

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。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料 T-20)

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: Sprague-Dawley 系ラット、1群雌雄各 24 匹、投与開始時 5 週齢

投与期間: P 世代: 育成期間の投与開始から F1 児の離乳後安楽死まで約 18 週間。
F1 世代: 継代用として選抜されてから F2 児の離乳後安楽死まで約 18 週間。

投与方法: 被験物質を 0、30、150 および 750 ppm の濃度で飼料に混入し、各世代にわたって随時摂取させた。被験物質を混入した飼料は 1 から 5 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:

交配、調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率: 投与期間中毎日、全動物の一般状態および生死を観察した。体重測定時には動物を手に取り、詳細に観察した。雌親動物では、妊娠および分娩状態も観察した。

交配、調整・選抜および観察・検査項目の概要表

世代	期間(週)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (10週)	雌雄1対1で交配。 交配は腔栓/腔垢中の精子で確認(妊娠0日)	一般状態、死亡を毎日観察 体重、摂餌量を週1回測定 8週時より発情周期を検査 交配状況の観察(交尾率)
	交配 (2~3週)		
	妊娠 (3週) …出産…		妊娠0、7、14、20日に体重、摂餌量を週1回測定 出産状況の観察(哺育0日) 新生児数、死産児数、外表異常、性別、受胎率、出産率、妊娠期間、同腹生存児体重測定
	哺育 (3週)		出産後4日、各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)
……	…離乳…	出産後21日	親動物の臓器重量測定および病理学的検査(肉眼+組織)。雄親動物の精子検査。
F1	育成 (10週)	継代用動物として、原則各腹雌雄1匹に加え、各群の雌雄が24匹ずつとなるよう無作為に選抜	継代用以外の児動物を屠殺し、臓器重量測定および病理学的検査(肉眼+組織)。 雄の包皮分離、雌の腔開口の観察
	交配 (2~3週)	(P世代に準ずる) 交配できない雄および児の得られない雌雄の親動物を無処置動物と交配	(P世代に準ずる) 妊性の確認
	妊娠 (3週) …出産…		(P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
	哺育 (3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
……	…離乳…	…(F1世代に準ずる)…	(F1世代に準ずる)
F2			離乳後に屠殺し、各腹雌雄1匹ずつを病理組織学的検査

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。

体重: すべての雄親動物の体重を育成および繁殖期間(交配、妊娠、哺育期間。以下同様)に毎週測定した。雌親動物では、育成期間中は毎週、繁殖期間中は妊娠0、7、14、20日、哺育0、7、14、21日に測定した。児動物の体重は、哺育0日(出産日)は雌雄別に1腹分まとめて、哺育4、7、14および21日は個別に測定し、腹ごとに各性の平均体重を求めた。また、雄では投与開始日、雌では投与開始日、妊娠0日および哺育0日の体重値を基準に体重増加量を算出した。

摂餌量: 交配期間中を除き、育成および繁殖期間の摂餌量を測定した。

被験物質摂取量: 投与期間ごとに、また全体を通じての被験物質摂取量(mg/kg/day)を算出した。

交配および妊娠の確認: 雌の発情を膣垢像の観察により確認し、雌雄1対1で同居させることにより交配させた。翌朝、膣栓および膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、妊娠0日とした。妊娠の有無は、分娩または肉眼的病理検査時における子宮の着床痕の有無を調べることにより確認した。F1世代で交尾不成立や不妊の理由により児の得られなかった動物については、無処置動物と交配して、受胎産物の有無あるいは出産の有無により妊性を確認した。

親動物の繁殖性に関する指標: 育成、交配、妊娠および哺育の各期間と肉眼的病理検査時に以下の指標について調べた。

発情周期長 = 発情期から次の発情期の前日までの期間の平均値を求めた。

正常発情周期を示した雌の頻度 = 発情前期又は発情期を示した雌数^{a)} / 発情周期を観察した雌数 a): 7日間以上連続したものは除く

交尾率 = 交尾が認められた雄(雌)数 / 交配に用いた雄(雌)数 × 100

交尾所要日数(日): 同居開始から交尾までに要した日数

受胎率 = 妊娠雌数 / 交尾を認めた雌数 × 100

出産率 = 出産雌数 / 妊娠雌数 × 100

妊娠期間(日): 交尾成立日(妊娠0日)から分娩完了日(哺育0日)迄の期間

着床数: 子宮内の着床痕の数

精子数・精子頭部数: 精巢上体尾部および精巢の1g当りの数および総数

精子の運動性: 自動性を示す精子の百分率

精子の形態: 精子200個当りの正常形態精子の百分率

産児数・児動物の性比: 哺育0日に各腹ごとの生存児と死亡児の合計値を算出し、群の平均値として示した。性比は総雄産児数 / 総産児数として示した。

児動物の生存率: 哺育0日の生存率(%) = (哺育0日の生存児数 / 産児数) × 100

哺育4日の生存率(%) = (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生存児数) × 100

哺育7日の生存率(%) = (哺育7日の生存児数 / 哺育4日の選抜児数) × 100

哺育14日の生存率(%) = (哺育14日の生存児数 / 哺育4日の選抜児数) × 100

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。

哺育 21 日の生存率(離乳率、%)=(哺育 21 日の生存児数/哺育 4 日の選抜児数) × 100

児動物の性成熟の観察: F1 児動物について、雄は包皮分離、雌は膣開口を指標に観察し、完了日齢および当該日の体重を測定した。F1 および F2 児動物については、哺育 4 日の肛門生殖突起間距離 (AGD) を測定し、AGD の相対値を次式により算出した。

$$\text{AGD の相対値} = \frac{\text{肛門生殖突起間距離 (mm)}}{[\text{体重 (g)} \times 1000]^{1/3}}$$

肉眼的病理検査: 親動物について全ての生存、死亡、切迫殺例を剖検し、肉眼的病理検査を実施した。哺育 4 日に選抜されなかった哺育児、F1 世代の親動物を選抜した残りの F1 離乳児、全ての F2 離乳児、および死亡児についても本検査を実施した。

臓器重量: 全ての生存親動物について、次の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。統計学的検定は、非妊娠例、妊性確認を実施した例、妊娠中死亡例、死産例および出産後に全ての児動物が死亡・食殺となった例を除外して評価した。

脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮(頸部と卵管を含む)、精巣、精巣上体、精のう(凝固腺とともに分泌物を含む)および前立腺(腹側葉)

児動物については、離乳児のうち、各腹で雌雄それぞれ 1 匹(片方の性がない場合は、他方の性のみ 1 匹)を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、脾臓および子宮

病理組織学的検査: 対照群および 750 ppm 群の親動物について次の組織を対象に病理組織学的検査を実施した。F1 雌の卵巣では、原始卵胞の数も数えた。

卵巣、卵管、子宮(角部および頸部)、膣、精巣、精巣上体、精のう、凝固腺、前立腺、下垂体、副腎、肝臓、甲状腺および重量変化のみられた臓器(P 雌雄の腎臓、F1 雌雄の脳、F1 雌の腎臓)

交尾または妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組、および異常出産または全哺育児の死亡のみられた雌について生殖器官と下垂体および副腎を検査した。

統計学的処理: 処理を実施した項目と用いた統計方法を次に示す。

① 対照群と被験物質投与群の間の差異

『親動物の体重、体重増加量および摂餌量、着床数、精巣の精子頭部数および精巣上体の精子数、産児数、親動物と児動物の臓器重量、哺育児の体重と肛門生殖突起間距離』: Bertlett の等分散検定後、等分散なら一元配置分散分析法で群間の有意差の有無を調べ、有意差有りの場合、Dunnnett 法で投与群と対照群間の有意差を検定した。一方、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の順位検定法で群間の有意差の有無を調べ、有意差有りの場合、Dunnnett 型の順位和検

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。

定法で投与群と対照群間の有意差を検定した。

『卵胞数』: F 検定を行い等分散なら Student の t 検定を、分散が等しくないなら Aspin-Welch の検定を実施した。

『親動物の性成熟の成績、発情周期長、交尾所要日数、妊娠期間、精巢上体の精子の運動率と正常形態精子の出現頻度、児動物の生存率と腹ごとの臨床所見の出現頻度および剖検所見の出現頻度』: Kruskal-Wallis の順位検定法で群間の有意差の有無を調べ、有意差有りの場合、Dunnett 型の順位和検定法で投与群と対照群間の有意差を検定した。

『親動物の臨床所見の出現頻度、正常発情周期の出現頻度、交尾率、受胎率、出産率、剖検所見および病理組織学的所見の出現頻度、児動物の性比』: Fisher の直接確率計算法で検定した。

② 用量反応性

対照群と投与群との間で統計学的な有意差があった場合、Jonckheer の傾向検定または Cochran-Armitage の傾向検定法を用いて用量反応性を検定した。

結果: 概要を b-151 ~ b-156 頁の各表に示した。

親動物

一般状態および死亡 : P および F1 世代の雌雄親動物ともに、被験物質投与に関連する一般状態の変化は観察されなかった。P 世代の 750 ppm 群の雌 2 例および F1 世代の 750 ppm 群の雄 2 例および雌 1 例が死亡した。これらの動物の剖検の結果、尿路系の炎症が死因と診断された。これらの死亡と被験物質投与との関係が疑われた。その他の死亡は被験物質投与とは関連しないと考えられた。

体重変化および摂餌量 : P および F1 世代の 750ppm 群の雌について、体重、体重増加量および摂餌量の低値が育成、妊娠および哺育期間にわたってみられた。一方、雄においては P 世代の 750ppm 群で育成 0~1 週時に体重増加量の低値がみられたが、対照群値との差異が僅少であることから被験物質投与と関連のない偶発的な変動と考えられた。750ppm 群の雄では両世代にわたり体重、体重増加量および摂餌量に変化はみられなかった。150ppm 群の F1 雌雄で育成 1 週時にみられた摂餌量の増加は用量相関性がなく、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

繁殖能力

- 性成熟：** 雄親動物の性成熟の指標である包皮分離の完了日および完了日の体重について、F1 世代の 750ppm 群で高値がみられ被験物質投与に関連すると考えられた。同世代の 150ppm 群雄においても完了日の高値傾向はみられたが、繁殖成績、精子検査および生殖器官の病理学的検査の結果、被験物質による影響は観察されなかった。したがって、150ppm 群雄の完了日の高値傾向は被験物質投与との関連性は否定できないものの悪影響ではないと判断された。一方、雌親動物の性成熟の指標として検査した膈開口については、完了日体重が低値を示したものの完了日に被験物質投与による影響はみられなかった。
- 発情周期：** 連続した発情休止期像、または 7 日以上連続した発情前期または発情期が観察され、発情期の膈垢像が周期的に観察されなかった例が対照群を含むいくつかの群で散見されたが、被験物質投与に関連する影響は観察されなかった。平均発情周期の高値が、F1 世代の 150 および 750ppm 群でみられたが、この群の動物の発情周期は正常と判断される 4 日または 5 日であったことから、対照群との差は生物学的に意義のない変動と考えられた。その他、被験物質投与に関連する変化はみられなかった。
- 交尾：** F1 世代の 750ppm 群の雄で交尾率の低値傾向がみられた。同群の交尾不成立となった雄 4 例中 2 例については無処置雌と再交配した結果、交尾が成立して妊性が確認されたので、F1 雄 750ppm 群の交尾率の低値傾向と被験物質投与との間に明確な関連性はなかった。その他の被験物質投与群の交尾率は対照群と同程度であった。交尾所要日数については両世代とも被験物質投与群は対照群と差がなかった。
- 受胎率：** 雌の受胎率は P および F1 世代ともに、統計学的な有意差はみられなかったが、F1 世代の対照群および 750ppm 群ではやや低値であった。そこで児の得られなかった雌雄親動物を無処置動物と再交配し、妊性の確認をおこなった。その結果を次表に示す。対照群の雌 2 例および 750ppm 群の雌雄各 2 例について妊性が確認できなかったが、それ以外の動物ではすべて正常な妊性が確認された。したがって、F1 の 750ppm 群における受胎率の低値と被験物質投与との間に明確な関連性はみられなかった。

F1 動物妊性確認検査	雄				雌			
	0ppm	30ppm	150ppm	750ppm	0ppm	30ppm	150ppm	750ppm
投与量								
検査動物数	6	1	3	5	6	1	3	5
妊性が確認された動物数	6	1	3	3	4	1	3	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

- 出産率 ; P および F1 世代とも出産率について、被験物質投与の影響はみられなかった。
- 妊娠期間 ; P および F1 世代ともに 750ppm 群においてわずかな妊娠期間の延長がみられ、被験物質投与に関連すると考えられた。その他の群には影響はみられなかった。
- 着床数 ; P および F1 世代とも着床数について、被験物質投与の影響はみられなかった。
- 精子検査 ; P および F1 世代の精巣の精子頭部数、精巣上体の精子数、運動率は、いずれの群でも対照群と差はみられなかった。しかし、正常形態精子の出現率は、両世代とも 750ppm 群で低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。
- 肉眼的病理検査 ; 最終計画解剖時に検査された雌雄親動物において、肝臓の暗調化が P 雌の 750ppm 群でみられ、腎盂拡張が F1 雌の 750ppm 群でみられた。その他、計画解剖時の動物において種々の変化が観察されたが、いずれも被験物質と関係のない変化であった。750ppm 群の雌雄の死亡例では、腎臓の白斑、膀胱壁の肥厚など尿路系の炎症と考えられる所見が全例に認められた。
- 臓器重量 ; 雄の 750ppm 群において、肝臓、腎臓および甲状腺重量の高値(P のみ)、副腎重量の高値(F1 のみ)および精巣重量の高値(P および F1)がみられた。一方、雌の 750ppm 群においては肝臓、腎臓および甲状腺重量の高値(P および F1)、下垂体重量の高値(P のみ)、副腎および子宮重量の高値(F1 のみ)がみられた。雌の 150ppm 群では腎臓および甲状腺重量の高値(F1 のみ)がみられた。これら臓器重量の変動は被験物質投与に関連すると考えられた。F1 雌雄の 750ppm 群で脳重量の低値がみられたが、対照群との差はわずかであり、また、病理組織学的に関連する変化がみられないことから、最終体重の変動による偶発的な変化と考えられた。その他の変化はいずれも、それ以上高い用量で同様の変化がみられないことから偶発的な変動と考えられた。
- 病理組織学的検査 ; P および F1 世代の 750ppm 群の雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた。750ppm 群の雌で甲状腺の小胞上皮細胞肥大が両世代でみられ、同変化は F1 雌の 150ppm 群においても観察された。F1 雌の 750ppm 群で肉眼的病理所見を反映した腎臓の腎盂拡張がみられた。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。他の臓器では、被験物質投与に関連する変化はみられず、F1 雌の卵巣で計測した原始卵胞数は、対照群と 750ppm 群との間に差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物

- 一般状態 ; 哺育 0~4 日の観察において、対照群を含む各群でいくつかの変化がみられたが、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。哺育 5~21 日の観察において、750ppm 群においてのみ F1 および F2 雄児で乳頭遺残が観察された。さらに、同群の F1 および F2 雄児で尿道下裂がみられた。これらの臨床症状は被験物質投与に関連する変化であると考えられた。
- 産児数 ; 1 腹あたりの平均産児数について、両世代の 750ppm 群で低値がみられ、被験物質に関連する変化と考えられた。
- 性比 ; 各群の性比に差は認められなかった。
- 生存率(含離乳率) ; 各群における哺育児の生存率に差はみられなかった。
- 体重 ; 哺育期間における体重の低値が 750ppm 群の F1 および F2 雌雄児でみられ、F2 雌児では 150ppm 群においてもみられた。これらの低値は被験物質投与の影響と考えられた。
- 肛門生殖突起間距離(AGD) ; 哺育 4 日に AGD を測定した結果、750ppm 群の雄では両世代ともに低値がみられた。AGD 絶対値の低値は 150ppm 群の F2 雄児でもみられたが、対照群に比べてやや低い体重値であり、補正した AGD の相対値は対照群とほぼ同じ値であることから被験物質投与による低体重に関連した変化と考えられた。一方、雌においては被験物質投与による影響は観察されなかった。
- 肉眼的病理検査 ; 哺育 0 日に発見された死産児、哺育 1~4 日の死亡児、哺育 4 日に淘汰した哺育児では、いずれの群でも被験物質投与に関連する異常は観察されなかった。離乳した F1 および F2 児動物では、750 ppm 群の雌雄で腎盂拡張が、同群の雄で尿道下裂がみられ、被験物質投与に関連すると考えられた。
- 臓器重量 ; 750ppm 群の F1 および F2 雌雄児の脳、胸腺、脾臓の絶対重量の有意な低下がみられた。同群では雌雄とも低体重がみられることから、低体重による変動と考えられた。

以上、ピリフルキナゾン原体をラットに 2 世代にわたって投与した結果、親動物の 150 ppm 以上の群で腎臓および甲状腺重量の高値がみられ、甲状腺の病理組織学的変化も観察された。750 ppm 群で体重、体重増加量および摂餌量の低値がみられ、病理学的検査で肝臓、腎臓、甲状腺などの臓器に影響がみられた。さらに、750 ppm 群で被験物質との関連が疑われる死亡があった。したがって、親動物の一般毒性学的影響に関する無毒性量は 30ppm(雄P:1.79-F1:1.94、雌P:2.72-F1:2.77mg/kg/day)と考えられた。繁殖能力に関して、親動物の 750 ppm 群で包皮分離の遅延、正常形態精子出現率の低値がみられ、妊娠期間の延長が観察された。したがって、親動物の繁殖能力に関する無毒性量は 150ppm(雄P:8.94-F1:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9.66、雌P:13.8-F1:14.1mg/kg/day) であると考えられた。児動物に関して、150 ppm 以上の群で体重の低値が観察された。750 ppm 群において肛門生殖突起間距離の短縮、乳頭遺残、尿道下裂が観察され、剖検で腎盂拡張が高頻度にみられた。したがって、F1 および F2 児動物に対する無毒性量は 30ppm であると考えられた。

親動物の結果表:

世代		P				F1			
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
被験物質摂取量 ^a (mg/kg/day)	雄	0	1.79	8.94	45.5	0	1.94	9.66	48.8
	雌	0	2.72	13.8	67.2	0	2.77	14.1	69.0
一般状態	雄	被験物質投与に関連する症状なし							
	雌	被験物質投与に関連する症状なし							
死亡数	雄	0	0	0	0	1	0	0	2
	雌	0	1	0	2	0	0	0	1
体重 ^b	雄	育成期間							
		繁殖期間							
	雌	育成期間				↓2-10 週			↓5 週 ↓6-10 週
		妊娠期間				↓0-20 日			↓0.20 日
体重増加量 ^b	雄	育成期間							
		繁殖期間							
	雌	育成期間				↓0-10 週			↓0-6 週. ↓0-10 週
		妊娠期間				↓0-20 日			↑0-7 日 ↑0-14 日 ^c
摂餌量 ^b	雄	育成期間						↑1 週 ^c	
		繁殖期間							
	雌	育成期間				↓6.9 週		↑1 週 ^c	↓6 週 ^c . ↓7 週
		妊娠期間							
	哺育期間				↓0-21 日			↓7-21 日	

↓↑, P≤0.05、↑↓, P≤0.01

a: 育成および繁殖期間を通じた全投与期間の平均値

b: 統計学的に有意な変動が認められた週を示す

c: 用量相関性の検定においては有意差なし

空欄は、いずれの週も対照群との間に有意差なし

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。

親動物の結果表(続き): 繁殖能力

世代		P				F1			
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
性成熟 (完了日お よび完了日 の体重)	対象動物数					24	24	24	24
	包皮分離					41.1	41.3	42.5	↑46.3
	体重(g)					207	211	↑226	↑253
	膣開口					30.5	30.3	30.5	29.5
	体重(g)					108	111	110	↓97
発情周期(日)		4.3	4.4	4.3	4.2	4.1	4.2	↑4.4	↑4.4
正常発情周期動物		24/24	21/23a	24/24	23/23a	23/24	24/24	22/24	21/23a
(%)		100.0	91.3	100.0	100.0	95.8	100.0	91.7	91.3
交尾率(雄)		24/24	22/23b	24/24	22/23b	24/24	24/24	24/24	19/23a
(%)		100.0	95.7	100.0	95.7	100.0	100.0	100.0	82.6
交尾率(雌)		24/24	23/23a	24/24	23/23a	24/24	24/24	24/24	23/23a
(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
交尾所要日数		1.1	1.1	1.1	1.1	1.3	1.0	1.5	1.7
受胎率		23/24	21/23	21/24	21/23	19/24	23/24	21/24	18/23
(%)		95.8	91.3	87.5	91.3	79.2	95.8	87.5	78.3
出産率		23/23	20/21	20/21	20/21	18/19	23/23	21/21	18/18
(%)		100.0	95.2	95.2	95.2	94.7	100.0	100.0	100.0
妊娠期間(日)		22.0	22.2	22.1	↑22.7	22.3	22.4	22.2	↑22.7
着床数		16.4	15.0	15.4	14.6	14.0	14.4	16.2	11.6
精子 検査	供試動物数	24	24	24	24	24	24	24	24
	途中死亡・切迫殺数	0	0	0	0	1	0	0	2
	検定対象外動物数	0	0	0	0	6c	1c	3c	5c
	検定対象動物数	24	24	24	24	17	23	21	17
	精子頭数 精巢1ヶ当り (×10 ⁶)	238	232	237	253	235	240	241	246
	精子数 精巢1g当り	135	129	132	133	132	134	130	128
	精子数 精巢上体1ヶ当り (×10 ⁶)	159	164	176	145	162	153	180	136
	精子運動率(%)	91.6	90.1	91.4	85.7	88.1	85.0	87.4	82.4
	正常形態精子出現率(%)	98.1	98.0	98.3	↓92.9	98.0	96.4	98.3	↓93.3d

↓↑, P≤0.05、↑↓, P≤0.01

a: 検査前あるいは交配前の死亡例があるため検査・交配例数は供試数より少ない

b: 交配開始以前の雌動物死亡で交配相手がない雄は検査不能のため交配数は供試数より少ない

c: 交尾不成立による妊性確認で検査時期が他の動物と異なったため、検査結果は統計検定から除外

d: 用量相関性の検定においては有意差なし

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。

親動物の結果表(続き): 病理学的検査

世代		P				F1				
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
雄	供試動物数	24	24	24	24	24	24	24	24	
	途中死亡・切迫殺数	0	0	0	0	1	0	0	2	
	検定対象外動物数	0	0	0	0	6 ^a	1 ^a	3 ^a	5 ^a	
	検定対象動物数	24	24	24	24	17	23	21	17	
	最終体重(g)	100	99	97	94	100	102	99	98	
	脳	絶対重量	100	100	101	98	100	101	101	↓95
		対体重比	100	101	104	104	100	100	101	97
	肝臓	絶対重量	100	100	100	102	100	99	97	102
		対体重比	100	101	103	↑109	100	97	97	104
	副腎	絶対重量	100	91	96	105	100	92	99	109
		対体重比	100	92	99	111	100	↓91	100	↑111
	腎臓	絶対重量	100	91	96	105	100	92	99	109
		対体重比	100	92	99	↑111	100	↓91	100	111
	精巣	絶対重量	100	91	96	↑105	100	92	99	109
		対体重比	100	92	99	↑111	100	91	100	↑111
	精囊	絶対重量	100	91	96	105	100	92	99	109
		対体重比	100	92	99	111	100	↓91	100	111
	前立腺	絶対重量	100	↓91	96	105	100	92	99	109
		対体重比	100	92	99	111	100	91	100	111
	甲状腺	絶対重量	100	91	96	105	100	92	99	109
対体重比		100	92	99	↑111	100	91	100	111	
雌	供試動物数	24	24	24	24	24	24	24	24	
	出産動物数	23	20	20	20	18	23	21	18	
	出産後死亡数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	検定対象外動物数	0	0	0	0	0	0	0	2 ^b	
	検定対象動物数	23	20	20	19	18	23	21	16	
	最終体重(g)	100	99	98	96	100	103	102	98	
	脳	絶対重量	100	101	99	98	100	100	101	↓92
		対体重比	100	101	101	102	100	97	99	↓93
	下垂体	絶対重量	100	106	101	105	100	101	101	103
		対体重比	100	106	102	↑110	100	98	99	105
	肝臓	絶対重量	100	102	99	↑111	100	104	108	↑121
		対体重比	100	103	101	↑116	100	101	106	↑122
	副腎	絶対重量	100	96	98	99	100	96	107	108
		対体重比	100	97	100	103	100	93	104	↑110
	腎臓	絶対重量	100	98	98	104	100	102	↑107	104
		対体重比	100	99	101	↑109	100	98	↑105	↑105
	子宮	絶対重量	100	102	107	112	100	93	101	↑117
		対体重比	100	104	110	117	100	90	98	↑118
	甲状腺	絶対重量	100	99	104	↑129	100	110	↑115	↑128
		対体重比	100	100	107	↑135	100	106	↑112	↑130

↑↓, $P \leq 0.05$, ↑↓, $P \leq 0.01$

体重および臓器重量は対照群の値を100としたときの相対値

a: 交尾不成功による妊性確認で検査時期が他の動物と異なったため、検査結果は統計検定から除外

b: 全哺育児死亡のため、検定から除外

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。

親動物の結果表(続き): 繁殖能力および病理学的検査

世代		P				F1			
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
供試動物数	雄, 雌	24, 24	24, 24	24, 24	24, 24	24, 24	24, 24	24, 24	24, 24
途中死亡数	雄, 雌	0, 0	0, 1	0, 0	0, 2	1, 0	0, 0	0, 0	2, 1
最終屠殺数	雄, 雌	24, 24	24, 23	24, 24	24, 22	23, 24	24, 24	24, 24	22, 23
肉眼的病理変化(計画解剖)									
肝臓:暗調化	雌	0/24	0/23	0/24	↑9/22	0/24	0/24	0/24	0/23
腎臓:腎盂拡張	雌	0/24	0/23	1/24	1/22	0/24	0/24	0/24	↑6/23
病理組織学的変化 (計画解剖)									
肝臓:	雄	0/24	0/24	0/24	↑7/24	0/23	0/24	0/24	3/22
小葉中心性肝細胞肥大	雌	0/24	0/23	0/24	↑12/22	0/24	0/24	0/24	↑11/23
腎臓:	雄	0/24	0/1	0/0	0/24	0/0	0/0	0/0	2/2
腎盂拡張	雌	0/24	0/0	1/2	1/22	0/24	0/0	0/0	↑6/23
甲状腺:	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	0/23	0/24	0/24	0/22
小胞上皮細胞肥大	雌	0/24	0/23	0/24	↑5/22	0/24	0/24	2/24	↑21/23
原始卵胞数	検査動物数					24			23
	卵胞数					397			379

↓↑, $P \leq 0.05$, ↑↓, $P \leq 0.01$

表中の数値は、所見のみられた動物数/検査動物数を示す。

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。

児動物の結果表:

世代		F1				F2				
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
一般状態										
8-14日 (腹単位)	検査動物数(腹数)	182(23)	160(20)	160(20)	140(19)	138(18)	183(23)	163(21)	112(16)	
	乳頭遺残(%)	0	0	0	↑51.7	0	0	0	↑43.6	
	尿道下裂(%)	0	0	0	0	0	0	0	3.1	
15-21日 (腹単位)	検査動物数(腹数)	182(23)	160(20)	159(20)	138(19)	138(18)	183(23)	163(21)	112(16)	
	尿道下裂(%)	0	0	0	↑9.2	0	0	0	6.3	
1腹当りの産児数		15.0	13.8	14.3	↓10.7	13.1	13.3	14.1	↓8.6	
性比(雄/産児数)		0.452	0.471	0.519	0.472	0.528	0.541	0.514	0.519	
生存率 (%)	哺育0日	94.2	99.1	97.4	99.2	99.3	98.7	97.0	97.2	
	哺育4日	98.3	99.4	99.3	97.1	98.8	98.8	98.1	86.6	
	哺育7日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	哺育14日	100.0	100.0	99.4	98.7	100.0	100.0	100.0	100.0	
	哺育21日	100.0	100.0	99.4	98.7	100.0	100.0	99.4	100.0	
体重					↓7-21日				↓21日	
		雄								
		雌			↓7-21日		↓7日 a -21日		↓21日	
肛門生殖突起間距離	雄	出産腹数(P)	23	20	20	20	18	23	21	18
		雄児のない腹数	1	0	0	1b	0	0	0	2b
		検査例数	22	20	20	19	18	23	21	16
		絶対値	5.52	5.50	5.70	↓4.78	6.03	5.97	↓5.65	↓5.09
		相対値	0.2460	0.2448	0.2528	↓0.2146	0.2592	0.2565	0.2528	↓0.2172
	雌	出産腹数	23	20	20	20	18	23	21	18
		雌児のない腹数	0	0	0	1b	0	0	0	3c
		検査例数	23	20	20	19	18	23	21	15
		絶対値	2.26	2.25	2.39	2.33	2.54	2.52	2.39	2.48
		相対値	0.1026	0.1022	↑0.1081	0.1063	0.1106	0.1100	0.1091	0.1071

↓↑, $P \leq 0.05$, ↑↓, $P \leq 0.01$

空欄は、いずれの週も対照群との間に有意差なし

a: 用量相関性の検定において有意差なし

b: 検査日までに対象児が死亡

c: 雌児のない腹 1例ならびに検査日までに対象児が死亡した 2例を含む

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。

児動物の結果表(続き):

世代		F1				F2					
投与量 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750		
臓器重量	雄	雄児のある腹数	22	20	20	19	18	23	21	16	
		検査除外例数	0	0	0	2a	0	0	0	0	
		検査動物数	22	20	20	17	18	23	21	16	
		最終体重(g)	100	100	98	↓82	100	102	96	↓91	
	脳	絶対重量	100	99	100	↓89	100	101	98	↓92	
		対体重比	100	99	103	↑110	100	98	102	100	
	胸腺	絶対重量	100	↓113	98	↓75	100	98	92	↓84	
		対体重比	100	↑112	100	93	100	96	97	92	
	脾臓	絶対重量	100	99	95	↓75	100	101	100	91	
		対体重比	100	98	98	92	100	99	103	99	
	雌	雌児のある腹数	23	20	20	19	18	23	21	15	
		検査除外例数	0	0	0	0	0	0	0	0	
		検査動物数	23	20	20	19	18	23	21	15	
		最終体重	100	99	97	↓82	100	101	95	↓90	
		脳	絶対重量	100	101	99	↓89	100	102	100	↓93
			対体重比	100	102	102	↑110	100	102	↑106b	103
		胸腺	絶対重量	100	106	93	↓71	100	104	93	↓86
			対体重比	100	106	96	↓86	100	102	99	95
脾臓		絶対重量	100	96	95	↓77	100	102	99	95	
		対体重比	100	98	98	94	100	101	105	105	
肉眼的病理変化											
検査動物数(腹数)c		134(23)	112(20)	111(20)	88(19)	138(18)	183(23)	162(21)	112(16)		
腎盂拡張(%)		0.7	0	0	7.0	1.8	0.5	1.8	↑13.0		
尿道下裂(%)		0.0	0	0	↑14.7	0	0	0	6.3		

↑↓, $P \leq 0.05$, ↑↓, $P \leq 0.01$

a: 同腹の雄児がなくF1親として用いたため本検査の対象外

b: 用量相関性の検定においては有意差なし

c: 離乳児および哺育 5-21 日の死亡児を対象にまとめた成績

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) 催奇形性

① ラットを用いた催奇形性試験

(資料T-21)

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 : Sprague-Dawley 系交尾確認雌ラット、1 群 24 匹、開始時 13 週齢

投与期間 : 妊娠 6 日から 19 日 (交配を 開始した。交尾確認日を妊娠 0 日とした。)

投与方法 : 被験物質を 1%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁させ、0、5、10 および 50 mg/kg/day の投与量で毎日 1 回経口投与した。なお、対照群には、1% CMC 水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 : 一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18、20 日に体重を測定した。妊娠 9 日以降の体重から妊娠 6 日の体重を減じて、体重増加量を求めた。また、妊娠期間中の摂餌量を測定した。妊娠 20 日に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定すると共に、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数を調べた。黄体数と着床数から着床前胚死亡率を、着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率を求めた。妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じ補正体重を求めた。また、剖検を実施した。

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。

生存胎児： 全生存胎児につき性別、体重、胎盤重量、肛門生殖突起間距離および外表の観察・検査を行った。肛門生殖突起間距離は体重に基づく相対値も算出した。各同腹児群の胎児に番号を付した後、奇数番号の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。偶数番号の胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果： 概要を次々頁の表に示した。

母動物に関して 50mg/kg/day 群では投与開始以降、体重、体重増加量および摂餌量の低値がみられた。また、帝王切開時の検査において、妊娠子宮重量の低値が観察された。この変化は同群の生存胎児体重および胎盤重量の低値に起因する変化であると考えられた。10 および 50mg/kg/day 群において投与開始後にそれぞれ 1 ないし 2 例に腹部の腫瘍が観察された。しかし、発生がごく低頻度であり、ラットを用いた催奇形性予備試験および繁殖毒性試験(資料 T-20)の高用量群の雌親動物においても、同様の変化は観察されていない。したがって、腹部腫瘍の発生と被験物質投与との関連は極めて低いと判断された。一方、5 および 10mg/kg/day 群の母動物について、被験物質投与に関連した変化はみられなかった。

胚・胎児に関して、10mg/kg/day 以上の群の雄において肛門生殖突起間距離の低値が観察された。さらに、50mg/kg/day 群では胎児体重および胎盤重量の低値がみられた。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。50 mg/kg/day 群の雌でも肛門生殖突起間距離の絶対値の低値がみられたが、体重で補正した相対値は対照群とほぼ同じ値であることから、その変化は体重低下に基づく変化と考えられた。5 mg/kg/day 群で胎児性比に高値がみられたが、対照群の性比が著しく偏ったことが原因であり、性比の変動について用量相関性もないことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。その他、被験物質投与に関連した変化はなかった。

外表、内臓および骨格の奇形学的検査において、被験物質投与に関連すると考えられる奇形の発生はみられなかった。骨格変異に関して、出現頻度の高値が 10 および 50 mg/kg/day 群でみられた。その内訳は、過剰肋骨の発生頻度がこれらの投与群で高かったことに加えて、50mg/kg/day 群では腰仙移行椎の高値も観察されたことであった。これらの変化は、被験物質投与に関連すると考えられた。内臓変異である胸腺頸部残留の出現頻度低値が 10 および 50 mg/kg/day 群でみられたが、発生頻度の低下であることから被験物質投与による変化ではないと判断された。その他、被験物質投与に関連する胎児の変化は観察されなかった。

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薬株式会社にある。

以上、ピリフルキナゾン原体を妊娠ラットに投与した結果、母動物に関して 50 mg/kg/day 群で体重、体重増加量および摂餌量の低値がみられ、また、妊娠子宮重量の低値がみられた。したがって、母動物における無毒性量は 10mg/kg/day と考えられた。一方、胎児に関しては 10 mg/kg/day 以上の群で肛門生殖突起間距離の短縮、主として過剰肋骨からなる骨格変異の出現率の高値がみられた。さらに、50 mg/kg/day 群では胎児体重と胎盤重量の低値がみられた。したがって、胎児における無毒性量は 5 mg/kg/day と考えられた。また、最高投与量の 50mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を示さないと判断された。

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業株式会社にある。

ラット催奇形性試験の結果表

投与量(mg/kg/day)		0	5	10	50		
1群当たり交尾確認雌数		24	24	24	24		
親動物	一般状態:腹部腫瘍	0	0	1	2		
	死亡数	0	0	0	0		
	妊娠数	23	24	23	24		
	生存胎児の得られた雌数	23	24	23	24		
	体重(g)	妊娠 6 日	279	280	278	281	
		妊娠 9 日	282	283	281	267* #	
		妊娠 12 日	296	297	294	278* #	
		妊娠 15 日	316	315	310	296* #	
		妊娠 18 日	358	359	352	333* #	
		妊娠 20 日	391	392	385	363* #	
	体重増加量(g)(妊娠 6-20 日)		112	112	108	82** #	
	妊娠子宮重量(g)		94	94	89	75** #	
	補正最終体重(g)		298	299	296	288	
	摂餌量 (g/day)	妊娠 6-9 日	18.0	18.4	17.8	12.1** #	
		妊娠 9-12 日	19.0	19.6	18.8	14.4* #	
剖検所見		被験物質投与に起因する異常所見なし					
着床所見	黄体数	17.1	17.5	17.1	17.3		
	着床数	16.2	16.1	16.0	16.0		
	着床前胚死亡率(%)	5.1	7.2	6.1	7.2		
	生存胎児数	15.3	15.1	14.7	13.9		
	胚・胎児死亡率(%)	5.8	6.3	8.4	12.7		
胎児	生存胎児体重(mg)	雄	4058	4068	4074	3533** #	
		雌	3907	3873	3871	3297** #	
	胎盤重量(mg)		496	492	464	411** #	
	性比(生存雄胎児数/全生存胎児数)		0.439	0.522*	0.499	0.503	
	肛門生殖突起間距離(AGD)	雄	絶対値(mm)	3.05	2.88	2.82** #	2.18** #
			体重に基づく相対値	0.1916	0.1809	0.1766** #	0.1435** #
		雌	絶対値(mm)	1.29	1.23	1.25	1.21** #
			体重に基づく相対値	0.0820	0.0784	0.0797	0.0817
	奇形学的検査	検査腹数		23	24	23	24
		奇形胎児の認められた母動物数(%)		3(13.0)	3(12.5)	0(0)	0(0)
変異胎児の認められた母動物数(%)		22(95.7)	22(91.7)	22(95.7)	22(91.7)		

対照群と投与群間の有意差検定: *, $P \leq 0.05$, **, $P \leq 0.01$ 。

Dunnett 多重比較法: 母動物の体重、補正体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量、肛門生殖突起間距離。

χ²検定法または Fisher の直接確率計算法: 一般状態の変化、肉眼的病理変化、生存胎児の性比、奇形・変異のみられた胎児を持つ母動物の頻度、奇形または変異を認めた胎児の出現頻度。

用量反応性の検定:

Jonckheere または Cochran-Armitage の傾向検定: #, $P \leq 0.05$

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。

ラット催奇形性試験の結果表(続き)

投与量(mg/kg/day)			0	5	10	50		
1 群当たり妊娠動物数			23	24	23	24		
胎児	外表所見	奇形	検査胎児数	351	362	337	334	
			奇形胎児数(%)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	
			局所性浮腫	0	1	0	0	
	内臓所見	奇形	検査胎児数	172	175	161	161	
			奇形胎児数(%)	1(0.6)	1(0.6)	0(0)	0(0)	
			肺葉の癒合	0	1	0	0	
			肺(副葉)の欠損	0	1	0	0	
			肝(尾状葉の尾状突起)の欠損	0	1	0	0	
			卵巣の位置異常	1	0	0	0	
		変異	変異胎児数(%)	9(5.2)	5(2.9)	3(1.9)	12(7.5)	
			上行大動脈弓からの右鎖骨下動脈起始	0	0	0	1	
			胸腺頸部残留	5	2	0* #	0* #	
			腎盂拡張	2	1	1	7	
			尿管拡張	0	0	0	4	
			左側臍動脈	3	2	2	4	
		骨格所見	奇形	検査胎児数	179	187	176	173
				奇形胎児数(%)	2(1.1)	1(0.5)	0(0)	0(0)
				胸骨分節裂	1	0	0	0
	肋軟骨癒合			1	0	0	0	
	胸椎体ダンベル状軟骨			1	1	0	0	
	胸椎体軟骨分離			1	0	0	0	
	変異		変異胎児数(%)	69(38.5)	88(47.1)	93(52.8)** #	97(56.1)** #	
			胸骨二分骨化	0	1	0	0	
			頸肋	2	0	0	0	
過剰肋骨			65	87	91** #	93** #		
胸椎体二分骨化			2	1	0	2		
胸椎ダンベル状骨化			1	0	2	2		
腰仙移行椎			0	2	3	6* #		
仙椎前椎骨 27	1	4	3	6				

対照群と投与群間の有意差検定: *, $P \leq 0.05$, **, $P \leq 0.01$

χ²検定法または Fisher の直接確率計算法: 奇形・変異のみられた胎児を持つ母動物の頻度、奇形または変異を認めた胎児の出現頻度。

用量反応性の検定:

Jonckheere または Cochran-Armitage の傾向検定: #, $P \leq 0.05$

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 ウサギを用いた催奇形性試験

(資料T-22)

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 : 日本白色種人工授精雌ウサギ、1群各25匹、開始時18週齢

投与期間 : 妊娠6日~27日(人工授精を 開始した。人工授精日を妊娠0日とした。)

投与方法 : 被験物質を1%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁させ、0、5、10および20 mg/kg/dayの投与量で毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には、1%CMC水溶液のみを同様に投与した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 : 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、6、9、12、15、18、21、24、27および28日に体重を測定した。妊娠9日以降の体重から妊娠6日の体重値を減じて体重増加量を求めた。また、妊娠期間中の摂餌量を求めた。妊娠28日に帝王切開し、妊娠子宮重量を測定すると共に黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胚・胎児数を調べた。黄体数と着床数から着床前胚死亡率を、着床数および死亡胚・胎児数から胚・胎児死亡率を求めた。また、妊娠28日の体重から妊娠子宮重量

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。

を減じ補正体重を求めた。帝王切開終了後には母動物の肉眼的病理検査を行った。

生存胎児： 全ての胎児について個体識別を行った後、体重と胎盤重量を測定し、性別判定と外表、骨格および内臓観察を行った。

結果： 概要を次頁の表に示した。

母動物の一般状態の観察、体重およびその増加量、補正体重、摂餌量、帝王切開時の肉眼的病理検査、卵巣および子宮の検査において、いずれの投与群においても被験物質投与に関連した影響は観察されなかった。妊娠子宮重量の低値が 20mg/kg/day 群でみられたが、これは同群で生存胎児数が少ないことに起因する変化であると考えられた。この胎児数の低値は以下に記載したとおり被験物質投与に関連する変化とは考えられなかった。したがって、20mg/kg/day 群の妊娠子宮重量の低値は被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

胚・胎児に関して、生存胎児数の低値が 20mg/kg/day 群で観察された。これは同群で胚・胎児死亡率が 100%となった動物が 1 匹みられたためと考えられた。さらに、予備試験において 50mg/kg/day の投与量まで生存胎児数に変化がみられなかった。これらのことから、20mg/kg/day 群の生存胎児数の低値は偶発的な変化であると考えられた。その他、生存胎児の性比、胎児体重および胎盤重量はいずれも対照群と各投与群との間で差はみられなかった。

奇形学的検査の結果、被験物質投与に関連する変化はいずれの投与群においても観察されなかった。内臓変異である胸腺頸部残留の発生頻度の低値が 20 mg/kg/day 群でみられが、毒性学的に意味のない変化と考えられた。骨格検査において、奇形を持つ胎児の出現頻度が 20mg/kg/day 群でわずかに高かった。しかし、観察された奇形の型が一定でないことと、同群の出現頻度(4.7%)が試験施設の背景データ(0.0~5.4%)の範囲内であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。骨格変異である過剰肋骨の出現頻度の高値が 10 mg/kg/day でみられたが、20mg/kg/day 群で同様の変化が観察されなかった。仙椎前椎骨数 27 の出現頻度の低値が 20mg/kg/day 群でみられたが、毒性学的に意味のない変化と考えられた。

以上、ピリフルキナゾン原体を妊娠ウサギに投与した結果、いずれの投与量においても影響はみられなかった。したがって、母動物および胎児に対する無毒性量は 20 mg/kg/day と考えられた。また、最高用量の 20 mg/kg/day でも胎児に対し催奇形性を示さないと判断された。

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業株式会社にある。

ウサギ催奇形性試験の結果表

投与量(mg/kg/day)		0	5	10	20	
1群当たり動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	被験物質投与による影響なし				
	死亡数(%)	0	0	0	0	
	妊娠数	25	25	25	24	
	流産数	1	0	0	1	
	着床痕のみが観察された雌数	1	1	3	2	
	生存胎児の得られた雌数	23	24	21 ¹⁾	19 ²⁾	
	最終体重(g)(妊娠28日)	4063	4035	3949	3960	
	体重増加量(g)(妊娠6-28日)	290	274	228	186	
	摂餌量	被験物質投与による影響なし				
	肉眼的病理所見	被験物質投与による影響なし				
	検査腹数	23	24	21	20	
	妊娠子宮重量(g)	461	428	455	361** #	
	補正体重(g)	3602	3607	3495	3599	
	着床所見	黄体数	10.7	11.0	10.0	10.1
		着床数	9.0	9.5	8.8	7.7
着床前胚死亡率(%)		16.1	12.7	12.6	22.2	
生存胎児数		8.3	7.9	8.3	6.5* #	
胚・胎児死亡率(%)		7.6	16.7	4.9	17.5	
胎児	検査腹数	23	24	21	19	
	胎児体重(g)	雄	38.1	36.4	37.9	37.3
		雌	37.3	36.4	34.9	35.8
	胎盤重量(mg)	5480	5278	5548	5551	
	性比(生存雄胎児数/全生存胎児数)	0.474	0.568	0.577	0.488	
	奇形学的検査	検査腹数	23	24	21	19
		奇形胎児の認められた母動物数(%)	3(13.0)	2(8.3)	0(0)	5(26.3)
変異胎児の認められた親動物数(%)		21(91.3)	24(100)	20(95.2)	17(89.5)	

1) 右側子宮角に部分的欠損があった1個体を除外した。

2) 左側子宮角に部分的欠損があった1個体および誤嚥によると考えられる肺の腫瘍と胸膜肥厚があった1個体の計2個体を除外した。

対照群と投与群間の有意差検定: *, $P \leq 0.05$, **, $P \leq 0.01$

Dunnett 多重比較法: 母動物の体重、補正体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量。

χ^2 検定法または Fisher の直接確率計算法: 一般状態の変化、肉眼的病理変化、生存胎児の性比、奇形・変異のみられた胎児を持つ母動物の頻度、奇形または変異を認めた胎児の出現頻度。

用量反応性の検定

Jonckheere の傾向検定または Cochran-Armitage の傾向検定: #, $P \leq 0.05$

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。

ウサギ催奇形性試験の結果表(続き)

		投与量(mg/kg/day)	0	5	10	20
外表所見	奇形	検査胎児数	192	190	175	129
		奇形胎児数(%)	0(0)	1(0.5)	0(0)	0(0)
		欠指	0	1	0	0
内臓所見	奇形	検査胎児数	192	190	175	129
		奇形胎児数(%)	1(0.5)	0(0)	0(0)	2(1.6)
		心室中隔膜性部欠損	0	0	0	1
		大動脈弓狭窄	0	0	0	1
		右大動脈弓	0	0	0	1
		食道背方鎖骨下動脈	1	0	0	1
	変異	検査胎児数	192	190	175	129
		変異胎児数(%)	51(26.6)	57(30.0)	36(20.6)	24(18.6)
		左総頸動脈の起始異常	47	47	30	21
		右鎖骨下動脈の起始異常	0	1	1	0
胎児	奇形	検査胎児数	192	190	175	129
		奇形胎児数(%)	2(1.0)	2(1.1)	0(0)	6(4.7)* #
		鎖骨湾曲	0	0	0	1
		中手骨欠損	0	1	0	0
		指節骨欠損	0	1	0	0
		胸骨分節癒合	0	0	0	2
		肋骨分岐	1	0	0	0
		胸椎弓小型	1	0	0	0
		胸椎体半椎体	1	1	0	0
		腰椎弓過剰	0	0	0	1
	骨格所見	尾椎の配列異常	1	0	0	2
		変異胎児数(%)	63(32.8)	68(35.8)	66(37.7)	43(33.3)
		胸骨分節分配異常	0	1	3	2
		頸肋	2	2	4	0
		過剰肋骨 ():異常胎児を持つ母動物数	56(15)	58(15)	60(19*)	40(14)
		肋骨短小	0	1	1	0
		頸椎体ダンベル状骨化	1	0	0	0
		胸椎二分骨化	0	1	0	0
		胸椎体ダンベル状骨化	0	1	0	0
変異	腰仙移行椎	4	3	2	1	
	仙椎前椎骨数 25	1	1	2	0	
	仙椎前椎骨数 25(11 肋骨伴う)	0	1	0	0	
	仙椎前椎骨数 27	14	16	6	2* #	

対照群と投与群間の有意差検定: *, $P \leq 0.05$

χ検定法または Fisher の直接確率計算法: 奇形または変異を認めた胎児の出現頻度。
用量反応性の検定

Jonckheere の傾向検定または Cochran-Armitage の傾向検定: #, $P \leq 0.05$

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。

(13) 変異原性

1) 復帰突然変異性

① 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-23)

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

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22~5000 μ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験では 15.4~1250 μ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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業株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	139	10	28	15	4
被験物質	1.22	-	134	8	31	15	5
	4.88	-	127	8	26	15	5
	19.5	-	108	8	30	10	5
	78.1	-	146	6	24	13	10
	313	-	122	11	27	12	7
	1250	-	136 ^{T,C}	13 ^{T,C}	28 ^{T,C}	14 ^{T,C}	4 ^{T,C}
	5000	-	137 ^{T,C}	12 ^{T,C}	33 ^{T,C}	16 ^{T,C}	6 ^{T,C}
対照 (DMSO)	-	+	121	9	30	21	9
被験物質	1.22	+	137	7	30	22	5
	4.88	+	136	10	31	20	5
	19.5	+	137	10	32	19	9
	78.1	+	139	10	28	22	8
	313	+	127	9	26	17	5
	1250	+	118 ^{T,C}	7 ^{T,C}	27 ^{T,C}	23 ^{T,C}	8 ^{T,C}
	5000	+	143 ^{T,C}	8 ^{T,C}	33 ^{T,C}	21 ^{T,C}	7 ^{T,C}
陽性 対照	AF-2	-	647				
		-			374		
		-				489	
	NaN ₃	-		291			
	9-AA	-					540
	2-AA	+				265	
		+	804				
		+		263			224
+				432			

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

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。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	132	9	26	17	7	
被験物質	15.4	-	129	9	21	13	5	
	46.3	-	137	8	26	15	5	
	139	-	129	7	19	16	5	
	417	-	123 ^C	10 ^C	24 ^C	17 ^C	5 ^{T,C}	
	1250	-	124 ^{T,C}	9 ^{T,C}	24 ^{T,C}	17 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
対照 (DMSO)	-	+	137	9	28	20	10	
被験物質	15.4	+	137	7	30	22	5	
	46.3	+	129	11	25	22	8	
	139	+	124	11	24	21	7	
	417	+	142 ^C	6 ^C	24 ^C	19 ^C	8 ^{T,C}	
	1250	+	127 ^{T,C}	7 ^{T,C}	26 ^{T,C}	20 ^{T,C}	6 ^{T,C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	660				
		0.02	-			355		
		0.1	-				473	
	NaN ₃	0.5	-		307			
	9-AA	80	-					509
	2-AA	0.5	+				243	
		1	+	916				
		2	+		252			212
	10	+			363			

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

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。

2) 染色体異常誘発性

① チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料T-24)

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

試験方法 : チャイニーズハムスター由来の継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。被験物質の処理時間は、6、22 および 44 時間とし、6 時間処理では代謝活性化(S9 Mix)および非活性化の両条件下で、22 および 44 時間処理では非代謝活性化条件下で検討した。また、各条件において、陽性対照および溶媒対照群を設けた。なお、倍数性細胞の増加が観察された代謝活性化および非活性化条件の 6 時間処理についてのみ確認試験を行った。
各濃度あたり 2 枚のプレートを作製し、1 プレートあたり 100 個、各濃度あたり計 200 個の分裂中期像について観察を行った。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。被験物質は処理時間、代謝活性化の有無に関わらず、すべての処理群で染色体の構造異常を示す分裂中期細胞の出現頻度の増加を示さなかった。しかし、数的異常である倍数体の出現頻度の増加が 6 時間処理の代謝活性化および非活性化の両条件で観察された。一方、陽性対照として用いたシクロフォスファミド(CP)およびマイトマイシン C (MMC)では、染色体の構造異常を示す分裂中期細胞の明らかな増加が観察された。

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。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体は代謝活性化を含む本試験条件下において、染色体の構造異常誘発性を示さないが、数的異常誘発性を示すと判断された。

6 時間処理の結果表

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	S9 Mix の有無	各染色体異常出現数(個)						細胞 生存 率(%)	構造異常細胞の 出現頻度(%)		判定	倍数性 細胞の 出現頻 度(%)	判定
			Gap	染色分体型		染色体型		そ の 他		Gap 含む	Gap 含まず			
				切断	交換	切断	交換							
溶媒対照 (DMSO)	-	+	1	1	0	0	0	0	-	1.0	0.5	/	1.0	/
被験物質	100	+	4	0	0	0	0	0	71.2	2.0	0.0	-	4.3*	+
	105		3	1	1	0	0	0	66.0	2.5	1.0		2.0	
	110		5	3	1	0	1	0	31.5	4.5	2.5		3.4	
陽性対照 (CP)	10.0	+	6	13	38	0	1	0	87.6	22.0	19.5**	+	0.0	-
溶媒対照 (DMSO)	-	-	0	2	0	0	0	0	-	0.5	0.5	/	0.0	/
被験物質	20.0	-	2	1	0	0	0	0	81.0	1.5	0.5	-	2.9*	+
	35.0		1	0	1	0	0	0	70.2	1.0	0.5		9.8**	
	50.0		1	0	1	0	0	0	61.9	1.0	0.5		15.6**	
	65.0		2	0	0	0	0	0	61.1	1.0	0.0		4.3**	
	80.0		3	1	2	0	0	0	43.5	3.0	1.5		1.5	
陽性対照 (MMC)	0.100	-	6	11	27	0	3	0	96.4	21.0	18.0**	+	0.5	-

観察細胞数: 200 個

Fisher の直接確率計算法 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 、判定は、-: 陰性、+: 陽性

注) DMSO: ジメチルスルホキシド、CP: シクロフオスファミド、MMC: マイトマイシン C

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。

6 時間処理の結果表(確認試験)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S9 Mix の有無	各染色体異常出現数(個)						細胞 生存 率(%)	構造異常細胞の 出現頻度(%)		判定	倍数性 細胞の 出現頻 度(%)	判定
			Gap	染色分体型		染色体型		そ の 他		Gap 含む	Gap 含まず			
				切断	交換	切断	交換							
溶媒対照 (DMSO)	-	+	1	0	0	0	0	0	-	0.5	0.0	/	1.0	/
被験物質	100	+	1	0	0	0	1	0	70.8	1.0	0.5	-	2.0	+
	105		0	1	0	0	0	0	71.8	0.5	0.5		6.5**	
	110		0	0	1	0	0	0	33.4	0.5	0.5		3.8	
	115		1	1	1	0	0	0	44.3	1.5	1.0		3.8	
陽性対照 (CP)	10.0	+	4	10	32	2	6	0	93.0	20.0	19.0**	+	2.4	-
溶媒対照 (DMSO)	-	-	0	0	0	0	0	0	-	0.0	0.0	/	0.5	/
被験物質	20.0	-	0	0	0	0	0	0	91.2	0.0	0.0	-	4.8**	+
	35.0		1	0	0	0	0	0	78.1	0.5	0.0		9.5**	
	50.0		0	1	1	0	0	0	53.8	1.0	1.0		20.0**	
	65.0		0	0	1	0	0	0	41.6	0.5	0.5		9.4**	
陽性対照 (MMC)	0.100	-	0	2	45	3	1	0	88.7	21.5	21.5**	+	0.5	-

観察細胞数: 200 個

Fisher の直接確率計算法 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 、判定は - : 陰性、+ : 陽性

注) DMSO: ジメチルスルホキシド、CP: シクロフォスファミド、MMC: マイトマイシン C

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。

非活性下条件における 22 時間および 44 時間処理の結果表

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	処理 時間	各染色体異常出現数(個)						細胞 生存 率(%)	構造異常細胞の 出現頻度(%)		判 定	倍 数 性 細胞 の 出 現 頻 度(%)	判 定
			Gap	染色分体型		染色体型		そ の 他		Gap 含 む	Gap 含 ま ず			
				切 断	交 換	切 断	交 換							
溶媒対照 (DMSO)	-	22	0	1	0	0	0	0	-	0.5	0.5	/	2.0	/
被験物質	9.80	22	0	0	2	0	0	0	68.3	1.0	1.0	-	2.0	-
	14.8		2	0	1	0	0	0	51.9	1.5	0.5		1.0	
	22.2		1	0	5	0	0	0	43.9	3.0	2.5		0.5	
陽性対照 (CP)	0.0700	22	4	7	87	4	3	0	51.1	30.0	30.0**	+	2.4	-
溶媒対照 (DMSO)	-	44	2	1	0	0	0	0	-	1.5	0.5	/	1.0	/
被験物質	17.5	44	0	0	0	0	0	0	78.9	0.0	0.0	-	0.5	-
	22.8		1	0	0	0	0	0	54.6	0.5	0.0		1.0	
	29.6		1	1	0	0	0	0	25.4	1.0	0.5		3.4	
陽性対照 (MMC)	0.0700	44	5	14	96	2	1	0	57.1	29.0	28.5**	+	1.9	-

観察細胞数: 200 個

Fisher の直接確率計算法 **: $p < 0.01$ 、判定は -: 陰性、+: 陽性

注) DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C

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。

3) 小核誘発性

① マウスを用いた小核試験

(資料T-25)

試験機関:

報告書作成年: 2003年 [GLP 対応]

被験物質 : ピリフルキナゾン原体

供試動物 : CD-1系マウス(体重: 雄 30~34g、雌 24~28g)、1群雌雄各5匹

試験方法 : 被験物質を1%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁し、0、125、250および500 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。なお、陰性対照群には1%CMCを同様に投与し、陽性対照群には精製水に溶解したマイトマイシンC(MMC)を12 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。

被験物質投与群および陰性対照群では、投与後24および48時間に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザ染色し、骨髓標本作製した。陽性対照群では投与後24時間に動物を屠殺し、上記と同様に骨髓標本作製した。

各標本について細胞毒性を調べるために少なくとも1000個の赤血球を観察し、全赤血球に対する幼若赤血球の割合を算出した後、引き続き2000個の幼若赤血球を観察して小核を有する幼若赤血球数を計数した。

投与後に動物の生死および一般状態を観察するとともに体重を測定した。

用量設定根拠 :

結果 : 骨髓標本の観察結果を次表(次頁)に示した。

全投与群において、死亡はなく、体重への明らかな影響はみられなかった。しかし、250mg/kg群の雄および500mg/kg群の雌雄で種々の毒性症状が観察された。

雌雄いずれの標本採取時間においても、被験物質投与群の小核を有する幼若赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加はみられなかった。幼若赤血球の全赤血球に対する割合については、250および500mg/kg群の雄の投与後48時間において統計学的に有意な低下が観察され、軽度な骨髓細胞毒性を示唆する変化と考えられた。一方、陽性対照であるMMC群では、小核

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。

を有する幼若赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が観察された。

以上の結果から、本試験条件下において、ピリフルキナゾン原体はマウス骨髄幼若赤血球において小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

マウスを用いた骨髄小核試験の結果表

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	mie % (平均値±SD)	ie/(ie+me) % (平均値±SD)
24	陰性対照 (1% CMC)	-	雄	5	0.2±0.0	44±3.0
	被験物質	125		5	0.0±0.0	38±4.2
		250		5	0.0±0.0	42±8.0
		500		5	0.0±0.0	45±3.9
	陽性対照 (マイトマイシン C)	12		5	38.6±1.8**	39±5.1#
48	陰性対照 (1% CMC)	-	雄	5	0.2±0.0	46±2.3
	被験物質	125		5	0.0±0.0	44±3.4
		250		5	0.2±0.0	41±6.3#
		500		5	0.6±0.1	38±4.4##
24	陰性対照 (1% CMC)	-	雌	5	0.4±0.1	44±3.0
	被験物質	125		5	0.0±0.0	48±0.9
		250		5	0.4±0.1	42±3.5
		500		5	0.0±0.0	43±3.7
	陽性対照 (マイトマイシン C)	12		5	28.8±1.5**	40±2.1#
48	陰性対照 (1% CMC)	-	雌	5	0.2±0.0	46±2.2
	被験物質	125		5	0.2±0.0	45±3.5
		250		5	0.0±0.0	46±1.5
		500		5	0.6±0.1	47±3.1

ie: 幼若赤血球、me: 成熟赤血球、mie: 幼若赤血球 2000 個のうち小核を有する幼若赤血球の割合
 単純順列検定 **、P<0.01、Wilcoxon の順位和検定 #、P<0.05、##、P<0.01
 SD は原報に記載がないため申請者が計算した。

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。

(14) 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

(資料T-26)

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

中枢神経系に対する作用

1) ラットにおける一般状態

供試動物: Fischer 系雌ラット、7 週齢、体重 100.3~107.6g、1 群 5 匹

投与方法: 一晚絶食させたラットに 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(以下、CMC-Na)水溶液に懸濁した被験物質を 0、5、50 および 500 mg/kg の投与量で経口投与し、投与前ならびに投与後 1、2、4、6、24 時間および投与後 2 から 6 日まで 1 日 1 回の頻度で機能観察総合評価法(FOB)に準じた方法で行動変化、神経症状、中毒症状を観察し、併せて、体温(直腸温)および瞳孔径も測定した。被験物質投与と関連すると考えられた変化を次表(次頁)に示す。

一般状態観察では 50 mg/kg 以上の群で立毛、移動性の低下、筋緊張度の低下が観察された。これらの変化に加えて、500 mg/kg 群では姿勢異常、呼吸異常、動物の取り出しや扱いが容易、眼瞼下垂、流涙、流涎、体温低下、歩行失調、爪先立ち歩行または歩行不能、覚醒状態の低下、反射・反応性の低下または消失、握力低下、散瞳(散瞳に先立ち軽度の縮小が観察された)、尿失禁および血色不良が観察され、投与後 3~4 日にかけて 2/5 例が死亡した。生存した 3 例は投与後 2~6 日に症状の回復が認められた。生存例の体重は 2/3 例が投与翌日から減少を示したが、投与後 3 または 4 日に増加した。

5 mg/kg 群では被験物質投与に関連した影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
機能観察総合評価法によるラットの一般状態の変化

投与量 (mg/kg)		5		50		500	
		変化	変化	時間	変化	時間	
動物死亡					2 匹死亡	3 - 4 day	
ケージ内 観察	姿勢				側臥位、腹臥位、円背位	2 hr - 3 day	
	呼吸				呼吸不全、微弱呼吸	4 hr - 3 day	
ハンドリン グ時観察	取り出し易さ				容易	1 hr - 4 day	
	扱い易さ				容易	1 hr - 4 day	
	眼瞼閉鎖				有り	24 hr - 3 day	
	流涙				有り	4 hr - 3 day	
	流涎				有り	2 day	
	立毛		有り	4 - 6 hr	有り	1 hr - 3 day	
体温(直腸温)					低下	1 hr - 3 day	
オープンフ ィールド内 観察	歩調				歩行失調、 爪先立ち歩行、 歩行不能	1 hr - 5 day	
	移動性		低下	4 hr	低下	1 hr - 4 day	
	覚醒状態				低下	4 hr - 3 day	
刺激反応 の観察	接近反応				消失	1 hr - 3 day	
	接触反応				消失	2 hr - 3 day	
	耳介反射				消失	2 - 24 hr	
	聴覚反応				消失	2 hr - 3 day	
	痛覚反射				消失	6 hr - 3 day	
	瞳孔反射				消失	3 day	
	空中正向反射				着地異常、実施不能	1 hr - 5 day	
神経・筋の 観察	腹筋緊張度		低下	6 hr	低下	1 hr - 3 day	
	肢筋緊張度		低下	6 hr	低下	1 hr - 3 day	
	握力(前・後肢)				低下	1 hr - 4 day	
瞳孔径					縮小/拡大	2 - 6 hr	
血色不良					有り	3 day	
尿失禁					有り	4 hr - 5 day	

空欄は変化なし。

2) ラットにおける自発運動量

供試動物 : Fischer 系雌ラット、7 週齢、体重 96.2~110.9g、1 群 5 匹

投与方法 : 一晩絶食させたラットに 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した被験物質を 0、5、50 および 500 mg/kg の投与量で経口投与し、投与前ならびに投与後 1、2、4、6 および 24 時間に各 3 分間の運動量を受動式赤外線センサー方式による自発運動量計測システムで測定した。

結果 : 測定結果を次表(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。

ラットにおける自発運動量の測定結果

投与量 (mg/kg)	投与後時間					
	投与前	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	24 hr
0	779	662	634	580	688	838
5	785	663	449	630	729	823
50	791	↓435	516	496	656	843
500	792	↓356	330	↓239	↓200	↓292

表中の数値は自発運動量(回/3分)の群別平均値
Dunnett の多重比較検定 ↓, P<0.05; ↓↓, P<0.01

500 mg/kg 群において、自発運動量の低値が投与後1時間から24時間までみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。50 mg/kg 群で投与後1時間のみ低値がみられたが、ラットを用いた他の検査項目ではこの投与後時間に何ら影響が観察されていないことなどから、この変化は偶発的な変動と判断された。その他、被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

3) マウスにおけるヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用

供試動物 : ICR系雌マウス、7週齢、体重23.8~28.5g、1群8匹

投与方法 : マウスに0.5%CMC-Na水溶液に懸濁した被験物質を0、5、50および500 mg/kgの投与量で経口投与した。その1時間後にヘキソバルビタールを80 mg/kgの用量で腹腔内投与し、睡眠時間は正向反射の消失から回復までの時間とした。

結果 : 測定結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	ヘキソバルビタール睡眠時間
0	49分
5	49分
50	↑ 109分
500	↑ 147分

表中の数値は群別平均値
Dunnett の多重比較検定 ↑, P<0.05; ↑↑, P<0.01

50mg/kg以上の群でヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長がみられ、被験物質投与に関連した変化であると考えられた。5mg/kg群は対照群と同程度の睡眠時間であった。別途実施された肝の薬物代謝能への影響に関する試験(資料T-30)から、ヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長は被験物質の薬物代謝酵素阻害に基づいたものであることが示唆された。

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。

循環器系に対する作用

無麻酔ラットにおける血圧、心拍数に対する作用

供試動物 : Fischer 系雌ラット、7 週齢、体重 90.2~104.4g、1 群 5 匹

投与方法 : 一晩絶食させたラットに 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した被験物質を 0、5、50 および 500 mg/kg の用量で経口投与し、投与前ならびに投与後 1、2 および 4 時間に無麻酔下で無加温型非観血式血圧計を用いて収縮期血圧および心拍数を測定した。

結果 : 測定結果を次表に示す。

500mg/kg 群において心拍数の低値が投与後 1 時間から、収縮期血圧の低値が 2 時間後から測定終了まで観察され、被験物質投与に関連した変化であると考えられた。その他の群には変化がみられなかった。

測定項目	投与量 (mg/kg)	投与後時間			
		投与前	1 hr	2 hr	4 hr
収縮期血圧 (mmHg)	0	120	121	118	122
	5	121	122	121	120
	50	121	119	112	105
	500	120	102	↓90	↓96
心拍数 (回/分)	0	504	507	498	487
	5	497	524	513	505
	50	505	460	441	416
	500	496	↓275	↓278	↓244

表中の数値は群別平均値
Dunnett の多重比較検定 ↓, P<0.01

腎機能に対する作用

ラットにおける尿量、尿中電解質に対する作用

供試動物 : Fischer 系雌ラット、7 週齢、体重 102.3~109.8g、1 群 5 匹

投与方法 : 一晩絶食させたラットに 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した被験物質を 0、5、50 および 500 mg/kg の投与量で経口投与した。直後に生理食塩液を 2.5 mL/100g 体重の割合で経口負荷した。その後 6 時間までの尿を採取して尿量を測定するとともに、尿中ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)および浸透圧を測定した。また、尿中 Na、K から Na/K 比を算出した。なお、実験中は絶食および絶水とした。

結果 : 測定結果を次表(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。

尿量、尿中電解質および浸透圧について、被験物質投与に関連する影響はみられなかった。50mg/kg 群で K 濃度の高値がみられたが、500mg/kg 群で同様な変化がみられないことなどから、偶発的な変動と考えられた。

投与量 (mg/kg)	尿量	Na 排泄 量	K 排泄 量	Na/K 比	Cl 排泄 量	浸透圧
0	1.0	98	48	1.95	122	910
5	1.4	146	73	2.15	168	1172
50	1.6	166	↑106	1.53	199	1518
500	1.0	97	83	1.18	133	1058

表中の数値は群別平均値

尿量の単位: mL/100g 体重/6hr

Na、K、Cl 排泄量の単位: μ Eq/100g 体重/6hr、浸透圧の単位: mOsm/kg \cdot H₂O

Dunnett の多重比較検定 ↑, P<0.05

以上、ピリフルキナゾン原体をラットまたはマウスに単回経口投与した結果、50 mg/kg 以上の投与量で立毛、移動性の低下、筋緊張度の低下が認められ、500 mg/kg では種々の症状が観察された。また、50 mg/kg 以上でヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長が認められた。循環器系の検査では 500 mg/kg で血圧の低下および心拍数の減少がみられた。一方、腎機能への作用はみられなかった。

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。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目		動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢 神経 系 枢	一般状態 [機能観察総合 評価法]	雌ラット	経口 (0.5%CMC- Na 水 溶 液)	0、 5、 50、 500	5	50、 500	5	500mg/kg で 2/5 例に死亡がみられ た。 50mg/kg 以上で移 動性低下や筋緊張 度低下等の種々の 抑制性の反応がみ られた。
	自発運動量	雌ラット		0、 5、 50、 500	5	500	50	500mg/kg で低下 がみられた。
	ヘキソバルビタ ール誘発睡眠	雌マウス		0、 5、 50、 500	8	50、 500	5	50mg/kg 以上で延 長がみられた。
循環 器 系	血圧、心拍数	雌ラット (無麻酔)		0、 5、 50、 500	5	500	50	500mg/kg で血圧、 心拍数の低下がみ られた。
腎 機 能	尿量、尿中電解 質排泄量、浸透 圧	雌ラット		0、 5、 50、 500	5	作用 なし	500	作用なし

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。

(15) その他

1)ラットの血中甲状腺系ホルモンおよび肝 UDP-GT に対する影響

(資料T-27)

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。

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。

以上、ラットを用いてピリフルキナゾンの甲状腺に対する影響を調べた。最高用量の 1300ppm 群では甲状腺の重量増加ならびに病理組織学的な小胞上皮細胞の肥大が観察され、これまでの反復経口投与毒性試験(資料 T-9 および 16 など)と同様に甲状腺に対する影響が観察された。血清中の甲状腺ホル

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。

モンにおいては、投与 7 日後で T3 濃度の減少、14 日後には T3 および T4 濃度の増加傾向となり、1300ppm 群では有意な変化が認められた。血清中 TSH 濃度は、7 および 14 日後の値がいずれの時点においても増加する傾向にあり、甲状腺に対するホルモン刺激が示唆された。肝臓においては、1300ppm 群で重量増加や小葉中心性肝細胞の肥大がみられ、肝ミクロソームでは p-nitrophenol および androsterone を基質とした UDP-GT 活性に上昇がみられたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。従って、ピリフルキナゾンの甲状腺に対する一連の影響は、肝の UDP-GT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィードバック機構の働きで、甲状腺が刺激されたことに因ると推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2)ラットの血清中甲状腺関連ホルモンに対する影響

(資料 T-56)

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。

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薬株式会社にある。

以上、ラットにピリフルキナゾン 8 週間反復経口投与し甲状腺に対する影響のメカニズムを調べた。最高用量の 2500 ppm 群では体重および摂餌量の低値がみられ、1300 ppm 以上の群で甲状腺および肝臓の重量増加ならびに甲状腺では濾胞細胞の肥大および小型濾胞が認められた。2500 ppm 群では肝細胞空胞化がみられた。350 ppm 以上の群で UDP-GT 活性の増加がみられた。2500 ppm 群で T3 および遊離 T3 濃度の増加が認められた。TSH 濃度は投与期間を通じて 1300 ppm で高値状態が継続し、2500 ppm では投与 2 週後に有意な増加が認められた。以上のことから、ピリフルキナゾンの甲状腺に

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。
対する一連の影響は、肝臓の UDP-GT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィード
バック機構の働きで、甲状腺が刺激されたことに起因すると考えられた。

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。

3) レポータージーンアッセイ

(資料T-28)

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。

以上、形質転換したヒト乳癌細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて、ピリフルキナゾンおよびその主代謝物はアンドロゲン受容体レベルでの阻害(抗アンドロゲン作用)を示さないことが示唆された。

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) ラットを用いた Hershberger 試験

(資料T-29)

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。

以上、精巣でのホルモン合成および分泌を介さない抗アンドロゲン活性を検出する本 Hershberger 試験において、ピリフルキナゾンは 100 mg/kg/day 以上の用量で明らかな影響を示し、50 mg/kg/day でも軽度ながら影響がみられた。ピリフルキナゾンの繁殖毒性試験で雄児動物に認められた包皮分離遅延、肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂、乳頭遺残といった影響や、ラットおよびマウスの毒性試験で精巣に認められた精細管萎縮さらには間細胞過形成や間細胞腫の増加といった毒性変化は、この抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。ピリフルキナゾンは、TP および DHT 投与のいずれの条件下でも影響を示し、一方フィナステリドは TP 投与条件下のみに影響を認めた。このことから、ピリフルキナゾンがステロイド5 α 還元酵素阻害以外のメカニズムで抗アンドロゲン作用を発現するものと示唆される。しかし、ピリフルキナゾンの影響の程度が TP 投与条件に比べて DHT 投与では弱いことから、ステロイド5 α 還元酵素阻害も一部関与する可能性は残されることが考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 肝の薬物代謝能への影響に関する試験

(資料T-30)

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①および②より、ピリフルキナゾンおよびその血漿中の主代謝物である (B)は、肝薬物代謝酵素の代表的な指標のひとつである EROD の活性を阻害すること、さらにマウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験に準じた投与条件(投与量および投与後の時間)でマウス肝におけるヘキソバルビタールの代謝能を低下させることが明らかとなった。ピリフルキナゾンのマウスにおけるヘキソバルビタール睡眠時間延長作用が、肝のこれら薬物代謝酵素阻害に基づいたものであることが示唆された。

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。

6) ステロイド5 α 還元酵素活性に対する阻害作用

(資料T-48)

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薬株式会社にある。

以上、ピリフルキナゾンそれ自体に明らかなステロイド5 α 還元酵素阻害作用はないが、代謝物である
(B)がステロイド5 α 還元酵素活性の阻害作用を有し、そのIC₅₀値は5.7 μ M、阻害様式は拮抗阻害であることがあきらかとなった。標的となる臓器・組織中で、ステロイド5 α 還元酵素阻害に働き得る蛋白結合フリーの
(B)濃度は不明であるが、ステロイド5 α 還元酵素阻害が何らかの関与をする可能性が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) アンドロゲン受容体結合アッセイ

(資料 T-49)

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。

以上の結果から、ピリフルキナゾンおよび代謝物 B はアンドロゲン受容体およびリガンド結合部位に対するアンドロゲンの結合を部分的に阻害することが示された。しかし、影響は 30 μ M 以上の高濃度域のみに限定され、極めて弱いことから、ピリフルキナゾンの動物への投与によりアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合が直接影響を受ける可能性は低いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) アンドロゲン受容体に対する影響(Hershberger 試験系)

(資料T-50)

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。

以上のことから、ピリフルキナゾンは Hershberger 試験条件下においてアンドロゲン受容体量を減少させることが明らかとなり、これがピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機序の一つ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。

9) ラットの前立腺アンドロゲン受容体への影響

(資料 T-51)

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薬株式会社にある。

本試験の結果、ピリフルキナゾンは前立腺中AR量を用量依存的に減少させ、この影響は臓器重量に影響を及ぼす以前に生じていることが明かとなった。一方、ARをコードする mRNA 量は AR 蛋白量と相関した減少を示さず、むしろ増加する傾向にあったことから、ピリフルキナゾンは AR 遺伝子の転写以降の過程になんらかの影響を与え、AR 蛋白量を減少させたものと推察された。以上の結果から、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、副生殖器官に発現する AR 蛋白レベルの低下に因ると考えられた。

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薬株式会社にある。

- 10) ラットアンドロゲン受容体強制発現系を用いたレポーター遺伝子アッセイおよびアンドロゲン受容体タンパク量への影響 (資料 T-52)

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。

以上、ラットAR強制発現細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいてピリフルキナゾンはARの受容体活性を明らかに抑制した。また、ピリフルキナゾンはラットAR強制発現細胞のARタンパク量を低下させたが、ヒト乳癌由来細胞のARタンパク量を低下させなかった。これらの結果ならびに先に報告したヒト乳癌由来細胞(MDA-kb2)を用いたレポーター遺伝子アッセイの結果(資料 T-28)をあわせて考察すると、ピリフルキナゾンはラットARの転写誘導活性を選択的に阻害するものと考えられ、この影響は、ARタンパクの低下傾向と相関することから、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用はラットに対し選択性を有するARタンパク量の低下作用に起因すると考えられた。

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。

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。

11) アンドロゲン受容体の核内移行に及ぼす影響

(資料 T-58)

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。

以上の結果から、ピリフルキナゾンおよびその代謝物 (、B) はアンドロゲン依存の AR の核内移行を阻害することが示された。この作用はラット AR にのみ認められ、ヒト AR の場合には認められなかった。従って、ピリフルキナゾンはラットにおいてのみ種選択的な抗アンドロゲン作用を惹起し、ヒトでは抗アンドロゲン作用を示さないことが示唆される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

12) ヒトアンドロゲン受容体タンパクレベルに及ぼす影響

(資料 T-59)

以上、ピリフルキナゾンはヒト細胞における AR タンパク量に影響を及ぼさなかった。したがって、ピリフルキナゾンはヒトに対する抗アンドロゲン作用を示さないことが示唆される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

13) エストロゲンレセプターバインディングアッセイ

(資料T-53)

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。

以上のことから、血中代謝物 (代謝物 V) のみが高濃度においてエストロゲンレセプター (α および β) に対する親和性を有する可能性が示された。

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。

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。

14) 幼弱ラット子宮肥大試験

(資料T-54)

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薬株式会社にある。

以上より、ピリフルキナゾンは幼弱ラット子宮肥大試験においてエストロゲン作用を示さないが、体重低下を生じるほどの高用量では、弱い抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。

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。

15) ラットの血清中黄体形成ホルモンに対する影響

(資料 T-57)

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。

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。

以上、ラットの発がん性試験で認められた精巣の間細胞腫の発生メカニズムを調べるため、ピリフルキナゾンを13週間反復経口投与しLHの変化等を調べた。2500 ppm 群では体重および摂餌量の低値がみられ、1300 ppm 以上の群で肝臓、精巣および雄性副生殖器の肉眼的ないし病理組織学的な変化が観察され、前立腺および精巣上体の重量低下が認められた。また、精嚢腺+凝固腺の重量低下が2500 ppm で観察された。LH、T、Free T および DHT 濃度の増加が1300 ppm 以上の群で観察された。以上のことから、LHの持続的な増加が1300 ppm 以上の群で認められ、これが精巣の間細胞を刺激しつづけた結果、テストステロンの過剰産生を惹起して間細胞は増生し、長期間の投与では間細胞腫が誘発されたと考えられた。

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。

16) マウスの血清中黄体形成ホルモンに対する影響

(資料 T-68)

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。

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、マウスにピリフルキナゾンを 13 週間反復経口投与し、黄体形成ホルモン等に対する影響を調べたところ、500 ppm 以上の投与群で黄体形成ホルモン濃度の上昇が認められ、精巣の間細胞に対する明確なピリフルキナゾンの作用が確認された。すなわち、ピリフルキナゾンはラットと同様にマウスにおいても黄体形成ホルモン濃度の上昇を惹起し、間接的に精巣の間細胞を刺激することで間細胞の過形成ないし間細胞腫の発生頻度の増加を促す作用を有すると推察された。

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。

17) ラットを用いた 28 日間飼料混入投与による T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響試験 (資料 T-60)

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。

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。
以上、ピリフルキナゾン原体のラットにおける 28 日間飼料混入投与による T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響試験において、750ppm 群の雌雄で体重減少および体重増加抑制が認められた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 150ppm (雄 11.9 mg/kg/day、雌 13.0mg/kg/day)であると判断された。異種抗原に対する T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす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。

2. 原体混在物および代謝物

(1) 急性経口毒性

① 原体混在物 (BR)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料T-31)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質: (BR) *

供試動物: Sprague-Dawley系雌ラット、投与時8週齢(体重179~191g)、1群3匹

観察期間: 14日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与約16時間前より投与6時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後3、7、14日に測定した。観察終了時に全生存動物について器官組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 0/3、0/3
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	(死亡例なし)
症状発現時間および消失時間	(症状発現例なし)

被験物質投与に関連する一般状態の変化、体重変化および肉眼的病理変化は観察されなかった。

*: 代謝分解物 K と同じ。

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 原体混在物

(AQW)のラットを用いた急性経口毒性試験(資料T-32)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

- 被験物質 : (AQW)
- 供試動物 : Sprague-Dawley系雌ラット、投与時8~9週齢(体重187~209g)、1群3匹
- 観察期間 : 14日間
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、300 mg/kgの場合は単回強制経口投与した。2000 mg/kgの場合は単回で投与できる容量を超えていたため、半量ずつ30分間隔で2回に分けて強制経口投与した。投与約16時間前より投与6時間後まで絶食した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後3、7、14日に測定した。観察終了時に全生存動物について器官組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg):死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 2/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	投与後7日~10日
症状発現時間および消失時間	投与後4時間から発現 投与後10日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

一般状態の変化として、よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸数の減少がみられた。体重変化について、2000mg/kg群で体重減少がみられた。死亡例の剖検において、胸腺および脾臓の小型化が観察されたが、衰弱に伴った変化と考えられた。一方、生存例には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理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。

③ 代謝物

(B)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-63)

試験機関:

報告書作成年: 2013年 [GLP 対応]

被験物質 : (IV-01)

供試動物 : Sprague-Dawley 系 [CrI: CD (SD)] 雌ラット、10~11 週齢、体重: 201~233g、
1 群 5 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、1 匹に 2000 mg/kg で単回強制経口投与した。48 時間内に死亡は認められず、さらに 4 匹に 2000 mg/kg を投与した。投与容量は 10 ml/kg とした。動物は、投与前に 18~20 時間絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、試験 0 日(投与日)、投与後 7 及び 14 日に体重測定を行った。死亡動物および観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	投与 4 時間後 1 例を切迫屠殺
症状発現及び 消失時間	投与後 1 日から発現 投与後 8 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

投与動物 1 例を、投与後 4 時間に切迫屠殺し、剖検した。この動物の臨床観察所見は、投与後 4 時間の不活発のみであった。その他すべての動物の臨床観察所見は、鼻及び目の周囲及び/又は前肢の乾燥した赤色物質、泌尿生殖器部及び肛門性器部の乾燥した黄色物質及び排糞量減少であった。

顕著な体重変化、切迫屠殺動物も含め肉眼的剖検所見はみられなかった。

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。

④ 代謝物

(C)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-64)

試験機関:

報告書作成年: 2013 年 [GLP 対応]

被験物質 : (IV-02)

供試動物 : Sprague-Dawley 系[CrI:CD(SD)]雌ラット、10~11 週齢、体重: 196~219g、
1 群 5 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、1 匹に
2000 mg/kg で単回強制経口投与した。48 時間内に死亡は認められず、さらに 4 匹
に 2000 mg/kg を投与した。投与容量は 10 ml/kg(初回投与の動物)及び 20 ml/kg
(追加投与の動物)とした。動物は、投与前に 18~20 時間絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、試験 0 日(投与日)、投与後 7 及び 14 日に体
重測定を行った。観察終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与後 1 日から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡及び顕著な体重変化は認められなかった。肉眼的剖検所見は認められなかった。
投与後 1 日に 2 匹の動物に通常よりも小さな糞が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤ 代謝物

(G)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-65)

試験機関:

報告書作成年: 2013年 [GLP 対応]

被験物質 : (IV-27)

供試動物 : Sprague-Dawley 系 [CrI: CD (SD)] 雌ラット、11 週齢、体重: 190~253g、
1 群 5 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、1 匹に 2000 mg/kg で単回強制経口投与した。48 時間内に死亡は認められず、さらに 4 匹に 2000 mg/kg を投与した。投与容量は 20 ml/kg とした。動物は、投与前に 18~20 時間絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を 14 日間観察し、試験 0 日(投与日)、投与後 7 及び 14 日に体重測定を行った。観察終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡及び被験物質に関係する臨床観察所見、体重変化及び肉眼的剖検所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑥ 代謝物

(H)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-66)

試験機関:

報告書作成年: 2013年 [GLP 対応]

被験物質 : (IV-15)

供試動物 : Sprague-Dawley系[CrI:CD(SD)]雌ラット、11週齢、体重: 215~259g、
1群5匹

観察期間 : 14日間

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、1匹に2000mg/kgで単回強制経口投与した。48時間内に死亡は認められず、さらに4匹に2000mg/kgを投与した。投与容量は20ml/kgとした。動物は、投与前に18~20時間絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を14日間観察し、試験0日(投与日)、投与後7及び14日に体重測定を行った。観察終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡、臨床観察所見及び顕著な体重変化は認められなかった。被験物質に関する肉眼的剖検所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

⑦ 代謝物

(I)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-67)

試験機関:

報告書作成年: 2013年 [GLP 対応]

被験物質 : (IV-28)

供試動物 : Sprague-Dawley系[CrI:CD(SD)]雌ラット、10~11週齢、体重: 188~229g、
1群5匹

観察期間 : 14日間

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、1匹に2000 mg/kgで単回強制経口投与した。48時間内に死亡は認められず、さらに4匹に2000 mg/kgを投与した。投与容量は20 ml/kgとした。動物は、投与前に18~20時間絶食させた。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を14日間観察し、試験0日(投与日)、投与後7及び14日に体重測定を行った。観察終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡、臨床観察所見及び被験物質に関する体重変化、肉眼的剖検所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑧ 代謝物

(O)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料T-61)

試験機関:

報告書作成年: 2011年[GLP対応]

被験物質 : (IV-203)

供試動物 : Wistar系雌ラット(RccHan[®]:WIST)、投与時8~9週齢(平均体重169.94g)、1群
3匹

観察期間 : 14日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与約16~17時間前より投与3時間後まで絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は絶食前、投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定した。観察終了時に全生存動物について器官組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	2000: 雌 0/6
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	(死亡例なし)
症状発現時間および消失時間	(症状発現例なし)

被験物質投与に関連する一般状態の変化、体重変化および肉眼的病理変化は観察されなかった。

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。

(2) 復帰突然変異性

① 原体混在物 (BR)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-33)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP 対応]

被験物質 : (BR) *

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、39.1~1250 μ g/プレートあるいは9.77~313 μ g/プレートの範囲の6用量で実施した。試験は3連制とし、2回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。2回の試験において被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物 (BR)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

*: 代謝分解物 K と同じ。

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{LuvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	120	9	18	16	5
被験物質	9.77	-	NT	7	NT	NT	5
	19.5	-	NT	7	NT	NT	3
	39.1	-	113	9	22	18	5
	78.1	-	112	6	24	20	6
	156	-	110	4	18	17	4
	313	-	117	5 ^T	16	13	3 ^T
	625	-	61 ^T	NT	12 ^T	13 ^T	NT
	1250	-	54 ^T	NT	12 ^T	12 ^T	NT
対照 (DMSO)	-	+	130	8	18	26	6
被験物質	9.77	+	NT	8	NT	NT	5
	19.5	+	NT	8	NT	NT	5
	39.1	+	121	7	18	29	6
	78.1	+	114	12	17	28	6
	156	+	127	10	13	28	11 ^T
	313	+	163	7 ^T	16	38	6 ^T
	625	+	102 ^T	NT	13 ^T	16 ^T	NT
	1250	+	82 ^T	NT	17 ^T	20 ^T	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	596		93	
		0.1	-			514	
	SAZ	0.5	-		220		
	ICR-191	1.0	-				1106
	B[α]P	5.0	+	1069		472	81
	2-AA	2.0	+		334		
		10	+			752	

T : 生育阻害、NT : 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	112	8	25	20	9
被験物質	9.77	-	NT	11	NT	NT	11
	19.5	-	NT	11	NT	NT	13
	39.1	-	132	11	28	23	15
	78.1	-	126	9	32	21	12
	156	-	118	9	35	24	13
	313	-	125	4 ^T	26	20	3 ^T
	625	-	70 ^T	NT	23 ^T	15 ^T	NT
	1250	-	73 ^T	NT	22 ^T	13 ^T	NT
対照 (DMSO)	-	+	127	14	32	26	14
被験物質	9.77	+	NT	10	NT	NT	13
	19.5	+	NT	10	NT	NT	19
	39.1	+	130	11	35	24	12
	78.1	+	119	11	34	28	11
	156	+	144	7	29	26	15 ^T
	313	+	161	8 ^T	44	32	7 ^T
	625	+	104 ^T	NT	14 ^T	17 ^T	NT
	1250	+	103 ^T	NT	20 ^T	14 ^T	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	571		78	
		0.1	-			495	
	SAZ	0.5	-		190		
	ICR-191	1.0	-				1032
	B[α]P	5.0	+	991		412	73
	2-AA	2.0	+		234		
	10	+			681		

T : 生育阻害、NT : 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

②原体混在物

(AQW)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-34)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質 : (AQW)

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、39.1~1250 μ g/プレートあるいは156~5000 μ g/プレートの範囲の6用量で実施した。試験は3連制とし2回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。2回の試験において被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物
化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

(AQW)は代謝活性

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	107	9	29	16	6
被験物質	39.1	-	113	9	NT	21	5
	78.1	-	107	8	NT	18	4
	156	-	113	6	26	14	5
	313	-	112	6	36	18	5
	625	-	80 ^T	4 ^T	23	16	2 ^T
	1250 ^C	-	66 ^T	0 ^T	19	15 ^T	1 ^T
	2500 ^C	-	NT	NT	19 ^T	NT	NT
5000 ^C	-	NT	NT	15 ^T	NT	NT	
対照 (DMSO)	-	+	108	11	34	34	13
被験物質	39.1	+	126	6	37	37	10
	78.1	+	123	7	40	29	8
	156	+	130	10	32	33	14
	313	+	140	6	39	30	13
	625	+	119 ^T	7 ^T	36	28 ^T	10 ^T
	1250 ^C	+	92 ^T	7 ^T	16 ^T	20 ^T	5 ^T
陽性 対照	AF-2	0.01	-	519		110	
		0.1	-				413
	SAZ	0.5	-		323		
	ICR-191	1.0	-				1174
	B[α]P	5.0	+	1240			503
	2-AA	2.0	+		401		
	10	+			754		

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	109	11	17	17	12
被験物質	39.1	-	112	7	NT	25	18
	78.1	-	117	7	NT	16	13
	156	-	118	8	20	22	12
	313	-	107	8	16	20	14
	625	-	93 ^T	0 ^T	18	14	4 ^T
	1250 ^C	-	69 ^T	0 ^T	14	16 ^T	0 ^T
	2500 ^C	-	NT	NT	14 ^T	NT	NT
	5000 ^C	-	NT	NT	8 ^T	NT	NT
対照 (DMSO)	-	+	114	9	20	34	14
被験物質	39.1	+	137	12	21	32	13
	78.1	+	116	11	22	37	14
	156	+	128	10	17	37	13
	313	+	125	9	20	34	14
	625	+	114 ^T	6 ^T	22	42 ^T	7 ^T
	1250 ^C	+	104 ^T	4 ^T	13 ^T	25 ^T	3 ^T
	陽性 対照	AF-2	0.01	-	558		79
0.1			-				474
SAZ		0.5	-		420		
ICR-191		1.0	-				868
B[α]P		5.0	+	1076			360
2-AA		2.0	+		368		
		10	+			1082	

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

③原体混在物 (RFPDQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験(資料T-35)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質 : (RFPDQ) *

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はアセトンに溶解し、78.1~1250 μ g/プレートの範囲の5用量で実施した。試験は3連制とし、2回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。2回の試験において被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物 (RFPDQ)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

*:代謝分解物Cと同じ。

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (アセトン)	-	-	131	7	20	17	10
被験物質	78.1	-	126	8	16	26	6
	156	-	148	10	17	16	6
	313	-	117	12	15	17	5
	625 ^C	-	139	8	21	18	3
	1250 ^C	-	135	6	20	22	6
対照 (アセトン)	-	+	130	8	22	27	8
被験物質	78.1	+	129	8	17	28	6
	156	+	136	9	22	24	9
	313	+	144	7	23	33	7
	625	+	132	10	22	25	9
	1250 ^C	+	132	6	18	23	7
陽性 対照	AF-2	0.01	-	628		73	
		0.1	-				400
	SAZ	0.5	-		272		
	ICR-191	1.0	-				1139
	B[α]P	5.0	+	1171			384
	2-AA	2.0	+		362		
		10	+			787	

C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537	
対照 (アセトン)	-	-	135	13	34	22	13	
被験物質	78.1	-	142	12	33	28	13	
	156	-	126	12	35	23	11	
	313	-	130	10	33	23	17	
	625 ^C	-	154	8	41	21	11	
	1250 ^C	-	149	11	34	18	15	
対照 (アセトン)	-	+	146	10	34	37	17	
被験物質	78.1	+	155	11	36	33	11	
	156	+	151	11	37	36	13	
	313	+	155	6	31	33	16	
	625	+	141	10	39	34	16	
	1250 ^C	+	147	9	41	33	17	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	533		90		
		0.1	-				412	
	SAZ	0.5	-		215			
	ICR-191	1.0	-					992
	B[α]P	5.0	+	998			360	71
	2-AA	2.0	+		312			
10		+			849			

C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

④原体混在物

(AQR)の細菌を用いる復帰突然変異試験(資料T-36)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質:

(AQR)

*

試験方法:

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、S9 Mix の存在下のサルモネラ菌では 9.77~313 μ g/プレート、大腸菌では 39.1~1250 μ g/プレートの範囲の 6 用量、S9 Mix の非存在下の TA1535 では 1.22~78.1 μ g/プレートの範囲の 7 用量、その他の菌株では 39.1~1250 μ g/プレートの範囲の 6 用量で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果:

結果を次表に示した。2 回の試験において被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ

*:代謝分解物 V と同じ。

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。

[α]ピレン (B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物

(AQR)は代謝活性化系

を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	116	6	28	23	6
被験物質	1.22	-	NT	8	NT	NT	NT
	2.44	-	NT	10	NT	NT	NT
	4.88	-	NT	9	NT	NT	NT
	9.77	-	NT	7	NT	NT	NT
	19.5	-	NT	9	NT	NT	NT
	39.1	-	99	7	25	23	7
	78.1	-	99	7 ^T	27	24	3
	156	-	118	NT	29	20	6
	313	-	109	NT	18 ^T	18	4
	625	-	87 ^T	NT	8 ^T	11 ^T	4 ^T
1250	-	40 ^T	NT	10 ^T	7 ^T	9 ^T	
対照 (DMSO)	-	+	117	9	29	30	8
被験物質	9.77	+	126	5	NT	43	7
	19.5	+	120	8	NT	36	4
	39.1	+	112	8	30	33	7
	78.1	+	134	5	34	32	6
	156	+	131	8	31	35	6
	313	+	124 ^T	5 ^T	31	37 ^T	5 ^T
	625	+	NT	NT	23	NT	NT
	1250	+	NT	NT	17 ^T	NT	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	592		88	
		0.1	-				462
	SAZ	0.5	-		193		
	ICR-191	1.0	-				1122
	B[α]P	5.0	+	988			380
	2-AA	2.0	+		320		
		10	+			688	

T : 生育阻害、NT:試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	127	8	20	29	7
被験物質	1.22	-	NT	10	NT	NT	NT
	2.44	-	NT	9	NT	NT	NT
	4.88	-	NT	5	NT	NT	NT
	9.77	-	NT	8	NT	NT	NT
	19.5	-	NT	8	NT	NT	NT
	39.1	-	132	6	20	25	4
	78.1	-	116	7 ^T	18	29	6
	156	-	114	NT	19	28	4
	313	-	121	NT	21	33	5
	625	-	77 ^T	NT	15 ^T	5 ^T	1 ^T
1250	-	0 ^T	NT	4 ^T	0 ^T	0 ^T	
対照 (DMSO)	-	+	128	9	19	50	8
被験物質	9.77	+	117	7	NT	41	10
	19.5	+	123	7	NT	49	8
	39.1	+	121	6	18	38	7
	78.1	+	118	8	21	40	7
	156	+	135	8	22	44	10
	313	+	121 ^T	9 ^T	24	25 ^T	7 ^T
	625	+	NT	NT	22	NT	NT
	1250	+	NT	NT	13 ^T	NT	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	498	/	74	/
		0.1	-	/	/	417	/
	SAZ	0.5	-	/	197	/	/
	ICR-191	1.0	-	/	/	/	1262
	B[α]P	5.0	+	1041	/	453	61
	2-AA	2.0	+	/	262	/	/
		10	+	/	/	896	/

T : 生育阻害、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

⑤原体混在物 (RFPAQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-37)

試験機関:

報告書作成年: 2006年[GLP対応]

被験物質 : (RFPAQ) *

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、S9 Mixの存在下のサルモネラ菌及び S9 Mix の非存在下の TA100、TA1537 では 9.77~313 μ g/プレート、また、S9 Mix の非存在下の TA1535 では 2.44~78.1 μ g/プレート、TA98 では 39.1~1250 μ g/プレートの範囲の 6 用量で実施した。一方、大腸菌では S9 Mix の存在下及び非存在下のいずれも 313~5000 μ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。2 回の試験において被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノ]プロピ

*: 代謝分解物 J と同じ。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
ルアミノ]アクリジン・2HCl (ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]
ピレン (B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を
示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物 (RFPAQ)は代謝活性化系を含む本試
験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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業株式会社にある。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	121	9	35	16	5
被験物質	2.44	-	NT	5	NT	NT	NT
	4.88	-	NT	8	NT	NT	NT
	9.77	-	143	6	NT	NT	3
	19.5	-	120	6	NT	NT	5
	39.1	-	120	9	NT	17	4
	78.1	-	129	7 ^T	NT	15	7
	156	-	113	NT	NT	17	4 ^T
	313 ^C	-	112 ^T	NT	31	11	4 ^T
	625 ^C	-	NT	NT	32	6	NT
	1250 ^C	-	NT	NT	31	5 ^T	NT
	2500 ^C	-	NT	NT	32	NT	NT
5000 ^C	-	NT	NT	28	NT	NT	
対照 (DMSO)	-	+	125	8	44	22	10
被験物質	9.77	+	133	8	NT	23	9
	19.5	+	119	7	NT	28	8
	39.1	+	126	7	NT	27	9
	78.1	+	139	7	NT	22	7
	156	+	130	8	NT	25	6
	313	+	110 ^T	8 ^T	47	24 ^T	5 ^T
	625	+	NT	NT	44	NT	NT
	1250	+	NT	NT	41	NT	NT
	2500 ^C	+	NT	NT	42	NT	NT
	5000 ^C	+	NT	NT	37	NT	NT
	陽性 対照	AF-2	0.01	-	531		84
0.1			-				381
SAZ		0.5	-		209		
ICR-191		1.0	-				1306
B[α]P		5.0	+	966			398
2-AA		2.0	+		239		
		10	+			809	

T : 生育阻害、C : 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	135	10	16	33	8
被験物質	2.44	-	NT	8	NT	NT	NT
	4.88	-	NT	4	NT	NT	NT
	9.77	-	122	7	NT	NT	5
	19.5	-	119	7	NT	NT	6
	39.1	-	122	5	NT	35	5
	78.1	-	118	5 ^T	NT	31	5
	156	-	117	NT	NT	29	7 ^T
	313 ^C	-	111 ^T	NT	17	27	5 ^T
	625 ^C	-	NT	NT	16	23	NT
	1250 ^C	-	NT	NT	16	16 ^T	NT
	2500 ^C	-	NT	NT	16	NT	NT
5000 ^C	-	NT	NT	11	NT	NT	
対照 (DMSO)	-	+	137	11	17	34	9
被験物質	9.77	+	126	7	NT	41	7
	19.5	+	118	5	NT	47	6
	39.1	+	131	6	NT	44	4
	78.1	+	130	9	NT	49	8
	156	+	125	6	NT	42	5
	313	+	114 ^T	6 ^T	23	41 ^T	6 ^T
	625	+	NT	NT	19	NT	NT
	1250	+	NT	NT	18	NT	NT
	2500 ^C	+	NT	NT	24	NT	NT
	5000 ^C	+	NT	NT	15	NT	NT
	陽性 対照	AF-2	0.01	-	588		86
0.1			-			462	
SAZ		0.5	-		253		
ICR-191		1.0	-				1112
B[α]P		5.0	+	1056		447	62
2-AA		2.0	+		271		
		10	+			828	

T : 生育阻害、C : 結晶析出、NT : 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

⑥原体混在物

(AQA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-38)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

被験物質 : (AQA)

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、S9 Mixの非存在下の全菌株および S9 Mixの存在下の TA100, TA98, WP2 *uvrA* では 39.1~1250 μ g/プレート、TA1535 では 9.77~313 μ g/プレート、TA1537 では 2.44~78.1 μ g/プレートの範囲の 6 用量で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。2 回の試験において被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

(AQA)は代謝活性化系

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。
 本試験(1回目)の結果表 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	118	16	16	18	6
被験物質	39.1	-	117	11	18	14	5
	78.1	-	103	10	12	20	7
	156	-	107	10	17	17	6
	313	-	115	6	17	16	6
	625	-	96 ^T	2 ^T	17 ^T	16 ^T	3 ^T
	1250 ^C	-	82 ^T	2 ^T	15 ^T	8 ^T	2 ^T
対照 (DMSO)	-	+	118	10	19	36	7
被験物質	2.44	+	NT	NT	NT	NT	5
	4.88	+	NT	NT	NT	NT	6
	9.77	+	NT	8	NT	NT	5
	19.5	+	NT	5	NT	NT	9
	39.1	+	114	10	22	33	6
	78.1	+	125	11	15	39	7 ^T
	156	+	103	7	15	26	NT
	313	+	142	10 ^T	21	21	NT
	625	+	114 ^T	NT	15 ^T	19 ^T	NT
	1250 ^C	+	97 ^T	NT	15 ^T	14 ^T	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	503		69	
		0.1	-				
	SAZ	0.5	-		245		
	ICR-191	1.0	-				1212
	B[α]P	5.0	+	948		393	75
	2-AA	2.0	+		266		
	10	+			667		

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	125	6	23	19	4
被験物質	39.1	-	101	9	18	18	6
	78.1	-	120	4	20	17	6
	156	-	118	11	17	17	7
	313	-	112	7	22	14	3
	625	-	96 ^T	5 ^T	13 ^T	10 ^T	2 ^T
	1250 ^C	-	79 ^T	4 ^T	9 ^T	8 ^T	2 ^T
対照 (DMSO)	-	+	126	9	17	31	12
被験物質	2.44	+	NT	NT	NT	NT	7
	4.88	+	NT	NT	NT	NT	6
	9.77	+	NT	7	NT	NT	6
	19.5	+	NT	9	NT	NT	10
	39.1	+	138	7	25	30	7
	78.1	+	146	9	24	40	7 ^T
	156	+	160	11	24	38	NT
	313	+	141	9 ^T	24	35	NT
	625	+	135 ^T	NT	17 ^T	23 ^T	NT
	1250 ^C	+	116 ^T	NT	19 ^T	9 ^T	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	558		92	
		0.1	-				467
	SAZ	0.5	-		350		
	ICR-191	1.0	-				1093
	B[α]P	5.0	+	1093			442
	2-AA	2.0	+		350		
		10	+			927	

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

⑦原体混在物

(QUA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-39)

試験機関:

報告書作成年: 2006 年[GLP 対応]

被験物質 :

(QUA)

試験方法 :

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、S9 Mixの非存在下のTA1535 及び TA1537 では 39.1~1250 μ g/プレート、TA100 及び TA98 では 156~5000 μ g/プレート、S9 Mixの存在下のTA1535 及び TA1537 では 9.77~313 μ g/プレート、TA100、TA98、WP2 *uvrA* では 39.1~1250 μ g/プレートの範囲の6用量で実施した。また、S9 Mixの非存在下のWP2 *uvrA* では 313~5000 μ g/プレートの範囲の5用量で実施した。試験は3連制とし、2回行った。

用量設定根拠 :

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。

試験結果 : 結果を次表に示した。本試験 1 回目の S9 Mix の存在下において TA1537 の 19.5 および 156 μ g/プレートで復帰変異コロニー数が陰性対照の 2 倍となったが、用量相関性はみられず、本試験 2 回目において再現性が確認されなかった。その他の条件については S9 Mix 存在下の TA1535 で実施した確認試験を含め、何れの試験においても被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず供試した用量範囲において陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾン原体の混在物
む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

(QUA)は代謝活性化系を含

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	125	13	27	16	5
被験物質	39.1	-	NT	10	NT	NT	4
	78.1	-	NT	12	NT	NT	6
	156	-	162	9	NT	18	3
	313	-	147	12	20	19	6
	625	-	141	10	21	17	3
	1250 ^C	-	151	6 ^T	28	12	3 ^T
	2500 ^C	-	139	NT	21	15	NT
	5000 ^C	-	107 ^T	NT	18	5 ^T	NT
対照 (DMSO)	-	+	117	6	28	34	6
被験物質	9.77	+	NT	9	NT	29	7
	19.5	+	NT	7	NT	30	12
	39.1	+	149	9	28	32	6
	78.1	+	151	8	24	35	11
	156	+	162	9 ^T	30	34	13 ^T
	313	+	160	9 ^T	33	37 ^T	10 ^T
	625	+	119 ^T	NT	25 ^T	NT	NT
	1250	+	0 ^T	NT	30 ^T	NT	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	609		77	
		0.1	-				405
	SAZ	0.5	-		220		
	ICR-191	1.0	-				1370
	B[α]P	5.0	+	975			379
	2-AA	2.0	+		299		
		10	+			971	

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	114	9	16	18	4
被験物質	39.1	-	NT	9	NT	NT	5
	78.1	-	NT	11	NT	NT	6
	156	-	113	9	NT	18	4
	313	-	116	11	12	17	4
	625	-	124	11	14	18	6
	1250 ^C	-	121	5 ^T	15	18	5 ^T
	2500 ^C	-	99	NT	17	11	NT
	5000 ^C	-	71 ^T	NT	11	6 ^T	NT
対照 (DMSO)	-	+	118	12	12	25	9
被験物質	9.77	+	NT	10	NT	32	5
	19.5	+	NT	10	NT	26	6
	39.1	+	120	6	19	28	8
	78.1	+	127	10	19	32	13
	156	+	124	11 ^T	23	36	11 ^T
	313	+	122	9 ^T	18	32 ^T	7 ^T
	625	+	110 ^T	NT	17 ^T	NT	NT
	1250	+	3 ^T	NT	17 ^T	NT	NT
陽性 対照	AF-2	0.01	-	543		71	
		0.1	-				362
	SAZ	0.5	-		361		
	ICR-191	1.0	-				1376
	B[α]P	5.0	+	1120			386
	2-AA	2.0	+		331		
	10	+			1021		

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。
 確認試験の結果表 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート
			塩基置換型
			TA1535
対照 (DMSO)	-	+	14
被験物質	1.22	+	15
	2.44	+	10
	4.88	+	16
	9.77	+	12
	19.5	+	15
陽性対照 (2-AA)	2.0	+	342

注) 2-AA: 2-アミノアントラセン
 2-AA は DMSO に溶解して使用した。

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。

⑧ 代謝物 (O)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料T-62)

試験機関:

報告書作成年: 2011年[GLP対応]

被験物質 : IV-203

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、39.1~1250 μ g/プレートの6用量あるいは313~5000 μ g/プレートの範囲の5用量で実施した。試験は3連制とし、2回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。2回の試験において被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を明らかに増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(SAZ)、2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl(ICR-191)、2-アミノアントラセン(2-AA)およびベンゾ[α]ピレン(B[α]P)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ピリフルキナゾンの代謝物 (O)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

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。

本試験(1回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	99	12	13	14	6
被験物質	39.1	-	95	6	NT	14	4
	78.1	-	99	4	NT	16	4
	156	-	103	8	NT	15	4
	313 °	-	97	7	15	13	5
	625 °	-	104 ^T	6 ^T	14	14 ^T	4 ^T
	1250 °	-	105 ^T	7 ^T	14	14 ^T	6 ^T
	2500 °	-	NT	NT	11	NT	NT
5000 °	-	NT	NT	15	NT	NT	
対照 (DMSO)	-	+	112	8	23	32	8
被験物質	39.1	+	120	12	NT	26	8
	78.1	+	115	6	NT	31	5
	156	+	112	9	NT	33	7
	313 °	+	115	10	17	31	6
	625 °	+	113 ^T	5 ^T	14	17 ^T	3 ^T
	1250 °	+	100 ^T	7 ^T	19	24 ^T	3 ^T
	2500 °	+	NT	NT	16	NT	NT
5000 °	+	NT	NT	14	NT	NT	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	517		66	
		0.1	-				494
	SAZ	0.5	-		193		
	ICR-191	1.0	-				1628
	B[α]P	5.0	+	781			276
	2-AA	2.0	+		360		
	10	+			938		

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。

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。

本試験(2回目)の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	80	8	13	18	12
被験物質	39.1	-	96	12	NT	26	18
	78.1	-	89	13	NT	22	19
	156	-	94	11	NT	22	22
	313 °	-	89	11	18	18	13
	625 °	-	95 ^T	8 ^T	17	16 ^T	11 ^T
	1250 °	-	79 ^T	10 ^T	19	18 ^T	8 ^T
	2500 °	-	NT	NT	14	NT	NT
5000 °	-	NT	NT	12	NT	NT	
対照 (DMSO)	-	+	102	9	24	34	15
被験物質	39.1	+	100	11	NT	35	18
	78.1	+	118	11	NT	38	25
	156	+	140	11	NT	33	23
	313 °	+	104	7	16	22	12
	625 °	+	115 ^T	10 ^T	22	33 ^T	11 ^T
	1250 °	+	109 ^T	10 ^T	26	29 ^T	11 ^T
	2500 °	+	NT	NT	22	NT	NT
5000 °	+	NT	NT	19	NT	NT	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	549		80	
		0.1	-				460
	SAZ	0.5	-		329		
	ICR-191	1.0	-				1500
	B[α]P	5.0	+	686			278
	2-AA	2.0	+		340		
10		+			937		

T: 生育阻害、C: 結晶析出、NT: 試験非実施

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SAZ: アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

B[α]P: ベンゾ[α]ピレン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、ICR-191、2-AA および B[α]P は DMSO に、SAZ は注射用水に溶解して使用した。