

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。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラット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 (資料T-9)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 被験物質を 0、50、100、500 および 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は、投与開始前に 1 回、投与期間中は 2 週間に 1 回調製し、保存安定性が保証される期間内に使用した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。また、触診を含む観察を週 1 回実施した。

投与期間中、雌雄とも死亡はなかった。2500ppm 群の雌雄において、投与 1 週時に両側性の赤色眼脂が観察され、被験物質投与に関連する一時的な一般状態の悪化を示唆する所見と考えられた。その他、被験物質に関連する変化は観察されなかった。

詳細な状態の観察 ; 全動物を対象に投与開始前に 1 回、投与期間中には週 1 回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では次の項目について有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内: 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

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業株式会社にある。

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

雌雄いずれの投与群においても被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

機能検査： 投与 11 週時に全動物について、機能検査を実施した。検査は次の項目について行なった。

運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

性別	雄					雌					
	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500	
投与量(ppm)	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500	
自発運動量 (60 分間総カウント)	844	1063	1031	1014	↑1761	1560	1458	1502	1880	↓1012	
握力(g)	前肢	1094	1124	1116	1086	1017	831	831	827	827	↓646
	後肢	556	564	533	573	559	401	397	408	413	361

Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

自発運動量について、2500 ppm 群の雌では測定開始 0~10 分で有意な減少がみられ、それ以降も減少傾向が続き、60 分間の総運動量でも有意な低値となった。また、前肢握力の低値が 2500ppm 群の雌にみられた。これらの変化は被験物質投与に関連する変化であると考えられたものの、これらの雌には全身状態の悪化がみられることから、それに伴う非特異的の反応と考えられた。一方、雄の自発運動量について、2500ppm 群で測定開始 0~10 分、10~20 分、20~30 分で有意な増加がみられ、それ以降も増加傾向が続き、60 分間の総運動量でも有意な高値となった。この変化は雌とは逆方向の変動であったが被験物質投与に関連して生じた可能性があると考えられた<sup>1)</sup>。

1) 申請者考察:

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。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

投与期間の群別平均体重を次表に示す。

2500ppm 群において雌雄とも投与初期の体重増加量が対照群に比べて低値であった。同群の雄ではその後徐々に対照群との体重差が縮小し、投与終了時には対照群との体重差が 4% となった。雌では体重差は縮小することなく低体重のまま推移し、投与終了時の対照群との体重差は 10% であった。その他の投与群は雌雄とも対照群と同程度の体重を示した。

群別平均体重値 (g)

性別	雄					雌				
	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500
1 週	129	130	131	131	↓116	105	106	106	106	↓ 98
2	160	165	165	166	↓144	122	121	120	122	↓110
3	192	196	195	196	↓170	133	133	132	134	↓120
4	216	222	218	219	↓193	142	142	142	144	↓128
5	234	240	238	238	↓214	151	149	149	152	↓136
6	248	254	251	252	↓230	159	155	157	159	↓145
7	263	269	264	265	↓244	163	159	160	165	↓152
8	277	283	276	277	↓258	168	164	165	169	↓157
9	288	294	286	285	↓270	173	167	170	174	↓161
10	296	304	294	295	↓281	177	173	172	178	↓163
11	303	308	300	301	289	178	174	173	180	↓162
12	306	315	306	304	297	182	178	176	183	↓163
13	313	322	312	309	302	182	178	177	182	↓164

Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓↓,  $P \leq 0.01$

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

投与期間の群別平均摂餌量を次表(次頁)に示す。

摂餌量について、2500ppm 群の雄では投与初期では対照群を下回ったが、その後は回復して対照群を上回り、投与期間を通じた平均としては対照群と同程度であった。一方、雌は投与期間を通じて対照群より低値であった。2500ppm 群における食餌効率は、雄で投与 1 週時、雌で投与期間を通じて低値であった。他の投与群の摂餌量および食餌効率は対照群と同程度であった。

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業株式会社にある。

群別平均摂餌量 (g)

性別	雄					雌				
	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500
1 週	11.5	11.6	11.5	11.8	↓ 9.6	9.3	9.1	9.4	9.3	↓ 7.5
2	12.3	12.7	12.8	13.2	↓ 10.5	10.0	10.1	9.9	10.3	↓ 8.2
3	13.6	14.0	14.0	14.2	13.0	10.1	9.9	10.2	10.5	9.3
4	14.1	14.7	14.0	14.6	↓ 13.5	9.9	10.1	10.2	10.5	↓ 8.4
5	14.0	14.5	14.3	14.4	14.1	10.1	10.1	10.3	10.4	↓ 8.6
6	14.0	14.1	14.1	14.3	14.7	9.8	9.7	9.8	9.9	9.4
7	13.7	14.0	13.6	13.9	14.1	9.7	9.3	9.7	10.4	9.6
8	13.6	14.1	13.3	14.2	14.1	9.6	9.5	9.5	10.2	9.9
9	13.8	14.1	13.5	14.4	↑ 15.1	9.7	9.7	9.8	10.4	9.5
10	13.7	14.2	13.4	13.8	14.5	9.4	9.4	9.2	10.1	9.1
11	13.7	14.0	13.7	14.1	↑ 15.5	9.6	9.2	9.2	10.1	9.0
12	13.6	14.5	13.6	13.6	↑ 15.3	9.7	9.6	8.8	10.0	9.0
13	13.4	14.0	13.5	13.0	↑ 14.9	9.4	9.4	9.4	9.8	8.4
平均	13.5	13.9	13.5	13.8	13.8	9.7	9.6	9.6	10.1	8.9

Dunnett の多重比較法 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

被験物質摂取量 ; 投与期間中の平均被験物質摂取量は次のとおりであった。

投与量(ppm)		50	100	500	2500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.89	5.74	29.3	155
	雌	3.21	6.44	33.0	159

血液学的検査 ; 13 週間投与終了後に全動物について、血液学的検査を実施した。動物は一晩絶食させた後、後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、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、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]、網赤血球数、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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表(次頁)に示す。

2500ppm 群において雌雄ともヘマトクリット値、血色素量、赤血球数(雌のみ)、MCV(雄のみ)、MCH、MCHC の低値がみられた。さらに、網赤血球数の高値が 500ppm 群の雄および 2500ppm 群の雌雄でみられ、500ppm 群の雌においても増加傾向があった。また、2500ppm 群の雄でリンパ球数の低値を伴う白血球数の低値がみられた。これらの変化は被験物質に起因すると考えられた。一方、500ppm 群の雌雄にも MCV、MCH、MCHC(雄のみ)の低値がみられたが、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量に変動がなかったことから毒性学的意義は低いと考えられ

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。

た。また、2500ppm 群の雌でプロトロンビン時間の短縮がみられたが、その変化に毒性学的意義はないと考えられた。その他の変化は用量相関性に乏しいことから被験物質に関係がないと考えられた。

血液学的検査の結果表

性別	雄				雌			
	50	100	500	2500	50	100	500	2500
投与量 (ppm)								
ヘマトクリット値	99	99	99	↓ 96	100	99	101	↓ 95
血色素量	↓ 98	99	99	↓ 94	100	99	101	↓ 92
赤血球数	99	100	101	99	100	100	102	↓ 95
MCV	100	99	↓ 98	↓ 97	100	100	↓ 99	100
MCH	99	99	↓ 98	↓ 95	100	100	↓ 99	↓ 97
MCHC	100	100	↓ 99	↓ 98	100	100	100	↓ 96
網赤血球数	107	110	↑ 111	↑ 149	104	108	121	↑ 271
プロトロンビン時間	93	94	95	98	101	99	100	↓ 92
白血球数	91	94	90	↓ 78	89	↓ 83	84	100
リンパ球数	89	92	90	↓ 75	94	87	91	102
好中球数	100	103	91	94	70	↓ 67	↓ 64	94
単球数	93	93	86	86	↓ 64	82	73	100
好酸球数	86	86	86	71	88	↓ 75	88	↓ 75

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnnett の多重比較検定 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

血液生化学検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\alpha$ グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、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 ratio)、血糖、総コレステロール、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

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

2500ppm 群において、雌雄で GOT および GGTP の高値がみられた。さらに雄ではアルカリホスファターゼ、雌では GPT の高値がみられた。雄では尿素窒素、総コレステロール、トリグリセライド、カルシウム、ナトリウム、塩素の低値がみられ、尿素窒素の低値は 500ppm 群でもみられた。一方、雌では総蛋白、アルブミン、カルシウム、ナトリウム、塩素の低値がみられ、総コレステロールと総ビリルビンの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

高値がみられた。総コレステロールの高値は 500ppm 群においてもみられた。これらの変化は被験物質の投与に関連する変化であると考えられた。その他、種々の変動がみられたがいずれも用量相関性に乏しい変化であった。

血液性化学検査の結果表

性別	雄				雌			
	50	100	500	2500	50	100	500	2500
投与群 (ppm)								
ALP	99	100	101	↑ 116	98	101	95	109
GOT	100	106	91	↑ 113	101	100	96	↑ 259
GPT	96	100	↓ 78	108	103	97	100	↑ 339
GGTP	(0)	(0)	(1)	↑ (1)	(0)	(0)	(1)	↑ (4)
尿素窒素	97	99	↓ 92	↓ 92	101	95	94	178
総蛋白	99	99	100	101	99	98	100	↓ 92
アルブミン	99	98	99	102	100	100	103	↓ 90
A/G 比	98	97	100	104	104	↑ 106	↑ 106	95
血糖	99	101	101	102	106	102	↑ 112	106
総コレステロール	102	106	102	↓ 68	105	106	↑ 120	↑ 291
トリグリセライド	114	112	90	↓ 10	107	100	114	107
総ビリルビン	100	100	100	125	100	100	100	↑ 160
カルシウム	99	99	98	↓ 96	99	99	98	↓ 94
ナトリウム	100	100	100	↓ 98	100	100	100	↓ 98
塩素	100	100	100	↓ 98	100	100	99	↓ 96

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

ただし、GGTP は対照群の値が 0 であったため ( ) 内に実測値 (単位 U/L) を記載  
Dunnnett の多重比較検定 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

尿検査 ; 13 週間投与終了後に全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿色、尿量、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

2500ppm 群において、雌雄で蛋白の高値、雌でビリルビンと尿量の高値がみられ、被験物質に関連する変化と考えられた。同群の雄にケトン体の低値がみられたが毒性学的意義のない変化ないし偶発的な変動と考えられた。その他、被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

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業株式会社にある。

尿検査の結果表

性別	投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500
ケトン体	-	0	0	0	0	0	1	3	1	1	1
	+	2	0	3	4	↓10	5	3	7	7	7
	++	8	10	7	6	0	4	4	2	2	2
蛋白	-	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
	+/-	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	+	0	0	0	0	0	3	3	7	4	0
	++	10	9	10	9	3	6	4	3	4	0
	+++	0	1	0	1	↑7	0	0	0	0	↑10
ビリルビン	-	10	8	7	9	8	9	6	7	9	3
	+	0	2	3	1	2	1	4	3	1	↑7
尿量(mL)		6.3	5.7	6.6	5.9	6.9	4.8	5.2	4.6	5.2	↑6.9

-: 陰性, +/-: 極軽度, +: 軽度, ++: 中等度, +++: 重度

Dunnnett の多重比較検定 ↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

眼科学的検査 : 投与開始前は全動物について、投与 13 週時には対照群と 2500ppm 群の全動物について、次の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

投与 13 週時に検査した対照群および 2500ppm 群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

臓器重量 : 13 週間投与終了後に全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表(次頁)に示す。

2500ppm 群において、雌雄で肝臓、甲状腺、腎臓、心臓、肺、脾臓重量の高値がみられた。また、雌雄で脳重量の低値がみられた。下垂体と副腎重量は雄では高値、雌では低値であった。さらに、雄では精巣上体重量の低値、雌では胸腺、卵巣および子宮重量の低値がみられた。500ppm 群では、雌雄で肝臓重量の高値、雄で腎臓重量の高値がみられた。これらの 500ppm および 2500ppm 群の変化は被験物質投与に関連すると考えられた。

50ppm および 100ppm 群では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業株式会社にある。

臓器重量の結果表

性別	雄				雌				
	50	100	500	2500	50	100	500	2500	
投与量 (ppm)	50	100	500	2500	50	100	500	2500	
最終体重(g)	103	100	99	96	98	98	101	↓ 87	
脳	絶対重量	100	99	100	↓ 94	100	98	100	↓ 90
	相対重量	95	98	100	97	102	101	99	105
下垂体	絶対重量	105	100	108	↑ 115	95	98	101	↓ 56
	相対重量	100	100	108	↑ 120	97	101	100	↓ 65
甲状腺	絶対重量	97	92	106	↑ 154	98	101	107	↑ 162
	相対重量	94	91	106	↑ 161	100	104	106	↑ 187
副腎	絶対重量	101	101	99	↑ 129	92	92	97	↓ 76
	相対重量	100	100	100	↑ 131	96	96	96	↓ 89
心臓	絶対重量	100	99	101	↑ 109	97	98	101	↑ 114
	相対重量	97	97	103	↑ 113	97	100	100	↑ 130
肺	絶対重量	100	100	101	106	97	94	101	95
	相対重量	97	100	100	↑ 109	100	98	102	↑ 111
胸腺	絶対重量	99	99	104	89	96	98	99	↓ 73
	相対重量	97	100	105	95	98	100	99	↓ 83
脾臓	絶対重量	103	100	101	↑ 110	96	96	102	120
	相対重量	100	100	105	↑ 115	100	100	104	↑ 142
肝臓	絶対重量	105	103	↑ 108	↑ 147	98	100	↑ 115	↑ 180
	相対重量	102	103	↑ 109	↑ 154	100	102	↑ 114	↑ 207
腎臓	絶対重量	104	102	104	↑ 112	97	98	102	↑ 128
	相対重量	102	102	↑ 107	↑ 116	100	102	102	↑ 150
精巣上体	絶対重量	97	99	97	↓ 68				
	相対重量	94	100	97	↓ 71				
卵巢	絶対重量					96	95	104	↓ 59
	相対重量					100	97	103	↓ 68
子宮	絶対重量					99	114	138	↓ 31
	相対重量					100	116	135	↓ 35

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値  
Dunnett の多重比較検定 ↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

肉眼的病理検査 ; 13 週間の投与終了時に全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差がみられた変化を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500
投与量 (ppm)										
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓: 暗調化	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 10
小葉像明瞭	0	0	0	0	↑ 9	0	0	0	0	0
甲状腺: 肥大	0	0	0	0	↑ 7	0	0	0	0	↑ 10

Fisher の直接確率計算法 ↑,  $P \leq 0.01$

2500 ppm 群において、雄で肝臓の暗調化および小葉像明瞭化、雌で肝臓の暗調化が観察された。また、雌雄において甲状腺の肥大が観察された。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。

病理組織学的検査 ; 次に示す動物および臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および 2500ppm 群の全動物から採取した以下に示す組織
- (2) 50、100 および 500ppm 群の全動物から採取した下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、肝臓、膵臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(角部および頸部)、膣、眼球(雌のみ)および肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓(胸骨、片側大腿骨および椎骨3カ所)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、膣、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

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。

被験物質投与との関連が疑われる病理組織学的変化を次表(次頁)に示す。

2500ppm 群の雌雄において種々の変化がみられた。肝臓において、雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化、胆管過形成がみられ、雌のみに単細胞性肝細胞壊死がみられた。甲状腺には小胞上皮細胞肥大および小胞数の増加が雌雄にみられた。腎臓において、尿細管の好塩基性化および糸球体メサンギウム肥厚が雌雄でみられた。膵臓では、単細胞性外分泌細胞壊死が雌雄で、外分泌細胞のチモーゲン顆粒の減少が雄でみられた。下垂体の前葉好塩基性細胞肥大および副腎皮質の束状帯細胞肥大が雌雄でみられた。眼球の網膜萎縮が雌のみでみられた。脾臓のうっ血／充血が雌のみで、髄外造血の亢進が雌雄でみられ、雌雄の一部の動物で骨髄の造血亢進がみられた。生殖器への影響として、精巣の精細管萎縮および精巣上体の管腔内変性細胞がみられ、雌では卵巣および子宮の萎縮、膣の粘液貯留上皮細胞がみられた。雄の 500ppm 群にも1例に精細管萎縮がみられたが、片側性で限局した変化であること、精巣上体管の腔内に変性細胞の増加がなかったことから、自然発生性の変化と考えられた。その他、被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、2500ppm 群において赤色眼脂(雌雄)、自発運動量の変動(雌雄)、握力の低値(雌)、体重と摂餌量の低値(雌雄)、尿検査の異常(雌雄)、血液検査による貧血性の変化(雌雄)、血液生化学的検査の諸変化(雌雄)、肝臓および甲状腺などの病理学的変化(雌雄)がみられた。さらに、500ppm 群においても網赤血球数の高値(雌雄)、血漿中の尿素窒素の低値(雄)および総コレステロールの高値(雌)、肝臓(雌雄)および腎臓重量(雄)の高値がみられた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 100ppm (雄 5.74 mg/kg/day、雌 6.44mg/kg/day)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。

被験物質との関連が疑われる病理組織学的変化

性別	雄					雌				
	0	50	100	500	2500	0	50	100	500	2500
投与量 (ppm)										
肝臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 10
単細胞性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑ 10
小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 6
胆管過形成	0	0	0	0	↑ 8	0	0	0	0	↑ 7
甲状腺 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 10
小胞数増加	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 9
腎臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿管好塩基性化	0	0	0	0	↑ 5	0	0	0	0	↑ 10
糸球体メソグリア肥厚	0	0	0	0	3	0	0	0	0	↑ 10
膵臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
単細胞性外分泌細胞壊死	0	0	0	0	↑ 6	0	0	0	0	↑ 8
外分泌細胞チモゲン顆粒減少	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	0
下垂体 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
前葉好塩基性細胞肥大	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 8
副腎 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮質束状帯細胞肥大	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	↑ 10
眼球 (N=)	10	0	0	0	10	10	10	10	10	10
網膜萎縮	0	—	—	—	0	0	0	0	0	↑ 10
脾臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血/充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑ 9
髓外造血亢進	0	0	0	0	↑ 9	0	0	0	0	↑ 10
骨髓 (N=)	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
造血亢進(大腿骨)	0	—	—	—	3	0/10	—	—	—	3
精巣 (N=)	10	10	10	10	10	/	/	/	/	/
精細管萎縮	0	0	0	1	↑ 10	/	/	/	/	/
精巣上体 (N=)	10	10	10	10	10	/	/	/	/	/
管腔内変性細胞	0	0	0	0	↑ 10	/	/	/	/	/
卵巢 (N=)	/	/	/	/	/	10	10	10	10	10
萎縮	/	/	/	/	/	0	0	0	0	↑ 10
子宮 (N=)	/	/	/	/	/	10	10	10	10	10
萎縮	/	/	/	/	/	0	0	0	0	↑ 10
膣 (N=)	/	/	/	/	/	10	10	10	10	10
粘液貯留上皮細胞	/	/	/	/	/	0	0	0	0	↑ 10

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

Fisherの直接確率計算法 ↑, P≤0.05; ↑↑, P≤0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2) 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 (資料T-10)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年[GLP 対応]

試験目的 : 発がん性試験の用量設定に関わる情報等を得るために実施した。

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 被験物質を 0、60、750 および 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。被験物質を混入した飼料は、投与開始前に 1 回、投与期間中は 2 週間に 1 回調製し、保存安定性が保証される期間内に使用した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。また、触診を含む観察を週 1 回実施した。

投与期間中、雌雄とも死亡はなかった。また、被験物質投与に関連した一般状態の変化は雌雄いずれの投与群においても観察されなかった。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

60 ppm 群の雄が投与 8~9 週に有意な高値を示したものの、被験物質投与に関連した体重変化への影響は雌雄いずれの投与群においても観察されなかった。

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業株式会社にある。

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

投与期間の群別平均摂餌量を次表に示す。

1500ppm 群の雄では投与 1 週時に摂餌量の低値がみられ食餌効率も低値を示したが、その後は対照群と同程度ないし上回る値であった。雌ではほぼ投与期間を通じて摂餌量の低値がみられたものの食餌効率は対照群と同等であった。他の投与群の摂餌量および食餌効率は対照群と同程度であった。

群別平均摂餌量 (g)

性別	雄				雌			
	0	60	750	1500	0	60	750	1500
1 週	5.2	5.2	5.3	↓4.2	4.6	4.3	4.3	↓3.4
2	5.2	5.1	5.2	4.6	4.7	4.4	4.3	↓3.8
3	4.9	5.1	5.1	4.9	4.6	4.8	4.5	3.9
4	4.8	5.1	4.9	4.9	5.0	4.7	4.7	↓3.6
5	4.5	5.1	5.1	5.3	5.0	4.7	4.9	↓4.2
6	4.7	5.1	5.3	5.4	5.0	5.0	5.1	↓3.8
7	4.7	5.0	5.5	5.2	5.1	4.9	4.8	↓3.7
8	5.0	5.0	5.4	5.1	4.9	4.8	5.0	↓3.9
9	4.6	5.1	5.5	5.4	4.9	4.5	4.9	↓4.0
10	4.9	5.1	5.8	5.6	5.2	4.9	5.2	↓4.2
11	4.9	5.3	5.7	5.3	5.1	4.8	5.6	4.3
12	4.9	5.3	↑5.6	↑5.7	5.4	4.7	5.1	↓4.3
13	4.7	5.3	↑5.7	↑5.6	5.1	4.5	5.3	5.1
平均	4.8	5.1	5.4	5.2	4.7	4.7	4.9	4.0

Dunnett の多重比較法 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↓,  $P \leq 0.01$

被験物質摂取量 ; 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		60	750	1500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.58	102.2	206
	雌	9.13	119	202

血液学的検査 ; 13 週間投与終了後に全動物について、後大静脈より血液を採取し、次の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(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、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]、網赤血球数

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)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業株式会社にある。

1500ppm 群の雌雄において、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数の低値がみられた。さらに、雄では網赤血球数の高値、白血球数の低値とともにリンパ球数および好酸球数の低値がみられた。750ppm 群において、雄では白血球数およびリンパ球数の低値がみられ、雌ではヘマトクリット値および血色素量の低値がみられた。その他の変化は用量相関性に乏しいことから被験物質投与に関係がないと考えられた。

血液学的検査の結果表

性別	雄			雌		
	60	750	1500	60	750	1500
ヘマトクリット値	100	97	↓ 93	98	↓ 95	↓ 91
血色素量	99	98	↓ 93	98	↓ 95	↓ 91
赤血球数	98	97	↓ 91	95	95	↓ 90
網赤血球数	98	112	↑ 134	118	113	128
白血球数	77	↓ 54	↓ 52	114	83	70
リンパ球数	74	↓ 46	↓ 44	121	88	68
好酸球数	75	50	↓ 50	↑ 160	120	100

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett の多重比較検定 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

血液生化学検査 : 血液学的検査で使した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニン、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 ratio)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表(次頁)に示す。

750 および 1500ppm 群の雄において、GOT および GPT の高値、総蛋白、グロブリン、アルブミンおよびカルシウムの低値がみられた。さらに、1500ppm 群の雄ではアルカリホスファターゼ、GGTP および総ビリルビンの高値、血糖とトリグリセライドの低値がみられた。一方、1500ppm の雌において GOT、GPT、GGTP、総ビリルビンおよび無機リンの高値、ならびに血糖とトリグリセライドの低値が観察された。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。

750ppm 群の雄で尿素窒素の高値がみられたが、1500ppm で同様の変化が観察されなかったことから偶発性変化と判断された。

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。

血液生化学検査の結果表

性別	雄			雌		
	60	750	1500	60	750	1500
投与量 (ppm)	60	750	1500	60	750	1500
アルカリホスファターゼ	118	122	↑ 198	74	80	103
GOT	114	↑ 255	↑ 725	95	94	↑ 286
GPT	117	↑ 290	↑ 872	77	100	↑ 417
GGTP	(0)	(0)	↑ (1)	(0)	(0)	↑ (1)
尿素窒素	126	↑ 142	116	89	95	84
総蛋白	98	↓ 93	↓ 92	102	96	97
アルブミン	97	↓ 91	92	101	95	95
グロブリン	99	↓ 94	↓ 92	103	99	101
血糖	102	94	↓ 75	96	103	↓ 83
トリグリセライド	127	117	74	135	123	↓ 49
総ビリルビン	90	130	↑ 210	113	125	↑ 250
カルシウム	98	↓ 94	↓ 94	100	96	96
無機リン	102	100	109	104	104	↑ 121

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

ただし、GGTP は対照群の値が 0 であったため実測値 (単位 U/L) を ( ) 内に記載  
Dunnett の多重比較検定 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

臓器重量 : 13 週間投与終了後に全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表(次頁)に示す。

750 および 1500ppm 群において、雄では肝臓および甲状腺重量の高値ならびに精巣上体重量の低値がみられ、雌では肝臓重量の高値がみられた。さらに 1500ppm 群において、雄では脾臓および副腎重量の高値がみられ、雌では甲状腺および脾臓重量の高値がみられた。60ppm 群では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業株式会社にある。

臓器重量の結果表

性別	雄			雌			
投与量 (ppm)	60	750	1500	60	750	1500	
最終体重 (g)	109	104	96	101	101	94	
甲状腺	絶対重量	91	↑ 133	↑ 148	95	114	↑ 127
	相対重量	88	↑ 125	↑ 150	91	109	↑ 136
肝臓	絶対重量	108	↑ 126	↑ 140	111	↑ 131	↑ 148
	相対重量	99	↑ 121	↑ 147	109	↑ 129	↑ 158
脾臓	絶対重量	92	116	↑ 179	103	124	↑ 127
	相対重量	86	111	↑ 193	100	123	↑ 134
副腎	絶対重量	105	123	↑ 141	107	101	108
	相対重量	100	122	↑ 156	107	100	111
精巣上体	絶対重量	95	↓ 87	↓ 82			
	相対重量	88	↓ 84	↓ 84			

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett の多重比較検定 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

肉眼的病理検査 ; 13 週間の投与終了時に全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた変化を次表に示す。

肝臓の暗調化が 750ppm 群の雄、1500ppm 群の雌雄で観察され、被験物質投与に関連する変化と考えられた。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	60	750	1500	0	60	750	1500
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓: 暗調化	0	0	1	↑ 6	0	0	0	3

Fisher の直接確率計算法 ↑,  $P \leq 0.01$

病理組織学的検査 ; 次に示す動物および臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および 1500ppm 群の全動物から採取した以下に示す組織
- (2) 60 および 750ppm 群の雌雄全動物から採取した甲状腺、肝臓、脾臓、および雄の副腎、精巣、精巣上体と雌の卵巣、ならびに肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(胸骨、片側大腿骨および椎骨 3 カ所)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、胆のう、膀胱、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、



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。

膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、膣、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

対照群に比べて統計学的有意差がみられた病理組織学的変化を次表(次頁)に示す。

750 および 1500ppm 群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および甲状腺の小胞上皮細胞肥大がみられた。また、肝臓においては 1500ppm 群の雌雄で限局性肝細胞壊死および細胞浸潤がみられた。1500ppm 群の雄ではさらに、副腎のびまん性皮質空胞化および被膜下細胞過形成、脾臓のうっ血および髓外造血の亢進、精巣の間細胞過形成がみられ、同群の雌では卵巣の萎縮がみられた。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。その他、対照群に比べて有意に発生頻度が増加した変化はみられなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のマウスに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄ともに 1500ppm 群において摂餌量の低値、血液学的検査による貧血性の変化、血液生化学検査の肝逸脱酵素活性の高値を含む諸変化、肝臓および甲状腺などの病理学的変化がみられた。さらに、750ppm 群においても雌雄で血液学的検査での影響、血液生化学検査の肝逸脱酵素活性の高値を含む変化(雄のみ)、肝臓および甲状腺の病理学的変化がみられた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 60ppm (雄 7.58 mg/kg/day、雌 9.13 mg/kg/day)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業株式会社にある。

対照群に比べて統計学的有意差がみられる病理組織学的変化

性別	雄				雌			
	0	60	750	1500	0	60	750	1500
投与量 (ppm)	0	60	750	1500	0	60	750	1500
肝臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	↑ 10	↑ 10	0	0	↑ 6	↑ 10
限局性肝細胞壊死	0	0	0	↑ 8	0	0	0	↑ 4
細胞浸潤	0	0	0	↑ 5	0	0	0	↑ 8
甲状腺 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10
小胞上皮細胞肥大	0	0	↑ 5	↑ 10	0	0	↑ 6	↑ 9
副腎 (N=)	10	10	10	10	10	0	0	10
びまん性皮質空胞化	0	0	2	↑ 8	0	—	—	0
被膜下細胞過形成	0	1	3	↑ 5	1	—	—	3
脾臓 (N=)	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血	0	0	0	↑ 9	0	0	0	0
髓外造血亢進	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0
精巣 (N=)	10	10	10	10	/	/	/	/
間細胞過形成	0	0	0	↑ 9	/	/	/	/
卵巢 (N=)	/	/	/	/	10	10	10	10
萎縮	/	/	/	/	0	0	0	↑ 7

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-11)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年[GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 頭、開始時雌雄 5~6 ヶ月齢

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 被験物質をゼラチンカプセルに封入し、0(空カプセル)、2、5 および 30mg/kg/day の投与量で1日1回、13 週間にわたって毎日投与した。投与は給餌約 2 時間後に行った。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ;一般状態および生死を毎日観察した。さらに、次の項目について、詳細な状態の観察を投与開始前と投与期間中毎週 1 回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診： 外皮、筋肉

いずれの群においても動物の死亡はなかった。

一般状態の観察において、被験物質投与に関連した変化は観察されなかった。

30 mg/kg/day 群の雌1例で泡沫液嘔吐の発生頻度が対照群に比べて高い傾向があった。しかし、同個体は順化中にも同所見が散見されており、対照群においても類似の頻度で同所見が発現した個体が1例あったことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。その他、いくつかの変化が散見されたがいずれの変化も被験物質投与に関連するとは考えられなかった。

詳細な状態の観察の結果、いくつかの変化が散見されたがいずれの変化も被験物質投与に関連するとは考えられなかった。

体重変化： 全動物について、毎週1回、体重を測定した。

投与期間を通じた群別平均体重増加量を次表に示す

性別	雄				雌			
	0	2	5	30	0	2	5	30
投与量 (mg/kg/day)								
投与期間を通じた体重増加量 (kg)	1.5	1.2	0.9	0.8	1.1	0.9	0.5	0.8

(統計処理未実施)

13週間の投与期間を通じた雄の総体重増加量は、対照群 1.5kg に対し、30 mg/kg/day 群では 0.8kg、5 mg/kg/day 群では 0.9kg であり、低値傾向であった。一方、これらの群の雌の総体重増加量は対照群との間に明らかな差はなかった。5 mg/kg/day 群の雌の総体重増加量は 0.5kg と対照群 1.1kg に比べて低値であったが、30 mg/kg/day 群で同様の低値がみられないことなどから被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

摂餌量： 全動物の摂餌量を毎日測定し、1週間毎の摂餌量を算出した。

被験物質投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はなかった。

血液学的検査： 投与開始前ならびに投与 7 および 13 週時に全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。なお、血液および骨髓細胞(剖検時のみ)の血液塗抹標本を作製した

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。

が、他の検査結果から検査の必要性がないと判断されたため、塗抹標本の鏡検は行われなかった。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、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、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]、網赤血球数、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

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

項目	投 与 週	投与群 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	5	30	2	5	30
ヘマトクリット値	0	95	98	91	97	104	90
	7	96	96	91	102	106	99
	13	97	101	↓92	99	100	98
赤血球数	0	96	96	91	101	104	94
	7	98	96	94	106	108	102
	13	99	101	↓94	102	100	100

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値  
Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$

ヘマトクリット値および赤血球数の低値が、雄の 30mg/kg/day 群の投与 13 週時にみられたが、同群のヘマトクリット値および赤血球数は投与開始前から対照群値より低値であり、経時的にも投与開始前と投与 13 週時で低下はみられなかった。さらに、関連する他の変化もみられないことから、偶発的変化と考えられた。その他、雌雄いずれの投与群においても被験物質投与に関連した変化はみられなかった。

血液生化学検査 : 投与開始前ならびに投与 7 および 13 週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項で述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γグルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、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 ratio)、血糖、総コレステロール、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

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。

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

雌雄いずれにおいても、アルカリホスファターゼの高値ないし高値傾向が 5 mg/kg/day 以上の群で、投与 7 および 13 週時にみられた。また、雌雄の 30 mg/kg/day 群において、GPT の高値ないし高値傾向、アルブミンおよび A/G ratio の低値がみられ、さらに同群の雄でカルシウムの低値がみられた。これらの変化は被験物質に関連すると考えられた。雄のアルブミンの低値は 2 および 5 mg/kg/day 群にも投与 7 週時にみられるが、これらの変動は投与 13 週時には観察されず、経時的な低値傾向はみられなかったことから偶発的な変化と考えられた。

項目	投与週	性別および投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		2	5	30	2	5	30
アルカリホスファターゼ	0	84	116	93	111	130	137
	7	88	↑139	↑247	146	177	↑545
	13	95	↑163	↑316	147	189	↑804
GPT	0	112	120	116	100	126	115
	7	110	114	148	78	125	144
	13	126	126	↑185	73	118	↑155
アルブミン	0	95	97	94	101	101	95
	7	↓95	↓94	↓87	103	101	95
	13	95	95	↓85	99	96	↓90
A/G ratio	0	98	104	94	95	106	99
	7	93	94	↓78	98	105	89
	13	95	93	↓78	98	101	↓82
カルシウム	0	97	98	97	99	102	99
	7	99	98	↓94	99	100	97
	13	98	98	↓94	98	99	96

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett の多重比較法 ↓↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、ウロビリノーゲン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、  
外観、尿量、尿沈渣

被験物質投与に関連のある変化はみられなかった。

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。

眼科学的検査：投与開始前および投与 13 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
いずれの動物にも異常はみられなかった。

臓器重量：13 週間投与終了後に全動物について剖検後、以下の臓器の重量(絶対重量)を測定し、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目、および有意差はないが増減傾向があった項目を次表に示す。

性別	雄			雌			
	2	5	30	2	5	30	
投与量 (mg/kg/day)							
最終体重	97	95	94	97	94	98	
甲状腺	絶対重量	106	122	117	100	95	153
	相対重量	108	129	125	103	103	156
肝臓	絶対重量	101	105	↑139	104	104	↑152
	相対重量	104	110	↑149	107	112	↑156
前立腺	絶対重量	64	66	39	/		
	相対重量	67	70	39			

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett の多重比較法 ↑,  $P \leq 0.01$

30 mg/kg/day 群において、雌雄で肝臓重量の高値、雌で甲状腺重量の高値傾向がみられ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。前立腺重量の低値傾向が全投与群でみられたが、同重量は個体差が大きいため試験施設の背景データと比較した(次表)。

本試験の実験値(g)				試験施設の 背景データ(g)
0 mg/kg/day	2 mg/kg/day	5 mg/kg/day	30 mg/kg/day	
4.6	5.1	4.4	<u>1.3</u>	1.6~9.6 (20)
<u>11.8</u>	3.3	3.5	5.2	
3.3	2.4	3.5	<u>1.4</u>	
7.2	6.5	6.2	2.3	

個体値を表示。背景データの範囲から逸脱している値を下線で示した。

背景データ: 全個体の絶対重量の幅を表示。括弧内は動物数。

その結果、2 および 5 mg/kg/day 群の個体は背景データの変動範囲内に含まれていたが、対照群および 30 mg/kg/day 群では 3 匹が背景データから逸脱していた。このうち 30 mg/kg/day 群における 2 匹の逸脱はわずかであり、ほぼ正常な

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。

変動範囲内と考えられた。一方、対照群における1匹の値は背景データを大きく上回っていた。このため、2、5および30 mg/kg/day群における低値傾向は対照群に高い値を示す個体があったことによる見かけ上の変化である可能性が考えられた<sup>1)</sup>。

その他、被験物質投与に関連のある変化はみられなかった。

肉眼的病理検査 ; 13週間投与終了後に全動物について剖検を実施した。

各投与群の雌雄に種々の変化が観察されたが、いずれも一例のみの発生であり、変化の種類および頻度には対照群に比較して明らかな差はなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物について以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓(中央部および尾部)、骨および骨髓(胸骨、片側大腿骨および肋骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁および弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺および耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部および幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉および肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(主要気管支を含む右葉起始部、左後葉および右後葉)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部および頸管部)、膾、眼球(網膜および視神経を含む)、涙腺、大腿直筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

観察された変化のうち、それぞれの性で30 mg/kg/day群にのみ、または30および5 mg/kg/day群のみに観察された変化を次表(次頁)に示す。

---

1) 申請者考察:



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。

病理組織学的検査の結果表

性別	雄				雌			
	0	2	5	30	0	2	5	30
投与量 (mg/kg/day)								
(N)=	4	4	4	4	4	4	4	4
回腸:出血	0	0	0	1	1	0	0	0
肝臓:びまん性肝細胞肥大	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
腎臓:髄質のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺:小胞上皮細胞肥大	0	0	0	1	0	0	1	1
C細胞過形成	0	0	0	1	1	1	1	0
前立腺:萎縮	0	0	0	2				

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

Fisher の直接確率計算法 ↑,  $P \leq 0.05$

30 mg/kg/day 群では、びまん性肝細胞肥大が雌雄全例にみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。甲状腺の小胞上皮細胞肥大が 30 mg/kg/day 群で雌雄各 1 例に、5 mg/kg/day 群では雌 1 例に観察され、被験物質投与の影響で生じた可能性が考えられた。

一方、前立腺の萎縮が雄 2 例に観察され、その組織像は未成熟のものと区別がつかなかった<sup>1)</sup>。

腎臓の髄質のう胞が雌 1 例に観察されたが、片側だけの発生であり、臓器重量や血液生化学検査において関連する変化がないことなどから、被験物質投与に関連のない自然発生性の変化と考えられた。

以上、ピリフルキナゾン原体のイヌに対するカプセル投与による 90 日反復経口投与毒性試験における影響として、5 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の低値傾向(雄)およびアルカリホスファターゼの高値(雌雄)がみられた。また、甲状腺の小胞上皮細胞肥大が 5 mg/kg/day 群の雌、30 mg/kg/day 群の雌雄でみられた。さらに、30 mg/kg/day 群において肝臓重量の高値と肝細胞肥大が雌雄でみられた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 2mg/kg/day であると判断された。

1) 申請者考察:

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

(資料T-12)

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。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料T-13)

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業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与による神経毒性試験

(資料 T-55)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年 [GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : CrI:CD(SD) 雌雄ラット、1 群 10 匹、開始時 7 週齢、  
開始時体重: 雄 174~210g、雌 162~184g

投与期間 : 13 週間

投与方法: 被験物質を 0、30、150 および 750ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 生死を毎日 2 回以上、一般状態の変化は投与前 1 回、投与後毎日、詳細状態観察は機能観察総合評価法 (FOB) による検査週を除いて毎週 1 回行った。また、投与開始前および計画屠殺時 (屠殺 4 日以内) に眼科学的検査 (前眼房、中間透光体および眼底) を行った。

150ppm 群の雄 1 匹が投与後 87 日に口蓋損傷および呼吸困難がみられ切迫屠殺された。それまでの状態は正常であり偶発的損傷と考えられた。それ以外は全例計画屠殺時まで生存した。

750ppm 群の雄で頸部周りの皮膚に痂皮 (4 匹) および潰瘍 (2 匹)、雌では門歯損傷 (3 匹) がみられたが、いずれも給餌器の蓋との接触事故によるものと考えられた。また、同群では脱水および円背位が雄 1 匹に、脱水が雌 1 匹にみられたが、いずれも被験物質投与と関連しない所見と考えられた。150ppm 群の雄 4 例で有意な着色流涙がみられたが用量依存性はなくその内 3 例は同時に門歯あるいは口蓋に損傷がみられ偶発的事故によるものと判断された。

眼科学的検査において、30ppm 群の雌 1 匹に局所性網膜症がみられたが用量依存性はなく偶発的所見と考えられた。

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業株式会社にある。

機能観察総合評価法(FOB) ;すべての動物を対象に投与開始時、投与後 2、4、8 および 13 週に、以下の項目について有無あるいは程度を検査しスコアリングした。

- ・流涙、流涎、眼瞼閉鎖、眼球突出、瞳孔対光反応、立毛、呼吸、排尿、排糞、体温(自律神経機能)
- ・視覚、聴覚、触覚、疼痛刺激に対する反応(反応性および感度)
- ・取り扱い時の反応、オープンフィールドでの行動(興奮性)
- ・オープンフィールドでの歩行パターン、歩行異常の程度、空中正向反射、視覚性踏み直し反応、着地開脚幅(歩行および感覚運動協調性)
- ・前肢および後肢握力検査
- ・一般状態(皮膚、被毛および粘膜の変化、分泌物の有無、削瘦、脱水)、体位および姿勢、神経筋肉系(振戦、痙攣、筋拘縮、緊張低下、緊張亢進)および行動(首振り動作、旋回、自咬、後ずさり、異常発声)

被験物質群で対照群に比べて統計学的に有意な変化が観察された項目を次頁の表に示す。

第 2 週のオープンフィールド内観察において、150ppm 群の雄で脱糞の頻度が増加したが、いずれも正常便であり用量との関連もなく以降の検査週において認められなかったことより、偶発的と考えられた。

第 4 週のオープンフィールド内観察において、750ppm 群の雄に立ち上がり回数の高値がみられ有意ではないが用量と関連した傾向が認められた。しかしながら、FOB 検査の立ち上がり回数と自発運動の結果が一致しないことから、神経毒性を示唆する変化とは考えられなかった。

第 8 週の 150ppm 群の雄において聴覚反応の平均スコアの低値がみられたが、用量との関連はなく、また第 8 週のみ観察されたことより、偶発的であり被験物質投与に関連した変化とは考えられなかった。

体重の低値については、後述の通りである。

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業株式会社にある。

機能観察総合評価法(FOB)の結果表

性別	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
投与量(ppm)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
【検査時期:投与2週】 オープンフィールド内観察 脱糞								
無し	10	9	↓5	8	9	10	10	10
正常便	0	1	↑5	2	1	0	0	0
軟便あるいは液状便	0	0	0	0	0	0	0	0
【検査時期:投与4週】 オープンフィールド内観察 立ち上がり回数(平均)	4.5	6.8	7.6	↑10.2	6.7	7.8	8.4	9.6
体重(平均、g)	384.8	382.6	382.4	377.1	259.0	267.6	251.3	↓236.0
【検査時期:投与8週】 聴覚反応(平均スコア)	2.9	2.7	↓2.2	2.4	2.3	2.5	2.6	2.7
体重(平均、g)	481.3	490.7	491.0	469.3	307.6	316.0	294.9	↓281.7
【検査時期:投与13週】 体重(平均、g)	571.6	571.6	573.9	557.2	349.4	338.7	↓323.9	↓306.8

↓:  $p \leq 0.05$ , ↑↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnett の検定)

自発運動量 ; 全ての動物を対象に、FOB 検査の実施日と同一日に FOB 検査に引き続いて実施した。1 区間 5 分間隔で計 60 分間にわたり運動回数および運動時間を計測した。

被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

体重変化 ; 全動物について、投与前 FOB 検査日に 1 回、投与後毎週 1 回 (FOB 検査週は検査時) および屠殺日に測定した。

投与期間の群別平均体重および体重増加量を次表に示す。

150ppm 以上の群の雌で、体重が対照群対比で低い傾向にあり、750ppm 群では統計学的に有意であった。体重増加量については、150 および 750ppm でそれぞれ対照群対比で 19.0 および 32.4%(1~91 日)の有意な低下がみられ被験物質投与による影響と考えられた。

一方、雄においては、750ppm 群においても被験物質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日本農薬株式会社にある。

平均体重(g)

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
1(日)		263.2	259.4	262.1	261.3	204.6	210.7	206.8	209.6
8		309.4	304.1	308.1	302.9	222.5	229.4	219.5	219.9
15		351.0	345.1	347.9	344.2	244.6	251.9	236.5	229.1
22		384.8	382.6	382.4	377.1	259.0	267.6	251.3	↓236.9
29		414.1	411.0	413.1	405.1	273.0	283.0	266.2	255.6
36		439.7	442.9	443.7	424.8	284.6	299.1	274.5	265.6
43		465.8	470.4	468.4	450.2	298.9	310.2	286.5	275.9
50		487.1	490.7	491.0	469.3	307.6	316.0	294.9	↓281.7
57		504.1	506.5	510.8	486.9	315.3	324.2	299.8	↓288.4
64		525.9	526.4	528.8	507.1	322.3	326.8	302.4	↓293.0
71		539.9	543.0	538.7	518.0	331.7	334.6	308.6	↓297.8
78		552.3	554.0	552.7	532.7	342.7	343.8	320.2	↓306.1
85		571.6	571.6	573.9	557.2	349.4	341.0	323.9	↓306.8
91		588.4	585.8	587.4	569.8	351.4	351.5	325.7	↓309.9

↓:  $p \leq 0.05$ 、↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnett の検定)

平均体重増加量(g)

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
1~8(日)		46.2	44.7	46.0	41.6	17.9	18.7	12.7	↓10.3
8~15		41.6	41.0	39.8	41.3	22.1	22.5	17.0	↓9.2
15~22		33.8	37.5	34.5	32.9	14.4	15.7	14.8	↓7.8
22~29		29.3	28.4	30.7	24.8	14.0	15.4	14.9	18.7
29~36		25.6	31.9	30.6	24.8	11.6	16.1	8.3	10.0
36~43		26.1	24.4	24.7	25.4	14.3	11.1	12.0	10.3
43~50		18.0	24.6	22.6	19.1	8.7	5.8	8.4	5.8
50~57		21.6	15.8	19.8	17.6	7.7	8.2	4.9	6.7
57~64		21.8	19.9	18.0	20.2	7.0	2.6	2.6	4.6
64~71		14.0	16.6	9.9	10.9	9.4	7.8	6.2	4.8
71~78		12.4	11.0	14.0	14.7	11.0	9.2	11.6	8.3
78~85		19.3	17.6	21.2	24.5	6.7	1.1	3.7	0.7
85~91		16.8	14.2	11.8	12.6	2.0	6.4	1.8	2.3
1~29		150.9	151.6	151.0	141.6	68.4	72.3	59.4	↓46.0
29~57		90.0	95.5	97.7	86.0	42.3	41.2	↓33.6	↓32.8
57~91		84.3	79.3	73.8	82.9	36.1	27.3	25.9	24.0
1~91		325.2	326.4	324.1	308.5	146.8	140.8	↓118.9	↓99.3

↓:  $p \leq 0.05$ 、↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnett の検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

摂餌量: 摂餌量を投与開始 2 週は週 1 回、その後週 2 回測定した。

投与期間の群別平均摂餌量(絶対値および相対値)を次表に示す。

750ppm 群の雌において、絶対値では 1~3 週、相対値では 1~2 週に摂餌量の低値がみられた。以降も有意差は認められなかったものの減少傾向で推移した。最終的に 1~91 日の摂餌量(絶対値)は 750ppm 群では対照群対比で 10.3%低かった。30 および 150ppm 群は被験物質投与による影響はみられなかった。一方、雄は全ての群において、被験物質投与の影響は認められなかった。

平均摂餌量: 絶対値(g/日)

性別 投与量(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
1~8 (日)	28.2	26.4	27.4	27.5	20.7	21.5	19.5	↓17.8
8~15	27.5	26.0	27.8	27.0	22.0	22.9	20.7	↓18.0
15~22	29.7	28.3	29.5	28.9	22.3	23.8	22.5	↓20.4
22~29	28.5	27.4	27.9	28.8	20.9	23.0	20.9	20.1
29~36	28.9	27.9	29.5	27.1	21.4	22.5	21.4	19.8
36~43	28.0	27.7	28.8	26.7	21.3	22.0	22.2	19.8
43~50	27.7	28.1	28.7	27.4	20.9	20.4	20.3	18.6
50~57	28.4	26.6	27.8	26.4	20.3	19.9	19.0	18.5
57~64	28.8	27.6	27.9	27.8	20.9	20.0	19.8	19.4
64~71	29.2	27.2	27.8	27.4	21.2	20.9	20.6	19.0
71~78	28.9	27.5	28.4	27.5	22.5	21.9	20.6	20.0
78~85	29.4	27.7	29.2	29.1	21.1	20.4	19.9	20.5
85~91	27.8	26.7	27.8	27.0	19.2	19.7	18.5	17.2
1~29	28.6	27.0	27.8	28.2	21.5	22.9	21.5	19.1
29~57	28.1	27.5	28.6	26.9	21.0	21.1	21.4	19.3
57~91	28.9	27.4	28.7	27.8	21.4	20.8	19.9	19.2
1~91	28.3	27.3	28.7	27.4	21.3	21.7	20.3	19.1

↓:  $p \leq 0.05$ , ↓↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnett の検定)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

平均摂餌量: 相対値 (g/kg/日)

性別	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
1~8 (日)	98.8	93.6	96.9	97.5	97.8	98.2	91.0	↓82.9
8~15	82.9	80.0	84.7	82.8	93.8	94.9	90.6	↓80.0
15~22	80.6	77.8	81.0	79.6	88.7	92.1	92.4	87.1
22~29	71.4	69.0	69.5	72.5	78.7	82.2	80.7	81.5
29~36	67.8	64.7	69.1	65.7	76.7	75.6	79.0	75.6
36~43	61.9	60.4	63.3	60.8	73.5	72.8	79.2	73.0
43~50	58.1	58.8	60.2	59.6	69.1	65.5	70.0	66.4
50~57	57.6	53.3	54.7	55.4	64.7	61.0	63.9	64.4
57~64	56.1	53.6	54.8	55.9	65.5	60.5	66.0	66.6
64~71	54.9	51.1	51.4	53.6	64.8	63.4	67.5	64.4
71~78	52.6	50.3	52.1	52.8	66.8	65.0	65.7	66.0
78~85	52.2	50.2	52.3	53.4	60.9	60.1	62.0	66.7
85~91	47.2	46.2	47.7	48.0	55.0	56.2	57.0	55.8
1~29	82.9	79.4	80.8	82.2	89.4	90.8	90.9	82.6
29~57	61.0	59.4	60.5	60.3	70.5	67.4	75.2	69.9
57~91	52.0	50.2	52.1	52.7	64.1	60.6	63.6	64.2
1~91	61.2	60.0	62.4	62.0	73.3	71.4	72.6	70.9

↓:  $p \leq 0.01$  (Dunnett の検定)

被験物質摂取量; 投与期間中の平均被験物質摂取量は次表のとおりであった。

投与量(ppm)		30	150	750
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.8	9.4	46.6
	雌	2.2	10.9	53.2

剖検および固定; 切迫屠殺動物および計画屠殺動物のすべての動物について、深麻酔下で放血致死させるとともに、*in situ* で 10% 中性緩衝ホルマリンを用いて灌流固定した。灌流後、胸部、腹部および骨盤内の内臓を肉眼的に検査した。その後、頭蓋冠を取り除き、頭部とともに脳を *in situ* で固定した。脊髄ならびに後肢の末梢神経も露出しつつ解剖し、浸漬固定した。

被験物質投与に関連する肉眼的変化は認められなかった。

脳重量; 脳の絶対重量および対体重比(相対重量)を測定した。

屠殺時体重および脳重量を次表(次頁)に示す。

最終屠殺時体重について、750 ppm 群の雌で有意に低かった(11.8%低値)。脳重量は雌 750ppm 群の雌で絶対重量が対照群対比で有意に低かったものの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6.5%低値)、相対重量は対照群と比較して高値であった(5.7%高値)。750ppm 群の雌における相対脳重量の高値は、脳絶対重量よりも最終体重の低下率が大きかったことに起因する変動であった。一方、絶対重量の低下は低体重の認められた群でみられており、神経行動毒性学的影響および神経病理組織学的影響が認められなかった。したがって、750ppm 群の雌の絶対脳重量の低値は有害な影響とは考えられなかった。

性別	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
投与量(ppm)								
最終体重	588	585	587	569	351.4	351.5	325.7	↓309.9
脳重量: N=	10	10	9	10	10	10	10	9
絶対重量	2.3873	2.4041	2.4342	2.3805	2.2928	2.2690	2.2314	↓2.1439
相対重量	0.4080	0.4130	0.4178	0.4210	0.6560	0.6460	0.6900	0.6933

N= 検査動物数、 ↓:p≤0.01 (Dunnett の検定)

神経病理組織学的検査 ;各群から雌雄各 5 匹を選択して、以下の組織について病理標本を作成した。

対照群および 750 mg/kg 群について神経病理組織学的検査を行った。

脳(嗅球を含む)、眼(視神経および網膜を含む)、ガッセル神経節、頸部、胸部および腰部の脊髄(前および後根神経、および脊髄神経節、ならびに関連神経根を伴う第1頸椎部の脊髄ならびに頸および腰膨大部)、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経、腓腹神経、骨格筋(腓腹筋)

末梢神経および脊髄前根をグリコールメタクリル樹脂に包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。残りの組織はパラフィン包埋した。眼および骨格筋の切片はヘマトキシリン・エオジン染色のみを行った。その他のすべてのパラフィン包埋した組織はヘマトキシリン・エオジン、ルクソールファストブルー/クレシルバイオレットおよび Bielschowsky 法で染色した。

被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のラットに対する 90 日反復経口投与神経毒性試験における影響として、150ppm 以上の群の雌で低体重がみられ、750ppm 群の雌では摂餌量の減少が観察された。一方、雄においては被験物質投与に関連する変化は認められなかった。従って、無影響量(NOEL)は雄 750ppm(46.6mg/kg/日)、雌 30ppm(2.2mg/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業株式会社にある。  
神経毒性に関しては、FOB および自発運動量検査、また神経病理学的検査において最高用量  
(750ppm)においても被験物質投与に関連する変化はなかった。従って、無毒性量(NOAEL)は雌雄  
とも 750ppm(雄 46.6 mg/kg/日、雌 53.2 mg/kg/日)と判断された。

---

\*申請者注:

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。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料T-15)

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および発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

① ラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質 :           ピリフルキナゾン原体           )

供試動物 :           Fischer系ラット、1群雌雄各20匹、開始時5週齢

投与期間 :           52週間

投与方法 :           被験物質を0、100、350および1300 ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は2週間に1回の頻度で調製され、保存安定性が確認されている期間および条件で使用された。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

雌雄ともいずれの被験物質投与群においても、投与に関連すると考えられる一般状態の変化はなかった。また、投与期間中の死亡は、雄350 ppm群の1例のみであり、この死亡と被験物質投与との関連性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。

詳細な状態の観察<sup>1)</sup>；投与開始前1回と投与期間中毎週1回、次の項目について全動物の詳細な状態を観察した。

ケージ内：興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング：取扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド：跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

オープンフィールドにおける立ち上がり姿勢のスコアについて、対照群に比べて統計学的に有意な増加がみられた週を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	350	1300	100	350	1300
検査動物数	20	20	20	20	20	20
統計学的に有意な『立ち上がり姿勢』の増加*が観察された検査週				25	47	3, 8, 9, 10, 16, 19, 22, 28

\*: 観察されたスコアはすべて「1: 観察時間中に数回までの立ち上がり姿勢あり」であった。

立ち上がり姿勢スコアの増加が、雌の 1300ppm 群で投与期間の前半で観察され、軽度の活動性の増加を示す変化と考えられた。しかし、ケージ内あるいはオープンフィールドでの自発運動など活動性の指標となる他の検査項目には変動がみられなかった。さらに、ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)の詳細な状態の観察において、活動性の増加を示唆する変化はいずれの投与群の雌にも観察されなかった。したがって、本試験でみられた 1300ppm 群の雌における立ち上がり姿勢のスコアの有意な増加が被験物質投与による影響であるとは断定できなかったが、変化に持続性があったため、投与との関連を完全に否定することも出来なかった。100 および 350 ppm 群の雌でみられた同項目の有意な増加は 1 検査時期のみであり、被験物質投与に関連しないと考えられた。

雄では、いずれの投与群にも有意に変動した所見はなかった。

機能検査<sup>1)</sup>； 投与 49 週時に各群の雌雄各 10 匹について次の項目の機能検査を実施した。

運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

1): 米国 EPA の試験指針の要求項目であるため実施。

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業株式会社にある。

対照群に比べて統計学的に有意な変動のみられた握力について次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	350	1300	0	100	350	1300
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
握力 (g)	前肢	1335	1323	1300	1326	1081	1084	1057	↓868
	後肢	384	439	406	425	332	317	324	↓268

Dunnett の多重比較法 ↓, P<0.01

1300ppm 群の雌において、前肢および後肢の握力の低値が観察され、被験物質投与に関連すると考えられた。その他、雌雄のいずれの投与群にも対照群に比べ有意な変化はみられなかった。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。投与期間中の群別平均体重値を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	350	1300	0	100	350	1300
1 週		121	121	120	118	101	102	102	100
2		154	153	153	150	117	118	118	118
3		185	186	183	184	127	129	130	↑133
4		210	210	207	210	135	137	139	↑144
5		231	232	228	230	144	145	147	↑152
6		246	248	244	248	151	151	153	↑158
7		260	263	259	261	156	154	158	↑164
8		272	273	269	274	157	157	159	↑165
9		287	287	284	286	162	163	165	↑172
10		296	297	294	297	168	169	170	↑177
11		306	308	306	308	171	171	172	↑180
12		316	316	313	316	174	174	175	↑184
13		318	320	318	323	176	176	176	↑184
16		332	338	331	335	183	183	184	188
20		347	355	346	353	185	183	184	189
24		365	374	364	369	190	187	187	190
28		375	385	377	380	198	196	195	192
32		386	397	389	391	199	197	196	194
36		397	407	398	402	202	200	197	196
40		401	416	402	407	206	203	200	199
44		409	422	409	415	212	208	↓204	↓201
48		416	430	415	416	214	211	207	↓202
52		418	433	417	420	216	211	↓207	↓202

Dunnett の多重比較法 ↓, P≤0.05; ↑↓, P≤0.01

表中の数値は、群別平均体重値(g)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業株式会社にある。

雄の投与群について、体重変化への影響はみられなかった。一方、雌では 1300 ppm 群の体重値が投与 3~13 週で高値を示したが被験物質投与による毒性変化とは考えられなかった。同群の雌では投与 16 週以降体重増加量が減少し、投与 44~52 週の体重は低値を示した。また、350ppm 群の雌においてもわずかながら体重の低値が投与 44 および 52 週にみられた。これらの体重の低値は被験物質投与に関連した変化と考えられた。

摂餌量および食餌効率;投与開始から 13 週までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。投与期間中の群別平均摂餌量を次表に示す。また、投与 0~13 週および 16~52 週の平均食餌効率も次頁に表示する。

性別	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
1 週	11.5	11.8	11.6	11.5	8.7	8.8	9.1	8.8
2	12.2	12.2	↓11.5	11.7	9.4	9.5	9.6	9.6
3	13.2	13.5	13.0	13.9	9.3	9.5	9.8	↑10.5
4	14.0	14.2	13.7	14.8	9.2	9.6	↑10.2	↑10.6
5	14.0	14.3	14.0	14.7	9.6	9.7	9.9	↑10.3
6	13.8	14.2	13.7	↑14.6	9.5	9.5	9.8	↑10.3
7	14.1	14.1	13.5	14.6	9.2	9.3	9.4	9.9
8	13.4	13.5	13.4	14.3	9.0	9.2	9.4	↑9.7
9	13.8	14.1	14.1	↑15.2	8.7	9.2	↑9.6	↑10.5
10	13.4	13.5	13.4	↑14.5	9.2	9.3	9.2	9.5
11	13.1	13.3	13.2	↑14.2	8.7	8.9	↑9.3	↑9.6
12	13.2	13.4	13.1	↑13.9	8.9	9.1	9.5	9.4
13	13.4	13.7	13.4	↑14.5	8.7	8.8	8.9	↑9.3
16	12.6	12.8	12.5	↑13.4	8.5	8.4	8.7	8.8
20	13.1	13.2	13.0	↑14.2	8.6	8.9	8.9	9.0
24	13.3	13.6	13.7	↑14.7	8.7	8.7	↑9.3	9.0
28	15.6	16.3	16.1	↑17.5	10.5	10.6	↑11.2	10.2
32	13.0	13.2	13.6	↑14.1	8.4	8.6	8.7	8.7
36	13.5	14.0	13.9	↑14.9	8.9	9.0	9.0	9.0
40	13.2	13.8	13.4	↑14.3	8.9	8.9	9.1	8.8
44	13.4	14.0	14.0	↑14.6	9.2	8.9	9.3	8.6
48	13.2	13.7	13.6	14.1	8.6	8.7	8.8	8.4
52	12.2	12.9	↑13.1	↑14.5	8.8	8.5	8.8	8.5
総平均値	13.3	13.7	13.6	14.5	9.0	9.0	9.3	9.1

Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

表中の数値は、群別平均摂餌量(g/匹/日)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業株式会社にある。

平均食餌効率(%)

投与量 (ppm)	雄		雌	
	0~13週	16~52週	0~13週	16~52週
0	18.9	2.8	11.1	1.7
100	18.7	3.1	10.9	1.5
350	19.1	2.7	10.6	1.3
1300	18.6	2.5	11.2	0.8

1300ppm 群の雄において、投与期間の多くの週で摂餌量の高値が観察されたが、同群の体重および食餌効率に明らかな変化はみられなかったことから被験物質投与に関連した毒性を示唆する変化とは考えられなかった。1300ppm 群の雌において投与 3~13 週まで摂餌量の高値がみられ、これら同期間の体重高値に関連した変化と考えられたが、被験物質の毒性を示唆する変化とは考えられなかった。一方、投与 16 週以降の食餌効率は 1300ppm 群雌で対照群に比べて低値を示し、この時期にみられた同群雌の体重低値と関連しており、被験物質投与に関連する変化と考えられた。

被験物質摂取量 : 投与期間中の平均被験物質摂取量は次表のとおりであった。

投与量(ppm)		100	350	1300
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.08	14.4	56.5
	雌	4.97	18.0	65.6

血液学的検査 : 投与 13、26 および 52 週間投与終了後、各群各性 10 匹ずつを対象として、血液学的検査を実施した。動物は一晩絶食させた後、頸静脈(13、26 週)あるいは後大静脈(52 週)より血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積(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、網赤血球数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]、プロトンピン時間(52 週のみ測定)および活性化部分トロンボプラスチン時間(52 週のみ測定)

被験物質投与群で対照群と比べて統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)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業株式会社にある。

血液学的検査の結果表

検査項目および検査時期		性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	350	1300	100	350	1300
ヘマトクリット値	13 週	99	99	97	100	100	100
	26 週	99	100	↓ 96	100	100	101
	52 週	99	100	↓ 97	101	101	99
血色素量	13 週	98	98	↓ 96	100	99	98
	26 週	99	99	↓ 96	100	100	101
	52 週	99	100	↓ 97	102	102	100
赤血球数	26 週	100	102	101	101	101	↑105
	52 週	102	↑103	101	103	↑103	↑104
MCV	13 週	99	↓ 98	↓ 96	99	↓ 98	↓ 98
	26 週	↓ 98	↓ 98	↓ 95	99	99	↓ 97
	52 週	↓ 97	↓ 97	↓ 96	↓ 98	↓ 98	↓ 95
MCH	13 週	98	↓ 98	↓ 95	↓ 99	↓ 98	↓ 96
	26 週	↓ 98	↓ 97	↓ 94	99	98	↓ 96
	52 週	↓ 97	↓ 97	↓ 96	99	↓ 99	↓ 96
MCHC	13 週	99	100	99	100	100	↓ 98
血小板数	52 週	↑106	104	↑107	100	102	105
網赤血球数	13 週	100	111	↑131	105	111	↑136
	26 週	98	107	↑123	102	103	↑123
	52 週	107	108	↑117	93	90	112
プロトロンビン時間	52 週	102	105	102	97	↓ 95	↓ 91
白血球のディファレンシャルカウント							
リンパ球数	52 週	104	103	104	104	108	↑120
好中球数	26 週	111	102	105	93	83	↓87
好酸球数	13 週	100	100	↓ 86	120	120	100
	26 週	88	88	75	100	83	↓ 67
大型非染色球数	26 週	67	100	67	↓ 67	67	↓ 67
骨髓有核細胞数	52 週	104	↑118	↑121	106	106	112

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

1300ppm 群の雌雄および 350ppm 群の雄では、赤血球関連のパラメータに貧血を示唆する変動がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。即ち、1300ppm 群の雄ではヘマトクリット値、血色素量、MCV および MCH の低

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。

値がみられ、網赤血球数および骨髓有核細胞数の高値が観察された。同群の雌および 350ppm 群の雄では MCV および MCH の低値とともに網赤血球数および骨髓有核細胞数の高値または高値傾向が観察された。100ppm 群の雌雄および 350ppm 群の雌でも MCV および MCH の低値がみられたが血色素量をはじめ、赤血球数およびヘマトクリット値の変化を伴わないこれらの赤血球恒数の変動は毒性学的意義に乏しいものであると判断された。350ppm 以上の群の雌でプロトロンビン時間の短縮がみられたが、この項目の短縮には毒性学的意義はないと判断された。

その他にも変動がみられたが、継続性に乏しいかあるいは投与量との関連性のない変化であるため、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

**血液生化学検査** :血液学的検査に供した動物について採取した血液試料から得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、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 ratio)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

1300ppm 群の雌において、GGTP の高値がみられ、GOT および GPT の高値傾向もみられた。また、同群ではトリグリセライド(雌雄)および総コレステロール(雄)の低値が観察され、トリグリセライドの低値は 350ppm 群の雄においてもみられた。塩素の低値が 350ppm 群(雌)および 1300ppm 群(雌雄)でみられ、カルシウムの低値が 1300ppm 群の雌でみられた。以上の変化は被験物質投与に関連すると考えられた。

雄の 1300ppm 群においてアルカリホスファターゼが 13 週時には高値を示したが、52 週時には低値を示したことから、それらの変動に関する生物学的意義は疑問であった。総コレステロールの高値が雌の 100 および 350ppm 群でみられたが、1300ppm で同様の変動が観察されなかったことから、被験物質投与に関連する変化とは考え難かった。その他、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、GGTP、総ビリルビン、間接ビリルビン、尿素窒素の低値が 1300 ないし 350 ppm 群の雄あるいは雌にみられているが、これらの検査項目の低値は診断的意義が乏しいも

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。

のと考えられた。その他の変動は、持続性のない変化、投与量との関連性のない変化であるため、被験物質投与とは関連のない偶発性のものである可能性が高いと考えられた。

血液生化学検査の結果表

検査項目および検査時期		性別および投与量(ppm)					
		雄			雌		
		100	350	1300	100	350	1300
アルカリホスファターゼ	13週	102	100	↑108	99	97	98
	52週	109	↓90	↓87	79	↓70	81
GOT	13週	99	↓76	↓68	95	92	95
	52週	104	88	96	81	↓81	130
GPT	13週	102	↓73	↓65	100	94	94
	26週	94	↓74	80	109	91	129
	52週	110	↓79	93	80	88	148
GGTP	13週	100	100	↓0	100	100	↑200
	26週	100	100	100	100	100	↑400
	52週	150	75	↓75	50	50	↑200
尿素窒素	13週	96	98	89	95	96	↓88
	26週	93	92	92	100	↓92	↓88
総蛋白	52週	101	101	↑104	105	↑106	99
アルブミン	52週	101	101	↑104	105	↑107	98
グロブリン	13週	98	↓95	99	99	101	100
A/G ratio	13週	102	↑105	↑104	102	101	100
血糖	13週	108	95	96	↑114	↑123	104
	26週	111	110	103	111	↑120	105
	52週	104	104	104	102	↑108	101
総コレステロール	13週	100	105	93	↑110	↑118	103
	26週	102	98	↓81	↑110	↑114	96
	52週	105	94	↓90	↑116	↑123	89
トリグリセライド	13週	96	85	↓36	117	106	↓67
	26週	84	70	↓25	121	132	↓43
	52週	92	↓78	↓44	161	↑213	34
総ビリルビン	52週	100	86	↓71	100	88	88
間接ビリルビン	52週	83	100	↓67	100	86	86
カルシウム	13週	99	99	99	99	98	↓97
	26週	101	100	99	99	98	↓96
	52週	101	100	98	103	101	↓96
無機リン	13週	98	100	104	92	92	↑116
ナトリウム	26週	99	99	↓99	99	99	99
カリウム	13週	98	101	101	97	↓90	98
塩素	13週	100	100	99	100	100	↓98
	26週	99	99	↓98	99	99	↓98
	52週	99	99	↓98	99	↓98	↓98

表中の数値は対照群を100とした時の相対値  
Dunnettの多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査： 投与 13、26 および 51 週時に、各群各性 10 匹ずつを対象として、次の項目について尿検査を実施した。

比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈査

対照群に比べて統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	グレード	性別および投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	350	1300	0	100	350	1300
尿量 (mL)	26 週		6.4	6.5	6.9	↑ 7.2	5.4	6.2	4.7	5.0
	51 週		5.9	5.8	5.9	↑ 8.3	4.3	4.8	4.4	4.6
尿比重	26 週		1.071	1.071	1.070	1.069	1.051	1.047	1.062	↑1.068
蛋白	51 週	+	0	0	0	0	1	1	0	0
		++	10	5	6	2	9	9	10	9
		+++	0	5	4	↑ 8	0	0	0	1
ケトン体	13 週	-	0	0	0	0	0	4	2	0
		+/-	0	0	0	0	5	4	6	8
		+	1	3	3	7	5	2	2	2
		++	9	7	7	↓ 3	0	0	0	0
	26 週	-	0	0	0	0	2	3	1	0
		+/-	0	0	0	0	7	6	5	5
		+	1	0	3	9	1	1	4	5
		++	9	10	7	↓ 1	0	0	0	0
pH	13 週	7.0	1	0	0	1	0	1	0	0
		7.5	2	1	1	0	4	1	0	1
		8.0	6	6	8	4	5	5	4	2
		8.5	1	3	1	5	1	3	↑6	↑7

-: 陰性、+/-: 極軽度、+: 軽度、++: 中等度、+++: 重度  
Dunnett の多重比較法 ↑↓, P ≤ 0.05; ↑↓, P ≤ 0.01

1300ppm 群の雄で尿量および蛋白の高値がみられ、被験物質投与に関連する毒性変化と考えられた。一方、同群の雄で投与 13 および 26 週にケトン体の低値が観察されたが、低値でありその変化に毒性学的意義はないと考えられた。その他、350ppm 以上の群の雌で pH の高値、ならびに 1300ppm 群の雌に尿比重の高値がみられたが、持続性に乏しい変化であることから被験物質投与とは関連のない偶発性のものであると判断された。

眼科学的検査： 投与開始前に全動物、投与 52 週時に 0 および 1300 ppm 群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

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。

投与 52 週時の検査では、1300 ppm 群の動物に被験物質投与に関連のある異常は観察されなかった。

臓器重量 ; 52 週投与終了後に動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて、剖検後以下の臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

臓器		性別および投与量(ppm)					
		雄			雌		
		100	350	1300	100	350	1300
最終体重		105	99	101	99	98	↓ 93
脳	絶対重量	99	98	↓ 98	100	99	↓ 96
	相対重量	98	88	115	109	120	↑ 148
甲状腺	絶対重量	101	88	117	107	117	↑ 137
	相対重量	98	88	115	109	120	↑ 148
心臓	絶対重量	105	102	↑ 112	104	106	↑ 108
	相対重量	100	104	↑ 112	107	↑ 110	↑ 117
肝臓	絶対重量	↑ 113	109	↑ 137	106	↑ 115	↑ 127
	相対重量	↑ 108	↑ 110	↑ 135	↑ 108	↑ 118	↑ 138
腎臓	絶対重量	↑ 108	107	↑ 120	101	↑ 107	↑ 108
	相対重量	104	↑ 109	↑ 120	103	↑ 110	↑ 116
脾臓	絶対重量	↑ 108	98	107	97	100	104
	相対重量	100	100	106	100	105	↑ 115
副腎	絶対重量	101	99	↑ 115	102	101	98
精巣上体	相対重量	96	96	↓ 91			
子宮	絶対重量				↓ 77	82	↓ 57
	相対重量				↓ 77	84	↓ 61

表中の数値は対照群を100とした時の相対値  
Dunnett の多重比較法 ↑↓, P ≤ 0.05; ↑↓, P ≤ 0.01

雌雄とも 100 ppm 以上の群で肝臓重量の高値がみられた。前述したとおり 350 ppm 群の雄および 1300 ppm 群の雌雄では肝臓に対する被験物質の影響を示唆する血液生化学検査項目の変動がみられたものの、350 ppm 群の雌および 100 ppm 群の雌雄では、血液生化学検査における肝障害を示唆するような項目の変動はみられなかった。また、後述するとおり病理組織学的検査では、1300 ppm 群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大などの影響が観察されたが、350 ppm および 100 ppm 群では肝臓病変は観察されなかった。米国 EPA による肝細胞肥大

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。

に関するガイダンス文書<sup>1)</sup>では、血液生化学検査における肝障害を示唆する項目の変動あるいは肝障害を示す病変の発生を伴う肝臓重量の増加は被験物質の肝臓に対する毒性を示すが、これらの変化を伴わない肝細胞肥大のみによる肝臓重量の増加は外来化合物の代謝という生体の適応を示すものであり、被験物質の毒性を示すものとは考えないとしている。これに従うと、本試験の 350 ppm の雌および 100 ppm 群の雌雄の肝臓重量の高値は被験物質投与の影響ではあるが毒性を示す変化ではないと考えられた。

1300 ppm 群の雌雄および 350 ppm 群の雌において、甲状腺重量の高値ないし高値傾向がみられた。また、1300ppm 群の雄において、精巣上体重量の低値がみられた。これらの甲状腺および精巣上体の重量変化は、後述する病理組織所見とあわせ被験物質投与に関連する変化と考えられた。その他、重量の高値が、腎臓で 350 および 1300 ppm 群の雌雄、心臓で 1300 ppm 群の雌雄および 350 ppm 群の雌、副腎では 1300 ppm 群の雄、脾臓で 1300ppm 群の雌においてそれぞれみられた。1300 ppm 群の雌雄で脳重量の低値、1300 ppm 群の雌で子宮重量の低値がみられた。これらの重量変動は本試験で病理組織学的変化を伴わなかったが、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)において同様な重量変化とともに、腎臓、脾臓、副腎、子宮では病理組織学的変化が観察されたことから、被験物質投与の影響と判断された。100 ppm 群の雄の腎臓および脾臓の重量、雌の子宮重量の変動は、投与量との関連性が明らかではなかったため、偶発性の変化と判断された。

肉眼的病理検査 ; 投与期間中の死亡動物も含めた全動物について剖検を行った。

すべての投与群の雌雄において、被験物質投与に関連する変化は観察されなかった。

病理組織学的検査 ; 次に示す動物の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 および 1300 ppm 群の全動物から採取した下記(次頁)に示す臓器・組織
- (2) 350 ppm 群の死亡動物から採取した下記(次頁)に示す臓器・組織
- (3) 100 および 350 ppm 群の計画殺動物から採取した雌雄の肝臓、腎臓、甲状腺、雄の下垂体、精巣、精巣上体、雌の心臓、脾臓、眼球、副腎、脾臓および全動物の肉眼的異常部位

1) HED Guidance Document #G0201 "Hepatocellular Hypertrophy," The HED Toxicology Science Advisory Council, Health Effects Division, Office of Pesticide Program, US EPA, 2002

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、

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。

下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(胸骨、大腿骨および椎骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、膺、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)および肉眼的異常部位

非腫瘍性病変に関して、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を表1(次頁)に示す。また、腫瘍性病変の発生状況を表2(次々頁)に示す<sup>1)</sup>。

肝臓について、1300 ppm 群で雌雄とも小葉中心性肝細胞肥大が観察され、同群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化、単細胞性肝細胞壊死、胆管過形成もみられた。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。肝細胞小増殖巣および小肉芽腫について、対照群に比べて同群の雌では発生頻度の低値が観察されたが、毒性学的意義のない変化と考えられた。甲状腺の小胞上皮細胞肥大が1300 ppm 群の雌雄で観察され、被験物質投与に関連する変化と考えられた。下垂体において水腫性変化を伴う前葉の好塩基性細胞の増加が350 および1300ppm 群の雄で観察された。1300 ppm 群の雄では、精巣の精細管萎縮および間細胞過形成の発生頻度の高値、精巣上体の管腔内変性細胞が観察され、被験物質投与に関連した変化と考えられた。1300 ppm 群の雌では、膵臓の間質増生、副腎の皮質束状帯細胞肥大および眼球の網膜萎縮が観察され、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

350 ppm 群の雌および100 ppm 群の雌雄では、発生頻度が対照群に比べて統計学的に有意な高値を示した変化はみられなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、350ppm以上の群の雌で低体重がみられ、1300ppm群の雌で立ち上がり姿勢のスコアの高値と握力の低値がみられた。尿蛋白と尿量の低値が雄の1300ppm群でみられた。貧血を示唆する血液学的検査値の変動が1300ppm群の雌雄および350ppm群の雄でみられた。血液生化学検査値の変動が雌雄とも350ppm以上の群で観察され、雌の1300ppm群では肝臓への影響を示唆するパラメータの変化がみられた。臓器重量の高値が腎臓で350ppm以上の雌雄、心臓および甲状腺で350ppm以上

1) 申請者注: 原報には明記されていないが、被験物質投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は雌雄とも認められていないと考える。



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。

の雌および 1300ppm 群の雄、脾臓で 1300ppm 群の雌に観察され、重量低値が脳で 1300ppm 群の雌雄、精巣上体および子宮で 1300ppm 群にみられた。病理組織学的変化が、1300ppm 群の肝臓(雌雄)、甲状腺(雌雄)、精巣および精巣上体、脾臓(雌)、副腎(雌)、眼球(雌)でみられ、350ppm 以上で下垂体にみられた。肝臓重量の高値は雌雄の 100 および 350 ppm 群でもみられ、被験物質投与に起因する変化と考えられが、毒性変化とは考えられなかった。以上の結果から、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄 4.08 mg/kg/day、雌 4.97 mg/kg/day)であると判断された。

表 1. 対照群に比べて統計学的有意差のみられた病理組織学的変化

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
肝臓: (N=)	20	20	20	20	20	20	20	20
小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	↑ 16
単細胞性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	↑ 7
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 12	0	0	0	↑ 20
胆管過形成	20	20	20	20	3	3	8	↑ 20
肝細胞小増殖巣(好塩基細胞)	8	7	8	3	11	16	11	↓ 1
小肉芽腫	1	1	0	1	12	8	6	↓ 3
脾臓: (N=)	20	0	1	20	20	20	20	20
間質増生	0	-	0	0	0	0	0	↑ 18
精巣: (N=)	20	20	20	20				
精細管萎縮	6	5	7	↑ 20				
間細胞過形成	0	1	3	↑ 15				
精巣上体: (N=)	20	20	20	20				
管腔内変性細胞	0	0	0	↑ 20				
下垂体: (N=)	20	20	20	20	20	0	4	20
水腫性変化を伴う 前葉好塩基性細胞の増加	0	0	↑ 10	↑ 16	0	-	0	0
甲状腺: (N=)	20	20	20	20	20	20	20	20
小胞上皮細胞肥大	0	0	0	↑ 20	0	0	0	↑ 20
副腎: (N=)	20	0	1	20	20	20	20	20
皮質束状帯細胞肥大	0	-	0	0	0	0	0	↑ 20
眼球: (N=)	20	1	2	20	20	20	20	20
網膜萎縮	3	1	1	1	3	0	2	↑ 16

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

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業株式会社にある。

表2. 腫瘍性病変の発生頻度<全動物>

臓器・病変		性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	100	350	1300	0	100	350	1300
皮膚(その他):	(N=)	0a	2a	1a	0a	1a	0a	2a	0a
角化棘細胞腫(B)		-	0	1	-	0	-	0	-
乳腺:	(N=)	19b	0a	1a	20	19b	0a	0a	20
腺癌(M)		0	-	0	0	1	-	-	0
線維腺腫(B)		0	-	0	0	1	-	-	0
膀胱:	(N=)	20	0a	1a	20	20	0a	0a	20
移行上皮乳頭腫(B)		0	-	0	0	0	-	-	1
甲状腺:	(N=)	20	20	20	20	20	20	20	20
小胞上皮細胞腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0
C細胞腺腫(B)		1	0	0	1	0	0	0	1
下垂体:	(N=)	20	20	20	20	20	0a	4a	20
前葉腺腫(B)		0	0	0	1	0	-	2	0
副腎:	(N=)	20	0a	1a	20	20	20	20	20
褐色細胞腫、複合型(B)		0	-	0	0	0	1	0	0
精巣:	(N=)	20	20	20	20	/	/	/	/
間細胞腫(B)		0	1	0	1	/	/	/	/
子宮角:	(N=)	/	/	/	/	20	1a	0a	20
内膜間質ポリープ(B)		/	/	/	/	1	0	-	1

統計処理(Fisherの直接確率計算法)を実施したが有意差なし。

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a:肉眼的異常を示した動物あるいは死亡例についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

b:1例標本なしのため

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。

② イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-17)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4頭、開始時雌雄6~7ヶ月齢

投与期間 : 52週間

投与方法 : 被験物質をゼラチンカプセルに封入し、0(空カプセル)、1.5、5および15 mg/kg/dayの投与量で1日1回、52週間(1年間)にわたって毎日経口投与した。投与は給餌約2時間後に行った。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。さらに、次の項目について、詳細な症状観察を投与開始前と投与期間中毎週1回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診: 外皮、筋肉

いずれの群の雌雄にも死亡はなかった。また、一般状態の観察において、いずれの投与群の雌雄にも被験物質投与に関連すると考えられる変化は観察されなかった。詳細な状態の観察では、43および44週に5 mg/kg/day群で皮膚および被

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。

毛の変化のスコアが有意に増加したが、各個体の所見は一貫性がなく、15 mg/kg/day 群で同様の変化がないため偶発性と判断された。

体重変化： 全動物の体重を投与 13 週までは毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定した。  
投与期間中の体重推移を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1.5	5	15	0	1.5	5	15
投与量(mg/kg/day)								
体重(kg)								
0 週	9.9	9.9	9.9	10.0	9.1	9.2	9.2	9.1
6 週	10.1	10.2	10.4	9.9	9.3	9.5	9.3	9.3
13 週	10.3	10.1	10.7	10.1	9.1	9.6	9.3	9.4
16 週	10.3	10.1	10.7	10.0	9.1	9.6	9.3	9.4
40 週	11.3	10.6	11.4	10.6	9.8	10.4	10.4	10.1
52 週	11.4	10.7	11.7	10.8	10.1	10.5	10.8	10.7
体重増加量(kg)								
0~52 週	1.5	0.8	1.8	0.8	1.0	1.3	1.6	1.6

体重および体重増加量ともに統計処理を行ったが有意差なし。

対照群を含むすべての群の雌雄で、投与 13 週以降体重増加抑制がみられ、特に雄では体重がほぼ横ばいで低下傾向を示す動物もあった。その原因として栄養学的な熱量の摂取不足の可能性が考えられた。したがって、雄は投与 33 週以降、雌は投与 30 週以降に給餌量を 250 g/day/頭から 300 g/day/頭に変更した。給餌量を変更した後は、各動物の体重増加抑制は改善され、ほとんどの動物が体重増加を示した。

雄の 15 mg/kg/day 群の体重および体重増加量は対照群に比較してやや低かったが、統計学的な有意差はみられず、1.5 mg/kg/day 群の値と同程度であった。一方、5 mg/kg/day 群の体重および体重増加量は対照群を上回っていた。したがって、雄の体重の変動における被験物質投与との関連性は明らかではなかった。一方雌では、すべての被験物質投与群の体重が対照群を上回った。

摂餌量： 全動物の摂餌量を投与期間を通じて毎日測定した。  
被験物質投与に関連すると考えられる変化はなかった。

血液学的検査： 投与開始前ならびに投与 13、26 および 52 週時に、全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目について測定を行った。なお、血液および骨髄(52週時のみ)の塗抹標本作製したが他の検査結果から検査の必要性がないと判断されたため、塗抹標本の検査は行われなかった。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、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、網赤血球数、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、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]

また、52週投与終了後の剖検時に全動物の胸骨骨髄の有核細胞数を測定した。対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

検査項目および検査時期		性別および投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		1.5	5	15	1.5	5	15
血小板数	-1*	107	88	118	98	106	110
	13	104	77	122	105	112	121
	26	119	103	↑133	105	108	123
	52	109	86	125	95	113	123
活性化部分トロンボプラスチン時間	-1	99	95	99	103	101	96
	13	96	92	93	101	96	↓91
	26	97	94	↓91	102	97	↓92
	52	96	95	↓91	100	96	↓90

表中の数値は対照群を100としたときの相対値  
Dunnettの多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓,  $P \leq 0.01$   
\*: 検査時期(週), -1週は投与開始前の値

15 mg/kg/day 群の雄で、投与26週に血小板数が有意に増加したが、一検査時期のみでしかみられなかった持続性のない変化であり、これらの動物の投与開始前の血小板数が対照群の118%とやや高い値を示していたことから、被験物質投与とは関連のない偶発性の変化であると考えられた。

15 mg/kg/day 群の雌雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間が雄の13週を除くすべての検査時期で有意に短縮した。これらの値はすべて同時期の対照群と比較して最長1秒に過ぎないわずかな変化であり、プロトロンビン時間の短縮はなく、また、血小板数にも明らかな変動はみとめられなかった。したがって、この活性化部分トロンボプラスチン時間のわずかな短縮には毒性学的意義はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学検査：投与開始前ならびに投与 13、26 および 52 週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニン、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 ratio)、血糖、総コレステロール、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  
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

検査項目および検査時期		性別および投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		1.5	5	15	1.5	5	15
アルカリホスファターゼ	-1*	99	101	83	92	97	106
	13	93	138	↑170	125	190	↑261
	26	95	166	↑274	148	234	↑301
	52	97	186	325	126	231	↑322
アルブミン	-1	98	98	102	102	97	101
	13	98	93	93	101	96	97
	26	101	95	94	101	95	95
	52	100	↓91	↓93	100	93	95
血糖	-1	100	94	100	104	103	110
	13	95	93	98	107	108	↑115
	26	97	93	100	106	106	113
	52	97	97	98	104	106	113
総コレステロール	-1	107	96	96	134	110	98
	13	110	89	91	115	93	89
	26	116	87	98	135	102	96
	52	109	↓78	93	120	96	92

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値  
Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$   
\*: 検査時期(週), -1 週は投与開始前の値

15 mg/kg/day 群において、雌雄の全検査時期でアルカリホスファターゼの有意な増加ないし増加傾向がみられ、被験物質投与に関連する変化と判断された。

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。

15 および 5 mg/kg/day 群の雄の投与 52 週でアルブミンの有意な減少がみられたが、この変化には明らかな投与量との関連性がみとめられなかったことから、被験物質投与とは関連しない偶発性の変化と判断された。さらに、15 mg/kg/day 群の雌の投与 13 週で血糖が有意に増加したが、この変化には持続性がなく、投与 26 週以降の変動には統計学的有意差がみられなくなっていることから、被験物質投与とは関連しない偶発性の変化であると判断された。5 mg/kg/day 群の雄では投与 52 週に総コレステロールが有意に減少したが、15 mg/kg/day 群で同様の変動がなく、投与量との関連がみられなかったことから、この変化は偶発性のものと考えられた。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、ウロビリノーゲン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、  
外観、尿量、尿沈渣

被験物質投与に関連のある変化はみられなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前および投与 52 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
被験物質投与に関連する変化は観察されなかった。

臓器重量 ; 52 週間投与終了後、全動物を対象として次に示す臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)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。

臓器重量の結果表

臓器	性別および投与量 (mg/kg/day)					
	雄			雌		
	1.5	5	15	1.5	5	15
最終体重	93	102	93	104	107	106
甲状腺 相対重量	120	107	↑142	111	100	117
肝臓 相対重量	116	106	↑129	108	108	116
脾臓 相対重量	86	↑133	95	100	100	109

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値  
Dunnett の多重比較法 ↑,  $P \leq 0.05$ ; ↑,  $P \leq 0.01$

15 mg/kg/day 群の雄で、甲状腺および肝臓の相対重量の有意な増加がみられ、被験物質投与の影響であると判断された。一方、5 mg/kg/day 群の雄で脾臓の相対重量が有意に増加したが、15 mg/kg/day 群で同様の変化がみられなかったことから、被験物質投与と関連のない偶発性の変化であると判断された。

肉眼的病理検査 : 52 週投与終了後に全動物について剖検を実施した。

各群に種々の病変が観察された。15 mg/kg/day 群のみで観察された変化は、脾臓の癒痕(雄)、心臓の斑/点(雄)、片側の精巣の停留および小型化ならびに同側の精巣上体の小型化、肺の斑/点(雌)、腎臓の退色(雌)および卵巣の小型化であり、いずれの変化も 1 頭ずつの発生であった。心臓の斑/点、腎臓の退色および卵巣の小型化については組織学的検査では異常がみられなかった。肺の斑/点は、組織学的には軽度の肉芽腫であり、この組織変化は肉眼的には肺に異常がみられなかった対照群の雌の 1 頭でも観察された。脾臓の癒痕は組織学的にはイヌで自然発生する変化であるガンジーガムナ結節であった。これらの所見はいずれも被験物質投与の影響を示すものではないと判断された。

病理組織学的検査 : 全動物について、以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓(中央部および尾部)、骨および骨髓(胸骨および片側大腿骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁および弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺および耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部および幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉および肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(主要気管支を含む右葉



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。

起始部、左後葉および右後葉)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部および頸管部)、瞳、眼球(網膜および視神経を含む)、涙腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

被験物質投与に関連すると考えられる変化は、鼻腔および肝臓にみられた。これらの臓器における変化を程度とともに次表に示す。

臓器・病変	性別および投与量 (mg/kg/day)							
	雄				雌			
	0	1.5	5	15	0	1.5	5	15
鼻腔: (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4
嗅上皮変性/壊死 総数	0	0	1	0	0	0	0	1
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
単核細胞浸潤(嗅部) 総数	0	1	2	3	0	3	2	↑4
軽度	0	0	1	1	0	2	1	1
中等度	0	1	0	2	0	1	1	2
重度	0	0	1	0	0	0	0	1
肝臓: (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4
小葉中心性肝細胞肥大 総数	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
軽度	0	0	0	4	0	0	0	4

Fisher の直接確率計算法(総発生頻度のみ検定) ↑,  $P \leq 0.05$

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

すべての投与群で鼻腔の嗅部に単核細胞浸潤を示す動物が観察された。これらの動物では、病変の程度がほとんど軽度あるいは中等度であり、粘膜固有層における限局性の細胞浸潤以外に組織学的な変化は観察されなかったことから、生体に対して悪影響を与えるようなものではないと考えられた。ただし、5 mg/kg/day 群の雄1例および 15 mg/kg/day 群の雌1例では、単核細胞は粘膜固有層に充満し、深部ではリンパ濾胞が形成され、病変の発生部位を被う嗅上皮細胞にも中等度あるいは重度の変性/壊死がみとめられたことから、鼻腔に何らかの機能的な障害がもたらされている可能性が考えられた。したがって、これら2頭における鼻腔の病変は被験物質の毒性を反映する所見であると判断された。しかしながら、これらの動物における末梢リンパ球の数値や免疫に関わる蛋白を含む血漿グロブリン値には異常がなく、また、頸部および腸間膜リンパ節や腸のパイエル氏板など、病理組織学的に観察されたその他のリンパ装置にも明らかな異常は観察されなかった。

15 mg/kg/day 群の雌雄の全動物において肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が観察され、被験物質投与に関連する変化と考えられた。

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。

以上、ピリフルキナゾン原体のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験における影響として、アルカリホスファターゼの増加が15 mg/kg/day 群の雌雄に、肝臓と甲状腺重量の増加が15 mg/kg/day 群の雄にみられ、肝細胞肥大が15 mg/kg/day 群の雌雄にみられた。また、鼻腔嗅部に機能的な障害を惹起する可能性を示唆する組織学的変化が5 mg/kg/day 群の雄および15 mg/kg/day 群の雌に観察された。したがって、無毒性量は雄で1.5 mg/kg/day、雌で5 mg/kg/day 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1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験 (資料 T-46)

試験機関:

報告書作成年: 2008年[GLP 対応]

試験目的 : ビーグル犬の1年間反復経口投与毒性試験(資料T-17)で認められた鼻腔病変の再現性を確認するとともに、その変化の免疫学的意義を検索するため実施した。さらに、同変化が観察されない投与量ならびに回復性の有無も検索した。なお、免疫学的検索はこの試験から得られた試料を用いて で実施され、その成績(資料 T-47)の抄録はこの抄録の後に添付する。

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : ビーグル犬、開始時雌雄 6~7ヶ月齢

群構成

性別	本試験								回復試験
	雄				雌				雌
投与量(mg/kg/day)	0	0.15	0.5	5	0	0.15	0.5	5	5
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4

試験期間 : 投与期間 12ヶ月(52週)間、回復期間 6ヶ月(26週)間

本試験および回復試験用動物の投与開始、

本試験用動物を計画解剖、回復試験用動物の休薬開始

回復試験用動物を計画解剖

投与方法 : 被験物質をゼラチンカプセルに封入し、0(空カプセル)、0.15、0.5、および5 mg/kg/dayの投与量で1日1回、52週間にわたって毎日経口投与した。投与は給餌約2時間後に行った。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。さらに、次の項目について、詳細な症状観察を投与開始前と投与期間および回復期間を通じて毎週1回実施した。

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業株式会社にある。

ホームケージ： 姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつりの有無、痙攣の有無

オープンフィールド： 飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の程度、被毛の状態、立毛の有無、排尿(回数も計測)、排便(回数も計測)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢(回数)、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応

ハンドリング： 受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚および可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度

いずれの群の雌雄にも死亡はなかった。また、一般状態の観察において、いずれの投与群の雌雄にも被験物質投与に関連すると考えられる変化は観察されなかった。詳細な状態の観察において、立ち上がり回数の高値が 0.5 mg/kg/day 群の雄の投与 7 週、0.15mg/kg/day 群の雌の投与 26 週および 50 週に観察されたが、持続性がなく、5 mg/kg/day 群では同様の変化が観察されていないことから被験物質投与との関連性はないと考えられた。

体重変化： 全動物の体重を投与期間および回復期間を通じて毎週 1 回測定した。投与期間中の群別平均体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	0.15	0.5	5	0	0.15	0.5	5
投与量(mg/kg/day)								
体重増加量(kg)								
0~13 週	2.0	1.5	1.8	1.7	1.5	1.0	1.7	1.1
0~26 週	2.6	2.1	2.6	↓1.8	1.7	1.5	2.4	1.4
0~39 週	3.0	2.6	3.0	↓2.0	2.1	1.8	3.1	1.7
0~52 週	3.2	2.5	3.4	1.9	2.3	2.3	3.3	1.9

Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$

5 mg/kg/day 群の雄で投与開始から 26 週ならびに投与開始から 39 週の体重増加量が低値を示したが、体重推移には影響がなかったこと、さらに高用量 15 mg/kg/day で実施された先の 1 年間回復経口毒性試験(資料 T-17)において体重への影響はなかったことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。回復期間について、被験物質投与に関連する影響はなかった。

摂餌量： 全動物の摂餌量を投与期間および回復期間を通じて毎日測定した。被験物質投与に関連すると考えられる変化はなかった。52 週間の投与期間において被験物質投与群の雌で高値が散見されたが、試験経過または投与量との関

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。

連性がなく、また、対照群の雌の値が低値で推移したことに関連した変化と考えられた。

回復期間について、被験物質投与に関連する影響はなかった。

血液学的検査：投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週時、ならびに回復 26 週時に、全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、前肢の静脈から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。なお、投与 52 週の剖検時に胸骨骨髓の塗抹標本を作製したが、被験物質投与による造血系への影響がみられなかったため塗抹標本の検査は行われなかった。

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、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、網赤血球数、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、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

検査項目および検査時期		性別および投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		0.15	0.5	5	0.15	0.5	5
平均赤血球容積	39	99	100	99	↓95	98	97
平均赤血球色素濃度	39	102	102	↑103	101	100	101
網赤血球数	13	89	67	↓56	150	150	200
	26	75	75	50	100	↑300	50
	52	63	50	↓38	200	200	300
PT	52	99	101	↑108	87	85	94
APTT	52	88	92	92	↑113	100	↑111
白血球のディファレンシャルカウント							
桿状核好中球数	-1 <sup>a</sup>	115	146	106	78	↓63	69
リンパ球数	13	115	107	96	98	86	↓76

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑,  $P \leq 0.01$

<sup>a</sup>: 検査時期(週), -1 週は投与開始前の値

5 mg/kg/day 群の雄で網赤血球数の低値がみられたが、赤血球系パラメータで関連する変動が観察されず、また、病理組織学的検査において造血系に異常がなかったことから偶発的な変動と考えられた。5 mg/kg/day 群の雄で、投与 52 週

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。

にPTの高値がみられ、同群および0.15 mg/kg/day 群の雌で、投与52週にAPTTの高値がみられたが、試験経過および投与量との関連性に乏しく、および背景値の範囲内の変動であった。さらに、先の1年間反復経口毒性試験(資料T-17)において同様の変化が観察されていないことから、血液凝固系パラメータの変動は被験物質投与との関連性がないと考えられた。

#### 血液凝固時間の実験値と背景値

項目	実験値(範囲)	背景値*
PT(sec)	52週、5mg/kg 雄:6.60~7.05	雄:6.27~7.87
APTT(sec)	52週、5mg/kg 雌:15.0~17.9	雌:14.1~23.3

\*: 18~19ヶ月齢雌雄各12匹の平均値±2SD

その他、投与途中で種々の検査項目に変動がみられたが、いずれも被験物質投与との関連性はないと考えられた。

**血液生化学検査** : 投与開始前、投与13、26、39および52週時、ならびに回復26週に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白(TP)、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖、総コレステロール(TCHO)、トリグリセライド、リン脂質(PL)、総ビリルビン、カルシウム(Ca)、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)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業株式会社にある。

血液生化学検査の結果表

検査項目および検査時期		性別および投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		0.15	0.5	5	0.15	0.5	5
血糖	-1 <sup>a</sup>	110	102	101	95	↓89	97
	13	108	105	102	93	↓91	96
総蛋白	13	95	96	↓91	104	100	102
	39	95	97	↓92	108	101	100
	52	95	97	↓93	106	103	101
アルブミン/グロブリン比	13	↑127	120	113	90	103	88
総コレステロール	52	84	92	↓70	99	109	75
トリグリセライド	26	86	141	87	↓61	66	↓52
リン脂質 PL	52	88	94	↓74	98	103	78
乳酸脱水素酵素	13	↑210	108	94	100	80	107
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ (GPT)	52	114	↑183	140	132	99	163
アルカリホスファターゼ	13	86	86	↑134	128	119	132
	52	81	68	127	153	150	↑284
クレアチンキナーゼ	52	87	108	↑152	173	80	102
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ (GGTP)	-1	117	106	↑158	74	67	107
カルシウム	26	100	99	↓96	99	103	97
	52	99	99	96	97	99	↓94
ナトリウム	39	101	99	99	↓98	101	100
塩素	39	100	101	101	↓97	99	99

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値  
Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$   
<sup>a</sup>: 検査時期(週), -1 週は投与開始前の値

5 mg/kg/day 群の雄において、試験 52 週のクレアチンキナーゼ (CK) が有意な高値を、試験 13 週、39 週および 52 週の総蛋白 (TP)、試験 52 週の総コレステロール (TCHO) およびリン脂質 (PL) が有意な低値を示した。同群の雌では試験 52 週のアルカリホスファターゼ (ALP) が有意な高値を、試験 52 週のカルシウムが有意な低値を示した。これらの変化は主として試験 52 週のみを観察され、次表に示す通り、CK および ALP を除いて背景値の範囲内の変動であった。雄 CK および雌 ALP の有意な高値については、その値が背景値の範囲をわずかに超えていたが、器官重量および病理組織学的に関連する変化が認められなかった。さらに、先に実施された試験 (資料 T-17) では同様の変化ないし関連性の変化が認めら

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。

れていない。これらのことから、今回の試験で観察された変動について被験物質投与との関連性は乏しいと考えられた。

#### 血液生化学検査の実験値と背景値

項目	実験値(範囲)	背景値
CK(IU/L)	52週、5mg/kg 雄: 118~197	雄: 62~114*
ALP(IU/L)	52週、5mg/kg 雌: 154~571	雌: 2~370*
TP(g/dL)	13週、5mg/kg 雄: 5.51~5.85	雄: 5.21~6.37**
	39週、5mg/kg 雄: 5.64~6.12	雄: 5.51~6.55***
	52週、5mg/kg 雄: 5.88~6.44	雄: 5.37~6.97*
TCHO(mg/dL)	52週、5mg/kg 雄: 74.6~97.7	雄: 58.0~170.0*
PL(mg/dL)	52週、5mg/kg 雄: 183~235	雄: 173~321*
Ca(mg/dL)	52週、5mg/kg 雌: 9.90~10.52	雌: 9.67~10.75*

\*: 18~19ヶ月齢雌雄各8~12匹の平均値±2SD

\*\* : 9~10ヶ月齢雄24匹の平均値±2SD

\*\*\*: 12~13ヶ月齢雄12匹の平均値±2SD

その他、投与途中で種々の検査項目に変動がみられたが、いずれも被験物質投与との関連性はないと考えられた。また、回復期間では異常はなかった。

尿検査 : 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

濁度、色調、比重、pH、ケトン体、総蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿沈渣、尿量

被験物質投与に関連する変化は観察されなかった。

眼科学的検査 : 投与開始前、投与52週および回復26週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

前眼部、中間透光体、眼底

投与52週の検査時に5mg/kg/day群の雌1例および0.15mg/kg/day群の雌1例に片側性の結膜充血および同側の角膜混濁が観察されたが、各1例の片側のみの変化であり、0.5mg/kg/day群では同変化がみられず、さらに雌のみの発生であることから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

臓器重量 : 1年間の投与終了後、ならびに6ヶ月間の回復期間終了に全動物を対象として次に示す臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)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日本農薬株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓(胆のうを含む)、腎臓、

脾臓、胸腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

臓器重量の結果表

臓器		性別および投与量(mg/kg/day)					
		雄			雌		
		0.15	0.5	5	0.15	0.5	5
最終体重		93	101	91	102	117	101
心臓	絶対重量	84	91	↓83	113	↑127	↑122
	相対重量	91	92	93	110	108	↑120
副腎	相対重量	↑125	99	100	92	87	92
甲状腺	絶対重量	97	83	84	95	↑128	107
子宮	相対重量	-	-	-	59	63	↓36
脳	相対重量	109	97	↑117	100	89	101

表中の数値は対照群を100としたときの相対値

Dunnettの多重比較法 上↓,  $P \leq 0.05$ ; 上↑,  $P \leq 0.01$

5 mg/kg/day 群における雌の心臓絶対重量および相対重量の有意な高値がみられ、次表に示す通り背景値の範囲をわずかに上回っていたが、同群の雄では心臓絶対重量が逆に低値、0.5 mg/kg/day 群の雌で心臓絶対重量の有意な高値は背景値の範囲内であった。5 mg/kg/day 群の雌の子宮相対重量の有意な低値は背景値の範囲内であり、また、絶対重量に有意差がなかった。さらに、先に実施された試験(資料 T-17)では同様の変化が認められていない。これらのことから、今回の試験で観察された心臓および子宮重量の変動について被験物質投与との関連性は乏しいと考えられた。

器官重量の実験値および背景値

項目	実験値(範囲)	背景値*
心臓	52週、5mg/kg 雌、絶対重量:80.8~110.3	雌:69.4~105.4
	52週、5mg/kg 雌、相対重量:6.16~10.56	雌:5.82~10.42
	52週、0.5mg/kg 雌、絶対重量:90.5~100.0	雌:69.4~105.4
子宮	52週、5mg/kg 雌、相対重量:0.45~0.93	雌:0.00**~2.34

\*: 18~19ヶ月齢雌雄各12匹の平均値±2SD

\*\* : 2SDがマイナス値のため(実測最低値:0.32)

表中の数値の単位:絶対重量はg、相対重量はg/kg体重

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。

その他の変化は、投与量との関連性がないことから被験物質投与との関連性はないと考えられた。

回復期間においては、異常はなかった。

肉眼的病理検査 : 52 週投与終了後および回復期間終了後に全動物について剖検を実施した。

52 週投与終了後のすべての被験物質投与群の雌雄および回復動物において、被験物質投与との関連が疑われるような変化は認められなかった。

病理組織学的検査 : 全動物について、以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部および腰部)、脊髄神経節、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨および骨髓(胸骨、右大腿骨+膝関節)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(下顎腺および耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部および幽門部)、肝臓(胆のうを含む)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、陰、眼球(網膜および視神経を含む)、涙腺、骨格筋(大腿部)、皮膚(背部)、乳腺、肉眼的異常部位

被験物質投与に関連すると考えられる変化は鼻腔にみられ、その変化を程度とともに次表に示す。

臓器・病変	性別および投与量 (mg/kg/day)								
	投与 52 週計画殺								回復
	雄				雌				雌
	0	0.15	0.5	5	0	0.15	0.5	5	5
鼻腔: (N=)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
単核細胞浸潤 総数	0	0	0	2	0	0	0	1	0
(嗅部) 軽度	0	0	0	2	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(総発生頻度について Fisher の直接確率計算法で検定したが有意差なし)

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

52 週投与終了後の検査動物の鼻腔嗅部において、5 mg/kg/day 群の雄の 2 匹に軽度の単核細胞浸潤が、同群の雌の 1 匹に中等度の単核細胞浸潤が観察された。これらの所見は、嗅部の粘膜固有層にリンパ球を主体とする単核細胞が

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。

浸潤・集簇する変化であったが、病変は限局性であり嗅上皮あるいは粘膜固有層の嗅腺および神経線維束に異常は認められなかった。

5 mg/kg/day の投与用量で 52 週間投与終了 6 ヶ月間回復(休薬)させた動物の鼻腔には同様の変化は認められなかった。

その他、0.5 mg/kg/day 群で雌の腎臓にみられた尿細管上皮脂肪化の有意な増加およびその他に被験物質投与群に観察された所見については、発生率に明らかな投与用量との関連がみられないかあるいは 1 匹のみの発生であること、先に実施されたイヌの 1 年間反復経口投与毒性試験(資料 T-17)では認められていないことから、偶発性の変化と考えられた。

以上、ピリフルキナゾン原体をビーグル犬に 52 週間にわたって反復経口投与した結果、5 mg/kg/day 群の雌雄に鼻腔嗅部の単核細胞浸潤が観察された。しかし、この変化はその部位に限局した変化であり、生体に悪影響を与えるようなものではないと考えられた。また、52 週間にわたって反復経口投与した後 6 ヶ月間回復(休薬)した雌では同様の鼻腔病変が観察されなかったことから、休薬によって回復する変化と考えられた。したがって、本試験条件下において無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 5 mg/kg/day 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業株式会社にある。

④ イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験

免疫学的試験

(資料 T-47)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年

試験目的 : ビーグル犬の1年間反復経口投与毒性試験(資料 T-17)で認められた鼻腔病変を検討するために実施されたイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験( ;資料 T-46)に関して、鼻腔病変の発現機序を解明する一環として、この試験から得られた生物試料を用いて において免疫学的検索を実施した。

イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験の試験方法の概要:

免疫学的検査項目および結果:

末梢血のリンパ球サブセット解析検査;

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。

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。  
リンパ節のリンパ球サブセット解析検査；

末梢血の血漿免疫グロブリン検査；

以上、ピリフルキナゾン原体のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験において免疫学的な諸検査を行ったが、ピリフルキナゾンの影響は観察されなかったことから、本試験条件下において免疫学的影響は認められないと判断された。

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。

## 2) 発がん性

### ① ラットを用いた発がん性試験

(資料 T-18)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : Fischer 系ラット、1群雌雄各 50 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間 : 104 週間

投与方法 : 被験物質を 0、100、350 および 1300 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 2 週間に 1 回の頻度で調製され、保存安定性が確認されている期間および条件で使用された。

用量設定根拠 :

### 観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。また、毎週1回、腫瘍の触診に加え少なくとも次の項目について全動物を観察した。

ケージ内: 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

ケージ外: 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

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。

被験物質投与群において対照群に比べて発生頻度に統計学的に有意差がみられた症状を次表に示す。

部位・症状	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
検査動物数:	50	50	50	50	50	50	50	50
行動: 行動不活発	6	5	6	8	11	5	↓ 3	5
呼吸: 呼吸緩徐	6	5	5	8	10	5	↓ 3	5
皮膚: 赤色物付着	3	4	3	6	24	19	17	↓ 6
腫瘍	23	22	21	23	17	11	14	↓ 8
被毛: 脱毛	5	2	↓ 0	5	12	15	18	17
被毛の汚れ	6	2	4	3	5	4	4	↓ 0
眼球: 混濁	4	4	9	↑ 34	5	2	6	↑ 47
口腔: 切歯過長	1	0	0	2	1	1	2	↑ 7
四肢: 胼胝	8	6	4	↓ 0	0	0	0	0
尾: 腫瘍	3	8	4	↑ 10	0	1	0	0

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

1300 ppm 群の雌雄において、眼球の混濁の発生頻度が増加し、被験物質投与の影響と考えられた。雄では尾の腫瘍、雌では切歯過長の発生頻度が増加した。しかし、剖検においてこれらの症状に対応する所見の発生頻度の増加がみられず、また、病理組織学的検査でも切歯や尾の皮膚において特定の所見に発生頻度の増加はみられなかった。さらに、ラットを用いた 90 日間(資料 T-9)および 1 年間反復経口投与毒性試験(資料 T-16)においても同様な症状の発生頻度の増加はなかった。したがって、本試験でみられた尾の腫瘍および切歯過長の発生増加は投与期間中に散発的に発生した臨床症状の発生頻度の合計に偶発的に有意差がみられたものであり、被験物質投与に関連する持続性のある変化を示すものではないと判断された。その他、1300 ppm および 350 ppm 群で発生頻度が減少した所見がみられたが、いずれも被験物質投与とは関連しない偶発的な変化と考えられた。

104 週間の投与終了時の死亡状況を次表に示す。対照群に比べて有意な死亡率の増加を示した投与群は雌雄ともなかった。

投与量 (ppm)		0	100	350	1300
死亡数/供試数	雄	15/50	8/50	9/50	9/50
	雌	12 <sup>1)</sup> /50	7/50	6/50	5/50

1). 投与終了時から計画屠殺まで 1 例の死亡が発生した。したがって、総死亡数は 13 例となった。

生命表解析を用いて検定したが、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業株式会社にある。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

投与期間中の群別平均体重の一部(13、28、52、80 および 104 週)を次表に示す。

投与週	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	350	1300	100	350	1300
13	99	99	101	99	99	↑105
28	↓ 98	98	100	99	98	101
52	97	98	99	↓ 97	↓ 95	↓ 93
80	↓ 97	↓ 95	↓ 89	95	↓ 91	↓ 85
104	↓ 95	↓ 94	↓ 81	99	↓ 93	↓ 80

表中の値は対照群の値を 100 としたときの相対値  
Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓↑,  $P \leq 0.01$

1300ppm 群の雄では投与 64 週以降体重が対照群に比べて低く、統計学的に有意であった。同群の雌では投与 3~16 週にかけて体重の高値がみられたが、投与 36 週以降から低値に転じた。350ppm 群においても雄では投与 68 週から、雌では投与 32 週から体重の低値がみられた。これらの変化は被験物質投与に関連する変化と考えられた。また、1300 ppm 群の雌で投与 3~16 週にみられた体重の高値は少なくとも被験物質投与の毒性を示す変化ではないと考えられた。

100ppm 群の雌においては、対照群に比べて統計学的に有意な体重の低値がみられた週は 52 週のみであり、持続性のない変化であった。一方、同群の雄では投与 20、28~32、68~84 および 104 週の体重に統計学的に有意な低値がみられた。雄の投与期間前半においては 350 および 1300ppm 群に有意な低体重がみられなかったことから、同期間の 100ppm 群の雄における低体重は偶発的な変化と考えられた。投与期間の後半の雄における体重変動を精査するために算定された投与 52 週からの累積体重増加量を次表(次頁)に示す。52 週を起点とした累積体重増加量には 350 および 1300ppm 群の雄で有意な低値が連続性を持って観察されたが、100ppm 群では有意な変動はみられず、この投与期間の体重増加には対照群と差がないことが示された。したがって、100ppm 群の雌にみられた体重の低値は偶発的な変化と考えられた。

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業株式会社にある。

雄の投与 52 週時からの群別平均累積体重増加量 (単位:g)

週	投与量 (ppm)			
	0	100	350	1300
~56	2	1	3	2
~60	6	5	5	↓ 2
~64	10	9	10	↓ 2
~68	14	12	10	↓ -1
~72	19	12	↓ 13	↓ -7
~76	21	19	↓ 10	↓ -16
~80	18	16	↓ 6	↓ -24
~84	21	19	↓ 8	↓ -31
~88	15	20	7	↓ -37
~92	15	16	↓ 2	↓ -45
~96	10	11	↓ -4	↓ -50
~100	10	8	↓ -6	↓ -57
~104	8	-1	↓ -13	↓ -72

Dunnett の多重比較法 ↓, P ≤ 0.05; ↓, P ≤ 0.01

摂餌量: 投与開始から 13 週までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回摂餌量を測定した。投与期間中の群別平均摂餌量の一部(13、28、52、80 および 104 週)を次表に示す。1300ppm 群の雄において投与期間の前半で有意な高値がみられた。また、同群の雌においても投与 24 週まで有意な高値ないし高値傾向がみられた。しかし、いずれの変化も毒性変化とは考えられなかった。投与期間の後期において、1300ppm 群の雄では投与 72 週以降、雌では投与 36 週以降で低値がみられ、被験物質投与による変化と考えられた。100 および 350ppm 群では雌雄とも持続性のある変化はみられなかった。

性別	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
13 週	13.8	13.8	13.8	↑14.9	8.9	8.8	8.9	9.4
28	13.6	13.5	13.9	↑14.8	9.0	9.0	9.1	9.1
52	13.1	12.8	13.4	↑14.3	8.9	8.7	8.8	↓8.2
80	13.2	13.5	13.6	12.9	9.7	9.9	9.7	↓9.0
104	13.4	12.9	12.7	↓12.2	9.9	10.3	10.3	9.0
総平均値	13.4	13.4	13.6	13.8	9.9	10.3	10.3	9.0

Dunnett の多重比較法 ↑↓, P ≤ 0.01

表中の数値は、群別平均摂餌量(g/匹/日)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業株式会社にある。

被験物質摂取量：投与期間中の平均被験物質摂取量は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	350	1300
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.53	12.5	48.5
	雌	4.51	16.4	60.2

血液学的検査：104週間の投与終了後の全動物を対象に一晩絶食した動物の後大静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。また、血液塗抹標本を作製して大型非染色球が  $0.3 \times 10^3/\mu$  以上であった個体について造血系腫瘍の有無を確認した。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]

投与期間の切迫屠殺動物は、尾部切断によって血液を採取し、血液塗抹標本を作製して次の白血球百分率を求めた。

白血球百分率 [リンパ球、好中球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球、その他]

投与52および78週時に全生存動物を対象として尾部切断により血液を採取し血液塗抹標本を作製した。しかし、104週投与終了後の検査では被験物質投与に関連した異常(造血器系腫瘍を疑わせる変化)が観察されなかったため、血液塗抹標本の鏡検は実施されなかった。

104週間投与終了後の検査において、被験物質投与群で対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。なお、大型非染色球数は自然発生と考えられる単核細胞性白血病による極端な異常値を除外した後の結果を示す。

検査項目	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	350	1300	100	350	1300
リンパ球数	103	92	↓ 82	102	58	65
単球数	106	106	213	72	↓ 60	↓ 64
好酸球数	90	100	↓ 60	83	83	150
好塩基球数	100	100	↓ 100 <sup>a</sup>	100	50	↓ 25
大型非染色球数(単核細胞性白血病による極端な異常値を除外後)						
	100	80	↓ 80	83	↓ 33	↓ 33

表中の数値は対照群を100としたときの相対値

Dunnettの多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓↓,  $P \leq 0.01$

a: ノンパラメトリックな順位和検定により平均順位が対照群に比べて低値

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業株式会社にある。

1300ppm 群の雄でリンパ球数の低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。1300ppm 群の雌雄および 350ppm の雌で単球数、好酸球数ないし好塩基球数の低値がみられたが、これらは絶対数の少ない細胞であるため実測値の差は非常に小さく、低値の生物学的意義は疑問であった。大型非染色球数の低値が 1300ppm 群の雌雄および 350ppm 群の雌でみられた。大型非染色球は主に異常な芽球や異型リンパ球を含む細胞であるため、その低下に毒性学的意義はないと判断された。

**臓器重量 :** 104 週投与終了後に動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて、剖検後以下の臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)に示す。また、一部の臓器では自然発生性と考えられる腫瘍および非腫瘍性病変による著しい異常値がみられ、これが統計処理結果に影響を与えている可能性が考えられたため、それらの異常値を除外して再検定を行った結果も次頁の別表に示す。

肝臓および腎臓重量の高値が 1300ppm 群の雌雄ならびに 350ppm 群の雄にみられた。精巣上体重量の低値が 350 および 1300ppm 群の雄でみられた。心臓重量の高値が 1300ppm 群の雌雄で観察され、さらに同群で副腎重量の高値が雄で、甲状腺重量の高値が雌でみられた。これらはすべて被験物質投与に関連する変化と考えられた。1300ppm 群の雌雄の脳重量について、絶対重量で低値が、相対重量で高値が観察された。この投与群においては雌雄ともに顕著な最終体重の低値がみられていることから、脳重量の変動は低体重による二次的な変化である可能性が高いと判断された。350 および 1300ppm 群の雌において副腎の絶対重量の低値がみられた。絶対重量の減少の理由は不明であったが重量の変化は用量に伴って観察されていることから、被験物質との関連を否定することはできなかった。1300 ppm 群の雌で脾臓重量の低値がみられたが、病理組織学的検査で脾臓に特定の病変について発生頻度の増加がみられなかったこと、90 日間(資料 T-9)および 1 年間反復経口投与毒性試験(資料 T-16)において同様の変化が観察されなかったことから、偶発性の変化である可能性が高いと判断された。

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業株式会社にある。

臓器重量の結果表

臓器	性別および投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	100	350	1300	100	350	1300	
最終体重	↓91	93	↓77	97	92	↓79	
脳	絶対重量	100	100	↓96	100	100	↓95
	相対重量	110	108	↑125	103	107	↑120
心臓	相対重量	107	104	↑122	97	106	↑122
肝臓	絶対重量	97	108	↑122	97	94	97
	相対重量	108	↑117	↑161	99	100	↑122
腎臓	絶対重量	102	102	↑111	96	98	99
	相対重量	114	108	↑144	97	104	↑124
脾臓	絶対重量	101	122	320	124	32	↓27
副腎	絶対重量	71	72	84	422	86	↓77
	相対重量	78	78	↑106	443	96	100
精巣上体	絶対重量	86	↓66	↓45			
	相対重量	93	↓71	↓57			

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

別表: 臓器重量の再検定結果

臓器	性別および投与量 (ppm)						
	雄			雌			
	100	350	1300	100	350	1300	
甲状腺	相対重量	88	94	134	84	97	↑118
腎臓	絶対重量	97	102	↑111	96	98	99
	相対重量	103	↑108	↑144	97	104	↑124
副腎	絶対重量	94	95	110	91	↓86	↓77
	相対重量	108	108	↑146	96	96	100

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett の多重比較法 ↑↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

肉眼的病理検査 : 投与期間中の死亡動物も含めた全動物について剖検を行った。

全検査動物に関して、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)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業株式会社にある。

### 全検査動物

臓器・病変	検査動物数:	性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	100	350	1300	0	100	350	1300
		50	50	50	50	50	50	50	50
外観:	赤色眼脂	2	3	2	4	19	16	14	↓1
皮膚:	胼胝	5	5	2	↓0	0	0	0	0
乳腺:	肥大	0	0	0	1	8	6	8	↓0
脾臓:	腫大	8	5	5	5	10	9	↓1	↓0
肝臓:	表面粗造	6	4	2	1	7	5	2	↓0
精巣:	軟化	20	23	15	↓7	-	-	-	-
	腫瘤	36	38	↑47	↑47	-	-	-	-
精巣上体:	軟化	34	36	↑43	↑45	-	-	-	-
子宮:	腔拡張	-	-	-	-	7	8	12	↑21
下垂体:	腫瘤	8	8	4	5	22	↓10	18	↓5
甲状腺:	斑・点	6	4	6	↓0	4	2	1	0
	腫瘤	9	7	4	5	5	4	1	↓0
眼球:	白濁	4	4	9	↑34	4	2	6	↑47

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

1300 ppm 群の雌雄において、眼球の白濁の発生頻度が増加した。同群および 350ppm 群の雄では、精巣の腫瘤および精巣上体の軟化の発生頻度が増加した。1300ppm 群の雌では、子宮の腔拡張の発生頻度が増加した。これらの変化は後述するように病理組織学的所見がそれぞれ観察されていることから被験物質投与に関連すると判断された。その他の変化は、発生頻度の減少かあるいは投与量と関連しない変化であり、偶発的であると考えられた。

病理組織学的検査 : 次に示す動物の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 および 1300 ppm 群の全動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (2) 100 および 350 ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (3) 100 および 350 ppm 群の計画殺動物から採取した雌雄の肝臓、腎臓、甲状腺、副腎、眼球および乳腺、雄の下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、下腿筋および鼻腔、雌の脾臓、卵巣、子宮角、子宮頸、膣、および全動物の肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(胸骨、大腿骨および椎骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、膣、眼球(網膜お

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。

よび視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)および肉眼的異常部位

【非腫瘍性病変】 非腫瘍性病変に関して、対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差のみられた病変の発生状況を表 1.1 から表 1.3 に示す。表 1.1 は、104 週間投与終了後に計画屠殺した動物の病変、表 1.2 は途中死亡および切迫屠殺された動物の病変、表 1.3 はすべての検査動物の病変を示す。

1300 ppm 群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の慢性腎症、甲状腺の小型小胞増加および小胞上皮細胞肥大、副腎の束状帯・網状帯細胞肥大ならびに眼球の白内障および網膜萎縮の発生頻度が有意に増加した。さらに雄では、下腿筋の横紋筋線維萎縮、鼻腔の鼻炎、精巣上体、精のう、凝固腺および前立腺の萎縮の発生頻度が有意に増加した。雌では、肝臓のびまん性肝細胞脂肪化および胆管過形成、腎臓の尿細管好塩基性化(計画殺動物のみ)、膵臓の外分泌細胞空胞化、チモーゲン顆粒減少、脂肪浸潤、限局性外分泌細胞萎縮および変異細胞巣、卵巣および乳腺の萎縮、子宮角の腺腔拡張および内膜腺過形成、子宮頸部の腺腔拡張、膣の粘膜上皮角化の発生頻度が有意に増加した。

350 ppm 群の雄において、眼球の白内障、精巣上体、精のう、凝固腺および前立腺の萎縮、雌において肝臓の胆管過形成、腎臓の尿細管好塩基性化、眼球の網膜萎縮、膵臓のチモーゲン顆粒減少(計画殺動物のみ)、子宮角の腺腔拡張の発生頻度が有意に増加した。以上の非腫瘍性病変は被験物質投与に関連する変化と考えられた。

1300 ppm 群の雌雄および 350 ppm 群の雌では脾臓で髄外造血亢進の発生頻度が死亡・切迫殺動物で増加したが、これらの群の計画殺動物と全検査動物ではこの病変の発生頻度に有意な増加はなかったため、死亡・切迫殺動物におけるこの発生頻度の変動は偶発的な変化であると判断した。

被験物質投与群の病理組織学的検査においてみられたその他の変化は、いずれも発生頻度の減少かあるいは投与量と関連性のない変化であり、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

【腫瘍性病変】 腫瘍性病変の発生状況を表 2.1 から表 2.3 に示す。表 2.1 は、104 週間投与終了後に計画屠殺した動物の病変、表 2.2 は途中死亡および切迫屠殺された動物の病変、表 2.3 はすべての検査動物の病変を示す。また、各群各性の腫瘍総数および腫瘍を保有する動物数を表 3 に示す。

1300 および 350 ppm 群の雄において、精巣の間細胞腫の発生頻度が全検査動物を対象とした場合に対照群に比較して有意に増加した。この腫瘍は間細胞過形成から進展して発生する腫瘍であり、Fischer 系老齢ラットの精巣に好発する。米国 National Toxicology Program (NTP) の本系統のラットにおける発がん性試験

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。

のコントロールデータでも 88% の自然発生が報告されており<sup>1)</sup>、試験実施施設の背景データでは 68～86%、平均 78% の発生がみられている。本試験の 350 および 1300 ppm 群における間細胞腫の発生率は背景データと比較しても明らかに高かった。先に実施された 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)では精巣の精細管萎縮が、1 年間反復経口投与毒性試験(資料 T-16)では精細管萎縮に加え間細胞の過形成がともに高用量群(90 日間反復経口投与毒性試験は 2500 ppm、1 年間反復経口投与毒性試験は 1300 ppm)で観察された。本被験物質を用いたハーシュバーガー試験(資料 T-29)から本被験物質は抗アンドロゲン作用を有すると考えられる。この作用により精細管萎縮がおり、またそれに反応してテストステロン産生細胞である精巣間細胞が増殖した結果、腫瘍の発生が増加したと考えられた。したがって、350 ppm 以上の投与群の雄で観察された精巣間細胞腫の発生頻度の増加は、被験物質の直接的な発がん作用を示すものではなく、抗アンドロゲン作用による二次的なものであると考えられた。精巣以外の組織には腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。また、被験物質投与群において腫瘍のみられた臓器・組織の種類は対照群とほぼ同様であり、背景データと比較して稀な腫瘍の発生もみられなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のラットを用いた 104 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、350ppm 以上の群において、雌雄で低体重、さらに雄で肝臓および腎臓重量の高値、精巣上体重量の低値、精巣の間細胞腫の発生頻度の増加、眼球の白内障の発生頻度の増加、精巣上体、精のう、凝固腺および前立腺の萎縮の発生頻度の増加がみられた。350ppm 以上の群の雌では、副腎重量の低値がみられ、さらに肝臓の胆管過形成、腎臓の尿細管好塩基性化、脾臓のチモーゲン顆粒減少、子宮角の腺腔拡張および眼球の網膜萎縮の発生頻度が増加した。以上の結果から、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm (雄 3.53 mg/kg/day、雌 4.51 mg/kg/day) であると判断された。また、ピリフルキナゾン原体の投与により雄の 350ppm 以上において精巣の間細胞腫が増加したものの、直接的な発がん作用を示すものではなく、抗アンドロゲン作用による二次的なものであると考えられた。

<sup>1)</sup>Boorman, G.A., Chapin, R.E. and Mitsumori, K.: 24. Testis and Epididymis. In: Pathology of the Fischer Rat, edited by Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., Montgomery Jr., C.A. and MacKenzie, W.F., pp. 410-415, Academic Press, San Diego, 1990.



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 1.1. 非腫瘍性病変の発生頻度<104 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
乳腺: (N=)	34	42	41	41	36	43	43	45
のう胞	12	10	↓ 4	↓ 0	0	0	1	0
萎縮	1	3	3	3	3	4	7	↑ 28
骨(胸骨):	35	0a	0a	41	37	2a	0a	45
骨硬化症	0	-	-	0	9	2	-	↓ 3
骨(大腿骨):	35	0a	0a	41	37	2a	0a	45
骨硬化症	0	-	-	0	9	2	-	↓ 3
下腿筋: (N=)	35	42	41	41	37	0a	0a	45
横紋筋線維萎縮	4	4	5	↑ 37	0	-	-	0
鼻腔: (N=)	35	42	41	41	37	0a	0a	45
鼻炎	12	9	14	↑ 25	3	-	-	1
肝臓: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	3	0	0	0	↑ 40
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 38	0	0	0	↑ 45
胆管過形成	35	42	41	41	16	24	↑ 33	↑ 43
肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)	32	38	33	↓ 30	32	39	41	↓ 25
小肉芽腫	4	5	3	↓ 0	22	25	19	↓ 14
脾臓: (N=)	35	0a	0a	41	37	43	44	45
外分泌細胞空胞化	0	-	-	0	0	0	0	↑ 21
脂肪浸潤	0	-	-	0	0	0	0	↑ 18
変異細胞巣	0	-	-	0	0	0	0	↑ 23
チモーゲン顆粒減少	0	-	-	1	0	2	↑ 7	↑ 35
腎臓: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
乳頭部水腫	21	17	19	↓ 10	14	18	18	↓ 8
尿細管好塩基性化	23	26	23	↓ 11	4	4	↑ 16	↑ 14
慢性腎症	9	8	10	↑ 30	2	0	1	8
精巣: (N=)	35	42	41	41	-	-	-	-
精細管萎縮	11	21	8	↓ 2	-	-	-	-
精巣上体: (N=)	35	42	41	41	-	-	-	-
萎縮	5	6	↑ 30	↑ 41	-	-	-	-
精のう: (N=)	35	42	41	41	-	-	-	-
萎縮	0	3	↑ 17	↑ 40	-	-	-	-
凝固腺: (N=)	35	42	41	41	-	-	-	-
萎縮	0	3	↑ 17	↑ 40	-	-	-	-
前立腺: (N=)	35	42	41	40	-	-	-	-
萎縮	0	0	↑ 6	↑ 38	-	-	-	-

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

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 1.1. 非腫瘍性病変の発生頻度<104 週間投与終了後計画殺動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
卵巣: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
萎縮	-	-	-	-	6	2	↓ 1	↑ 23
子宮角: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
腺腔拡張	-	-	-	-	2	7	↑ 12	↑ 29
内膜腺過形成	-	-	-	-	1	3	4	↑ 10
子宮頸部: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
腺腔拡張	-	-	-	-	0	0	0	↑ 10
膣: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
粘膜上皮角化	-	-	-	-	0	1	1	↑ 6
甲状腺: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
小型小胞増加	0	0	0	↑ 38	0	0	0	↑ 42
小胞上皮細胞肥大	0	0	0	↑ 25	0	0	0	↑ 40
副腎: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
限局性皮質細胞肥大	3	0	2	3	7	3	3	↓ 0
束状帯・網状帯細胞肥大	0	0	0	↑ 13	0	0	0	↑ 45
限局性皮質細胞過形成	8	9	8	↓ 2	17	18	15	↓ 1
眼球: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
白内障	3	5	↑ 11	↑ 41	4	3	10	↑ 45
網膜萎縮	3	6	8	↑ 40	6	6	↑ 30	↑ 45

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

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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。

表 1.2. 非腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
骨髓(椎骨):	15	8	9	9	13	7	6	5
造血亢進	6	2	3	6	1	3	↑ 4	2
脾臓: (N=)	15	8	9	8	13	7	6	5
髓外造血亢進	2	3	2	↑ 5	3	3	↑ 5	↑ 4
下腿筋: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
横紋筋線維萎縮	0	1	1	↑ 7	1	0	0	0
肝臓:	15	8	9	9	13	7	6	5
びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	↑ 3
小葉中心性肝細胞壊死	1	↑ 4	0	3	0	0	1	2
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	↑ 5
精巣上体: (N=)	15	8	9	8	-	-	-	-
萎縮	0	0	0	↑ 3	-	-	-	-
精のう: (N=)	15	8	9	8	-	-	-	-
萎縮	0	0	0	↑ 4	-	-	-	-
凝固腺: (N=)	15	8	9	8	-	-	-	-
萎縮	0	0	0	↑ 4	-	-	-	-
前立腺: (N=)	15	8	9	8	-	-	-	-
萎縮	0	0	0	↑ 3	-	-	-	-
甲状腺: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
小型小胞増加	0	0	0	↑ 5	0	0	0	↑ 5
副腎: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
束状帯・網状帯細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	↑ 5
眼球: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
白内障	0	0	1	↑ 4	1	0	1	↑ 4
網膜萎縮	0	0	1	2	1	2	1	↑ 4

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

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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。

表 1.3. 非腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
乳腺: (N=)	48	50	48	50	49	50	49	50
のう胞	13	10	7	↓ 1	0	0	1	0
腺腔拡張	0	3	0	0	7	3	4	↓ 1
萎縮	2	3	3	4	5	4	7	↑ 30
骨(胸骨):	50	8b	9b	50	50	9b	6b	50
骨硬化症	0	0	0	0	11	2	0	↓ 3
骨(大腿骨):	50	9b	9b	50	50	9b	6b	50
骨硬化症	0	0	0	0	11	2	0	↓ 3
下腿筋: (N=)	50	50	50	50	50	7b	6b	50
横紋筋線維萎縮	4	5	6	↑ 44	1	0	0	0
鼻腔: (N=)	50	50	50	50	50	7b	6b	50
鼻炎	15	9	18	↑ 28	3	0	0	1
心臓: (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
心筋線維化	41	3	4	↓ 31	15	1	0	12
肝臓: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	3	0	0	1	↑ 43
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 40	0	0	0	↑ 50
胆管過形成	49	50	50	49	18	26	↑ 35	↑ 46
肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)	37	40	38	34	41	42	43	↓ 29
膵臓: (N=)	50	8b	9b	50	50	50	50	50
外分泌細胞(腺房細胞)空胞化	0	1	0	1	0	0	1	↑ 21
脂肪浸潤	0	0	0	0	0	0	0	↑ 19
チモーゲン顆粒減少	0	0	1	1	3	2	8	↑ 36
限局性外分泌細胞(腺房細胞)萎縮	30	2	4	24	8	10	14	↑ 26
変異細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	↑ 23
腎臓: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
乳頭部水腫	23	17	22	↓ 12	19	18	18	↓ 8
尿細管好塩基性化	29	29	28	↓ 13	7	5	↑ 17	14
慢性腎症	11	8	12	↑ 31	3	0	1	↑ 10
精巣: (N=)	50	50	50	49	-	-	-	-
精細管萎縮	16	↑ 26	10	↓ 5	-	-	-	-
精巣上体: (N=)	50	50	50	49	-	-	-	-
萎縮	5	6	↑ 30	↑ 44	-	-	-	-
精のう: (N=)	50	50	50	49	-	-	-	-
萎縮	0	3	↑ 17	↑ 44	-	-	-	-
凝固腺: (N=)	50	50	50	49	-	-	-	-
萎縮	0	3	↑ 17	↑ 44	-	-	-	-
前立腺: (N=)	50	50	50	48	-	-	-	-
萎縮	0	0	↑ 6	↑ 41	-	-	-	-

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

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。  
統計検定は実施せず。

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 1.3. 非腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
卵巣: (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
萎縮	-	-	-	-	6	2	1	↑ 23
子宮角: (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
腺腔拡張	-	-	-	-	3	8	↑ 13	↑ 31
内膜腺過形成	-	-	-	-	1	3	4	↑ 10
子宮頸部: (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
腺腔拡張	-	-	-	-	0	0	0	↑ 10
腔: (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
粘膜上皮角化	-	-	-	-	0	1	1	↑ 6
甲状腺: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
小型小胞増加	0	0	0	↑ 43	0	0	0	↑ 47
小胞上皮細胞肥大	0	0	0	↑ 27	0	0	0	↑ 42
副腎: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
限局性皮質細胞肥大	3	0	2	3	7	3	3	↓ 0
束状帯・網状帯細胞肥大	0	0	0	↑ 13	0	0	0	↑ 50
限局性皮質細胞過形成	13	10	9	↓ 2	22	19	18	↓ 1
眼球: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
白内障	3	5	↑ 12	↑ 45	5	3	11	↑ 49
網膜萎縮	3	6	9	↑ 42	7	8	↑ 31	↑ 49

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

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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。

表 2.1. 腫瘍性病変の発生頻度<104 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
全身性腫瘍: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
単核細胞性白血病(M)	0	3	4	3	5	5	1	1
皮膚: (N=)	35	24a	14a	41	37	12a	18a	45
乳頭腫(B)	1	2	2	3	0	1	0	0
角化棘細胞腫(B)	3	1	3	2	0	0	0	1
基底細胞腺腫(B)	0	2	0	1	0	1	0	0
皮脂腺腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0
線維腫(B)	5	10	5	3	1	0	2	1
脂肪腫(B)	3	4	0	0	0	0	0	0
悪性シュワン細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺: (N=)	34	42	41	41	36	43	43	45
線維腺腫(B)	1	2	3	5	5	8	5	2
腺癌(M)	0	0	1	1	1	0	1	0
骨: (N=)	35	1a	0a	41	37	2a	1a	45
骨腫(B)	1	0	-	1	0	0	0	0
骨肉腫(M)	0	0	-	0	0	0	0	1
悪性脊索腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓: (N=)	35	0a	0a	41	37	0a	0a	45
シュワン細胞腫(B)	1	-	-	1	1	-	-	0
口腔: (N=)	0a	1a	0a	0a	0	0a	0a	0
乳頭腫(B)	-	1	-	-	-	-	-	-
舌: (N=)	1a	0a	0a	1a	0	0a	0a	0
乳頭腫(B)	1	-	-	1	-	-	-	-
唾液腺: (N=)	35	0a	0a	41	37	0a	1a	45
腺癌(M)	1	-	-	0	0	-	0	0
小腸: (N=)	35	0a	1a	41	37	0a	0a	45
平滑筋肉腫(M)	0	-	0	0	0	-	-	1
大腸: (N=)	35	0a	2a	41	37	0a	0a	45
平滑筋肉腫(M)	0	-	1	0	0	-	-	0
肝臓: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓: (N=)	35	0a	0a	41	37	43	44	45
膵島細胞癌(M)	2	-	-	1	1	0	0	0

統計処理 (Fisher の直接確率計算法) を実施したが有意差なし。

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.1. 腫瘍性病変の発生頻度<104 週間投与終了後計画殺動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
卵巣: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
黄体腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
間質細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
悪性顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
子宮角: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	3	0
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	8	11	5	5
腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	1	1
内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮頸部: (N=)	-	-	-	-	37	43	44	45
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	1	1
陰核腺: (N=)	-	-	-	-	2a	1a	2a	3a
腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
癌(M)	-	-	-	-	1	0	2	1
腎臓: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
移行上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣: (N=)	35	42	41	41	-	-	-	-
間細胞腫(B)	33	36	41	41	-	-	-	-
包皮腺: (N=)	2a	2a	1a	3a	-	-	-	-
腺腫(B)	2	1	1	2	-	-	-	-
下垂体: (N=)	35	42	41	41	37	21a	24a	45
前葉の腺腫(B)	10	13	6	7	16	13	12	↓1
甲状腺: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
C細胞腺腫(B)	16	15	18	↓6	10	8	7	↓3
C細胞癌(M)	2	0	1	0	1	2	0	0
小胞上皮細胞腺癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0
副腎: (N=)	35	42	41	41	37	43	44	45
皮質の腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	1	0
褐色細胞腫(B)	4	4	4	3	1	1	1	1
褐色細胞腫、複合型(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
大脳: (N=)	35	0a	0a	41	37	0a	0a	45
悪性稀突起膠細胞腫(M)	0	-	-	1	0	0	0	0
悪性混合型膠細胞腫(M)	0	-	-	1	0	0	0	0
延髄: (N=)	35	0a	0a	41	37	0a	0a	45
悪性細網症(M)	0	-	-	1	0	-	-	0
ジンバル腺: (N=)	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a
腺腫(B)	-	-	1	-	-	-	-	-
腹腔: (N=)	0a	2a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
悪性中皮腫(M)	-	2	-	-	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓↓,  $P \leq 0.01$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.2. 腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
全身性腫瘍: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
単核細胞性白血病(M)	7	1	2	↓0	4	3	0	0
皮膚: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
角化棘細胞腫(B)	2	0	0	1	0	0	0	0
基底細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
線維腫(B)	4	0	2	1	2	0	1	0
扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
乳腺 (N=)	14	8	7	9	13	7	6	5
腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
線維腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
胸腺 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
胸腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
悪性脊索腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
心臓 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
シュワン細胞腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
小腸 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
膵臓 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
膵島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
外分泌細胞(腺房細胞)癌(M)					0	0	1	0
子宮角 (N=)	-	-	-	-	13	7	6	5
腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	3	1	0	1
腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
子宮頸部 (N=)	-	-	-	-	13	7	6	5
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
悪性シュワン細胞腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
陰核腺 (N=)	-	-	-	-	0a	1a	0a	0a
腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↓,  $P \leq 0.05$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。



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 2.2. 腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
腎臓 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
移行上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣 (N=)	15	8	9	8	-	-	-	-
間細胞腫(B)	8	2	8	6	-	-	-	-
包皮腺 (N=)	0a	2a	1a	0a	-	-	-	-
腺腫(B)	-	1	0	-	-	-	-	-
癌(M)	-	1	1	-	-	-	-	-
下垂体: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
前葉の腺腫(B)	1	0	1	2	4	3	3	3
前葉の腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺: (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
C細胞腺腫(B)	4	1	1	0	3	1	0	0
副腎 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
皮質の腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
褐色細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
大脳 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
悪性混合型膠細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
小脳 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
悪性星状膠細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脊髄 (N=)	15	8	9	9	13	7	6	5
悪性細網症(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
外涙腺	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
腺腫(B)	-	-	-	1	-	-	-	-
ジンバル腺 (N=)	0a	1a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
腺腫(B)	-	1	-	0	-	-	-	-
癌(M)	-	0	-	1	-	-	-	-
胸腔 (N=)	1a	2a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
悪性中皮腫(M)	1	1	-	-	-	-	-	-
腹腔 (N=)	0a	0a	0a	2a	1a	0a	1a	0a
悪性中皮腫(M)	-	-	-	1	0	-	1	-
血管肉腫(M)	-	-	-	1	0	-	0	-

統計処理(Fisherの直接確率計算法)を実施したが有意差なし。

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.3. 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
全身性腫瘍: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
単核細胞性白血病(M)	7	4	6	3	9	8	↓1	↓1
皮膚: (N=)	50	32b	23b	50	50	19b	24b	50
乳頭腫(B)	1	2	2	3	0	1	0	0
角化棘細胞腫(B)	5	1	3	3	0	0	0	1
基底細胞腺腫(B)	0	2	1	1	0	1	0	0
皮脂腺腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0
線維腫(B)	9	10	7	4	3	0	3	1
脂肪腫(B)	3	4	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)	0	0	2	0	0	0	0	0
脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性シュワン細胞腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0
悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	1	0	1	0
乳腺 (N=)	48	50	48	50	49	50	49	50
腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
線維腺腫(B)	1	2	3	5	6	9	5	2
腺癌(M)	0	0	1	1	1	0	1	0
胸腺 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
胸腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
骨 (N=)	50	9b	9b	50	50	9a	7a	50
骨腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
悪性脊索腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
肺 (N=)	50	12b	12b	50	50	9b	7b	50
腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
心臓 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
シュワン細胞腫(B)	2	1	0	1	1	0	0	0
口腔 (N=)	0a	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
乳頭腫(B)	-	1	0	0	-	-	-	-
舌 (N=)	1a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
乳頭腫(B)	1	-	-	1	-	-	-	-
唾液腺 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	7b	50
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
小腸 (N=)	50	8b	10b	50	50	7b	6b	50
平滑筋肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1
大腸 (N=)	50	8b	11b	50	50	7b	6b	50
平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 ↓,  $P \leq 0.01$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.3. 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
肝臓 (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
肝細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
膵臓 (N=)	50	8b	9b	50	50	50	50	50
膵島細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
膵島細胞癌(M)	2	0	0	1	1	1	0	0
外分泌細胞(腺房細胞)癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣 (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
黄体腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
間細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
悪性顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
子宮角 (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	3	1
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	11	12	5	6
腺癌(M)	-	-	-	-	1	0	1	2
内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮頸部 (N=)	-	-	-	-	50	50	50	50
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	1	1	1	2
悪性シュワン細胞腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
陰核腺 (N=)	-	-	-	-	2a	2a	2a	3a
腺腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	1
癌(M)	-	-	-	-	1	0	2	1
腎臓 (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
移行上皮癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣 (N=)	50	50	50	49	-	-	-	-
間細胞腫(B)	41	38	↑49	↑47	-	-	-	-
包皮腺 (N=)	2a	4a	2a	3a	-	-	-	-
腺腫(B)	2	2	1	2	-	-	-	-
癌(M)	0	1	1	0	-	-	-	-
下垂体: (N=)	50	50	50	50	50	28b	30b	50
前葉の腺腫(B)	11	13	7	9	20	16	15	↓4
前葉の腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺: (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
C細胞腺腫(B)	20	16	19	↓6	13	9	7	↓3
C細胞腺癌(M)	2	0	1	0	1	2	0	0
小胞上皮細胞腺癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0

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

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

統計検定は実施せず。

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 2.3. 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
副腎 (N=)	50	50	50	50	50	50	50	50
皮質の腺腫(B)	1	1	0	0	1	0	1	0
褐色細胞腫(B)	4	4	5	3	1	1	1	1
褐色細胞腫、複合型(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
大脳 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
悪性稀突起膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性混合型膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
小脳 (N=)	50	9b	9b	50	50	7b	6b	50
悪性星状膠細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
延髄 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
悪性細網症(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
脊髄 (N=)	50	8b	9b	50	50	7b	6b	50
悪性細網症(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
外涙腺	0a	0a	0a	1a	0a	0a	0a	0a
腺腫(B)	-	-	-	1	-	-	-	-
ジンバル腺 (N=)	0a	1a	1a	1a	0a	0a	0a	0a
腺腫(B)	-	1	1	0	-	-	-	-
癌(M)	-	0	0	1	-	-	-	-
胸腔 (N=)	1a	2a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
悪性中皮腫(M)	1	1	-	-	-	-	-	-
腹腔 (N=)	0a	2a	0a	2a	1a	0a	1a	0a
悪性中皮腫(M)	-	2	-	1	0	-	1	-
血管肉腫(M)	-	0	-	1	0	-	0	-

統計処理(Fisherの直接確率計算法)を実施したが有意差なし。

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

統計検定は実施せず。

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 3. 腫瘍性病変

	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	100	350	1300	0	100	350	1300
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
良性腫瘍数	105	99	98	88	60	52	41	23
悪性腫瘍数	17	13	16	17	17	11	10	7
腫瘍総数	122	112	114	105	77	63	51	30
良性腫瘍を有する動物数	46	47	50	49	36	29	27	16
悪性腫瘍を有する動物数	16	12	12	16	16	11	8	7
腫瘍を有する動物数	49	50	50	50	44	35	30	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日本農業株式会社にある。

② マウスを用いた発がん性試験

(資料 T-19)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

被験物質: ピリフルキナゾン原体

試験動物: ICR 系マウス、1 群雌雄各 52 匹、開始時 5 週齢

投与期間: 18 ヶ月

投与方法: 被験物質を 0、60、250 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料はほぼ 2 週間に 1 回の頻度で調製され、保存安定性が確認されている期間および条件で使用された。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。また、毎週 1 回、腫瘍の触診に加え少なくとも次の項目について全動物を観察・検査した。

ケージ内: 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

ケージ外: 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

被験物質投与群において対照群に比べて発生頻度に統計学的な有意差がみられた変化を次表(次頁)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業株式会社にある。

一般状態の変化

部位・症状	性別および投与量(ppm)								
	雄				雌				
	0	60	250	1000	0	60	250	1000	
検査動物数:	51 <sup>1)</sup>	52	52	52	52	52	52	52	
体位/姿勢: 腹部膨満	9	7	11	↑18	1	1	0	1	
呼吸: 呼吸緩徐	13	↓5	12	12	8	5	11	5	
皮膚: 腐肉形成	7	8	5	↓0	0	0	0	0	
	退色	7	2	7	2	1	3	↑7	4
被毛: 触毛脱毛	0	2	↑12	↑15	14	9	13	23	
	脱毛	3	9	↑18	↑12	20	19	14	↑32
	被毛湿潤	1	4	2	↑12	1	0	0	0
眼球: 暗調化	5	↓0	3	2	1	2	3	2	

1) 1例の事故死(投与3週時)を除外。

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

触毛脱毛の頻度の増加が、雄 250ppm 以上の群でみられ、雌の 1000ppm 群においても増加傾向がみられた。被毛脱毛の頻度が雄 250ppm 以上の群および雌の 1000ppm 群で増加した。雌の変化は被験物質投与に関連すると考えられたが、雄ではその発生頻度と投与量に関連性がみられず、対応する病理組織学的変化がないことなどから偶発的な変化である可能性が高いと考えられた(剖検の項参照)。

1000 ppm 群の雄において腹部膨満および被毛の湿潤の頻度が増加した。これらの所見は主に死亡・切迫殺動物にみられた排尿障害に伴う変化と考えられた(剖検の項参照)。

臨床症状の発生頻度におけるそのほかの有意な変化は、減少かあるいは投与量と関連しない変動であり、偶発的であると考えられた。

78 週間の投与終了時の死亡状況を次表に示す。対照群に比べて有意な死亡率の変化を示した投与群は雌雄ともになかった。

投与量 (ppm)		0	60	250	1000
死亡数/供試数	雄	17/51 <sup>1)</sup>	19/52	20/52	20/52
	雌	10/52	14/52	14/52	9/52

1) 事故死の 1 例を供試数から除いた。

生命表解析を用いて検定したが、有意差なし。

体重変化 ; 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。次表(次頁)に投与 13、24、52、78 週の体重を示す。

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。

群別平均体重

体重(g)	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
13週	48.0	46.6	↓45.3	↓42.6	39.5	38.2	39.0	↓34.2
24週	52.4	↓49.8	↓48.7	↓44.3	46.4	45.1	46.5	↓37.2
52週	54.0	52.3	↓50.4	↓45.2	53.8	53.1	52.4	↓40.3
78週	50.9	53.2	50.2	↓45.2	53.3	52.6	53.5	↓39.6

Dunnett の多重比較法 ↓, P ≤ 0.05; ↓↓ P ≤ 0.01

1000ppm 群の雌雄において、投与期間の初期から投与終了まで低体重がみられ、投与終了時の平均体重は、雄で対照群の 89%、雌で同じく 74%であった。雄の 250 ppm 群では投与 8 週から 56 週まで低体重がみられたが、それ以降は対照群と同程度であった。これらの体重の低値は被験物質投与に起因する変化と考えられた。250ppm 群の雌および 60ppm 群の雌雄では一時的に体重の低値がみられることもあったが、被験物質投与との関連が疑われるような持続性のある変動はなかった。

摂餌量： 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 週間に 1 回の頻度で測定した。  
投与群において摂餌量の一時的な変動がみられたが、いずれの変化も被験物質投与の影響とは考えられなかった。

被験物質摂取量： 投与期間中の平均被験物質摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		60	250	1000
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.25	27.1	122
	雌	5.82	25.0	120

血液学的検査： 78 週投与後の全動物を対象に後大静脈から採血し、白血球数および白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数]を測定した。大型非染色球が  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上の個体および測定不能例では塗抹標本を鏡検して白血病細胞が観察された場合は記録した。投与期間中の切迫屠殺例ではエーテル麻酔下に尾端から採血して血液塗抹標本を作製し、鏡検により白血球百分率(リンパ球、好中球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球、その他)を計測するとともに、白血病細胞が観察された場合は記録した。



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業株式会社にある。

78 週間投与終了後の検査ではいずれの項目にも投与群において、被験物質投与に関連した変化は観察されなかった。

なお、投与 52 週時の全生存動物においても、尾端から採血して血液塗抹標本作製したが、上記 78 週の検査動物で被験物質に関連した変化がみられなかったことから、観察は行わなかった。

臓器重量： 投与 78 週終了時の全生存動物のうち、番号の小さい順に各群各性 10 匹ずつを対象として、剖検後以下の臓器重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上部、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

性別および投与量 (ppm)		雄			雌		
		60	250	1000	60	250	1000
最終体重		104	94	↓ 87	111	104	↓ 80
脳	絶対重量	99	↓ 94	↓ 93	↑ 106	101	99
	相対重量	96	100	107	100	98	↑ 125
甲状腺	絶対重量	98	87	109	85	107	102
	相対重量	97	93	125	78	102	↑ 127
心臓	絶対重量	104	100	102	107	111	101
	相対重量	100	107	↑ 116	100	109	↑ 126
肝臓	絶対重量	98	87	130	111	124	↑ 134
	相対重量	94	93	↑ 151	101	120	↑ 168
腎臓	絶対重量	107	95	98	107	114	110
	相対重量	104	102	111	102	111	↑ 140
精巣上部	絶対重量	100	85	↓ 73			
	相対重量	100	91	83			

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値  
Dunnett の多重比較法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↑↓,  $P \leq 0.01$

甲状腺および肝臓重量の高値ないし高値傾向が雌雄ともに 1000 ppm 群でみられた。また、同群の雌で腎臓重量の高値が、雄で精巣上部重量の低値がみられた。甲状腺および肝臓では重量変化に関連する組織変化がみられ、精巣上部には組織変化はないもののその重量に関連すると考えられる病変が精巣にみられた。したがって、これらの臓器重量の変動は被験物質投与の影響と判断された。1000 ppm 群の雌において観察された腎臓重量の高値は、関連する組織変化がみられないものの、重量の高値が明らかであるため、腎臓に何らかの被験物質の影響があった可能性は否定できなかった。

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。

1000 ppm 群において雌雄で心臓重量の高値および雌で脳重量の高値がみられたが、低体重に伴う二次的な変化であると考えた。1000 および 250 ppm 群において雄で脳重量の低値が観察され、被験物質投与との関連性が疑われたが、神経症状や神経病変など神経毒性を示唆する変化は観察されなかったこと、雌では明らかな重量低値が 1000 ppm 群でもみられていないことを考慮すると、この重量低値は被験物質投与とは無関係な偶発的な変化であると考えられた。

肉眼的病理検査：投与期間中の死亡動物を含めた全動物について剖検を行った。

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差のみられた変化を次表に示す。

肉眼的病理検査の結果表 <78 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
外観： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
触毛脱毛	0	0	1	↑10	9	4	9	16
皮膚： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
脱毛	2	3	5	4	8	10	9	↑26
胸腺： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
腫大	1	2	0	0	2	3	1	↑8
肺： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
腫瘍	11	↓4	8	7	2	6	3	7
肝臓： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
暗調化	0	0	0	↑7	0	1	0	0
表面粗造	0	0	0	↑5	0	0	0	3
腎臓： (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
のう胞	9	8	5	↓1	4	3	1	5
精巣： (N=)	34	33	32	32				
斑/点	2	1	0	↑8				
腫瘍	0	1	0	↑4				
精のう： (N=)	34	33	32	32				
肥大	15	14	10	↓2				
凝固腺： (N=)	34	33	32	32				
肥大	16	14	10	↓3				
子宮： (N=)					42	38	38	43
腫瘍					1	4	↑9	1

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

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業株式会社にある。

肉眼的病理検査の結果表 <死亡・切迫殺動物>

臓器・病変		性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	60	250	1000	0	60	250	1000
外観:	(N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
被毛汚染(腹部)		2	2	5	↑9	0	0	0	0
被毛汚染(外陰部)		5	6	12	↑14	1	3	3	1
皮膚:	(N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
脱毛		0	1	↑6	4	3	7	3	4
腎臓:	(N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
腫大		4	1	2	↓0	0	0	0	1
腎盂拡張		1	4	2	↓11	0	0	0	0
精巣:	(N=)	17	19	20	20				
斑/点		0	0	1	↑6				

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

肉眼的病理検査の結果表:全検査動物のまとめ

臓器・病変		性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	60	250	1000	0	60	250	1000
外観:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
触毛脱毛		0	0	4	↑12	11	7	13	↑21
皮膚:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
脱毛		2	4	↑11	↑8	11	17	12	↑30
痂皮		8	5	↓2	6	0	0	0	2
肺:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍		13	6	10	9	3	↑11	4	9
肝臓:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
暗調化		0	0	0	↑9	0	0	0	0
斑/点		2	2	4	↑8	2	6	2	2
表面粗造		0	0	0	↑6	0	2	0	3
腎臓:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
表面粗造		1	2	1	2	1	1	↑7	1
のう胞		11	9	6	↓1	4	4	1	5
腎盂拡張		8	7	8	↑18	1	0	0	0
精巣:	(N=)	51	52	52	52	0	0	0	0
斑/点		2	1	1	↑14	-	-	-	-
腫瘍		0	1	0	↑6	-	-	-	-
精のう:	(N=)	51	52	52	52	0	0	0	0
肥大		15	16	10	↓3	-	-	-	-
凝固腺:	(N=)	51	52	52	52	0	0	0	0
肥大		17	16	11	↓3	-	-	-	-

対照群雄の検査動物数は、事故死の1例を除いたため51例である。

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

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業株式会社にある。

触毛脱毛の発生頻度の増加あるいは増加傾向が 1000 ppm 群の雌雄にみられ、被験物質投与に関連すると考えられた。また、皮膚脱毛の発生頻度の増加が雄の 250 ppm 以上の群の全動物で、雌の 1000 ppm 群の計画殺および全動物で観察された。一般状態と同様、1000ppm 群雌の変化は被験物質投与に関連すると考えられたが、雄の脱毛は計画殺動物で増加がなく、特定の好発部位や対応する病理組織学的変化もないことから、偶発的な変動の可能性が高いと考えられた。肝臓の暗調化、表面粗造および斑/点、ならびに精巢の斑/点および腫瘍の発生頻度が雄の 1000 ppm 群で増加した。これらの変化は、それぞれ対応する組織変化がみられ被験物質投与の影響と判断された。

一般状態観察で増加した腹部膨満の多くは、膀胱の尿うっ滞(排尿障害)によるものであったが、この所見の頻度に有意な変動はみられなかった。また、同じく一般状態観察で増加した雄における被毛の湿潤に対応する所見として、剖検では腹部ないし外陰部被毛の汚れがみられ、これらの発生頻度は雄の 1000ppm 群の死亡・切迫殺動物において有意に増加した。さらに同群の死亡・切迫殺および全動物では、長期にわたる排尿障害を示唆する腎臓の腎盂拡張の頻度が有意に増加した(病理検査所見も参考)。したがって、同群の死亡・切迫殺動物で排尿障害の発生が増加していたことが示唆されたが、次の理由からこの排尿障害の発生の増加と被験物質投与の間には直接的な関連性は乏しいと考えられた。

(1)1000 ppm 群の計画殺動物では腎盂拡張や膀胱の腔拡張など、排尿障害の存在を示唆する剖検および組織学的所見の発生頻度に有意な増加がみられなかったこと。

(2)1000 ppm 群の計画殺動物において排尿障害を惹起する原因となるような尿路系および副生殖腺の異常がみられなかったこと。

(3)1000 ppm 群において対照群に比較して死亡率の増加がみられなかったこと。

胸腺の腫大の発生頻度が 1000 ppm 群の雌の計画殺動物で増加したが、病理組織学的検査および血液学的検査で関連する影響がみられないことから、被験物質投与と関連しない偶発性の変化と判断された。被験物質投与群でみられたその他の変化は、いずれも発生頻度の減少かあるいは投与量との関連性が乏しい変化であり、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

病理組織学的検査:次に示す動物の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0および1000 ppm群の全動物から採取した下に示す臓器・組織
- (2) 60および250 ppm群の死亡動物から採取した下に示す臓器・組織

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) 60および250 ppm群の計画殺動物の雌雄から採取した甲状腺、肝臓、鼻腔、雄から採取した精巣、精巣上体、精のう・凝固腺、副腎、雌から採取した乳腺、膵臓、子宮角ならびに同群全動物の肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(胸骨、大腿骨、椎骨3ヵ所)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下、舌下)、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部、頸部)、腔、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部、雌のみ)および肉眼的異常部位

#### 【非腫瘍性病変】

非腫瘍性病変に関して、対照群に比べ統計学的有意差がみられた病変の発生状況を表 1.1 から表 1.3 に示す。表 1.1 は、78 週間投与終了後に計画屠殺された動物の病変、表 1.2 は途中死亡および切迫屠殺された動物の病変、表 1.3 はすべての検査動物の病変を示す。

1000 ppm 群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および単細胞性肝細胞壊死、雄ではさらに限局性肝細胞壊死の発生頻度が有意に増加した。雌雄で甲状腺の小胞上皮細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。鼻腔では、雌雄とも呼吸上皮細胞質内好酸性小体、雄ではさらに嗅上皮細胞質内好酸性小体の発生頻度が有意に増加した。また、雄では精巣の間細胞過形成および精細管萎縮ならびに副腎の被膜下細胞過形成、雌では膵臓のびまん性外分泌細胞萎縮、乳腺の腺上皮過形成および子宮角の内膜過形成の発生頻度が有意に増加した。雌では肉眼的異常部位である脱毛部皮膚における皮膚炎の発生頻度も増加傾向を示した(同群の検査全動物の集計で 29 例中 11 例に対し対照群では 13 例中 3 例。表には非掲載)。250 ppm 群の雄において、副腎の被膜下細胞過形成の発生頻度が有意に増加し、甲状腺の小胞上皮細胞肥大が 52 例中 3 例に観察された。雌では子宮角の内膜過形成の発生頻度が計画殺動物で有意に増加した。以上の非腫瘍性病変は被験物質投与に関連する変化と考えられた。その他の組織所見について、被験物質投与群でみられた発生頻度の変化は、いずれも減少かあるいは投与量との関連性のないものであり、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

#### 【腫瘍性病変】

腫瘍性病変の発生状況を表 2.1 から表 2.3 に示す。表 2.1 は、78 週間投与終了後に計画屠殺された動物の病変、表 2.2 は途中死亡および切迫屠殺された動物

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。

の病変、表 2.3 はすべての検査動物の病変を示す。また、各群各性の腫瘍総数および腫瘍を保有する動物数を表 3 に示す。

1000 ppm 群の雄では 52 例中 12 例(23%)に精巣の間細胞腫がみられ、同腫瘍の発生頻度は対照群(51 例中 0 例)に比較して有意に増加した。マウスではこの腫瘍は稀なものであり、試験実施施設の ICR 系マウスの発がん性試験における背景データでも発生頻度は 0.39%であった。したがって、この腫瘍の増加は被験物質投与による変化と考えられた。1000 ppm 群で観察された間細胞腫はすべて良性のものであった。また、この群の総腫瘍数および担腫瘍動物数にはいずれの転帰においても対照群と比較して差がなかった。1000 ppm 群では、計画殺動物で精巣の間細胞過形成の発生頻度も有意に増加しており、さらに、先に実施された 90 日間反復投与毒性試験(資料 T-10)においても高用量群(1500 ppm)で精巣の間細胞過形成の有意な増加が観察された。本被験物質を用いたハーシーバーガー試験(資料 T-29)から本被験物質は抗アンドロゲン作用を有すると考えられる。この作用によりテストステロン産生細胞である精巣間細胞が増殖し、間細胞腫に発展したものと考えられた。したがって、1000 ppm 群の雄にみられた精巣間細胞腫の発生頻度の増加は、被験物質の直接的な発がん性を示すものではなく、抗アンドロゲン作用の二次的な影響であると考えられた。精巣以外の組織には腫瘍の増加はみられなかった。さらに、被験物質投与群において腫瘍のみられた臓器・組織の種類は対照群とほぼ同様であり、背景データと比較して稀な腫瘍の発生もなかった。

以上、ピリフルキナゾン原体のマウスを用いた 78 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、250ppm 以上の群において雄で触毛脱毛の発生頻度の増加、低体重、副腎の被膜下細胞過形成および甲状腺小胞上皮細胞肥大の発生頻度増加がみられた。一方、雌では子宮角の内膜過形成の発生頻度が有意に増加した。さらに 1000ppm では、雌雄で肝および甲状腺の重量変化および病理組織学的変化をはじめとして、腎臓、膵臓、副腎、雌雄の生殖系臓器などに種々の影響が認められた。以上の結果から、無毒性量は、雌雄とも 60ppm (雄 6.25 mg/kg/day、雌 5.82 mg/kg/day)であると判断された。また、ピリフルキナゾン原体の投与により雄の 1000ppm において精巣の間細胞腫が増加したものの、直接的な発がん作用を示すものではなく、抗アンドロゲン作用による二次的な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日本農業株式会社にある。

表 1.1 非腫瘍性病変の発生頻度<78 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
乳腺: (N=)	-	-	-	-	42	38	38	43
腺上皮過形成		-	-	-	3	5	8	↑15
膝関節: (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	0a	43
骨関節症	27	-	-	20	31	-	-	↓20
鼻腔: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
呼吸上皮細胞質内好酸性小体	2	6	2	↑15	11	11	4	↑21
嗅上皮細胞質内好酸性小体	3	2	3	↑19	10	6	5	16
肝臓: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
限局性肝細胞壊死	1	0	1	↑10	0	2	2	0
単細胞性肝細胞壊死	7	5	7	↑18	2	2	3	↑31
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑29	0	0	0	↑42
脾臓: (N=)	34	0a	0a	32	42	38	38	43
びまん性外分泌細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	↑8
腎臓: (N=)	34	12a	11a	32	42	3a	1a	43
皮質のう胞	15	8	5	↓1	4	3	1	6
精巣: (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
間細胞過形成	0	1	0	↑6	-	-	-	-
精のう: (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
分泌物うっ滞	19	15	11	↓3	-	-	-	-
凝固腺: (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
分泌物うっ滞	16	11	9	↓2	-	-	-	-
子宮角: (N=)	-	-	-	-	42	38	38	43
内膜過形成	-	-	-	-	20	23	↑27	↑30
腺筋症	-	-	-	-	8	6	4	↓1
甲状腺: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
小胞上皮細胞肥大	0	0	2	↑8	0	0	0	↑21
副腎: (N=)	34	33	32	32	42	0a	2a	43
被膜下細胞過形成	14	18	↑22	↑22	33	-	0	32

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 1.2 非腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
鼻腔: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
嗅上皮細胞質内好酸性小体	2	1	4	↑9	1	2	2	2
肝臓: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
限局性肝細胞壊死	0	0	0	↑8	0	2	2	0
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑13	0	0	0	↑4
精巣: (N=)	17	19	20	20	-	-	-	-
精細管萎縮	4	5	5	↑12	-	-	-	-

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数



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。

表 1.3 非腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
乳腺: (N=)	-	-	-	-	52	52	52	52
腺上皮過形成		-	-	-	5	6	11	↑19
膝関節: (N=)	51	19b	20b	52	52	14b	14b	52
骨関節症	37	17	16	33	35	5	5	↓22
鼻腔: (N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
呼吸上皮細胞質内好酸性小体	2	7	3	↑19	12	12	6	↑23
嗅上皮細胞質内好酸性小体	5	3	7	↑28	11	8	7	18
肝臓: (N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
小葉中心性肝細胞脂肪化	8	9	↓1	↓1	1	1	0	0
限局性肝細胞壊死	1	0	1	↑18	0	4	4	0
単細胞性肝細胞壊死	9	7	8	↑26	2	2	3	↑32
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑42	0	0	0	↑46
小肉芽腫	3	1	1	0	5	5	1	↓0
脾臓: (N=)	51	19b	20b	52	52	52	52	52
びまん性外分泌細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	↑8
腎臓: (N=)	51	31b	31b	52	52	17b	15b	52
皮質のう胞	19	10	6	↓2	4	4	1	6
精巣: (N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
間細胞過形成	0	1	0	↑9	-	-	-	-
精のう: (N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
分泌物うっ滞	20	19	12	↓4	-	-	-	-
凝固腺: (N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
分泌物うっ滞	18	13	11	↓4	-	-	-	-
子宮角: (N=)	-	-	-	-	52	52	52	52
内膜過形成	-	-	-	-	23	24	31	↑33
腺筋症	-	-	-	-	8	6	6	↓1
甲状腺: (N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
小胞上皮細胞肥大	0	0	3	↑11	0	0	0	↑22
副腎: (N=)	51	52	52	52	52	14b	16b	52
被膜下細胞過形成	18	21	↑28	↑32	37	6	6	39

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

(N)=検査動物数、表中の数値は所見発生数

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

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業株式会社にある。

表 2.1 腫瘍性病変の発生頻度<78 週間投与終了後計画殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全身性腫瘍: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
悪性リンパ腫(M)	2	3	1	1	4	2	1	0
組織球肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚: (N=)	34	8a	10a	32	42	14a	10a	43
扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1
平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
悪性血管外皮細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性シュワン細胞腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺: (N=)	-	-	-	-	42	38	38	43
腺癌(M)	-	-	-	-	2	0	1	3
骨髄: (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	0a	43
血管腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	0
脾臓 (N=)	34	3a	4a	32	42	3a	4a	43
血管肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	1
リンパ節: (N=)	34	3a	2a	32	42	3a	1a	43
血管腫(B)	1	0	0	2	2	0	0	1
肺: (N=)	34	5a	10a	32	42	6a	5a	43
腺腫(B)	6	4	8	7	4	2	3	8
腺癌(M)	6	0	2	2	1	4	1	5
前胃: (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	0a	43
乳頭腫(B)	0	-	-	1	0	-	-	0
血管腫(B)	1	-	-	0	0	-	-	0
小腸: (N=)					42	0a	1a	43
腺癌(M)					0	-	1	0
大腸: (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	0a	43
腺癌(M)	4	-	-	0	0	-	-	0
平滑筋肉腫(M)	0	-	-	0	1	-	-	0
肝臓: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
肝細胞腺腫(B)	10	8	5	8	0	0	0	0
肝細胞癌(M)	1	1	2	4	0	0	0	0
血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
胆のう: (N=)	34	1a	0a	32	42	0a	0a	43
腺腫(B)	0	1	-	0	0	-	-	0
膀胱: (N=)	34	4a	8a	32	42	0a	0a	43
間葉腫(B)	0	0	1	0	0	-	-	0

統計処理 (Fisher の直接確率計算法) を実施したが有意差なし。

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.1 腫瘍性病変の発生頻度<78 週間投与終了後計画殺動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
卵巣: (N=)	-	-	-	-	42	24a	23a	43
顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
セルトリ一細胞腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
血管腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
子宮角 (N=)	-	-	-	-	42	38	38	43
腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	1	1
平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	1	0
内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	1	0	1	0
血管腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
組織球肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮頸部 (N=)	-	-	-	-	42	0a	3a	43
血管肉腫(M)	-	-	-	-	0	-	1	0
組織球性肉腫(M)	-	-	-	-	0	-	2	0
精巣: (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
間細胞腫(B)	0	0	0	↑7	-	-	-	-
悪性間細胞腫(M)	0	1	0	0	-	-	-	-
精巣上体 (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
間細胞腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
精のう (N=)	34	33	32	32	-	-	-	-
間葉腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
前立腺 (N=)	34	0a	0a	32	-	-	-	-
腺癌(M)	1	-	-	0	-	-	-	-
下垂体: (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	1a	43
中葉の腺腫(B)	1	-	-	0	0	-	0	0
甲状腺: (N=)	34	33	32	32	42	38	38	43
小胞上皮細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	1
副腎: (N=)	34	33	32	32	42	0a	2a	43
皮質の腺腫(B)	0	0	0	1	0	-	0	0
被膜下細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	-	1	0
褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	-	1	0
大脳: (N=)	34	1a	0a	32	42	0a	0a	43
悪性髄膜腫(M)	0	1	-	0	0	-	-	0
ハーダー腺 (N=)	34	0a	0a	32	42	0a	0a	43
腺腫(B)	5	-	-	1	2	-	-	0
頭蓋腔 (N=)	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
悪性シュワン細胞腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-
胸腔 (N=)	1a	0a	0a	0a	0a	1a	0a	0a
悪性中皮腫(M)	1	-	-	-	-	0	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↑, P ≤ 0.01

(B) 良性腫瘍, (M) 悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.2 腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全身性腫瘍: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
悪性リンパ腫(M)	4	3	3	2	5	5	2	1
組織球肉腫(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
悪性血管外皮細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性シュワン細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺: (N=)	-	-	-	-	10	14	14	9
腺扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
腺癌(M)	-	-	-	-	0	3	1	0
脾臓: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肺: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
腺腫(B)	0	1	1	2	0	0	0	1
腺癌(M)	2	2	1	0	1	2	0	0
腺胃: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
腺癌(M)	0	0	1	0	0	-	-	0
大腸: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
腺癌(M)	0	0	0	1	0	-	-	0
肝臓: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
肝細胞腺腫(B)	4	3	4	2	0	0	0	0
肝細胞癌(M)	2	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	1
骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱: (N=)	17	19	20	20	10	13	14	9
間葉腫(B)	1	0	1	1	-	-	-	-
卵巣: (N=)	-	-	-	-	10	14	14	9
悪性莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
血管腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0

統計処理(Fisherの直接確率計算法)を実施したが有意差なし。

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

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業株式会社にある。

表 2.2 腫瘍性病変の発生頻度<死亡・切迫殺動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
子宮角 (N=)	-	-	-	-	10	14	14	9
平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
血管腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
血管肉腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
子宮頸部 (N=)	-	-	-	-	10	14	14	9
内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
精巣: (N=)	17	19	20	20	-	-	-	-
間細胞腫(B)	0	0	0	↑5	-	-	-	-
精のう: (N=)	17	19	20	20	-	-	-	-
平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
甲状腺: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
小胞上皮細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
被膜下細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
大脳: (N=)	17	19	20	20	10	13	14	9
悪性髄膜腫(M)	0	1	-	0	1	0	1	0
ハーダー腺: (N=)	17	19	20	20	10	14	14	9
腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0
腹腔	0	0	1a	0	0a	1a	0a	1a
血管肉腫(M)	-	-	0	-	-	0	-	1

Fisher の直接確率計算法 ↑,  $P \leq 0.05$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

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 2.3 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
全身性腫瘍: (N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
悪性リンパ腫(M)	6	6	4	3	9	7	3	↓1
組織球肉腫(M)	0	0	0	2	1	0	0	0
骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚: (N=)	51	27b	30b	52	52	28b	24b	52
扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
角化棘細胞腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	1
脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0
悪性血管外皮細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
悪性シュワン細胞腫(M)	0	0	1	0	1	0	1	0
悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺: (N=)	-	-	-	-	52	52	52	52
腺扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	0	1	0
腺癌(M)	-	-	-	-	2	3	2	3
骨髄: (N=)	51	19a	20b	52	52	14b	14b	52
血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓 (N=)	51	22b	24b	52	52	17b	18b	52
血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)	1	0	1	0	1	0	0	1
リンパ節: (N=)	51	22b	22b	52	52	17b	15b	52
血管腫(B)	1	0	0	2	2	0	0	1
肺: (N=)	51	24b	30b	52	52	20b	19b	52
腺腫(B)	6	5	9	9	4	2	3	9
肺癌(M)	8	2	3	↓2	2	6	1	5
前胃: (N=)	51	19b	20b	52	52	14b	14b	52
乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
腺胃 (N=)	51	22b	23b	52	52	14b	14b	52
腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
小腸: (N=)	51	19b	20b	52	52	14b	15b	52
腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
大腸: (N=)	51	19b	20b	52	52	14b	14b	52
腺癌(M)	4	0	0	1	0	0	0	0
平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 ↓,  $P \leq 0.05$ ; ↓↓,  $P \leq 0.01$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

統計検定は実施せず。

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 2.3 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>(続き)

臓器・病変	(N=)	性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	60	250	1000	0	60	250	1000
肝臓:	(N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫(B)		14	11	9	10	0	0	0	0
肝細胞癌(M)		3	1	2	4	0	1	0	0
血管肉腫(M)		1	1	1	0	1	0	0	2
骨肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1
胆のう:	(N=)	51	20b	20b	52	52	14b	14b	52
腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱:	(N=)	51	23b	28b	52	52	13b	14b	52
間葉腫(B)		1	0	2	1	0	0	0	0
卵巢:	(N=)	-	-	-	-	52	38b	37b	52
悪性莢膜細胞腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0
顆粒膜細胞腫(B)		-	-	-	-	1	0	0	0
セルトリ一細胞腫(B)		-	-	-	-	1	0	0	0
血管腫(B)		-	-	-	-	0	2	0	0
子宮角	(N=)	-	-	-	-	52	52	52	52
腺腫(B)		-	-	-	-	0	0	0	1
平滑筋腫(B)		-	-	-	-	2	0	1	1
平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	1	1	0
内膜間質ポリープ(B)		-	-	-	-	1	0	1	0
内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0
血管腫(B)		-	-	-	-	0	1	1	0
血管肉腫(M)		-	-	-	-	1	0	0	0
組織球肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0
子宮頸部	(N=)	-	-	-	-	52	14b	17b	52
内膜間質肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0
血管肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0
組織球性肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	2	0
精巣:	(N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
間細胞腫(B)		0	0	0	↑12	-	-	-	-
悪性間細胞腫(M)		0	1	0	0	-	-	-	-
精巣上体	(N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
間細胞腫(B)		0	0	0	1	-	-	-	-
精のう	(N=)	51	52	52	52	-	-	-	-
平滑筋肉腫(M)		0	0	1	0	-	-	-	-
間葉腫(B)		1	0	0	0	-	-	-	-
前立腺	(N=)	51	19b	20b	52	-	-	-	-
腺癌(M)		1	0	0	0	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 ↑,  $P \leq 0.01$

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

統計検定は実施せず。

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 2.3 腫瘍性病変の発生頻度<全検査動物>(続き)

臓器・病変	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
下垂体: (N=)	51	19b	20b	52	52	13b	15b	52
中葉の腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺: (N=)	51	52	52	52	52	52	52	52
小胞上皮細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	2
副腎: (N=)	51	52	52	52	52	14b	16b	52
皮質の腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
被膜下細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	1	0
褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
大脳: (N=)	51	20b	20b	52	52	13b	14b	52
悪性髄膜腫(M)	0	1	0	0	1	0	1	0
ハーダー腺 (N=)	51	19b	20b	52	52	14b	14b	52
腺腫(B)	6	0	0	1	2	1	0	0
頭蓋腔 (N=)	1a	0a	0a	0a	0a	0a	0a	0a
悪性シュワン細胞腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-
胸腔 (N=)	2a	0a	0a	0a	1a	2a	0a	0a
悪性中皮腫(M)	1	-	-	-	0	0	-	-
腹腔 (N=)	0a	0a	1a	0	0a	3a	0a	1a
血管肉腫(M)	-	-	0	-	-	0	-	1

統計処理(Fisherの直接確率計算法)を実施したが有意差なし。

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

(N)=検査動物数, 表中の数値は所見発生数

a: 肉眼的異常を示した動物についてのみ組織検査を実施。統計検定は実施せず。

b: 計画殺動物で肉眼的異常を示したものおよび死亡・切迫殺動物のみ組織検査を実施。

統計検定は実施せず。

表 3. 腫瘍性病変

	性別および投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	60	250	1000	0	60	250	1000
検査動物数	51	52	52	52	52	52	52	52
良性腫瘍数	34	19	24	38	13	6	8	15
悪性腫瘍数	26	14	15	13	22	21	20	15
腫瘍総数	60	33	39	51	35	27	28	30
良性腫瘍を有する動物数	26	17	17	29	13	6	8	15
悪性腫瘍を有する動物数	26	13	14	12	19	19	15	12
腫瘍を有する動物数	37	25	26	34	28	22	21	25