び 1000ppm 群の雌雄動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、胸腺、肺、肝臓、腎臓、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、腸間膜リンパ節

さらに 50、150、500 及び 1000ppm 群の雌動物を対象として、副腎についても検査した。



[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表 13 に示す。

表 13. 非腫瘍性病変

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腺胃	びらん/潰瘍	1	1	2	4	5	↑ 8	1	3	5	↑ 7	↑ 6	↑ 6
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
十二指腸	粘膜過形成	0	0	0	↑ 10	↑ 10	↑ 10	0	0	0	↑ 6	↑ 10	↑ 9
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	びまん性肝細胞脂肪化	10	10	10	10	10	↓ 4	10	10	8	↓ 6	9	7
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腎臓	尿管管脂肪化	10	10	10	↓ 2	↓ 1	↓ 0	10	10	9	7	7	7
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
胸腺	萎 縮	0	0	0	3	↑ 6	↑ 8	0	0	↑ 6	↑ 7	↑ 8	↑ 4
臓器	所見/検査例数	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	9
腸間膜リンパ節	アポトーシス小体増加	0	0	0	1	1	↑ 9	0	0	2	↑ 4	↑ 6	↑ 7
臓器	所見/検査例数	0	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10	9
副腎	皮質×帯脂肪化減少	-	-	-	-	-	-	1	3	5	↑ 10	↑ 10	↑ 9

Fisher の直接確率計算法 ↑, p ≤ 0.05 ; ↑↑, p ≤ 0.01

表 14. 本試験における雌雄マウスの十二指腸粘膜の厚さの群平均値 (mm) ならびに変動率

性	雄						雌					
投与量 (ppm)	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
群平均値	0.33	0.32	0.36	0.49	0.48	0.46	0.27	0.29	0.32	0.43	0.46	0.44
変動率#	100	97	109	↑ 148	↑ 145	↑ 139	100	107	↑ 119	↑ 159	↑ 170	↑ 163

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側) : ↑, p ≤ 0.05 ; ↑↑, p ≤ 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

雄の 1500ppm 群及び雌の 500ppm 以上の用量群で腺胃のびらん/潰瘍の発生頻度の有意な増加が見られた。この変化は体重増加抑制に関連があると思われた。

500ppm 以上の投与群の雌雄で十二指腸の粘膜過形成の発生頻度が有意に増加した。さらにこの変化を確認するため十二指腸の粘膜の厚さを計測した結果、表 14 に示したように 500ppm 以上の投与群の雌雄及び 150ppm 群の雌で十二指腸の粘膜の厚さが対照群に比べ有意に増加し、この変化が検体投与によるものと判断した。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

雌雄の肝臓のびまん性脂肪化あるいは腎臓の尿細管脂肪化ならびに雌において副腎のX領域脂肪化の発生頻度が統計学的に有意な減少あるいは減少傾向を示したが、これらの変化は体重の増加抑制に伴う変化であると判断した。

さらに胸腺の萎縮の発生頻度の有意な増加が雄の 1000 及び 1500ppm 群、雌の 150ppm 以上の投与群において観察されたが、本変化は有意な体重増加抑制あるいは体重減少傾向に起因する変化であろうと判断した。

腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加が雄の 1500ppm 群、雌の 500ppm 以上の投与群において観察されたが、本変化も有意な体重増加抑制に関連した変化であると判断した。

#### [腫瘍性病変]

全動物で腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における、検体投与に関連する変化として 150ppm 以上の投与群の雄及び雌に体重減少、低色素性小球性貧血ならびに体重増加抑制に伴う二次的影響と考えられる血液生化学的検査項目の異常(尿素、塩素、カルシウム、総蛋白、グロブリンあるいはトリグリセライドの減少)及び臓器重量の変化(肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓、脳、副腎)がみられ、500ppm 以上の投与群に病理学的検査において十二指腸粘膜の過形成及び体重増加抑制に伴う二次的影響と考えられる腺胃の糜爛/潰瘍ならびに腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加が観察された。

50ppm では検体投与の影響はないと考えられるので、本試験における無毒性量(NOEL)は 50ppm(雄では 9.2mg/kg、雌では 12.9mg/kg)であると判断した。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雄 150 ppm 群以上および雌 500 ppm 群以上で投与後 7 日から認められた体重増加抑制であり、無毒性量は雄 50 ppm および雌 150 ppm(雄 9.2mg/kg/日、雌 40.4mg/kg/日)であると判断した。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

5-3) ピラクロストロビンのイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間亜急性経口毒性試験

(資料 18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬, 1 群雌雄各 5 匹, 開始時 7~8 ヶ月齢, 投与開始時体重範囲  
(雄: 9.5~14.3 kg, 雌: 8.0~14.0 kg)

試験期間: 3 ヶ月間 ( 3 月 18 日 ~ 6 月 24 日)

投与方法: 検体を 0, 100, 200 及び 450ppm の濃度で飼料に混入し, 3 ヶ月にわたって摂食させた. 検体を混入した飼料は約 2 週に 1 回の頻度で調製した. 毎日給与直前に, 調製飼料 350g に飲用水 350 ml を加えてペースト状飼料 (700 g) を調整し, 給餌した.

投与用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態, 眼科学的検査及び死亡率; 一般状態及び死亡について毎日少なくとも 1 回観察した. また, 投与期間開始前と終了時に眼科学的検査を実施した.

試験期間中に死亡はなかった. 450ppm 投与群で, 雌雄全動物に投与 1 週から, 投与期間を通して下痢が認められ, 検体投与によるものと考えられた. また最初の 3 週間に嘔吐も観察された. 嘔吐は, 検体を含む飼料に対する一過性の忌避を反映したものと解釈された. 投与 2 週以降, 200ppm 投与群の雄 2 匹と雌 4 匹に下痢が時々観察されたが, 単回又は散発的な発生であり, 臨床化学的指標にも関連する変化がみられていないことから, 毒性学的な関連はないものと判断された. この所見を含めて, 200 及び 100ppm 投与群では検体投与に関連する臨床症状は認められなかった.

眼科学的検査では, いずれの動物にも異常所見は認められなかった.

申請者注) 観察日ごとの症状発現頻度は報告書に明記されていないが, 投与 1 週での下痢の発現個体数は, 対照群から用量順に, 雄で 0, 0, 0, 5, 雌で 0, 0, 0, 5 例であった. 嘔吐の発現個体数は, 雄で 0, 0, 0, 5, 雌で 0, 0, 0, 4 例であった. いずれも, 450 ppm では対照群に比べ発現個体数の増加が認められた.

体重及び体重増加量; 投与期間開始日 (0 日) とそれ以降 1 週間隔で体重を測定した. 各測定日の体重と 0 日における体重の差を体重増加量とした.

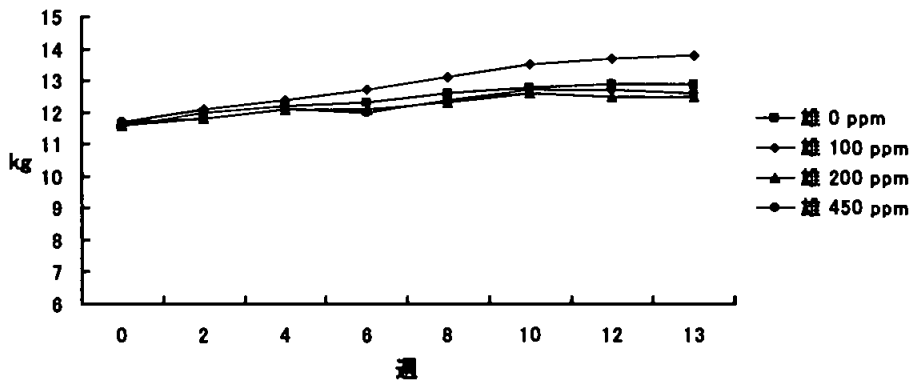
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

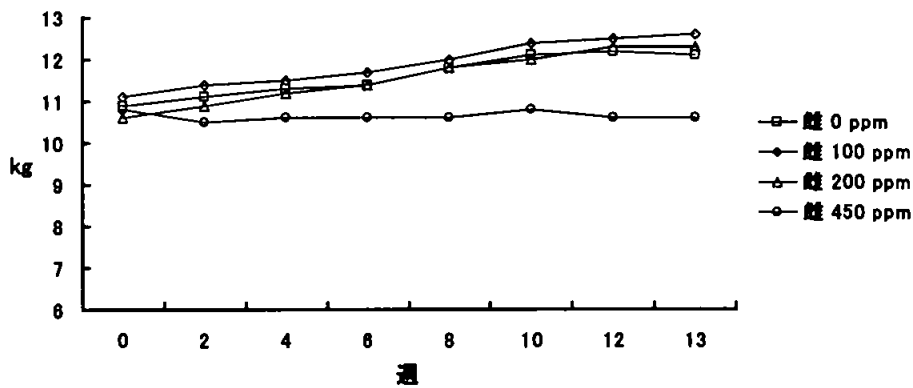
体重には雌雄いずれの用量群においても対照群と比較して統計学的に有意な差はなかったが、雌の 450ppm 用量群で軽度な体重低下がみられた。

投与期間中の体重変化を以下の図に示す。

雄イヌの体重変化



雌イヌの体重変化



体重増加率では 100 及び 200ppm 投与群の雌雄と 450ppm 投与群の雄では投与期間中対照群との間で有意な差はみられなかったが、450ppm 投与群の雌の体重増加量は投与後 7 日以降、投与期間を通して有意に低かった。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

投与期間終了時での平均体重増加量(kg)は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)		増減 (kg)
0	雄	1.3
	雌	1.2
100	雄	2.0
	雌	1.5
200	雄	0.9
	雌	1.7
450	雄	0.9
	雌	-0.2↓

統計学的有意差：↓ P≤0.01 (F 検定及び Dunnett 検定)

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

100 及び 200ppm 投与群の雌雄全てが全給与飼料を摂取した。450ppm 投与群で雄 2 匹が一過性の軽度な摂餌量減少を示したが、対照群の 2 匹の雌においても同様の変化がみられていることから、検体投与に関連した減少ではないと判断された。一方、450ppm 投与群の全ての雌にみられた摂餌量の軽度な減少は、1 匹においては投与期間を通して続いていることから、明らかに検体投与に起因するものと解釈された。

食餌効率は低体重、摂餌量に連動しており検体投与の影響が雌の 450ppm 群で顕著に認められた。以下に投与期間中の平均食餌効率を示す。

投与期間中の平均摂餌量(%)及び食餌効率は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)		平均摂餌量 (%)	平均食餌効率
0	雄	100	4.4
	雌	99	4.4
100	雄	100	6.1
	雌	100	4.5
200	雄	100	3.5
	雌	100	5.5
450	雄	100*	4.0
	雌	91	-0.9

\* = 100%の計算値は丸めによって得られた

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量を摂餌量、投与用量及び体重から算出した。

投与期間中の1日当りのおよその平均検体摂取量は次の表のとおりである。

試験群 (ppm)		検体摂取量 (mg/kg 体重)
100	雄	2.8
	雌	3.0
	雄+雌	2.9
200	雄	5.8
	雌	6.2
	雄+雌	6.0
450	雄	12.9
	雌	13.6
	雄+雌	13.3

血液学的検査：投与開始前及び投与開始後は第41日(雄)、43日(雌)ならびに90日に全動物について少なくとも16時間絶食後採血し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、型別白血球数、血液凝固時間

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

血液学的検査成績

試験群 (ppm)	血小板数 (平均値)					
	雌 雄	雄			雌	
検査日	-4日	41日目	90日目	-1日	43日目	90日目
0	363	290	272	326	264	258
100	350	265	265	357	313	290
200	369	294	296	326	293	300
450	338	310	303	402	389	412↑

統計学的有意差： ↑  $p \leq 0.02$  (Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定)

試験終了時の検査で雌の450ppm群に有意な血小板数の増加がみられ、検体投与に関連した変化と判断した。

しかし、申請者は投与前値と比較したとき、投与後の値に差がみられないことから、検体投与の影響ではないと判断する。

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

Pyraclostrobin

血液生化学的検査：血液学的検査用の血液を用いて以下の項目を測定した。

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

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

#### 血液生化学的検査成績

試験群 (ppm)		血糖 (mmol/L) <sup>a</sup>		総蛋白 (g/L) <sup>a</sup>		カリウム (mmol/L) <sup>a</sup>	
		41 (43) 日	90 日	41 (43) 日	90 日	41 (43) 日	90 日
0	雄	6.25±0.26	6.00±0.29	57.86±2.64	59.25±1.86	4.64±0.32	4.77±0.31
	雌	6.41±0.13	6.15±0.21	56.35±2.94	58.21±2.13	4.40±0.27	4.69±0.23
100	雄	6.27±0.25	5.96±0.19	56.29±1.09	57.99±0.86	4.72±0.31	4.66±0.18
	雌	6.32±0.29	6.04±0.36	56.00±2.11	57.84±2.50	4.60±0.14	4.78±0.29
200	雄	6.38±0.15	5.96±0.17	56.15±2.34	57.55±3.25	4.75±0.21	4.93±0.11
	雌	6.12±0.08↓	5.80±0.16↓	55.52±2.46	58.06±2.84	4.88±0.37	4.85±0.23
450	雄	5.88±0.49	5.79±0.34	53.15±3.58	53.53±4.33	4.98±0.24	5.13±0.38
	雌	5.81±0.33↓	5.34±0.63↓	51.96±4.20	53.17±2.55↓	4.96±0.21↑	4.99±0.13

<sup>a</sup> 平均±標準偏差

統計学的有意差：↓ P≤0.05, ↑↓ P≤0.02 (Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定)

雌の 200ppm 投与群にみられた有意な血糖値の減少は背景対照データの範囲内 (5.71~6.63) にあった (申請者注)。450ppm 群にみられた有意な減少は、43 日目では同じく背景データの範囲内であったが、90 日目はその範囲を外れていた。雌の 450ppm 群で軽度な低体重、摂餌量及び食餌効率の低下がみられていることから、雌の 450ppm の血糖の減少は検体投与によると考えられた。450ppm 投与群における雌のカリウムの有意な高値 (第 43 日) については、第 90 日で有意差がみられていないことから、偶発的なものと考えられた。

450ppm 群の雌にみられた総蛋白の有意な減少 (90 日) は、検体投与による下痢が影響していることによると考えられた。

その他に検体に関連した変化は認められなかった。

(申請者注) 200 ppm 群雌のグルコース値は対照群に比し 5~6% と軽微な低値であり、又 1 年間反復経口投与毒性試験においても投与 3 ヶ月時の検査及びその後の検査でも統計学的有意差は認められない。従って、生物学的及び毒性学的に意義のない変化と判断する。

尿検査：投与開始前及び投与開始後は第 37 日 (雄) 又は 38 日 (雌) ならびに第 86 日 (雄) 又は 87 日 (雌) に各動物を代謝ケージに移して一晩尿を集め、以下の項目を調べた。

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

検体投与に関連する変化はなかった。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)

検体投与に関連する絶対重量及び対体重比の変化はなかった。

剖 検：投与期間終了後、全ての動物を屠殺して肉眼による病理学的検査を行った。

検体の投与に関連があると考えられる所見を次表に記載する

雌 雄		雄				雌			
投 与 群		0	100	200	450	0	100	200	450
供試動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
十二指腸	壁肥厚	0	0	0	2	0	0	0	2
	退色	0	0	0	0	1	0	0	0

450ppm 投与群の雌雄各 2 匹に、十二指腸壁の軽度な肥厚が観察された。この変化は、病理組織学的変化も認められており、検体投与によるものであった。

その他にみられた所見は、いずれも散発的で自然発生的なものと考えられた。

病理組織学的検査：全動物について以下の組織標本を作製して検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、顎下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膵臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮/腔、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び腋窩)、骨格筋、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(骨髄と関節窩表面を含む)、眼、前立腺、乳腺(雌)、皮膚、尿管、全ての肉眼的病変部

得られた所見を次の表に示す。

非腫瘍性及び腫瘍性病変

雌 雄		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	100	200	450	0	100	200	450
供 試 動 物 数		5	5	5	5	5	5	5	5
十二指腸	粘 膜 肥 大	0	0	0	2	0	0	0	1
甲 状 腺	C 細胞過形成	1	2	2	1	2	2	2	1
	C 細胞線腫	0	0	0	0	0	1	0	0

高用量群の雄 2 匹及び雌 1 匹に十二指腸粘膜の肥大がみられた。この変化は、絨毛細胞における核に対する細胞質の比の増大及び上皮細胞の過形成が特徴的であった。絨毛はやや伸長していた。



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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

また、腫瘍性病変として 100ppm 群の雌の 1 例に甲状腺 C 細胞線腫が認められたが、用量関連性もなく、C 細胞過形成にも対照群との差がないことから検体の影響でないと判断した。

その他にみられた所見は、いずれも散発的で自然発生的なものと考えられた。

以上、本剤のビーグル犬に対する 3 ヶ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、450ppm 群において雌雄に投与期間を通して下痢が認められ、投与開始後最初の 3 週間には嘔吐も観察された。同群の雌には体重減少、摂餌量の軽度減少及び食餌効率の軽度低下、下痢に関連した変化(血糖及び総蛋白量の減少)が認められた。また、病理組織学的検査で、十二指腸粘膜の肥大が雌雄にみられた。

100 及び 200ppm 群では雌雄とも、検体投与に関連する変化は何ら認められなかった。

従って、無毒性量 (NOAEL) は 200ppm (雄 : 5.8mg/kg 体重/日, 雌 : 6.2mg/kg 体重/日) と判断された。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雌雄 450 ppm 群で投与 1 週に認められた下痢および嘔吐、ならびに雌のみ 450 ppm で投与後 7 日から認められた体重増加抑制であり、無毒性量は雌雄とも 200ppm (雄 5.8mg/kg/日, 雌 6.2mg/kg/日) であると判断した。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

6) 反復経口投与神経毒性試験

ピラクロストロビンの Wistar ラットにおける亜急性経口神経毒性試験

(資料 19)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

検体純度 :

試験動物 : Wistar 系 SPF ラット [Chbb:THOM], 1 群雌雄各 10 匹, 被験物質投与時 49 日齢,  
被験物質投与時の体重範囲 (雄 ; 195~265g, 雌 ; 130~178g)

試験期間 : 3 ヶ月 ( 8 月 17 日 ~ 11 月 20 日に実施)

投与方法 : 検体を 0, 50, 250, 及び 750 (雄) または 1500 (雌) ppm の用量で飼料に混合し, 3 ヶ月間にわたって随時摂食させた. 検体を混入した飼料は検体の飼料中での安定性が保証されている間隔で調製した.

投与量設定根拠 :

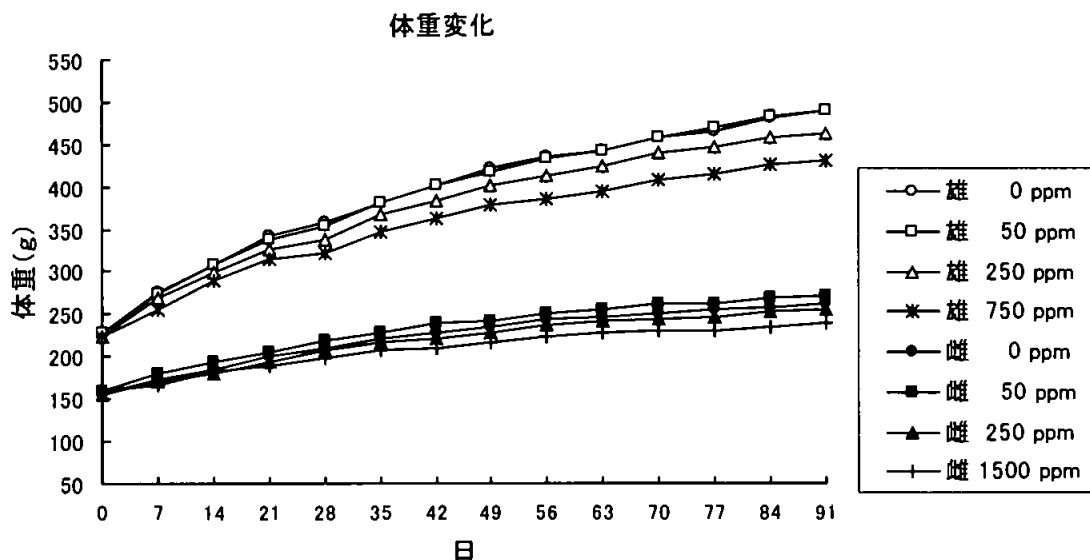
陽性対照 : 当研究所の陽性データは, アクリルアミド, 塩化トリメチル錫, 3,3'-イミノジプロプロオニトリル, カルバリル, ノミフェンシン, ジアゼパムに関して得られている.

試験項目及び結果：

臨床症状観察：一般状態を1日2回(土曜、日曜、祝日は1日1回)観察した。更に触診を含む詳細な観察を週1回行った。

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。

体重変化：投与11日前、投与開始日、投与後は週1回体重を測定し、更に投与22、50、85及び91日後にも測定した。平均体重変化を次図に示す。



750ppm 群の雄において統計学的に有意な体重の減少が認められ、投与91日後には対照群より11.9%低下した。1500ppm 群の雌においては統計学的有意差はみられなかったものの、投与91日後には対照群より8.9%低下した。これらの変化はラット90日間の亜急性毒性試験で得られた結果と同様であり、検体投与の影響と判断した。

また、体重増加量では、750ppm 群の雄及び1500ppm 群の雌において統計学的に有意な体重増加量の低下が認められ、投与91日後には対照群より雄が17.4%、雌が18.1%低下した。

申請者注) 750ppm 群雄及び1500ppm 群雌で認められた体重増加量の低下は投与後7日から認められた。一方、250ppm の雌雄では、投与後7日以降、試験期間を通じて統計学的有意な体重増加量の抑制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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

摂餌量及び食餌効率：全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

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次表に示す。

摂餌量

性 別	雄			雌		
	50	250	750	50	250	1500
投与 7 日		↓ 92	↓ 77			↓ 60
14			↓ 90			↓ 90
21		↓ 92	↓ 88			↓ 86
28						↓ 82
35			↓ 81			
42			↓ 89			↓ 85
49			↓ 91			↓ 87
56		↓ 93	↓ 87			↓ 90
63			↓ 91			↓ 88
70			↓ 88			↓ 89
77			↓ 90			↓ 88
84			↓ 88			↓ 86
91			↓ 87			↓ 90

Anova 及び Dunnett 検定(両側) ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<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

750ppm 群の雄及び 1500ppm 群の雌において、投与後 7 日以降、ほとんどの投与期間で摂餌量が有意に減少した。本変化は検体投与の影響と考えられた。

申請者注) 250ppm の雄においては、投与後 7 日にごく軽微な摂餌量の有意な減少が認められたが、投与 14 日には回復しており、体重増加量の変化も伴っていない。加えて、本被験物質が刺激性を有することからも、一過的な忌避によるものと考えられた。

投与 14 日目に 1500ppm 群の雌において食餌効率が統計学的に有意に増加した (Anova 及び Dunnett 検定(両側))。散発的な発生であることから偶発的なものと判断された。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	250	750	1500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	16.9	49.9	—
	雌	4.0	20.4	—	111.9

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

飲水量：全動物の飲水量を週1回測定した。

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次表に示す。

性別	雄			雌		
	50	250	750	50	250	1500
投与 21 日			↓ 84			
28			↓ 81			
35			↓ 82			
42			↓ 84			
49		↓ 86	↓ 78			
56			↓ 76			
63			↓ 73			
70			↓ 79			
77	↑ 116		↓ 83			↓ 84
84			↓ 72			↓ 83
91			↓ 78	↑ 116		↓ 85

Anova 及び Dunnett' s 検定 (両側) ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<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 750ppm 群においてほとんどの投与期間で飲水量が有意に減少し、250 ppm 群においても投与 49 日目に有意に減少した。雌では投与 77~91 日に飲水量の有意な減少が認められた。本変化は検体投与の影響と考えられた。一方、50 ppm の雄において投与 77 日目に、50 ppm 群の雌において投与 91 日目に飲水量の有意な増加が認められたが、偶発的なものと考えられた。

神経行動学的検査：全動物を対象に、検体投与 7 日前、投与 22、50 及び 85 日後に FOB、握力、感覚運動並びに反射を測定した。

FOB における観察項目

1) ホームケージ内観察

- ・姿勢
- ・振戦
- ・痙攣
- ・異常運動
- ・歩行異常
- ・その他の異常

2) オープンフィールド観察 (50cm × 50cm, 高さ 25cm)

- ・ケージから取り出した時の行動
- ・被毛
- ・皮膚
- ・姿勢
- ・唾液分泌
- ・呼吸
- ・活動/覚醒レベル
- ・振戦
- ・痙攣
- ・異常行動
- ・歩行異常
- ・流涙
- ・眼瞼閉鎖
- ・眼球突出
- ・糞 (回数, 外観, 硬さ)
- ・尿 (量, 色)
- ・立ち上がり回数

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

Pyraclostrobin

3) 感覚運動検査／反射

- ・接近反応                      ・触覚反応                      ・視 覚                      ・瞳孔反射
- ・眼瞼反射                      ・耳介反射                      ・聴覚(驚愕反応)              ・嗅 覚
- ・カタレプシー検査              ・運動協調性(立ち直り反応)
- ・ハンドリング中の行動                      ・発 声
- ・痛覚反応(テイルピンチ)                      ・前肢握力                      ・後肢握力
- ・接地開脚幅

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	50	250	750	50	250	1500
前肢握力 投与 85 日目						↓ 83
後肢握力 投与 85 日目				↑ 108		

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定(両側), ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.02

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

ホームケージ内観察, オープンフィールド観察では検体投与に関連した所見は観察されなかった。観察された所見はいずれも対照群と投与群間で同程度に発生したか, または 1 例のみに発生したものであり, 自然発生した偶発的なものと考えられた。

1500ppm 群の雌において投与 85 日目に前肢握力が有意に減少した。本用量では体重も低下していることから検体投与に関連したものと考えられた。また, 50ppm 群の雌において投与 85 日目に後肢握力が有意に増加したが, 低用量群のみに発生していることから偶発的なものと判断した。

運動量測定: 全動物を対象に, 被験物質投与 7 日前, 投与 22, 50 及び 85 日後に運動量を測定した。自発運動量の総量の平均値を以下の表に示す。

試験日	雄				雌			
	7 日前	22 日目	50 日目	85 日目	7 日前	22 日目	50 日目	85 日目
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
用量群								
0ppm	113	144	176	180	128	232	186	202
50ppm	109	119	159	169	152	218	221	181
250ppm	111	134	187	172	136	178	178	209
750ppm	92	116	182	178				
1500ppm					155	186	190	244

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定(両側)

\* p<=0.05, ; \*\* p<=0.02; \*\*\* p<=0.002

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

自発運動量の総量では統計学的及び生物学的にも検体投与に関連した変化は認められなかった。1 回当たりの自発運動量において統計学的に有意な変化がいくつか認められた(雌: 22 日目; 250 及び 1500ppm 群で減少が, 50 日目; 50ppm 群で増加, 85 日目; 1500ppm 群で増加, それぞれ 1 回のみ)。これらの変化は散発的であること, 用量相関性に欠けることから偶発的なものと判断された。

病理学的検査; 被験物質投与 92 日後に各群各性 5 匹の動物を灌流固定し, 肉眼的病理検査を行い, 脳重量を測定した。更に最高用量群(雄: 750 ppm 群, 雌: 1500 ppm 群)について下記の臓器/組織の神経病理学的検査を行った。

末梢神経系;	背側根神経節 (C3-C6) 腹側根神経 (C3-C6) 背側根神経 (L1-L4) 近位坐骨神経 腓腹神経(膝部)	背側根神経 (C3-C6) 背側根神経節 (L1-L4) 腹側根神経 (L1-L4) 脛骨神経(膝部)
脳(横断面);	前頭葉 中脳(後頭葉, 頭頂葉を含む) 小脳	側頭葉(間脳を含む) 橋 延髄
脊髓(横断面);	頸部膨大部 (C3-C6)	腰部膨大部 (L1-L4)
末梢神経系;	ガッサー神経節	腓腹筋

検体投与に関連する肉眼的変化及び脳重量の変化は見られなかった。

組織学的検査でみられた所見を以下に示す。

雌 雄	雄				雌			
	0	50	250	750	0	50	250	1500
用量群 (ppm)	0	50	250	750	0	50	250	1500
動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
側頭葉: 脳室拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
脛骨神経: 軸索変性	0	0	0	1	0	0	0	0
近位坐骨神経: 軸索変性	1	0	0	0	0	0	0	1

雄の 750ppm 群に側頭葉の脳室拡張が 1 例及び脛骨神経の軸索変性が 1 例, また, 雄の対照群及び雌の 1500ppm 群に近位坐骨神経の軸索変性が 1 例ずつ認められたが, いずれも程度が軽く偶発的であった。また, 神経行動学的検査においても神経症状が観察されなかったことより, これらの所見は検体投与に関連する変化ではないと判断した。

以上のとおり, 本試験では, 毒性症状として摂餌量の減少(1500ppm 群雌及び 250ppm 群以上の投与群の雄), 飲水量の減少(1500ppm 群雌及び 250ppm 群以上の投与群の雄), 体重及び体重増加量の低下(1500ppm 群の雌, 750ppm 群の雄)が認められた。1500ppm 群の雌では体重低下に関連があると考えられる前肢握力の低下が認められた。中枢ならびに末梢神経系に神経病理学的変化は認められなかった。

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

Pyraclostrobin

以上の結果より、本試験条件下における無影響量は雌が 250ppm(20.4mg/kg 体重/日)、雄が 50ppm(3.5mg/kg 体重/日)と判断された。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雌雄 750/1500 ppm 群で投与後 7 日から認められた体重増加抑制であり、無毒性量は雌雄とも 250ppm(雄 16.9mg/kg/日、雌 20.4mg/kg/日)であると判断した。

また、神経毒性の無影響量 (NOEL) は、本試験条件下で雄が 750ppm (49.9mg/kg 体重/日)、雌が 1500ppm(111.9mg/kg 体重/日)であると判断される。



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

Pyraclostrobin

7) 1又は2年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

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

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体純度:

試験動物: 純血種ビーグル犬, 1群雌雄各5匹, 投与開始時 5~8ヵ月齢

投与開始時体重範囲(雄 9.2~12.9kg, 雌 7.7~12.9kg)

投与期間: 12ヵ月間( 11月5日~ 11月11日)

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

投与用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態及び死亡について毎日少なくとも1回観察した。

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

申請者注) 観察日ごとの症状発現頻度は報告書に明記されていないが, 投与1週での下痢の発現個体数は, 対照群から用量順に, 雄で0, 1, 0, 5, 雌で0, 0, 0, 4例であった。嘔吐の発現個体数は, 雄で0, 0, 0, 3, 雌で0, 0, 0, 4例であった。いずれも, 400 ppmでは対照群に比べ発現個体数の増加が認められた。

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

Pyraclostrobin

眼科学的検査；

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

いずれの動物にも異常所見は認められなかった。

体重変化；

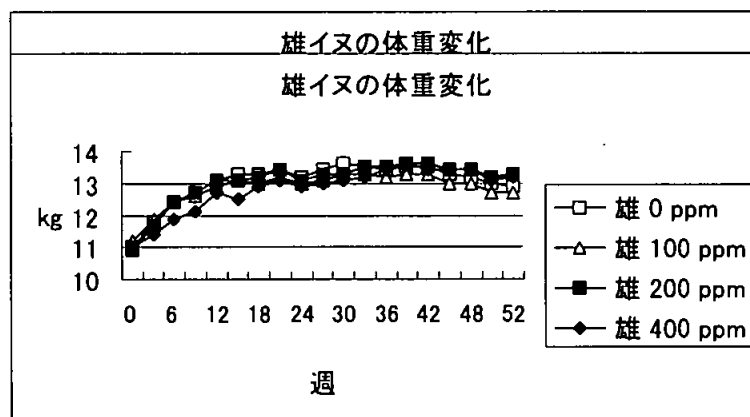
各動物について投与開始日(試験0日)とそれ以降は1週間隔で体重を測定した。各測定日の体重と試験0日における体重の差を体重増加量とした。

100及び200ppm群では投与期間中対照群との間で有意な差はみられなかった。400ppm群の雄で、試験7日の平均体重増加量に統計学的に有意な低値がみられた( $p \leq 0.01$ , F検定及びDunnett検定)が、投与後14日以降有意差はなく対照群と同等に推移し、投与終了前の数週間では対照群を上回っていたことから、この低値は偶発的なものと考えられた。一方400ppm群の雌では、投与後7日以降、投与期間を通して平均体重増加量は少なく、試験7~217, 231, 238及び280~308日に有意差がみられた( $p \leq 0.05$ または0.01, F検定及びDunnett検定)。雌におけるこの体重増加量への影響は、検体投与に関連していると判断された。

投与終了時における平均体重増加量は以下の表のとおりである。

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

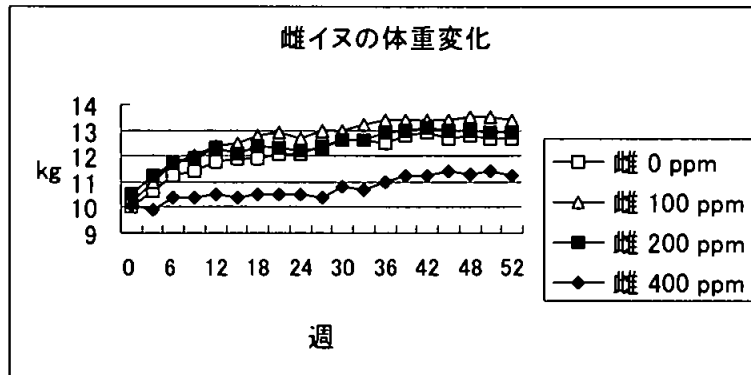
投与期間中の体重変化を以下の図に示す。



摂餌量及び食餌効率：

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

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



がみられたことも検体投与の影響と判断された。

投与期間中の平均摂餌量 (%) は以下の表のとおりである。

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

\* = 100%の計算値は丸めによって得られた

検体摂取量：

投与期間中の平均検体摂取量を摂餌量、投与用量及び体重から算出した。

投与期間中1日当りのおおよその平均検体摂取量は以下の表のとおりである。

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

血液学的検査：

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

白血球数，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，型別白血球数，血液凝固時間

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

血液学的検査成績

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

\* 平均±標準偏差

統計学的有意差：↑ p≤0.05, ↑↓ p≤0.02 (Kruskal-Wallis検定及びMann-WhitneyのU検定)

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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

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

血液化学的検査；血液学的検査用の血液を用いて以下の項目を測定した。

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

血液化学的検査成績

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

<sup>a</sup> 平均±標準偏差

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

血液化学的検査成績(続き)

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

\* 平均 $\pm$ 標準偏差

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ.

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ.

SGGT: 血清 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

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

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

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

Pyraclostrobin

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

#### 尿検査：

投与開始前及び投与開始後は雄(雌)で試験92(93)日、183(184)日及び358(359)日に各動物を代謝ケージに移して一晩尿を集め、以下の項目を調べた。

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

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

#### 臓器重量：

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

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

臓器絶対重量

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

\* 平均±標準偏差

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

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

#### 剖 検：

投与期間終了後、全ての動物を屠殺して肉眼による病理学的検査を行った。

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



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 ジャパン株式会社にある。

Pyralostrobin

病理組織学的検査：

全動物について以下の組織標本を作製して検鏡した。

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

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

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

したがって、本試験条件下においてビーグル犬での無毒性量(NOEL)は雌雄とも200ppm  
(5.4mg/kg体重/日)と判断された。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雌雄400ppm群で投与  
1週に認められた下痢および嘔吐、ならびに雌のみ400ppm群で投与後7日から認められた体  
重増加抑制であり、無毒性量は雌雄とも200ppm(雄6.3mg/kg体重/日、雌6.7mg/kg体重/  
日)<sup>\*1</sup>であると判断した。

---

\*1長期試験であり、時間の経過とともに体重当たりの被験物質摂取量が大きく低下するた  
め、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響のNOELの設定にあたっては、試験  
期間を通じた平均被験物質摂取量ではなく、投与初期の被験物質摂取量を用いることが適  
切である。

本試験では、投与初期の被験物質摂取量が測定週毎に大きく変わらないことを確認した上  
で、投与後0～7日の値を採用し記載した。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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

(資料21)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体純度：

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

試験開始時体重範囲(雄：168～201 g, 雌：128～162 g)

試験期間：24ヵ月間( 2月10日～ 2月26日)

投与方法：検体を0, 25, 75及び200ppmの濃度で飼料に混入し, 24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。さらに週1回, 触診を含む詳細な臨床症状の観察を行った。

投与期間中, 検体投与に関連する一般状態の異常は認められなかった。

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

Pyraclostrobin

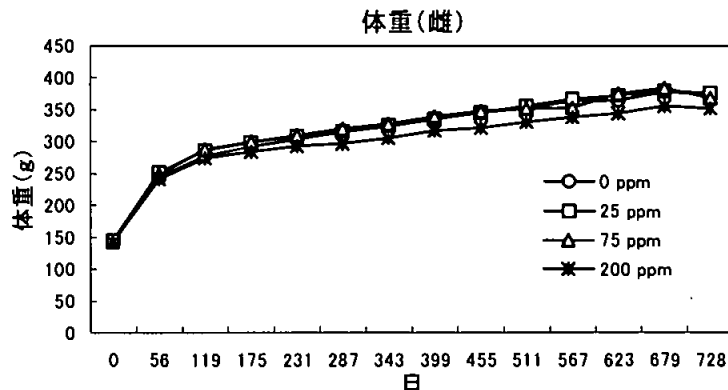
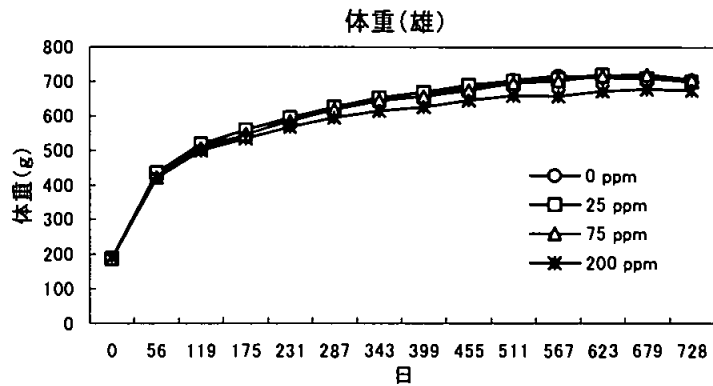
試験終了時の死亡率を下表に示す。

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

死亡率について検体投与の影響は認められなかった。

体重変化：

全動物について、投与開始から13週までは毎週1回、それ以降は4週に1回の頻度で体重を測定した。平均体重変化を次図に示す。



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

申請者注) 投与後7日に雄200 ppm群のみで認められた体重増加量の低値は、対照群の値を100とした場合に94とごく軽微な変化であり、一過的な忌避により同期間における摂餌量が減少したことに伴う二次的な影響と判断できる。

摂餌量及び食餌効率：

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

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

Pyraclostrobin

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を表1に示す。

表1(食餌効率；対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日)

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

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

雌雄においていくつかの有意な差(増加及び減少)がみられた。しかし、この変動は投与初期における一過的な忌避\*または偶発的なもので検体投与に関連しないものと思われた。

検体摂取量；

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

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

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

血液学的検査；

投与3, 6, 12, 18, 24ヵ月後に全生存動物を対象として、後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

\*1 申請者が追記した。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

統計学的有意差の認められた項目を表2に示す。

表2. 血液学的検査

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

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

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

血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

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

表3に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表3. 血液生化学的検査

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

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

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

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

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

Pyraclostrobin

尿 検 査 ；

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

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

表4に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表4. 尿 検 査

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

表中の数字は動物数

蛋白質 : 2 = 1.00 g/l, 3.00 g/l                      3 = >5.00 g/l

潜 血 : 1 = 10 ery/ $\mu$ l                                      2 = 50 ery/ $\mu$ l

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

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

眼科的検査 ；

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

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

Pyraclostrobin

**臓器重量；**

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

肝臓，腎臓，副腎，精巣または卵巣，脳

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

**肉眼的病理検査；**

途中死亡，切迫屠殺，試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差のある肉眼的病理所見は認められなかった。

**病理組織学的検査；**

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

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

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

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

**[非腫瘍性病変]**

対照群と比して統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表5に示す。



表5(統計学的有意差のみられた非腫瘍性病変)

時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
全動物	臓器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝臓	限局性脂肪浸潤	6	4	4	5	6	4	↓1	4
	臓器	所見・検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肺	血管鈣質沈着	12	8	10	12	9	6	↓2	7
	臓器	所見・検査例数	20	20	20	20				
	精巣	精細管変性	1	↑7	↑7	↑6				
		精細管鈣質沈着	1	4	↑6	4				
	臓器	所見・検査例数	20	5	1	20				
精巣上体	無精子症	0	1	0	↑6					

-: 該当なし

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

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

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

その他の所見に、検体投与に関連のある増加は認められなかった。

#### 精巣の病変について

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

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

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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

#### [腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表6に示す。

腫瘍発生も対照群と比較して同程度の発生であり、検体投与との関連は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する24ヵ月間混餌経口慢性毒性試験における毒性影響として、200ppm群の雌雄で体重及び体重増加量の低下が認められた。また、毒性学的な意義はないと考えられるが、投与の影響と考えられるアルカリフォスファターゼの低下(雌雄)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下(雄)が認められた。

75ppmでは、検体の毒性影響と考えられる所見は認められなかった。

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

申請者注) 本試験では単回経口投与等により生じる可能性のある毒性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 ジャパン株式会社にある。

Pyralostrobin

表6-1 (腫瘍性病変)

時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最 終 屠 殺	臓器	所見・検査例数	16	0	0	17	13	7	3	16
	脳	顆粒細胞腫(B)	1	-	-	0	0	0	0	1
		悪性顆粒細胞腫(M)	0	-	-	0	0	1	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	肝臓	胆管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫(B)	4	2	2	1	1	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	1	0	17	13	1	0	16
	膵臓	島細胞腺腫(B)	2	0	-	0	0	0	-	0
		島細胞癌(M)	0	1	-	0	0	0	-	0
		腺房細胞腺腫(B)	0	0	-	1	0	0	-	0
		腺房細胞癌(M)	0	0	-	0	0	0	-	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	腎臓	尿細管癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		類脂肪腫瘍(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	1	2	17	13	0	0	16
	膀胱	移行皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17				
	精巣	間細胞腫(B)	8	10	10	7				
	臓器	所見・検査例数	16	1	2	17				
前立腺	腺腫(B)	2	1	1	3					
臓器	所見・検査例数						13	14	14	16
卵巢	黄体腫(B)						0	0	1	0
	莢膜-顆粒膜細胞腫(B)						3	5	0	1
	悪性莢膜-顆粒膜細胞腫(M)						0	1	1	0
	セルリ細胞腫(B)						0	1	0	0
臓器	所見・検査例数						13	8	9	16
子宮	腺癌(M)						1	0	0	1
	間質*リーフ*(B)						1	0	2	2
	血管肉腫(M)						1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑ ↓, p ≤ 0.05; ↑ ↓, p ≤ 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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表6-2 (腫瘍性病変)

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終層	臓器	所見・検査例数					13	8	9	16
	子宮	悪性神経鞘細胞腫 (M)					0	0	1	0
	臓器	所見・検査例数	16	1	3	17	13	12	13	16
	下垂体	腺腫 (B)	5	0	3	3	11	12	11	16
	臓器	所見・検査例数	16	1	1	17	13	0	0	16
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2	0	0	1	3	-	-	1
		C細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	-	-	0
		濾胞癌 (M)	0	0	1	0	0	-	-	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	副腎皮質	腺腫 (B)	0	0	1	0	2	1	1	3
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	0	0	16
	副腎髄質	褐色細胞腫 (B)	2	6	4	2	1	-	-	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	3	0	-	-	2
	臓器	所見・検査例数	16	0	1	17	13	6	6	16
	血液リンパ系	リンパ腫 (M)	0	-	0	0	0	0	0	0
		組織球系細胞肉腫 (M)	1	-	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	19	17	13	14	14	16
	脾臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	3	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	16	16	18	16	13	14	14	16
	胸腺	良性胸腺腫 (B)	2	2	1	2	2	2	4	3
	臓器	所見・検査例数	16	2	4	17	13	0	0	16
	腸間膜リンパ節	リンパ管腫 (B)	0	0	0	0	1	-	-	0
		血管腫 (B)	0	1	3	0	0	-	-	1
		血管肉腫 (M)	0	1	1	1	0	-	-	0
臓器	所見・検査例数	5	3	5	4	1	2	2	2	
門脈リンパ節	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
臓器	所見・検査例数	0	0	0	0	12	14	14	16	
乳腺	線維腺腫 (B)	-	-	-	-	3	4	2	8	
	腺癌 (M)	-	-	-	-	2	2	4	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑↓,  $p \leq 0.05$ ; ↑↓,  $p \leq 0.01$  (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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表6-3 (腫瘍性病変)

時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	25	75	200	0	25	75	200
最終屠殺	臓器	所見・検査例数	16	8	9	17	12	0	1	16
	皮膚	脂肪腫(B)	1	1	0	0	0	-	0	0
		線維腫(B)	0	2	0	2	0	-	0	0
		顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	-	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	2	1	0	-	0	0
		皮脂腺腫(M)	0	1	0	0	0	-	0	0
		脂肪肉腫(M)	1	0	0	0	0	-	0	0
臓器	所見・検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0	
腹腔	線維腫(B)	-	-	1	-	-	-	-	-	
途中・切迫殺	臓器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	肝臓	肝臓腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝臓癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4
	脾臓	島細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見・検査例数	4	4	1	3				
	精巣	間細胞腫(B)	1	2	1	1				
	臓器	所見・検査例数					7	6	6	4
	卵巣	英膜-顆粒膜細胞腫(B)					0	0	1	0
		卵黄嚢腫瘍(M)					0	0	0	1
	臓器	所見・検査例数					7	6	6	4
	子宮	悪性神経鞘細胞腫(M)					1	0	0	2
	臓器	所見・検査例数					7	6	6	4
	膣	悪性神経鞘細胞腫(M)					0	0	1	0
臓器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4	
下垂体	腺腫(B)	0	1	0	1	6	5	5	3	
臓器	所見・検査例数	4	4	1	3	7	6	6	4	
甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表6-4 (腫瘍性病変)

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

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

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

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

Pyraclostrobin

表6-5 (腫瘍性病変)

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

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

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

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

Pyraclostrobin

表6-6 (腫瘍性病変)

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

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

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



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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表6-7 (腫瘍性病変)

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

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍, - : 該当なし

Fischerの直接確率計算法 ↑ ↓,  $p \leq 0.05$ ; ↑↓,  $p \leq 0.01$  (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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表6-8 (腫瘍性病変)

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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

7-3) ピラクロストロビンの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:

[GLP対応]

報告書作成年:

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 $42 \pm 1$ 日齢, 雌 $43 \pm 1$ 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( 2月11日 ~ 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.

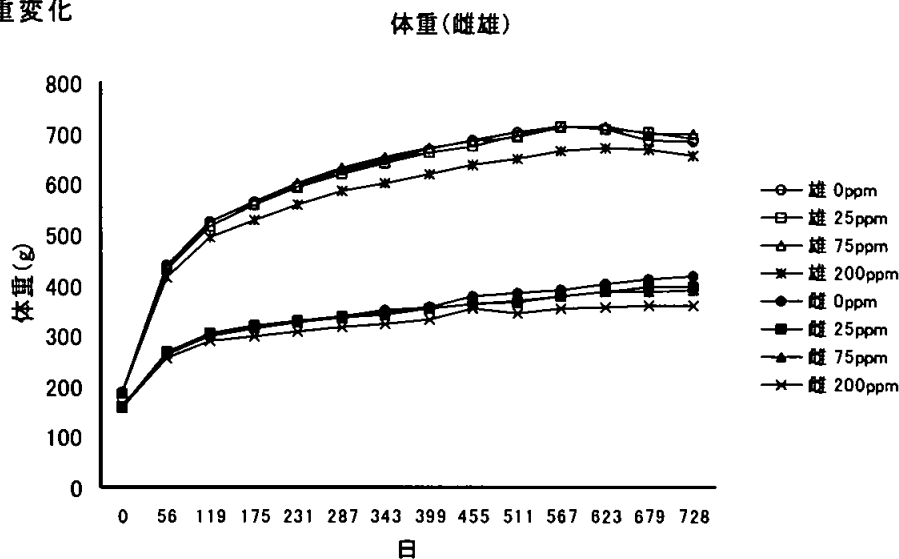
試験終了時の死亡率を次表に示す.

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（雄では投与後7日以降，雌では投与後147日以降）。投与期間を通じ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。

体重増加量の低下は200ppm群においてより明瞭に認められた（雄では投与後7日以降，雌では投与後147日以降）。投与期間を通じた低下率は対照群に比し雄で10%，雌で22%であった。

雄の投与後7日の体重増加量の低値は，対照群の値を100とした場合に90と軽微であったが，その後も投与期間を通じ継続的に認められた。

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 投与量 (ppm)	雄			雌		
	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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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)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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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
精巣	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	腫瘤	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。

精巣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、精巣の所見ともに統計学的有意差はみられなかった。

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

Pyraclostrobin

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ため、検体投与との関連はないと考えられた。

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 <sup>↑</sup>	5 <sup>↑</sup>	5 <sup>↑</sup>
組織学的	黄体腫	2	1	0	1
	のう腺腫	1	0	1	1
	莢膜-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：↑,  $p \leq 0.05$ ; <sup>↑</sup>,  $p \leq 0.01$  (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を作製し、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、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、脊髄(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を作製し、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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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			
	0	25	75	200	0	25	75	200
病変/用量群 (ppm)								
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
肺胞出血	5	2	4	4	1	3	6	7*
血管鈣質沈着	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
尿細管鈣質沈着	1	2	1	0	44	42	37	33**
腎盂鈣質沈着	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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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 病変/用量群 (ppm)	雄				雌			
	0	25	75	200	0	25	75	200
精巢: 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

[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
全動物	乳腺	腺癌(M)	0	1	1	0	1	5	2	7*
	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
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*

(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種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種の間には直接の関連はないものと考えられる。

肝細胞の壊死、腺種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
壊死と腺種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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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もので、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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雄200 ppm群で投与後7日から認められた摂餌量低下、体重の低値および体重増加抑制であり、雌では特段認められなかった。従って無毒性量は雄75 ppm、雌>200ppm(雄7.9mg/kg/日、雌>20.5mg/kg/日)\*1であると判断した。

---

\*1長期試験であり、時間の経過とともに体重当たりの被験物質摂取量が大きく低下するため、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響のNOAELの設定にあたっては、試験期間を通じた平均被験物質摂取量ではなく、投与初期の被験物質摂取量を用いることが適切である。

本試験では、投与初期の被験物質摂取量が測定週毎に大きく変わらないことを確認した上で、投与後0~7日の値を採用し記載した。

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	-	-	-	-	
精巣	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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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
		セルトリー 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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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	
腹腔	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
途中死亡・切迫殺動物	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
	頭部脊髄	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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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
	膵臓	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	-	-	-	-
	精巣	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
		ヒトリ-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

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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)

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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 <sup>a</sup>	96	75	83	89	106	80	87	102
		悪 性 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	42	39	42	41	49	42	48	48
		悪 性 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> : 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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体純度:

試験動物: B6C3F1/CrIBR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( 3月26日~ 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.

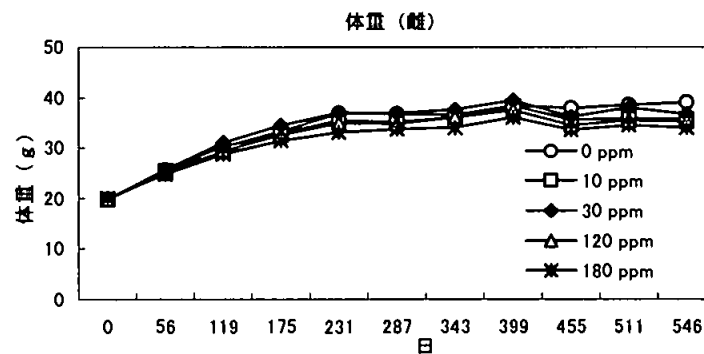
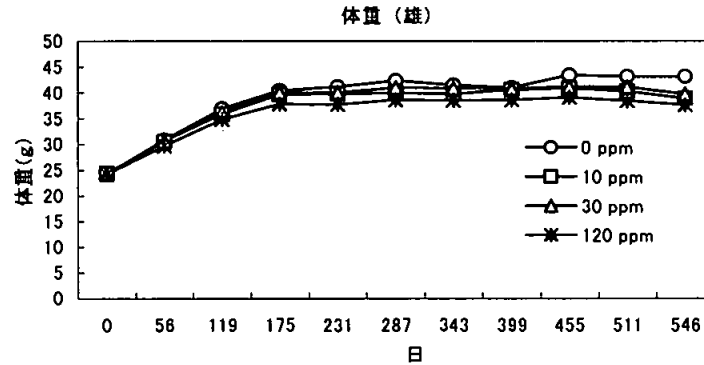
試験終了時の死亡率を次表に示す.

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。

申請者注) 投与後7日の体重増加量の低値は、雄10および30ppm群では統計学的有意差はあるものの、投与後7日のみの一過的なものであり、その後は対照群と同様に推移していたため、検体投与の影響ではなく忌避による影響と考えられる。また、マウス90日亜急性毒性試験では、より高い用量である雄50 ppmでも投与後7日に体重増加量の変化は認められない。一方で、雄120ppm群ならびに雌180ppm群では、本文記載の通り体重増加量の低値が投与後7日以降も継続して認められたため、検体投与の影響と判断した。

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。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

表1. 体重増加量(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			
	10	30	120	10	30	120	180
投与 7 日	77 ↓	62 ↓	62 ↓				50 ↓
14			82 ↓				56 ↓
21		83 ↓	83 ↓				
28			82 ↓				77 ↓
35							83 ↓
42			82 ↓	82 ↓	82 ↓	82 ↓	76 ↓
49			81 ↓			88 ↓	82 ↓
56			83 ↓				84 ↓
63			83 ↓				88 ↓
70			77 ↓				83 ↓
77			79 ↓				79 ↓
84			79 ↓		115 ↓		
91			80 ↓		115 ↓		
119			84 ↓				85 ↓
147			84 ↓				83 ↓
175			85 ↓				85 ↓
203	90 ↓		78 ↓				79 ↓
231			81 ↓				77 ↓
259	89 ↓		83 ↓				80 ↓
287	86 ↓		80 ↓				81 ↓
315			87 ↓				84 ↓
343	90 ↓		83 ↓				84 ↓
371			86 ↓				84 ↓
399			86 ↓				
427			85 ↓				
455	86 ↓	88 ↓	79 ↓			81 ↓	75 ↓
483	79 ↓		70 ↓				83 ↓
511	84 ↓	88 ↓	76 ↓			83 ↓	78 ↓
539	80 ↓	85 ↓	75 ↓	84 ↓		84 ↓	76 ↓
567	77 ↓	82 ↓	72 ↓	83 ↓		80 ↓	73 ↓

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

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2に示す。

表2. 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			
	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:

給水ピンを毎日観察し、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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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
腸骨リハ節	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。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

病理組織学的検査：

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

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺/上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮、膣、卵管、精巣上体、前立腺、精嚢、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。

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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。

申請者注) 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は、雄120 ppm群および雌180 ppm群で投与後7日から認められた体重増加抑制であり、無毒性量は雄30ppm群および雌120 ppm(雄6.9mg/kg/日、雌35.5mg/kg/日)<sup>\*1</sup>であると判断した。

---

<sup>\*1</sup>長期試験であり、時間の経過とともに体重当たりの被験物質摂取量が大きく低下するため、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響のNOAELの設定にあたっては、試験期間を通じた平均被験物質摂取量ではなく、投与初期の被験物質摂取量を用いることが適切である。

本試験では、投与初期の被験物質摂取量が測定週毎に大きく変わらないことを確認した上で、投与後0～7日の値を採用し記載した。

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)



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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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											
最終層殺	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											
	卵巣	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											
膈	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)

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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	0	1	1	0	2	5	1	1	2
		細胞肉腫(M)	1	0	1	2	4	8	1	3	4
		リンパ腫(M)	48	0	1	48	47	0	0	0	46
	臓器	所見・検査例数	48	0	1	48	47	0	0	0	46
	脳	悪性希突起膠	0	-	1	0	0	-	-	-	0
		細胞腫(M)	0	1	1	0	0	1	0	1	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・	1	-	-	1	0	0	-	0	0
		肺胞腺腫(B)	2	0	0	2	3	0	0	0	4
	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	-	-	-	-	1	0	-	1	0
		細胞肉腫(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≤0.05; ↑↓, p≤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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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・肺胞腺腫 (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*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					50	7	10	19	50	
膈	間質*リーフ* (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)

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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

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	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
	副腎髓質	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	-	-	-	-	-	
臓 器	所見・検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨	骨肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
合 計	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
	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≤0.05; ↑↑, p≤0.01(申請者実施)

7-5) ピラクロストロビンのB6C3F1マウスを用いた発癌性7ヶ月終了試験 (資料 42)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

検体の純度：

供試動物： B6C3F1/CrI系マウス 1群雌各50匹

試験開始時週齢：6週齢

試験開始時体重；雌 17.2~22.2g

観察期間： 7ヶ月 ( 9月13日- 4月11日)

投与方法： 検体をアセトンで溶解後、360 ppmとなるように餌と混ぜ合わせ、7ヶ月間給餌した。またアセトンの除去は、40℃で1時間加熱することで行った。検体を含む餌は、5週間毎に調整した。

用量設定根拠；当該研究所が実施したマウス18ヶ月発癌試験(資料23)に対するアメリカEPAの要求対応として、前述試験で設定した雌動物に対する最高用量180 ppmの2倍量にあたる360 ppmで本試験を実施した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および死亡は1日2回(午前および午後：月曜日から金曜日)または1回(午前土曜日、日曜日および祝日)観察した。また週に1回、詳細な状態観察を行った。

本試験期間中、死亡例は認められなかった。

投与群の1例で、尾先端の欠損が認められたが、これは投与に起因するものではなかった。その他、異常症状などは認められなかった。

体重変化；最初の13週間は毎週、その後試験終了日まで4週間毎に動物の体重を測定した。データの統計学的解析は、Welchのt検定(両側)を用いて実施した。

以下、図1に試験期間中の体重変化を、表1に有意差の認められた週の結果を示す。本試験では、投与開始後7日で対照群と比べて有意な体重減少が認められた。この体重減少は、投与開始後147日の23.7%減少を最高値に、投与終了まで継続して認められた。また、体重増加抑制も投与開始後7日までの増加分に、対照群と比べて有意な減少が認められた。この体重増加抑制は、投与開始後147日時点での51.6%抑制を最高に、投与開始後56日時点を除く試験終了日までの全測定時点で有意差が認められた。

本検体投与により、体重増加抑制による体重低下が引き起こされていると判断する。

図1. 体重変化

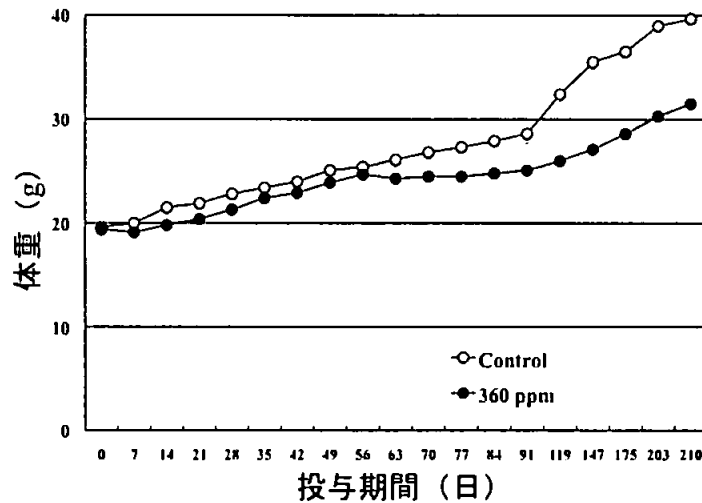


表1. 対照群に対する体重および体重増加量の変動率 (%)

測定日	体重		測定期間 (日)	体重増加量	
	投与量 (ppm)	360		投与量 (ppm)	360
	0		0-7	* (-0.3) ↓ ↓	
	7	95.5 ↓ ↓	8-14	21.1 ↓ ↓	
	14	92.1 ↓ ↓	15-21	43.5 ↓ ↓	
	21	93.2 ↓ ↓	22-28	59.4 ↓ ↓	
	28	93.4 ↓ ↓	29-35	78.9 ↓ ↓	
	35	95.7 ↓ ↓	36-42	79.5 ↓ ↓	
	42	95.4 ↓ ↓	43-49	81.8 ↓ ↓	
	49	95.2 ↓ ↓	50-56		
	56	97.2 ↓	57-63	75.4 ↓ ↓	
	63	93.1 ↓ ↓	64-70	70.8 ↓ ↓	
	70	91.4 ↓ ↓	71-77	66.2 ↓ ↓	
	77	89.7 ↓ ↓	78-84	65.1 ↓ ↓	
	84	88.9 ↓ ↓	85-91	63.3 ↓ ↓	
	91	87.8 ↓ ↓	92-119	51.6 ↓ ↓	
	119	80.2 ↓ ↓	120-147	48.4 ↓ ↓	
	147	76.3 ↓ ↓	148-175	54.4 ↓ ↓	
	175	78.4 ↓ ↓	176-203	56.2 ↓ ↓	
	203	77.7 ↓ ↓	204-210	60.2 ↓ ↓	
	210	79.3 ↓ ↓			

\*数値がマイナスになったため、測定値を記載

空欄は有意差無し

統計学的解析: Welch T Test (両側) ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↑ ↓ ↓ :  $p \leq 0.01$

摂餌量および食餌効率: 最初の13週間は毎週、その後試験終了時までには4週間毎に全動物の摂餌量を測定した。また、摂餌量および体重データより、食餌効率を算出した。データの統計学的解析は、Welchのt検定(両側)を用いて実施した。本試験期間中、摂餌量および食餌効率において統計学的有意差が認められた測定時期の、対照群に対する変動率を表2に示す。

表に示すように、投与開始後14、21、28、42、56、70および84日に対照群と比べて有意な摂餌量の増加が認められた。しかしながら、本試験では試験期間中のほぼ全ての測定時期において有意な体重減少が認められている。したがって、この摂餌量の有意な増加には、毒性学的意義はないと判断した。

食餌効率では、体重増加抑制と摂餌量の亢進という相反する減少が認められたため、試験前半では大きな逸脱が認められた。投与開始後91日から試験終了日まで、食餌効率に対照群と比べ有意な減少が認められた（投与開始後175日を除く）。これは投与に起因するものと判断した。

表2. 対照群に対する摂餌量および食餌効率の変動率（%）

摂餌量 (g/animal/day)		食餌効率	
投与量	360 ppm	投与量	360 ppm
測定時期 (日)	7	7	*(-0.9) ↓ ↓
	14	14	36.4 ↓ ↓
	21	21	
	28	28	
	35	35	184.6 ↑ ↑
	42	42	
	49	49	
	56	56	266.7 ↑ ↑
	63	63	*(-0.9) ↓ ↓
	70	70	
	77	77	
	84	84	40.0 ↓
	91	91	43.8 ↓
	119	119	23.8 ↓ ↓
	147	147	30.0 ↓ ↓
175	175	183.3 ↑	
203	203	73.7 ↓	

\*数値がマイナスになったため、測定値を記載

空欄は有意差無し

統計学的解析：Welch T Test (両側) ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↑ ↓ ↓ :  $p \leq 0.01$

平均検体摂取量；本試験期間中に測定した体重および摂餌量より検体摂取量を算出した。

本試験における平均検体摂取量を表3に示す。

表3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)	360 ppm
検体摂取量 (mg/kg/day)	雌 106.5

血液学的検査および血液生化学的検査；本試験は、7ヶ月時点で試験を終了したため、血液学的検査および血液生化学的検査は実施していない。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象とし、二酸化炭素による過麻酔屠殺後、以下の組織を摘出し、重量を測定した。屠殺動物の体重も測定し、組織重量の対体重換算値も算出した。データは、Kruskal-Wallis検体（両側）で統計解析し、有意差が認められた場合にWilcoxon検定を用いて投与群と対照群との比較を実施した。

肝臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓

結果を表4に示す。

表4. 対照群に対する組織重量の変動率 (%)

投与量 (ppm)		360	
体重		70.7 ↓ ↓	
対象組織	副腎	絶対値	87.3 ↓ ↓
		対体重値	124.1 ↑ ↑
	腎臓	絶対値	95.4 ↓ ↓
		対体重値	133.9 ↑ ↑
	肝臓	絶対値	96.1 ↓ ↓
		対体重値	134.8 ↑ ↑
	脳	対体重値	140.7 ↑ ↑
	心臓	対体重値	140.0 ↑ ↑
	卵巣	対体重値	145.2 ↑ ↑
	脾臓	対体重値	146.1 ↑ ↑
子宮	対体重値	127.4 ↑ ↑	

統計学的解析: Wilcoxon検定, ↑ ↑ ↓ ↓ :  $p \leq 0.01$

本試験では、表4に示す組織が絶対値の有意な低下および対体重値の有意な増加が認められた。これらの変動は、体重値の減少に伴う変化であり、検体投与に起因する組織への直接作用ではないと判断した。

肉眼的病理所見; 試験終了時の全生存動物を対象とし、二酸化炭素による過麻酔屠殺後、剖検を実施した。

本試験で認められた肉眼的病理所見を、表5に示す。

表5. 肉眼的病理所見

投与量 (ppm)		対照群	360
臓器	所見	所見数	
検査動物数		50	50
異常所見なし		48	45
胃 (腺胃)	糜爛・潰瘍		4
卵巣	嚢胞形成		1
脾臓	嚢胞形成	1	
子宮	巢形成	1	

空欄は所見なし

本試験では、胃 (腺胃) に糜爛・潰瘍の形成が4例に認められた。また、投与群の卵巣および対照群の脾臓に嚢胞形成が、対照群の子宮では巢形成が認められたが、これらは投与に起因するものではないと判断した。

病理組織学的検査; 試験終了時の全生存動物を対象とし、二酸化炭素による過麻酔屠殺後、

以下に示す組織を摘出し、4%中性ホルマリン水溶液中に保存した。

肉眼的異常部位、唾液腺 (顎下腺、舌下腺)、食道、胃 (前胃、腺胃)、十二指腸・空腸・回腸、盲腸・大腸・結腸、肝臓、胆嚢、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髓 (頸部、腹部、胸部)、眼 (視神経を含む)、副腎、甲状腺、副甲状腺、気管、



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 ジャパン株式会社にある。

Pyraclostrobin

肺、咽頭、喉頭、鼻、大動脈、心臓、骨髄（大腿骨）、リンパ節（腸間膜、下顎）、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、輸卵管、子宮、卵巣、陰、乳腺、皮膚、骨格筋、胸骨（骨髄を含む）、膝関節を含む大腿骨、眼窩外涙腺

本試験は、投与開始後7ヶ月の時点で終了したため、病理学的検査としては肉眼的剖検所見および臓器重量測定のみを実施した。そのため、上記組織は摘出し、ホルマリン固定による保存を行ったものの、病理組織学的検査は実施していない。

本試験は、当該研究所が実施したマウス18ヶ月発癌試験（資料23）に対するアメリカEPAからの高濃度試験要求に従い行ったものである。しかしながら、雌360 ppmの投与は投与開始後すぐに体重の低値および体重増加抑制を誘起し、この効果に回復の兆しが認められなかった。そこで、EPAの了解のもとで試験を7ヶ月で中止し、それ以上の要求がなかったことから本試験を7ヶ月投与試験として終了とした。

申請者注）以上の所見が単回経口投与等により生じる可能性は否定できないが、先に実施したマウス18ヵ月発癌性試験およびマウス90日亜急性毒性試験では、本試験よりも低い投与量で試験をしており、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響の無毒性量（NOAEL）が得られているため問題はない。