

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産 1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：クロラントラニリプロール原体 ( ) (%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群10尾、体長；平均5.4±0.16 cm、体重；平均1.7±0.19 g

方 法：

暴露条件；半止水式(48 時間後に全量を交換)、96 時間。

試験区；予備試験の結果に基づいて、試験液の調製が可能な最大濃度 15.0 mg/L で試験濃度区を設けた。助剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)を 0.100 mL/L の濃度で使用した。試験濃度区に加えて、濃度 0.100 mL/L の助剤対照区及び無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質の純度に基づき、濃度 15.0×10<sup>4</sup> mg/L で DMSO に溶解して試験原液を調製し、希釈水に試験原液及び助剤を添加、攪拌して調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/50L

水 温：22.8～23.0℃

照 明：室内灯で 16 時間明／8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しない。

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.02 mg/L 以下)

溶存酸素濃度：7.7～8.7 mg/L(飽和溶存酸素濃度の 60%以上)。暴露期間中暴気した。

pH：7.6～7.7

観察及び分析；暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。吻、鰓蓋の動きがなく、ガラス棒で尾柄部に軽く触れ反応がない個体を死亡と判定した。紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による被験物質の分析により濃度を測定した。

結 果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	15.0 (限度試験)	
	実測濃度	14.5(暴露開始時)、14.1(換水前) 14.3(換水後)、14.0(暴露終了時)	
LC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	24 h	>15.0 (-)	
	48 h	>15.0 (-)	
	72 h	>15.0 (-)	
	96 h	>15.0 (-)	
NOEC (mg/L)	≥ 15.0		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	15.0		

\* 設定濃度に基づく。ただし、試験原液の調製は純度補正して行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

暴露期間中、供試魚に毒性症状及び死亡は認められず、 $LC_{50}$ 値は 15.0 mg/L 以上であった。試験期間中、試験液中の被験物質濃度は設定濃度の $\pm 20\%$ 以内に維持された。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水産 2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：クロラントラニプロール原体 ( ) (%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群 5 頭 4 反復 (生後 24 時間齢以内)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて、5 試験濃度を設定した。助剤として N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) を 0.1 mL/L の濃度で使用した。試験濃度区に加えて、濃度 0.1 mL/L の助剤対照区及び無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を助剤に溶解した試験原液を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量：5 頭/200 mL

水 温：20.5～21.0 °C

照 明：室内灯で 16 時間明 (383-648 Lux) / 8 時間暗

希釈水：井戸水 (CaCl<sub>2</sub> 添加、EDTA 硬度 CaCO<sub>3</sub> として 100～140 mg/L)

溶存酸素濃度：8.1～8.6 mg/L、暴露期間中、暴気しなかった。

pH：7.3～7.9

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び亜致死的な影響を観察した。軽い刺激を与えて反応がない場合を遊泳阻害と判定した。Probit 法を用いて EC<sub>50</sub> を算定した。被験物質の濃度を高速液体クロマトグラフィーに直結したマススペクトロメトリー (LC/MS/MS) で測定した。

結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16
	初期実測濃度	0.590	1.27	2.68	5.50	11.0	19.6
	終了時実測濃度	0.782	1.50	2.69	5.40	11.0	20.1
	平均実測濃度	0.686	1.39	2.69	5.45	11.0	19.9
EC <sub>50</sub> (µg/L) *		24 h	17.5 (15.1～20.9)				
(95%信頼限界)		48 h	11.6(10.0～13.7)				
NOEC (µg/L)		2.69					

\* 平均実測濃度に基づく

症状としては、2.69 µg/L 以上の濃度で嗜眠状態が、5.45、11.0 µg/L で浮遊が観察された。また、試験液中の被験物質の実測濃度平均値は、設定濃度の 130～145% の範囲内であった。

3) ヌカエビ急性毒性試験

(資料 水産 3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：クロラントラニプロール原体 ( %)

供試生物：ヌカエビ (*Paratya compressa improvisa*)

一試験区 10 匹

方 法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて、6 試験濃度を設定した。助剤として N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を 0.1 mL/L の濃度で使用した。試験濃度区に加えて、濃度 0.1 mL/L の助剤対照区及び無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を助剤に溶解した試験原液を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量：1 匹/200 mL

水 温：21.1～22.5 °C

照 明：16 時間明期

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.02 mg/L 以下)

溶存酸素濃度：6.7～8.6 mg/L、暴露期間中、暴気しなかった。

pH：7.5～8.0

観察及び分析；暴露開始 24、48、72 及び 96 時間後に死亡及び異常な行動や外観等を観察した。軽い刺激を与えて反応がない場合を死亡と判定した。LC<sub>50</sub> 値は、24、48、72 時間後は Binominal 法、96 時間後は Probit 法を用いて算定した。被験物質の濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.010	0.032	0.10	0.32	1.0	3.2
	初期実測濃度	0.010	0.033	0.099	0.311	0.966	3.13
	終了時実測濃度	0.010	0.033	0.099	0.312	0.951	3.07 * <sup>3</sup>
	平均実測濃度	0.010	0.033	0.099	0.312	0.958	3.10
LC <sub>50</sub> (mg/L)* (95%信頼限界)	24 h	1.1 * <sup>1</sup>					
	48 h	0.83 * <sup>1</sup>					
	72 h	0.74 * <sup>1</sup>					
	96 h	0.68 * <sup>2</sup> (0.43～1.1)					
NOEC (mg/L)	96 h	0.099					

\*：平均実測濃度に基づく

\*1：Binominal 法 \*2：Probit 法 \*3：24 時間で生物全死亡のため、24h で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

異常な行動及び外観の変化は観察されなかった。3.10 mg/L では、試験生物が 24 時間後に全て死亡した。また、試験液中の被験物質の実測濃度平均値は、設定濃度の 95～103%の範囲内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### 4) ユスリカ幼虫急性毒性試験

(資料 水産 4)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：クロラントラニリプロール原体 ( ) (%)

供試生物：セスジユスリカ (*Chironomus riparius*)

一群 5 個体 4 反復 (約 4 日齢、第 1 齢幼虫)

#### 方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて、5 試験濃度を設定した。助剤として N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を 0.1 mL/L の濃度で使用した。試験濃度区に加えて、濃度 0.1 mL/L の助剤対照区及び無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を助剤に溶解した試験原液を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量；5 個体/200 mL

水 温；19.7~19.8 °C

照 明；室内灯で 16 時間明(459~868 Lux)/8 時間暗

希釈水；井戸水(CaCl<sub>2</sub> 添加、EDTA 硬度 CaCO<sub>3</sub> として 100~140 mg/L)

溶存酸素濃度；8.4~8.8 mg/L、暴露期間中、暴気しなかった。

pH；7.6~7.9

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に死亡及び亜致死的な影響を観察した。軽い刺激を与えて反応がない場合を死亡と判定した。LC<sub>50</sub> 値は、平均実測試験濃度及び死亡率に基づいて、移動平均アングル法により算定した。被験物質の濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。

#### 結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度	50	100	200	400	800
	初期実測濃度	50.0	109	204	397	788
	終了時実測濃度	48.1	105	196	377	746
	平均実測濃度	49.1	107	200	387	767
LC <sub>50</sub> (µg/L) * (95%信頼限界)		48 h	85.9 (59.5~116)			

\* 平均実測濃度に基づく

死亡は、各濃度でそれぞれ、5、90、80、100、100%であった。

症状としては、48 時間時点で、49.1、107、200 µg/L の濃度で不活発が、107、200 µg/L で蒼白な個体が観察された。また、試験液中の被験物質の実測濃度平均値は、設定濃度の 99~111%の範囲内であった。

5) 藻類生長阻害試験

(資料 水産 5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：クロラントラニプロール原体 ( ) (%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期細胞濃度：3000 cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養法、120 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて、被験物質の最大溶解濃度である 2 mg/L の試験濃度区、濃度 0.1 mL/L の助剤対照区、無処理対照区及び生物を含まない非生物対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を助剤 N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して試験原液を調製し、AAP 培地で希釈して濃度 2 mg/L に調製した。

対数増殖期にある供試藻類培養液 0.042 mL を被験物質溶液 50 mL に接種した。

環境条件；

容 器：試験濃度区及び各対照区に 250 mL 容三角フラスコを 3 個配置した。

培養温度：24.8 °C

照 明：蛍光灯による照明(光強度 3670~4680 lux)

振とう速度：96 rpm

pH : 6.75~7.46

観察及び分析；暴露開始 24、48、72、96、120 時間後に細胞濃度を測定し、細胞の状態を観察した。細胞濃度、生長曲線下面積及び、72、96、120 時間での生長速度に基づき、生長阻害率を計算した。一般的に用いられる手法で EC<sub>50</sub> を算定した。紫外線検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で濃度を測定した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	2	
	実測濃度	0 h ; 2.10(105%)、120 h ; 2.07(104%)	
EbC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	72 h	>2 ( ) (-)	
	96 h	>2 ( ) (-)	
	120 h	>2 ( ) (-)	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) * (95%信頼限界)	72 h	>2 ( ) (-)	
	96 h	>2 ( ) (-)	
	120 h	>2 ( ) (-)	
NOEC (mg/L)	>2 ( )		

\* 設定濃度に基づく。( )内は有効成分換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

試験期間を通して、供試緑藻の生長に阻害は認められなかった。試験開始後 72 時間における無処理対照区の細胞濃度は、開始時の細胞濃度の約 266 倍であった。また、試験液中の被験物質の実測濃度は、試験開始時は設定濃度の 105%、終了時は 104%であった。

各区の細胞数を以下の表に示す。試験濃度区の 72 時間後における生長は、無処理対照区と比較して、細胞数 6.8%、生長曲線下面積 8.7%、生長速度 0.9%の阻害率であった。

細胞数( $\times 10^4$ ) 3 連の平均値

試験区	培養時間					
	0	24	48	72	96	120
無処理対照	0.3	4.7	13.0	79.7	327.3	550.3
助剤対照	0.3	5.3	21.7	92.0	301.3	553.3
被験物質 2 mg/L	0.3	4.3	15.3	80.0	305.0	528.0



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 6) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産 6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0002 フロアブル (クロラントラニプロール 10%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 10 尾、体長；4.8±5.1 cm、体重；1.2~1.4 g

### 方 法：

暴露条件；止水式、96 時間。

試験区；予備試験の結果に基づいて 6 試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製；高用量の試験濃度区については被験物質を直接、希釈水に添加し、低用量では被験物質を希釈水に懸濁させた被験物質原液をさらに希釈して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/50L

水 温：21.2~21.8°C

照 明：16 時間明期

給 餌：暴露期間中は給餌しない。

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.05 mg/L 以下)

溶存酸素濃度；6.9~8.7 mg/L(飽和濃度の 60%以上)。暴露期間中、暴気した。

pH：7.5~8.1

観察及び測定；暴露開始 24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。観察可能な動きがなく、ガラス棒で尾柄部に触れて反応がない個体を死亡と判定した。24 時間後は Probit 法を用い、48、72 及び 96 時間後は Binominal 法を用いて LC<sub>50</sub> を算定した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

### 結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	24、32、42、56、75、100	
LC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)		24 h <sup>*1</sup>	47(42~53)
		48 h <sup>*2</sup>	45(-)
		72 h <sup>*2</sup>	45(-)
		96 h <sup>*2</sup>	45(-)
NOEC (mg/L)		32	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)		32	

\*1 Probit 法 \*2 Binominal 法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

症状としては、42 mg/L で異常遊泳、不活発及び横転、56 mg/L で横転が観察された。  
なお、75 及び 100 mg/L では 24 時間後までに供試魚が全て死亡したため、観察できなかった。

7) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水産 7)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0002 フロアブル (クロラントラニリプロール 10%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群 5 頭 4 反復 (生後 24 時間以内)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて 9 試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を希釈水に懸濁させた被験物質原液を希釈水に添加して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量：5 頭/100 mL

水 温：19.2~20.1℃

照 明：16 時間明期

給 餌：暴露期間中は給餌しない。

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.05 mg/L 以下)

溶存酸素濃度：8.8~9.2 mg/L(飽和濃度の 60%以上) 暴露期間中暴気しなかった。

pH：7.9~8.0

観察及び測定；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び症状を観察した。試験容器を軽く振とうした後、15 秒間全く遊泳しない個体を遊泳阻害とみなした。Probit 法を用いて EC<sub>50</sub> を算定した。なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結 果：

試験濃度(μg/L)	設定濃度	0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、10、32	
EC <sub>50</sub> (μg/L)	24 h	0.69	(0.45~1.1)
(95%信頼限界)	48 h	0.56	(0.36~0.87)
NOEC (μg/L)	0.010		

症状としては、0.032 μg/L で活動度の低下が、0.10、0.32、1.0、3.2 μg/L で遊泳異常、活動度の低下及び活動の停止が、10 及び 32μg/L で遊泳異常及び活動の停止が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 8) 藻類生長阻害試験

(資料 水産 8)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0002 フロアブル (クロラントラニリプロール 10%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662 株)

初期細胞濃度： $1 \times 10^4$  cells/mL

### 方 法：

暴露条件；振とう培養法、72 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて 5 試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を OECD 培地に懸濁させた被験物質原液を、さらに OECD 培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。

対数増殖期にある供試藻類培養液を  $10^4$  cells/mL になるように試験液 100 mL に接種した。

環境条件；

容 器：試験濃度区 300 mL 容三角フラスコ 3 個、対照区 6 個

培養温度：21.4～22.6℃

照 明：連続照射(液面付近の照度 4200 lx.)

振とう速度：100 rpm

pH : 7.6～8.2

観察及び分析；暴露開始 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定し、暴露終了時に細胞の状態を観察した。細胞濃度、生長曲線下面積及び、24、48、72 時間での生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、面積法及び速度法で EC<sub>50</sub> を算定した。なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

### 結 果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	1.0、3.2、10、32、100	
EbC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)		0-72 h	9.3 (6.4～13)
		24-48 h	9.3 (4.0～16)
ErC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)		24-72 h	13 (9.8～18)
		0-72 h	18 (15～21)
NOEC (mg/L)		面積法(0-72h)；3.2	
		速度法(24-48h);3.2	
		速度法(24-72h);3.2	
		速度法(0-72h);3.2	

全試験区において供試緑藻の細胞の変形や異常な細胞の出現は観察されなかった。試験開始後 72 時間における無処理対照区の平均細胞濃度は、開始時の細胞濃度の約 165 倍であった。

9) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産 9)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0003 粒剤 (クロラントラニプロール 1%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 10 尾、体長；5.7±0.16 cm、体重；2.0±0.26 g

方 法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；予備試験の結果から 96 時間 NOEC が 1000 mg/L 以上と予測されたため、上限濃度である 1000 mg/L 区のみを限度試験とした。試験濃度区に加えて、無処理対照区を設けた。

試験液の調製；試験用水に被験物質を混合、攪拌して調製した。

環境条件；

収容密度：10 尾/50 L

水 温：22.8～23.1℃

照 明：室内灯で 16 時間明／8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しない。

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.02mg/L 以下)

溶存酸素濃度；7.6～8.5 mg/L(飽和濃度の 60%以上)。暴露期間中暴気した。

pH：7.4～7.6

観察及び分析；暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。吻、鰓蓋の動きがなく、ガラス棒で尾柄部に軽く触れ反応がない個体を死亡と判定した。なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結 果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	>1000	*(-)
	48 h	>1000	*(-)
	72 h	>1000	*(-)
	96 h	>1000	*(-)
NOEC (mg/L)		≥ 1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)		1000	

\* 試験濃度で 50%以上の死亡率が得られなかったため、> 試験濃度とした。  
なお、有効成分換算は行っていない。

暴露期間中、試験濃度において症状及び死亡は認められなかった。

10) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水産 10)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0003 粒剤（クロラントラニリプロール 1%）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna* Clone A)

一群 5 頭 4 反復（生後 24 時間以内）

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて 6 試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を希釈水に添加、攪拌した被験物質原液を、希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量：5 頭/100 mL

水 温：19.8～19.9℃

照 明：室内灯で 16 時間明／8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しない。

希釈水：脱塩素処理水道水(塩素濃度 0.02 mg/L 以下)

溶存酸素濃度：8.4～8.8 mg/L(飽和濃度の 60%以上) 暴露期間中暴気しなかった。

pH：7.6～7.7

観察及び測定；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び症状を観察した。試験容器を軽く振とうした後、15 秒間全く遊泳しない個体を遊泳阻害とみなした。Probit 法を用いて EC<sub>50</sub> を算定した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結 果：

試験濃度(μg/L)	設定濃度	0.0160、0.0800、0.400、2.00、10.0、50.0	
EC <sub>50</sub> (μg/L) (95%信頼限界)	24 h	20.8 (11.0～54.1)	
	48 h	14.6 (8.28～30.3)	
NOEC (μg/L)	0.0160		

症状としては、0.0800 μg/L 以上の濃度で水面浮遊が、0.400 μg/L 以上の濃度で嗜眠状態、遊泳阻害、活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 11) 藻類生長阻害試験

(資料 水産 11)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質：DKI-0003 粒剤 (クロラントラニリプロール 1%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662 株)

初期濃度 10<sup>4</sup> cells/mL

方 法：

暴露条件；旋回振とう培養法、72 時間

試験区；予備試験の結果に基づいて 5 試験濃度を設定し、試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を OECD 培地に混合して被験物質原液を調製し、さらに OECD 培地で希釈して所定濃度の試験液を調製した。対数増殖期にある供試藻類培養液を 10<sup>4</sup> cells/mL になるように試験液 100 mL に接種した。

環境条件；

容 器；試験濃度区及び対照区に 500 mL 容三角フラスコ 3 個を配置した。

培養温度；22.2～23.6℃

照 明；蛍光灯での連続照射(液面付近の光強度 60～120 μE/m<sup>2</sup>/s)

振とう速度；100 rpm

pH ；7.8～8.0

観察及び分析；暴露開始 24、48、72 時間後に細胞濃度を測定し、暴露終了時に細胞の状態を観察した。クロロフィル蛍光値、生長曲線下面積及び、24、48、72 時間での生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、面積法及び速度法で EC<sub>50</sub> を算定した。なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結 果：

試験濃度(mg/L)	設定濃度	10.0、31.6、100、316、1000	
EbC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	0-72 h	>1000 (-)	
	24-48 h	>1000 (-)	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	48-72 h	>1000 (-)	
	面積法(0-72 h)；10.0 速度法(24-48 h)；31.6 速度法(24-72 h)；10.0		

暴露 48 時間以降にわずかな生長阻害がみられ、31.6 mg/L 以上の濃度区で細胞凝集が見られた。

試験開始後 72 時間における無処理対照区のクロロフィル蛍光値は、開始時の値の 78.2 倍以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### 13) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水産 13)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール； 0.5%  
鉍物質細粒等； 99.5%

供試生物：コイ(*Cyprinus carpio*) 一群 7 匹、体長:4.9±0.2cm、体重:1.3±0.1g

#### 方 法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；予備試験の結果から、試験濃度 1000 mg/L の限度試験とした。

試験液の調製；所定量の被験物質を希釈水に添加し、試験液を調製した。

環境条件；

収容密度；7 匹/50L

水 温；22.9～23.4 °C

照 明；室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌；暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水；脱塩素水道水

溶存酸素濃度；7.4～8.7 mg/L

pH；7.3～7.8

観 察；暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。吻、鰓蓋の動きがなく、ガラス棒で尾柄部に軽い刺激を与えても反応がない個体を死亡と判定した。

#### 結 果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L) (設定濃度に基づく)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
死亡の認められなかった最高濃度(mg/L) (設定濃度に基づく)	1000	

暴露期間中、試験濃度において毒性症状及び死亡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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

14) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水産 14)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール； 0.5%  
鉍物質細粒等； 99.5%

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*) 24 時間齢未満、一群 5 匹 4 反復

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間

試験区；予備試験の結果から、0.5、0.22、0.10、0.047、0.021 及び 0.0097 mg/L の 6 濃度区を設けた。試験濃度区に加えて、無処理対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を希釈水と混合し調製した試験原液を所定量分取し、希釈水と混合して試験液を調製した。

環境条件；

收容密度：5 匹 100mL/100mL 容ガラス製ビーカー

水 温：19.8℃

照 明：室内灯で 16 時間明/8 時間暗

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった

希釈水：脱塩素水道水

溶存酸素濃度：8.7~8.8mg/L

pH：7.7~7.8

観 察；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害及び一般状態を観察した。試験容器を穏やかに動かし、15 秒間一度も泳げない場合を遊泳阻害とみなした。

結 果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	0.5、0.22、0.10、0.047、0.021、0.0097	
EC <sub>50</sub> (mg/L) (設定濃度に基づく)	24h	0.033 (0.024~0.044)
	48h	0.032 (0.015~0.052)

試験濃度区で 24 時間目から遊泳阻害を示す個体がみられた。暴露期間中、活動度の低下や嗜眠状態が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

15) 藻類生長阻害試験

(資料 水産 15)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

被験物質： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%  
鉍物質細粒等； 99.5%

供試生物：緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata*) 初期生物量： $10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；振とう培養法(100 rpm)、72 時間

試験区；予備試験の結果から、試験濃度 1000 mg/L の限度試験とした。

試験液の調製；所定量の被験物を OECD 培地と混合し、試験原液とした。この試験原液を攪拌しながら分取し、培地に必要量添加後、攪拌して初期生物量が  $10^4$  cells/mL の試験溶液を調製した。

環境条件；

容 器：100 mL/500 mL 容ガラス製三角フラスコ 6 反復

水 温：21.4 ~21.8°C

照 明：94~98 $\mu$ E/m<sup>2</sup>/秒、連続照射

観 察；暴露開始 0、24、48 及び 72 時間時に培養液をサンプリングし、クロロフィル蛍光値を測定した。また、暴露終了時に藻類細胞の外観等の異常有無を観察した。

結 果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	1000
ErC <sub>50</sub> (mg/L) (設定濃度に基づく)	0-72h: >1000
NOECr (mg/L) (設定濃度に基づく)	$\geq$ 1000

試験濃度区において、対照区よりも良好な生長がみられた。試験濃度区で細胞の凝集が見られたが、悪影響ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

No.	供試生物	1区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法 (投与方法・投与量・試験条件等)	試験結果	試験実施 機関及び 報告年
1	セイウミツバチ (羽化後 2~5週)	1区10頭 (5反復)	原体 (%)	経口毒性; 150、15µg/Bee	LD <sub>50</sub> 48時間: >100µg/Bee	
2	セイウミツバチ (羽化後 2~5週)	1区10頭 (5反復)	水和剤 (5%)	接触毒性 (直接散布); 500倍、1000倍	500倍、1000倍共に 影響なし	
3	セイウミツバチ (1巣箱)	1巣箱 2枚群、 約3000頭 ビニルハウス1棟 (反復なし)	水和剤 (5%)	ほ場試験; 1000倍希釈 160L/10a ビニルハウス	補正死亡率* 0% 訪花活動及び群の維持 に影響なし	
4	蚕 (4齢起蚕) 朝日×東海	1区20頭 (3反復)	原体 (%)	検体を 倍希 釈し、2.5 mLを飼 料50gに混ぜ、給 餌	給与4時間後より、影 響が確認された。 1日後から転倒苦悶す る個体が増加し、4日 後までに全ての供試 虫が死亡した。 蚕に対して強い影響 が認められた。	
5	刊カブリガニ (第一若虫)	1区7~8頭 (3反復)	原体 (%)	検体を 倍希 釈(50ppm)し、リ ーフディスクに 4µL/cm <sup>2</sup> 散布	補正死亡率* 1日後; 21.7% 2日後; 14.2%	
6	ヒメカサガロウ (若齢幼虫)	30頭 (1頭/1穴 反復なし)	原体 (%)	検体を 倍希 釈(50ppm)し、ガ ラス板に2µL/cm <sup>2</sup> 散布(ドライフィルム法)	補正死亡率* 2日後; 14.3% 7日後; 33.3%	
7	タイリクヒメナカメシ (3齢幼虫)	1区 10~11頭 (3反復)	原体 (%)	検体を 倍希 釈(50ppm)し、ガ ラス板に2µL/cm <sup>2</sup> 散布(ドライフィルム法)	処理2日後より死亡、 苦悶個体が確認され た。 6日後補正死亡率*; 18.5%	
8	コレマンアブラバチ (羽化48時間 以内の成虫)	1区 11~13頭 (3反復)	原体 (%)	検体を 倍希 釈(50ppm)し、ガ ラス板に2µL/cm <sup>2</sup> 散布(ドライフィルム法)	処理1,2日後に死亡個 体が増加した。 補正死亡率* 1日後; 2.7% 2日後; 8.6%	

\* 対照区の死亡率で補正

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当り の供試数	投与 方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> 及び 無毒性量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験 原体( %)	コリン ウズラ	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	0、292、 486、810、 1350、2250 (mg a.i./ kg)	LD <sub>50</sub> >2250 mg a.i./kg 無毒性量 2250 mg a.i./kg	影響なし	
2 GLP	混餌投与 毒性試験 原体( %)	コリン ウズラ	10羽	5日間 混餌 投与	0、562、 1000、1780、 3160、5620 (ppm a.i.)	LC <sub>50</sub> >5620 ppm a.i. 無影響濃度 5620 ppm a.i.	影響なし	
3 GLP	混餌投与 毒性試験 原体( %)	マガモ	10羽	5日間 混餌 投与	0、562、 1000、1780、 3160、5620 (ppm a.i.)	LC <sub>50</sub> >5620 ppm a.i. 無影響濃度 5620 ppm a.i.	影響なし	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### 3. 周辺農作物に対する影響

#### 1) 漂流飛散による薬害

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	結果	試験実施機関 (報告年)
5%水和剤 500倍希釈 1000倍希釈 150 L/10a 散布	いね科	水稻	穂揃い期	薬害なし	
	いね科	水稻	穂ばらみ期	薬害なし	

### 4. 後作物に対する影響

剤型 使用量	供試作物		処理時期	結果	試験実施機関 (報告年)
5%水和剤 100倍希釈 200 L/10a 土壌に散布	あぶらな科	だいこん	播種前日	薬害なし	
	あかざ科	ほうれんそう	播種前日	薬害なし	
	うり科	きゅうり	播種前日	薬害なし	
	なす科	なす	播種前日	薬害なし	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用上の注意事項

#### 1) 種類：クロラントラニリプロール水和剤

名称：プレバソンフロアブル5（5%）、サムコルフロアブル10（10%）

- (1) 誤飲などのないように注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合は直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。

#### 2) 種類：クロラントラニリプロール粒剤

名称：フェルテラ粒剤1（1%）

- (1) 誤食などのないように注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

#### 3) 種類：クロラントラニリプロール粒剤（0.5%）

名称：プレバソン粒剤

散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。

### 2. 解毒法及び治療法

なし

### 3. 製造時、使用時等における事故例

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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	5000	LD <sub>50</sub> >5000		VIII-6
毒2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	LD <sub>50</sub> >5000		VIII-7
毒3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	5.1mg/L	LC <sub>50</sub> >5.1 mg/L		VIII-8
毒4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	塗布	0.5 g/cm <sup>2</sup>	刺激性なし		VIII-10
毒5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	72 mg	軽度の刺激性		VIII-12
毒6 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 48時間観察	モルモット	♂30 (検体投与群20)	感作:皮内注射(5%w/w) 貼付適用(80%w/w) 惹起:7%		感作性なし		VIII-14
毒7 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂12 ♀12	経口	♂♀ 0, 200, 700, 2000	♂♀ 2000 神経毒性なし		VIII-17
毒除外1	急性遅発性 神経毒性	コリンエステラーゼ阻害性を有さないため除外。						VIII-23
毒8 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂10 ♀10	混餌	(♂♀ 0, 600, 2000, 6000, 20000 ppm) ♂ 0, 36.9, 120, 359, 1188 ♀ 0, 47.0, 157, 460, 1526	♂ 20000 ppm ♀ 20000 ppm ♂ 1188 ♀ 1526		VIII-24
毒9 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	混餌	(♂ 0, 1000, 4000, 10000, 40000 ppm) ♂ 0, 32.8, 118.50, 303.23, 1162.65 ♀ 0, 36.45, 133.10, 317.78, 1219.60	♂ 40000 ppm ♀ 40000 ppm ♂ 1162.65 ♀ 1219.60		VIII-38
毒除外2	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないため除外。						VIII-45
毒除外3	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性に関する試験結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないため除外。						VIII-46
毒10 (GLP)	反復投与 神経毒性 90日間	ラット	♂12 ♀12	混餌	(♂♀ 0, 200, 1000, 4000, 20000 ppm) ♂ 0, 12.7, 64.2, 255, 1313 ♀ 0, 15.1, 77.3, 304, 1586	♂ 20000 ppm ♀ 20000 ppm ♂ 1313 ♀ 1586 神経毒性なし		VIII-47



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD50 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
毒除外4	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため除外。						VIII-53
毒11 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	混餌	(♂♀ 0, 1000, 4000, 10000, 40000 ppm) ♂ 0, 31.99, 111.53, 316.60, 1163.72 ♀ 0, 34.04, 113.18, 277.79, 1232.80	♂ 40000 ppm ♀ 40000 ppm ♂ 1163.72 ♀ 1232.80		VIII-54
毒12 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性 2年間	ラット	♂70 ♀70	混餌	(♂♀ 0, 200, 1000, 4000, 20000 ppm) ♂ 0, 7.71, 39.0, 156, 805 ♀ 0, 10.9, 51.0, 212, 1076	♂ 20000 ppm ♀ 20000 ppm ♂ 805 ♀ 1076		VIII-62
毒13 (GLP)	発がん性 18ヵ月	マウス	♂70 ♀70	混餌	(♂♀ 0, 20, 70, 200, 1200, 7000 ppm) ♂ 0, 2.60, 9.20, 26.06, 157.63, 935.12 ♀ 0, 3.34, 11.6, 32.93, 195.63, 1154.53	♂ 1200 ppm* ♀ 7000 ppm ♂ 157.63* ♀ 1154.53		VIII-80
毒14 (GLP)	繁殖毒性 2世代	ラット	♂30 ♀30	混餌	(♂♀ 0, 200, 1000, 4000, 20000 ppm) P♂ 0, 12.0, 60.4, 238, 1199 P♀ 0, 15.5, 77.8, 318, 1594 F1♂ 0, 18.1, 89.4, 370, 1926 F1♀ 0, 20.4, 104, 406, 2178	親動物、児動物 :♂♀ 20000 ppm P: ♂ 1199 ♀ 1594 F1: ♂ 1926 ♀ 2178 繁殖に対する影響なし		VIII-93
毒15 (GLP)	催奇形性	ラット	♀22	経口	0, 20, 100, 300, 1000	母動物: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし		VIII-100
毒16 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀22	経口	0, 20, 100, 300, 1000	母動物: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし		VIII-103
毒17 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サレチ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate	陰性		VIII-106

\* : 申請者の提案、報告書では最高用量の 7000 ppm を無毒性量としている

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD50 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁	
毒 25 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA98,TA100, TA1535,TA1537 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	0, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg/plate	陰性		VIII-109	
毒 26 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異							VIII-112	
毒 18 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト末梢血リンパ球		<i>in vitro</i>	0, 125, 250, 500, 750, 1000 µg/mL	陰性		VIII-115	
毒 27 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒト末梢血リンパ球		<i>in vitro</i>	-S9mix:0, 50, 100, 500 +S9mix:0, 1, 10, 25 µg/mL	陰性		VIII-117	
毒 19 (GLP)	変異原性 小核	マウス 骨髄 細胞	♂10 ♀10	<i>in vivo</i>	0, 500, 1000, 2000	陰性		VIII-119	
毒 20 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般状態	マウス	♂3 ♀3	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし	VIII-122
				ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし	
		自発運動量	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
			マウス	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		循環器系	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		
		腎機能	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	影響なし		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

参考資料

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	資料作成機関 (報告年)	記載頁
参考資料1								VIII-127
参考資料2 (GLP)								VIII-142
参考資料3 (GLP)								VIII-144

2. 原体中混在物及び代謝物

資料 No.	被験物質	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量(mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒21 (GLP)									VIII-147
毒22 (GLP)									VIII-148
毒23 (GLP)									VIII-149
毒24 (GLP)									VIII-152

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) 10%水和剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製毒 1 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♀3	経口	2000	LD <sub>50</sub> >2000		VIII-155
製毒 2 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	LD <sub>50</sub> >2000		VIII-156
製毒除外 1	急性毒性	—	—	吸入	当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため除外。			VIII-157
製毒 3 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	塗布	0.5 mL/6 cm <sup>2</sup>	軽～中度の刺激性		VIII-158
製毒 4 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1 mL	わずかな刺激性		VIII-160
製毒 5 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 48 時間観察	モルモット	♂45 (検体投与群 30)	感作：100% 0.2 mL 経皮 惹起：100% 0.2 mL 経皮		感作性なし		VIII-164

#### (2) 1%粒剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製毒 6 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♀3	経口	2000	LD <sub>50</sub> >2000		VIII-166
製毒 7 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	LD <sub>50</sub> >2000		VIII-167
製毒除外 2	急性毒性	—	—	吸入	当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため除外。			VIII-168
製毒 8 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	塗布	0.5 g/6 cm <sup>2</sup>	刺激性なし		VIII-169
製毒 9 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1 g	軽度の刺激性 洗眼効果あり		VIII-171
製毒 10 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 48 時間観察	モルモット	♂45 (検体投与群 30)	感作：50% 0.2 mg 経皮 惹起：50% 0.2 mg 経皮		感作性なし		VIII-175

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3)0.5%粒剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製毒 11 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♀3	経口	2000	LD <sub>50</sub> :>2000		VIII-178
製毒 12 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	LD <sub>50</sub> :>2000		VIII-179
製毒除外 3	急性毒性	—	—	吸入	当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため除外。			VIII-180
製毒 13 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	塗布	0.5 g/6 cm <sup>2</sup>	刺激性なし		VIII-181
製毒 14 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1 g	軽度の刺激性 洗眼効果あり		VIII-182
製毒 15 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 48 時間観察	モルモット	♂45 (検体 投与群 30)	感作：50% 0.2 mg 経皮 惹起：50% 0.2 mg 経皮		感作性なし		VIII-184

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 1. 原体

### (1)急性毒性

#### 1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒1)

試験機関：

報告書作成年：

[GLP 対応]

検体純度：        %

供試動物： Crl:CD(SD)IGS BR 系ラット、10～11 週齢、一群雌 3 匹、  
投与時体重(絶食後)；202.2～228.0 g

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 5000 mg/kg の用量で経口投与した。  
投与前に 18～18.5 時間絶食させた。

観察・検査項目： 生死及び疾病、外傷、異常行動を 14 日間観察した。試験終了時に生存動物  
を剖検し、臓器及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	臨床症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	5000

観察期間終了時の体重は 247.2～271.2 g で順調な体重増加が認められた。剖検所見  
では特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒2)

試験機関：

報告書作成年：

[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)IGS BR 系ラット、雄 9 週齢、雌 10 週齢、一群雌雄各 5 匹  
体重；雄 294.5～304.0 g、雌 204.9～250.7 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 脱イオン水で湿らせペースト状にした検体を剃毛した背部皮膚に塗布し、包帯で覆い、24 時間適用した。

観察・検査項目： 中毒症状、皮膚刺激性及び生死を 14 日間観察した。試験終了後全動物を剖検し、臓器または組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄いずれにも、死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	検体の影響と考えられる臨床症状は認められなかった。
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	5000

投与 2 日後までの間、雄 4 匹及び雌 5 匹の眼に赤色の分泌物が観察され、また、雌 2 匹の鼻にも赤色の分泌物が認められた。これらの所見は、頸部まで包帯を巻いたことによる影響と考えられた。すべての動物において投与 1 日後の体重が軽度に減少したが、7 日後には順調な体重増加が認められた。投与部位の皮膚に刺激性の反応は認められなかった。剖検で異常所見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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

### 3)ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒3)

試験機関：

報告書作成年：

[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD(SD)IGS BR 系ラット、8 週齢、一群雌雄各 5 匹、  
体重；雄 248～288 g、雌 172～199 g

観察期間： 14 日間

暴露方法： Fluid Energy Processing 00 型ジェットミルを用いて検体のダストを発生させ、4 時間鼻部を暴露させた。暴露中の被験物質をガラス繊維フィルターに通して採集し、重量分析により気中濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	5.0
実際濃度 (mg/L)	5.1
粒子径分布* (%)	
<1 (μm)	2.6, 2.7
<3	52, 48
<10	99, 98
空気力学的質量中位径* (μm)	3.0, 3.1
呼吸可能な粒子 (<10μm) の割合* (%)	99, 98
チャンバー容積 (L)	34
チャンバー内通気量 (L/分)	26
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

\*：試料 2 点それぞれの分析値

観察・検査項目： 暴露中、及び暴露後 14 日間、中毒症状、生死及び刺激に対する反応を観察した。また 14 日間の観察期間後に全ての動物を剖検し、鼻腔を含む内臓の肉眼的病理検査を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	5.1
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄 >5.1
死亡開始時間及び終了時間	雌雄いずれにも死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	暴露直後から発現、暴露後2日に消失。
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	5.1

中毒症状としては、暴露直後に雄には眼及び口に分泌物が、雌には眼瞼閉鎖が観察された。暴露翌日にわずかな体重減少がみられたが、2日目には回復した。肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(2)皮膚及び眼に対する刺激性

1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒4)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、一群雄3匹(若齢成獣)、体重；3197～3434 g

観察期間： 72 時間

投与方法： 脱イオン水で湿らせた検体 0.5 g をペースト状に調製し、剃毛した動物の背中の皮膚（約 6 cm<sup>2</sup>）に塗布し、ガーゼ及びテープで固定した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水を用いて除去して乾燥させた。

観察項目： 暴露終了1、24、48及び72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫及びその他の変化）を確認し、Draizeの方法に従って採点した。結果は以下の米国 EPA 及び EEC の基準により判定した。

判定基準

(1)EPA の判定基準

カテゴリーⅠ：腐食性（真皮まで到達する組織の破壊及び／または傷跡）

カテゴリーⅡ：72時間での強い刺激性（重度の紅斑または浮腫）

カテゴリーⅢ：72時間での中等度の刺激性（中等度の紅斑）

カテゴリーⅣ：刺激性なし～弱いまたは僅かな刺激性（刺激性なしまたは僅かな紅斑）

(2)EEC の判定基準

動物個体別に、紅斑、浮腫各々、観察24、48、72時間の評点を平均する。動物2匹以上の個体別平均値が以下のいずれかに該当する場合、刺激性ありとする。

紅斑・痂皮形成：≥2.0

浮腫：≥2.0

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\*：判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

検体除去後、1、24、48 及び 72 時間後のいずれの観察においても、全例の皮膚に刺激性の反応は認められなかった。体重減少は見られなかった。また、臨床的な毒性の徴候は観察されなかった。

以上の結果から、EPA の判定基準に沿って判定すると、カテゴリーIV（刺激性なし～弱いまたは僅かな刺激性）に分類され、検体はラットの皮膚に対して刺激性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 2)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒 5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、一群雄 3 匹(若齢成獣)、体重；2.85～2.94 kg

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 72 mg を右眼の結膜嚢に点眼し、左眼には点眼せず対照とした。洗眼は行わなかった。

観察項目： 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。結果は以下の米国 EPA 及び EEC それぞれの基準に従って判定した。

### 判定基準

#### (1) EPA の判定基準

刺激性の陽性反応とする評点は次のとおりとする。

角膜混濁面積：1 以上

虹彩の炎症：1 以上

結膜発赤の 2 以上及び結膜浮腫：2 以上

カテゴリー I：不可逆的な眼組織の崩壊あるいは角膜の損傷または刺激性反応が 21 日間以上継続

カテゴリー II：角膜の損傷あるいは 21 日間以内に消失する刺激性反応

カテゴリー III：角膜の損傷あるいは 7 日間以内に消失する刺激性反応

カテゴリー IV：24 時間以内に消失する軽微な反応

#### (2) EEC の判定基準

動物個体別に、角膜混濁、虹彩の炎症、結膜発赤及び結膜浮腫各々、適用後 24、48 及び 72 時間の評点を平均する。動物 2 匹以上の個体別平均値が以下のいずれかに該当する場合、刺激性ありとする。

角膜混濁： $\geq 2.0$  かつ  $< 3.0$  ( $\geq 3.0$  は重度の刺激性)

虹彩炎症： $\geq 1.0$  かつ  $< 2.0$  ( $\geq 2.0$  は重度の刺激性)

結膜発赤： $\geq 2.5$

結膜浮腫： $\geq 2.0$

結 果：

項目			最高 評点*	適用後時間				平均 24-72		
				1	24	48	72			
非 洗 眼 群	動物 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0.00	
			面積	4	0	0	0	0	-	
		虹彩			2	0	0	0	0	0.00
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0.00	
			浮腫	4	0	0	0	0	0.00	
			分泌物	3	0	0	0	0	-	
	動物 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0.00	
			面積	4	0	0	0	0	-	
		虹彩			2	0	0	0	0.00	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0.00	
			浮腫	4	1	0	0	0	0.00	
			分泌物	3	2	0	0	0	-	
	動物 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0.00	
			面積	4	0	0	0	0	-	
		虹彩			2	1	0	0	0.00	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0.00	
			浮腫	4	1	0	0	0	0.00	
			分泌物	3	0	3	0	0	-	
	合計	角膜混濁	程度	12	0	0	0	0	-	
			面積	12	0	0	0	0	-	
虹彩			6	1	0	0	-			
結膜		発赤	9	2	1	1	0	-		
		浮腫	12	2	0	0	0	-		
		分泌物	9	2	3	0	0	-		
平均	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	-		
		面積	4	0	0	0	0	-		
	虹彩			2	0.33	0	0	-		
	結膜	発赤	3	0.67	0.33	0.33	0	-		
		浮腫	4	0.67	0	0	0	-		
		分泌物	3	0.67	1	0	0	-		

\*判定基準の最高評点

いずれの動物においても角膜に刺激性の変化は観察されなかった。虹彩の刺激性変化については、適用 1 時間後の観察で 1 動物に軽度な反応が認められたが、24 時間後には消失した。結膜の観察では、表に示したとおり、2 動物に軽度な発赤及び浮腫が観察され、内 1 動物には適用後 24 時間の時点で重度の分泌物が観察された。

以上の結果は、EPA の基準でカテゴリ IV（軽微な刺激性）、EEC の分類では刺激性なしに判定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(3)皮膚感作性

1)モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ハートレー白色モルモット、若齢成獣、体重 330～396 g、  
一群 雄 30 匹 (本試験；検体投与群 20 匹、対照群 10 匹、予備試験；12 匹)

観察期間： 48 時間

試験操作： Maximization 法

投与量設定根拠；



観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後、皮内感作の 24 及び 48 時間後、局所感作の貼付除去 1 時間後に紅斑及び浮腫について観察した。皮膚反応は以下により採点した。

皮膚反応採点基準

- 0 : 反応なし
- 0.5 : ごく軽度の紅斑 (陽性反応として扱わない)
- 1 : 軽度の紅斑
- 2 : 中等度の紅斑
- 3 : 重度の紅斑、浮腫を伴うもの及び伴わない紅斑

評価；皮膚反応の頻度及び反応の重篤度を以下の手順で算出し、感作性を評価した。

溶媒対照群の動物に採点 1 以上の反応が認められた場合、溶媒対照群の最大採点より大きい採点を陽性反応とする。

各群の内、陽性反応が認められた動物数を群の総動物数で除して頻度とする。

反応の重篤度は各群ごとに、24 時間及び 48 時間それぞれの観察時点について、全動物の採点合計を総動物数で除して求める。

本試験では下記 Kligman の評価分類を用いた。

皮膚反応の頻度(%)	等級	分類
0 - 8	I *	弱い感作性
9 - 28	II	軽度の感作性
29 - 64	III	中程度の感作性
65 - 80	IV	強い感作性
81 - 100	V	極めて強い感作性

(\* : 感作性ありと判定しない)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		感作 (貼付 適用)	惹起	供 試 動 物 数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					24 時間後					48 時間後					24 時 間	48 時 間	
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3			
検体	80%検体	20%検体	20	10	10	0	0	0	10/20	10	10	0	0	0	10/20	0	0
		7%検体		0	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0	0/20	0	0
		鉍物油		0	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0	0/20	0	0
溶媒 対照	鉍物油	20%検体	10	6	4	0	0	0	4/10	7	3	0	0	0	3/10	0	0
		7%検体		0	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0	0/10	0	0
		鉍物油		0	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0	0/10	0	0

検体処理群において、一部の動物にごく軽度の紅斑がみられたが、溶媒対照群動物にも同様の皮膚反応が認められた。

皮膚反応の重篤度については、80%検体を貼付適用した動物において、20%検体で惹起した部位で、24 時間後及び 48 時間後いずれも 0.25 であり、溶媒対照群動物では 24 時間後に 0.20、48 時間後に 0.15 であった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

陽性対照：同試験機関において既知の皮膚感作陽性物質を用いて定期的を実施している。直近に実施した試験の概要は下記のとおりである。

実施時期； 2004 年 4 月 3 日

陽性対照； alpha-Hexylcinnamaldehyde(HCA)原体

試験結果； 下記のとおり明らかな感作性が認められた。

検体	皮膚反応の頻度*		皮膚反応の重篤度	
	24	48	24	48
HCA 原体	10/10	10/10	1.70	1.40
溶媒 (鉍物油) 対照	0/5	0/5	0.40	0.40

\*：陽性反応動物数／供試動物数



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

#### (4)急性神経毒性

##### 1)ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 毒7)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD®(IGS)BR ラット、1群雌雄各12匹、試験開始時約7週齢、

観察期間： 15日間観察

投与方法： 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、0、200、700及び2000 mg/kgの用量で強制的に単回経口投与した。なお、投与した日を試験1日目とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率；試験期間中、生死を毎日観察した。

死亡例は認められなかった。

一般状態；詳細な状態の観察を実施する日を除く毎日、一般状態を観察した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与直前、試験2、8及び15日目に体重を測定した。試験1～2、2～8、8～15及び1～15日の体重増加量を算出した。

体重及び体重増加量に統計学的有意差は認められず、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験1、2、8及び15日目に全動物の摂餌量を測定し、試験1～2、2～8、8～15、及び1～15日の食餌効率を算出した。

雌雄の摂餌量及び雄の食餌効率に統計学的有意差を伴う変化は認められなかった。2000 mg/kg 群雌において試験2～8日の食餌効率が対照群に比べて減少し、統計学的有意差が認められた。同期間の摂餌量及び体重増加量に軽度な減少がみられたものの、それらは統計学的有意差を伴わない一過性の変化であったことから、雌における食餌効率の変化についても検体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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

食餌効率 [数値は体重増加量(g)/摂餌量(g)]

性別		雄				雌			
試験期間		1-2日	2-8日	8-15日	1-15日	1-2日	2-8日	8-15日	1-15日
投与量 (mg/kg)	0	-0.062	0.341	0.254	0.178	-0.134	0.244	0.191	0.100
	200	-0.032	0.341	0.247	0.187	-0.183	0.225	0.205	0.082
	700	-0.040	0.343	0.270	0.191	-0.063	0.221	0.182	0.113
	2000	-0.026	0.335	0.257	0.188	0.012	0.193↓	0.178	0.128

Dunnett 検定 ↓: p<0.05、Dunn 検定

詳細な状態の観察； 全動物を対象として、投与前、試験 1 日目(投与 2 時間後)、8 及び 15 日目に以下の項目について観察した。

ホームケージ内観察項目；

姿勢、眼瞼閉鎖、歩行/運動協調性、振戦、痙攣

ホームケージからの取り出し、取扱い時の観察項目；

ケージからの取出し易さ、取扱いの容易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛及び皮膚状態、粘膜、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、脱水状態、衰弱

オープンフィールド内観察項目；

姿勢、歩行及び運動協調性、振戦、痙攣、筋収縮性、呼吸困難、呼吸速度、覚醒状態、異常発声、下痢、多尿、正向反射、眼瞼閉鎖

いずれの観察項目においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査； 詳細な状態の観察と同時期に、以下の項目について検査した。

刺激に対する感覚運動反応(接近及び接触反応、聴覚反応、痛覚反応)、握力(前肢、後肢)、後肢開脚幅、立ち上がり回数、直腸体温、自発運動量(運動時間、運動回数)

自発運動量は、全動物について個体別に 60 分間(10 分間×6 回)、自動運動モニターを用いて測定した。連続運動は、持続時間の長短に関わらず 1 回の運動として測定した。さらに自発運動量測定時に瞳孔収縮、下痢及び多尿の有無を検査した。

機能検査測定結果(自発運動量を除く)を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

機能検査 (自発運動量を除く、数値は群平均値)

測定 時期	投与量 (mg/kg)	雄					雌				
		握力(kg)		後肢 開脚幅 (cm)	直腸 体温 (°C)	立ち上 がり (回数)	握力(kg)		後肢 開脚幅 (cm)	直腸 体温 (°C)	立ち上 がり (回数)
		前肢	後肢				前肢	後肢			
投 与 前	0	0.50	0.32	6.9	36.2	2	0.48	0.28	4.9	36.4	4
	200	0.53	0.32	7.4	36.2	1	0.43	0.28	6.0	36.5	3
	700	0.51	0.33	6.5	36.1	3	0.45	0.31	5.6	36.4	4
	2000	0.50	0.32	6.3	35.8	3	0.47	0.29	6.0	36.5	3
第 1 日	0	0.62	0.38	7.5	34.9	2	0.56	0.35	5.7	35.9	2
	200	0.58	0.39	6.9	34.7	2	0.56	0.35	6.5	35.5	3
	700	0.55*	0.41	7.0	34.8	2	0.53	0.36	5.6	35.7	4
	2000	0.56	0.38	6.2	34.6	3	0.53	0.37	5.3	35.9	5
第 8 日	0	0.54	0.42	7.2	34.8	2	0.51	0.39	6.2	36.0	4
	200	0.50	0.44	7.2	35.4*	2	0.49	0.39	5.7	36.6*	4
	700	0.53	0.47	7.2	35.1	3	0.45	0.39	6.4	36.0	4
	2000	0.49	0.41	5.8	35.2*	2	0.49	0.39	6.4	36.3	5
第 15 日	0	0.49	0.42	7.2	35.1	2	0.44	0.37	6.3	36.5	5
	200	0.47	0.46	8.3	35.5	3	0.44	0.41	7.0	36.6	5
	700	0.49	0.43	8.4	35.0	4	0.39	0.37	6.3	36.6	5
	2000	0.49	0.45	7.9	35.2	2	0.38	0.41	6.6	36.6	4

一元配置分散分析または Dunnett 検定 \* : p<0.05

試験第 1 日目の 700 mg/kg 群雄における前肢握力の測定値に対照群と比較して統計学的に有意な減少が、試験第 8 日目の 200 mg/kg 群雌雄及び 2000 mg/kg 群雄に統計学的有意差を伴う直腸体温の上昇が認められたが、用量依存性は認められなかった。また、試験第 8 日目の 200 及び 2000 mg/kg 群における雄の直腸体温については、投与開始前の値及び背景データ(34.7~35.7 °C)の範囲内であった。統計学的有意差はないものの、試験第 8 日目の 2000 mg/kg 群雄における後肢開脚幅に低値が認められたが、これは投与前において開脚幅が 6 cm に満たないラットが同群で 6 匹だったのに対し、他群では 2~3 匹と少なかったことに起因すると考えられた。したがって、これらの変動は投与に関連した変化とは考えられなかった。機能検査において検体投与による影響は認められなかった。

自発運動量の測定結果（統計学的有意差がみられなかった雄の平均運動時間を除く）を次表に示す。

雄では、各投与群の平均運動時間に対照群と比較して統計学的有意差を伴う変化は認められなかった。雄の平均運動回数に、投与第15日目の2000 mg/kg群において統計学的有意差を伴う減少が認められたが、平均運動時間に有意差が認められず、用量との関連性が認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。雌においては、700 mg/kg以上の投与群に平均運動時間または平均運動回数の統計学的有意差を伴う減少が認められたが、1区画にみられたのみで、検査期間中の合計値に有意差が認められなかったことから、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。

雄ラットの平均運動回数

測定時期	投与量 (mg/kg)	10分間ごとの運動回数						合計
		1	2	3	4	5	6	
投与前	0	140	126	67	13	13	4	363
	200	139	128	75	19	13	7	381
	700	143	131	76	45	25	9	429
	2000	138	124	73	16	9	12 <sup>#</sup>	371
第1日	0	139	131	78	30	3	4	385
	200	139	142	50	30	14	7	380
	700	143	135	56	29	11	3	377
	2000	139	125	44	17	13	8	347
第8日	0	138	138	99	46	10	4	436
	200	140	120	81	49	33	23	447
	700	138	140	78	30	26	11	422
	2000	139	119	64	34	14	5	375
第15日	0	146	143	121	87	58	56	612
	200	143	149	106	77	39	46	560
	700	138	135	107	89	40	11	521
	2000	136	134 <sup>#</sup>	100	61	35	16 <sup>#</sup>	482

Jonckheere 傾向検定 <sup>#</sup> : p<0.05、 反復測定分散分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雌ラットの平均運動時間 (秒)

測定時期	投与量 (mg/kg)	10 分間ごとの運動時間						合計
		1	2	3	4	5	6	
投与前	0	320	221	135	78	19	2	774
	200	301	197	156	91	93	15	853
	700	322	189	106	77	42	21	766
	2000	317	177	102	28	32	22	678
第1日	0	326	244	172	125	92	11	970
	200	302	217	147	104	88	31	888
	700	321	227	151	144	43	53	938
	2000	319	178 <sup>#</sup>	131	122	74	39	862
第8日	0	337	233	165	91	88	52	965
	200	313	219	181	101	64	55	934
	700	329	209	74 <sup>#</sup>	70	84	70	836
	2000	349	212	89 <sup>#</sup>	96	94	20	859
第15日	0	318	232	153	117	74	73	967
	200	312	196	149	165	81	86	989
	700	334	231	137	135	123	50	1011
	2000	321	182	103	60 <sup>#</sup>	95	112	873

Jonckheere 傾向検定 <sup>#</sup> : p<0.05、反復測定分散分析

雌ラットの平均運動回数

測定時期	投与量 (mg/kg)	10 分間ごとの運動回数						合計
		1	2	3	4	5	6	
投与前	0	132	120	88	54	18	5	416
	200	138	118	91	60	52	15	473
	700	137	107	57	42	34	16	392
	2000	132	116	66	23	19	20	375
第1日	0	133	128	113	77	57	10	517
	200	137	135	106	80	52	30	539
	700	139	127	90	87	45	42	529
	2000	142	110	91	71	53	31	498
第8日	0	137	134	103	68	52	38	531
	200	141	130	120	72	47	34	544
	700	141	121	52 <sup>#</sup>	39	54	35	443
	2000	134	123	61 <sup>#</sup>	65	61	19	462
第15日	0	141	128	101	80	61	60	571
	200	143	122	107	114	64	62	612
	700	145	127	97	90	84	34	577
	2000	139	119	79	45	64	73	519

Jonckheere 傾向検定 <sup>#</sup> : p<0.05、反復測定分散分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肉眼的病理検査; 観察を終了した試験 16 及び 17 日目に各群雌雄各 6 匹を選抜し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する肉眼的病変は観察されなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査に用いた動物を対象として、対照群及び最高用量群(雌雄各 2000 mg/kg 群)について以下の組織の病理組織学的検査を行った。

脳、頸部脊髄、腰部脊髄、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経、脛骨及び腓腹神経、ガッセル神経節、背側根神経節(頸部、腰部)、背側根神経線維(頸部、腰部)、腹側根神経線維(頸部、腰部)

検体投与に関連する病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果、本試験において、雌雄ともにいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったので、一般毒性及び神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

急性遅発性神経毒性試験

(資料 毒除外 1)

〈 試験成績提出除外 〉

クロラントラニリプロールの急性遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑧-ア

具体的理由：

コリンエステラーゼ阻害性を有さないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(5) 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 毒 8)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD®(SD)IGS BR ラット、1 群雌雄各 10 匹、試験開始時約 7 週齢

投与期間： 雄 97 日間、雌 98 日間

投与方法： 検体を飼料に 0、600、2000、6000 及び 20000 ppm の濃度で混入し、約 90 日間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 詳細な状態の観察を実施する日を除く午前中 1 回一般状態を、午後 1 回一般状態及び生死を観察した。毎週 1 回の体重計測時に詳細な観察を行い、少なくとも被毛、皮膚、眼、粘膜、呼吸、分泌及び排泄の有無、自律神経系の活動（流涙、立毛及び異常な呼吸パターン）、歩行の変化、姿勢、取り扱い時の反応、間代性、強直性、常同または異常な行動の有無を含む正常な状態からのあらゆる逸脱兆候を記録した。

投与 21 日目に、20000 ppm 群の雄 1 例が下部尿管感染症で死亡した。投与 52 日目には、眼窩静脈叢からの採血時の外傷のため 600 ppm 群の雌 1 例を切迫屠殺した。これらの死亡及び切迫屠殺は、検体投与に関連するとは考えられなかった。その他に死亡例はみられなかった。投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	600	2000	6000	20000
死亡率(%)	雄	0	0	0	0	10
	雌	0	10	0	0	0

一般状態の所見として、20000 ppm 投与群雌に表在性創傷の頻度 (3/10 例) の統計学的に有意な増加が観察されたが、軽度の外傷による所見であり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

体重変化； 投与開始時、検体投与後は毎週 1 回、全ての生存動物について個別に体重を測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雌雄の体重には対照群と検体投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。統計学的な有意差の認められた平均体重増加量(対照群を100とした割合)を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	600	2000	6000	20000	600	2000	6000	20000
投与 70-77 日	157↑								385↑
投与 77-84 日							249↑		291↑
投与 84-91 日							-305↓		-278↓

Dunnnett 検定↑:  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↓:  $< 0.05$

対照群に比較し、600 ppm 群雄の体重増加量に有意な増加が、6000 及び 20000 ppm 群雌に有意な増加または減少が認められたが、これらは一過性であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率； 週あたりの平均個体別摂餌量を測定した。また、摂餌量及び体重増加量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。600 及び 2000 ppm 群雌の摂餌量ならびに 6000 及び 20000 ppm 群雌の食餌効率に変動がみられたが、一過性であり、両項目に関連性がみられなかったことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

統計学的な有意差の認められた摂餌量(対照群を100とした割合)を次表に示す。

性別	雌				
	投与量 (ppm)	600	2000	6000	20000
投与 56-63 日	109↑	110↑			

Dunn 検定 ↑:  $< 0.05$

統計学的な有意差の認められた食餌効率(対照群を100とした割合)を次表に示す。

性別	雌				
	投与量 (ppm)	600	2000	6000	20000
投与 49-56 日				73↓	
投与 70-77 日					(0.054/0)*↑
投与 77-84 日				265↑	300↑
投与 84-91 日				-714↓	-243↓

Dunnnett 検定↑↓:  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↓:  $< 0.05$

\*: 対照群値 0 のため算出せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		600	2000	6000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	36.9	119.7	358.9	1188.3
	雌	47.0	156.7	459.8	1525.7

眼科学的検査； 投与開始前の全動物及び投与 94 日時の各群について散瞳剤の 0.5%トロピカミド溶液を点眼したのち間接眼検鏡により両眼を検査した。  
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

血液学的検査； 投与 48 日(雄)、49 日(雌)及び投与終了時に全動物を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積(MCV)、平均血球色素量(MCH)、平均血球色素濃度(MCHC)、赤血球分布幅、網状赤血球数、血小板数、白血球数及び白血球百分率

屠殺時に腹部大静脈から採血し、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。骨髓塗抹標本を作製し、ライト染色を行ったが、検査項目に異常が認められなかったため、検査は実施しなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		600	2000	6000	20000	600	2000	6000	20000
網状 赤血球数	投与 48/49 日				83↓				
	投与 97/98 日					81↓			

Dunnett/Tamhane-Dunnnet 検定 ↓:  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↓:  $< 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与 48 日時における 20000 ppm 群雄及び投与 98 日時における 600 ppm 群雌の網状赤血球数が対照群に比較して低値を示したが、減少程度が軽度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査； 血液学的検査で採取した血液から得られた血清を用いて、次の項目を測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		600	2000	6000	20000	600	2000	6000	20000
ビリルビン	投与 48/49 日						64↓	57↓	57↓
	投与 97/98 日						75↓	70↓	65↓
クレアチニン	投与 48/49 日		120↑						
	投与 97/98 日								
総タンパク	投与 48/49 日				106↑				
	投与 97/98 日								
アルブミン	投与 48/49 日				107↑				
	投与 97/98 日								
グロブリン	投与 48/49 日								
	投与 97/98 日								108↑
カリウム	投与 48/49 日			91↓					
	投与 97/98 日								

Dunnett/Tamhane-Dunnnet 検定 ↑↓ : p<0.05 、Dunn 検定 ↑↓ : <0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

2000 ppm 以上の投与群雌でビリルビンの低下が認められた。ビリルビン低下は投与の影響によるものと判断されるが、関連する有害な影響が認められなかったことから、毒性学的な影響のない変化と考えられた。

その他に統計学的有意差が散見された変化は、対照群との差異が軽微であり、用量との関連性が認められなかったことから、検体投与による影響とは判断されなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿試料について次の項目を測定した。

尿質、色、透明度、尿量、浸透圧、pH、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、タンパク、尿沈渣の鏡検

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			
投与量(ppm)		600	2000	6000	20000
尿量	投与 48 日			200↑	195↑
	投与 97 日	203↑			
浸透圧	投与 48 日				
	投与 97 日		62↓		

Dunnett/Tamhane-Dunnnet 検定 ↑↓ : p<0.05 、Dunn 検定 ↑↓ : <0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

雄において、投与 48 日目の 6000 及び 20000 ppm 投与群、投与 97 日目の 600 ppm 投与群で尿量の増加が、投与 97 日目の 2000 ppm 投与群で浸透圧の低下がみられたが、用量との関連性がみられなかったため検体投与による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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

臓器重量； 投与終了時に全生存動物を対象として二酸化炭素吸入により屠殺、剖検し、次の臓器重量を測定して、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脳、脾臓、心臓、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		600	2000	6000	20000	600	2000	6000	20000
肝臓	重量								118↑
	対体重比								111↑
	対脳重比	112↑							117↑
腎臓	重量								
	対体重比					89↓			
	対脳重比								
胸腺	重量			136↑		136↑			
	対体重比			131↑					
	対脳重比			138↑					
精巣上体	重量			88↓		—	—	—	—
	対体重比			84↓		—	—	—	—
	対脳重比					—	—	—	—
卵巣	重量	—	—	—	—				115↑
	対体重比	—	—	—	—				
	対脳重比	—	—	—	—				

Dunnnett/Tamhane-Dunnnett 検定 ↑↓ :  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↑↓ :  $< 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値、— : 該当せず

20000 ppm 投与群雌で肝臓重量、対体重比及び対脳重比の統計学的に有意な増加が認められ、検体投与による影響と判断されたが、増加の程度が軽度であり、肝臓に病理所見が認められず、血清肝酵素の上昇がみられなかった。さらに検体投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることから(毒 8 用量設定 1、VIII-32 頁参照)、検体投与による有害な影響ではないものと考えられた。その他の臓器重量に有意差が散見されたが、用量との関連性がなかったことから検体投与による影響ではないと判断された。

肉眼的病理検査； 試験終了時の全生存動物及び死亡動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象として、以下の組織を採取し、眼球、精巣及び精巣上体はブアン液、その他の組織は 10% 中性ホルマリン緩衝液に固定、パラフィンワックスに包埋した。対照群及び 20000 ppm 投与群の全動物及び死亡動物について、組織切片を HE 染色して病理標本を作製して鏡検した。肉眼的に異常を示した組織は他の投与群についても鏡検を行った。

肝臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻腔、喉頭及び咽頭、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、顎下り

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

ンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、大腿骨及び膝関節、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、乳腺、皮膚、眼、肉眼的病変部位

ラット2年間反復経口投与毒性試験及び繁殖毒性試験において、副腎皮質束状帯に小型空胞の増加が観察されたため、副腎皮質について再度鏡検した。

結果を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	600	2000	6000	20000	0	600	2000	6000	20000
投与量	0	600	2000	6000	20000	0	600	2000	6000	20000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	0	0	0	10
副腎皮質小型空胞	0	1	2	2	4*	1	0	0	0	2

Fisher 直接確率計算法 \*: P<0.05 (申請者実施)

雄の 6000 ppm 以下の投与群及び雌において認められた副腎皮質小型空胞の増加は、その程度が軽微で対照群と同程度であった。20000 ppm 群雄 4 例に認められた同所見は、軽微 (2 例) または軽度 (2 例) であった。同試験機関で実施した別の試験において、細胞毒性や形態異常が認められないこと、副腎のコルチコステロン産生の変化に関連する検査項目に変化が観察されなかったことから、副腎皮質小型空胞の増加は検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

[申請者注]: 副腎皮質小型空胞の増加については参考資料 1 を参照。

その他の所見は通常みられるものであり、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果から、検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の無毒性量(NOEL)は雌雄とも 20000 ppm(雄 1188 mg/kg/日、雌 1526 mg/kg/日)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1-1) ラット 90 日間反復経口毒性試験の用量設定試験

(ラットを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性試験)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

1-2) ラット 90 日間反復経口毒性試験の用量設定試験

(ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験)


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒 9)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時約 5~7 ヶ月齢

投与期間： 90 日間

投与方法： 検体を飼料に 0、1000、4000、10000 及び 40000 ppm の濃度で混入し、90 日間において 1 日 2 時間自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌及び排泄の有無、自律神経系の活動（流涙、立毛及び瞳孔の大きさ）を含む一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。また、活動レベル、歩行、姿勢、体力の変化、取り扱い時の反応、間代性または強直性行動、過剰な身づくろいや旋回などの常同行動、自傷などの異常行動の有無を含む詳細な観察を毎週 1 回行った。

投与期間を通じて死亡例はなく、検体投与に起因した一般状態の変化は認められなかった。

一般状態の所見として、鼻口部の赤色化が観察されたが、投与前や対照群にも認められた所見であり、用量との関連性が認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

体重変化；投与開始時、検体投与後は毎週 1 回、全ての生存動物について個体別体重を測定した。

体重変化に検体投与による影響は認められなかった。10000 ppm 群雌(投与 7~8 及び 11~12 週)の体重に、対照群に比較して統計学的に有意な減少が認められたが、同群の体重増加量に変化はなく、40000 ppm 群雌に体重減少が認められなかったため、投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；週あたりの平均個体別摂餌量を測定した。また、摂餌量及び体重

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

増加量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注]1000 ppm 群雄(投与 12 週)の食餌効率に統計学的に有意な増加がみられたが、一過性であり、検体投与による影響ではないものと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	32.18	118.50	303.23	1162.65
	雌	36.45	133.10	317.78	1219.60

眼科学的検査； 投与開始前及び投与終了時の全動物について検査した。

眼科学的検査に検体投与による影響は認められなかった。

身体検査； 投与開始前及び投与終了時の全動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。数例(10000 ppm 群雄 2 例、1000 及び 4000 ppm 群雌に各 1 例、10000 ppm 群雌 2 例)に軽い瘦が認められたが、当該動物の食餌効率は対照群の標準偏差内であり(1000 ppm 群雌 1 例を除く)、試験期間中に体重増加が認められるか、変動程度は投与開始前の体重の 1kg 以内であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与 6 及び 12 週時に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、網状赤血球絶対量、網状赤血球数、赤血球分布幅(RDW)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間(PT)、白血球百分率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
白血球数	投与 6 週時	68↓							
	投与 12 週時								
赤血球 分布幅	投与 6 週時			105↑					
	投与 12 週時								
MCH	投与前					103↑			
	投与 6 週時					104↑			
	投与 12 週時					103↑			
MCHC	投与 6 週時					103↑			
	投与 12 週時								
血小板数	投与 6 週時								
	投与 12 週時							144↑	

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定 ↓ : p<0.05 ↑ : p<0.01  
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

血液学的検査項目において検体投与による影響は認められなかった。対照群に比較して統計学的に有意な増減が観察されたが、散発的であり、投与の影響とは考えられなかった。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、グルコース



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
ナトリウム	投与 6 週時								
	投与 12 週時	99↓							
塩素	投与 6 週時								
	投与 12 週時			102↑					
コレステロ ール	投与 6 週時	148↑							
	投与 12 週時	150↑							
ALP	投与 6 週時								
	投与 12 週時						259↑		
GGT	投与 6 週時								
	投与 12 週時						174↑		
アルブミン	投与 6 週時								
	投与 12 週時							86↓	

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定↑↓ : p<0.05 ↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

血液生化学的検査において検体投与による影響は認められなかった。対照群と比較して統計学的な有意差が散見されたが、投与による影響とは判断されなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿試料について次の項目を測定した。

尿量、pH、色及び外観、タンパク、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣の鏡検、オスモル濃度

尿検査項目において検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量； 屠殺時の全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比を算出した。

脳、副腎、心臓、腎臓、肝臓及び胆嚢、脾臓、胸腺、甲状腺及び上皮小体、精巣、精巣上体、卵巣、子宮及び子宮頸部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
副腎	重量								
	対体重比					155↑			
	対脳重比								
心臓	重量							76↓	
	対体重比								
	対脳重比							78↓	
肝臓 (胆嚢を含む)	重量				123↑				
	対体重比				126↑				
	対脳重比								

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

40000 ppm 投与群雄の肝臓(胆嚢を含む)重量及び対体重比に統計学的に有意な増加が認められたが、病理所見が認められず、血清肝酵素の上昇がみられなかった。さらに検体投与によって肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることから(毒 9 用量設定 1、次々頁参照)、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。雌の副腎及び心臓に散見された有意差は、関連する病理所見が認められず、用量との関連性がなかったことから、体重変化による変動に起因するものと判断された。

肉眼的病理検査； 試験終了時の全動物を対象に肉眼的病理検査を行なった。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製して鏡検した。

皮膚、リンパ節(下顎、腸間膜)、大動脈、骨及び骨髄(大腿骨、肋骨、胸骨)、胸腺、肺、気管、心臓、甲状腺、上皮小体、食道、胃(噴門部、胃底、幽門部)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、パイエル板、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮及び子宮頸部、乳腺、膣、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼球及び視神経、網膜、喉頭、鼻、唾液腺

観察された病理組織学的変化を次頁表に示す。

検体投与に関連する変化は認められなかった。観察された所見は、同系統のイヌに通常認められるものであり、検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

以上の結果から、検体のイヌ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の無毒性量(NOEL)は雌雄とも 40000 ppm(雄 1162.65 mg/kg/日、雌 1219.60 mg/kg/日)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

観察された病理組織学変化

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	1000	4000	10000	40000	0	1000	4000	10000	40000
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
下顎 リンパ節	赤血球増多症	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	4	3	4	4	3	4	3	3	2	2
胸腺	萎縮	軽微	1	0	1	1	1	2	1	2	1	1
		軽度	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		中度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	嚢胞	軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
肺	炎症(亜急性)	軽微	3	0	1	1	0	1	1	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症 (肉芽腫性)	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
気管	炎症(急性)	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓	血液嚢腫(弁)	軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	嚢胞	軽微	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
十二指腸	うっ血	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	類洞拡張	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	腺房萎縮	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	尿管石灰化	軽微	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎盂腎炎 (両側)	中度	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
副腎	嚢胞	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膀胱	過形成	軽微	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	炎症(亜急性)	軽度	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
精巣	精子形成低下 (両側)	軽微	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
精巣上体	精子肉芽腫	軽度	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	胚細胞残骸 (両側)	軽微	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
前立腺	炎症(亜急性)	軽微	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
下垂体	嚢胞	軽微	1	1	1	2	2	1	1	0	1	0
喉頭	炎症(急性)	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisherの直接確率検定(有意差なし, 申請者実施) — : 該当せず

病変の程度:

軽微; 正常範囲をわずかに超える程度

軽度; 容易に見分けられるが程度の限られた病変で、機能障害は恐らく生じない

中度; 悪化の恐れのある顕著な病変で、限局的な組織・臓器の機能不全の可能性あり

重度; 顕著な組織・臓器の機能不全を生じさせる変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

イヌ 90 日間反復経口毒性試験の用量設定試験

(イヌを用いた 28 日間カプセル投与による反復経口投与毒性試験)


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

## 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 毒除外 2)

〈 試験成績提出除外 〉

クロラントラニリプロールの 21 日間反復経皮投与毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑩-イ

具体的理由：

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

90 日間反復吸入毒性試験

(資料 毒除外 3)

〈 試験成績提出除外 〉

クロラントラニリプロールの 90 日間反復吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省農産園芸局長通知

12 農産第 8147 号の第 4. 試験成績の除外について(別表 2)

具体的理由：

急性吸入毒性に関する試験結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 毒 10)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD®(SD)IGS BR ラット、1 群雌雄各 12 匹、試験開始時 6~8 週齢

投与期間： 13 週間

投与方法： 検体を 0、200、1000、4000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、随時摂食させた。  
検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡 率； 試験期間中毎日 2 回、生死を観察した。

投与開始から終了までの試験期間中に死亡例は認められなかった。投与 3 日目の観察時、1000 ppm 群雄 1 例に外傷はないもののケージ下に血痕がみられたため、翌日体重が同程度の供試動物に替えた。また、投与終了後の試験 95 日目に 20000 ppm 群雄 1 例が死亡した。いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

一般状態； 試験期間中毎日 2 回、一般状態を観察した。

いずれの投与群にも検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化； 投与開始前、検体投与後は毎週 1 回、すべての生存動物の体重を測定し、週当たりの体重増加量を算出した。

雌雄の体重には、対照群と検体投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。統計学的に有意差の認められた平均体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
投与量(ppm)	200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
投与 7-14 日						70↓		75↓
投与 63-70 日	69↓							
投与 84-91 日	279↑							

Dunnnett 検定 ↑↓: p<0.05、Dunn 検定、数値は対照群を 100 とした割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雌雄の体重増加量に統計学的に有意な変動が認められたが、これらは一過性であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率； 週当たりの全動物の摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

統計学的な有意差が認められた摂餌量及び食餌効率を次表に示す。雌の摂餌量及び雄の食餌効率に対照群に比べて統計学的に有意な増減が認められたが、一過性の変化であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

#### 摂餌量

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
投与 49-56 日						108↑		
投与 77-84 日						115↑		114↑

Dunn 検定 ↑: p<0.05、Dunnet 検定、数値は対照群を 100 とした割合

#### 食餌効率

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
投与 14-21 日		89↓		88↓				
投与 28-35 日			85↓	84↓				
投与 63-70 日	69↓							
投与 84-91 日	281↑							

Dunnett 検定 ↓: p<0.05 Dunn 検定 ↓: p<0.05 数値は対照群を 100 とした割合

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		200	1000	4000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	12.7	64.2	255	1313
	雌	15.1	77.3	304	1586



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

詳細な状態の観察； 全動物を対象として、投与前、投与4、8及び13週目に、以下の項目について観察した。

ホームケージ内評価項目；

姿勢、眼瞼閉鎖、歩行/運動協調性、振戦、痙攣

ホームケージからの取り出し、取扱い時の観察項目；

ケージからの取出し易さ、取扱いの容易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛及び皮膚状態、粘膜、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、脱水状態、衰弱

オープンフィールド内観察項目；

姿勢、歩行及び運動協調性、振戦、痙攣、筋収縮性、呼吸困難、呼吸速度、覚醒状態、異常発声、下痢、多尿、正向反射、眼瞼閉鎖

詳細な状態の観察項目において、検体投与に関連した変化は認められなかった。20000 ppm 群雌における投与13週目の取り扱い時の異常発声頻度(2/12例)及び投与4週目の耳の攣縮の頻度(2/12例)が対照群に比べて統計学的に有意に増加したが、異常発声は投与前にも1例見られた所見であり、耳の攣縮には用量依存性が認められず、いずれも頻度が低かったことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

機能検査； 詳細な状態の観察と同時期に、以下の項目について検査した。

刺激に対する感覚運動反応（接近及び接触反応、聴覚反応、痛覚反応）、握力（前肢、後肢）、後肢開脚幅、立ち上がり回数、直腸体温、自発運動量（運動時間、運動回数）

自発運動量は、全動物について個体別に60分間(10分間×6回)、自動運動モニターを用いて測定した。連続運動は、持続時間の長短に関わらず1回の運動として測定した。さらに自発運動量測定時に瞳孔収縮、下痢及び多尿の有無を検査した。

機能検査測定結果（自発運動量を除く）の結果を次頁表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。雄の4000及び20000 ppm群における投与13週目の直腸体温に統計学的な有意差がみられたが、全対照群の平均値との各投与群の平均値の差はわずか0.1～0.5℃であり、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。雌の1000 ppm群における投与4週目及び200 ppm群における投与8週目の前肢握力の測定値に対照群と比較して統計学的に有意な増減が認められたが、用量依存性が認められなかったことから、投与に関連した変化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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

機能検査（自発運動量を除く、数値は群平均値）

測定時期	投与量 (ppm)	雄					雌				
		握力		後肢 開脚幅 (cm)	直腸 体温 (°C)	立ち上 がり (回数)	握力		後肢 開脚幅 (cm)	直腸 体温 (°C)	立ち上 がり (回数)
		前肢	後肢				前肢	後肢			
投与前	0	0.55	0.32	6.1	34.6	3	0.57	0.29	4.8	35.8	4
	200	0.63	0.34	6.4	34.8	3	0.52	0.30	4.9	35.7	4
	1000	0.54	0.30	5.1	34.8	2	0.54	0.30	4.6	35.7	3
	4000	0.54	0.29	5.9	34.7	3	0.55	0.30	5.2	35.6	4
	20000	0.57	0.32	6.1	34.8	2	0.51	0.33	4.6	35.6	4
第4週	0	0.93	0.52	7.5	33.7	2	0.81	0.51	6.0	35.1	5
	200	0.95	0.58	7.0	33.8	3	0.81	0.50	5.7	34.8	3
	1000	0.84	0.55	6.8	33.8	3	0.68*	0.50	5.5	35.0	5
	4000	0.85	0.50	7.1	33.5	3	0.79	0.50	5.7	34.9	4
	20000	0.90	0.55	7.1	33.8	2	0.80	0.52	6.2	35.2	4
第8週	0	1.12	0.65	6.7	33.1	3	0.75	0.59	6.7	34.6	5
	200	1.03	0.64	7.4	33.4	2	0.95*	0.55	5.7	34.6	3
	1000	1.09	0.67	7.4	33.2	3	0.76	0.56	5.6	34.2	5
	4000	1.01	0.58	7.0	33.2	2	0.74	0.54	6.1	34.4	5
	20000	1.10	0.71	8.2	33.3	2	0.81	0.60	5.9	34.7	6
第13週	0	0.83	0.67	7.3	33.2	2	0.66	0.57	5.4	34.1	5
	200	0.93	0.63	7.9	33.1	2	0.75	0.57	5.7	34.2	5
	1000	0.85	0.65	7.2	32.9	3	0.70	0.59	5.9	34.1	5
	4000	0.89	0.57	7.5	32.8#	2	0.63	0.57	6.0	34.2	6
	20000	0.94	0.69	7.3	32.7#	2	0.69	0.60	5.7	34.5	5

反復測定分散分析 \*: p<0.05、Jonckheere-Terpstra 傾向検定 #: p<0.05

自発運動量の測定結果を次頁表に示す。

雌の平均運動時間及び雄の平均運動回数に統計学的有意差は認められなかった。投与8週目の雄の4000 ppm以上の群における平均運動時間、投与4週目の雌の20000 ppm群における平均運動回数に統計学的有意差を伴う減少が認められたが、検査期間中の合計値に有意差が認められなかったことから、検体投与に関連する変化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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雄ラットの平均運動時間(秒)

測定時期	投与量 (ppm)	10分間ごとの運動時間						合計
		1	2	3	4	5	6	
投与前	0	384	292	201	117	33	5	1032
	200	404	319	239	119	36	12	1129
	1000	360	291	180	87	46	9	972
	4000	378	285	199	87	20	3	971
	20000	379	291	222	95	12	11	1010
第4週	0	377	321	267	202	132	79	1378
	200	383	336	310	267	189	167	1652
	1000	373	313	251	198	161	93	1390
	4000	367	334	272	202	108	66	1349
	20000	384	300	241	166	105	73	1269
第8週	0	387	324	269	234	187	141	1541
	200	402	329	269	249	240	204	1694
	1000	351	295	259	181	176	137	1399
	4000	347 <sup>#</sup>	295	242	217	122	118	1339
	20000	357 <sup>#</sup>	273 <sup>#</sup>	232	218	167	158	1405
第13週	0	372	254	221	154	148	140	1290
	200	373	300	244	217	186	148	1468
	1000	345	277	200	214	168	145	1349
	4000	349	297	202	186	142	122	1298
	20000	365	257	217	170	166	133	1307

Jonckheere 傾向検定 <sup>#</sup>: p<0.05、反復測定分散分析

雌ラットの平均運動回数

測定時期	投与量 (ppm)	10分間ごとの運動回数						合計
		1	2	3	4	5	6	
投与前	0	132	130	103	82	61	48	556
	200	134	129	111	75	28	27	503
	1000	132	123	107	83	45	53	544
	4000	138	133	106	67	57	50	551
	20000	133	130	111	96	72	40	582
第4週	0	139	143	124	105	93	92	696
	200	131	140	131	120	92	82	695
	1000	139	137	134	114	119	109	752
	4000	137	133	123	128	87	67	675
	20000	139	130 <sup>#</sup>	125	95	73	73	635
第8週	0	137	129	127	112	88	83	676
	200	137	133	127	113	102	83	696
	1000	132	131	122	116	108	98	706
	4000	139	124	121	97	83	80	644
	20000	141	127	121	109	92	105	695
第13週	0	142	133	113	108	91	91	678
	200	138	129	118	92	85	81	643
	1000	136	128	113	113	114	83	687
	4000	138	133	104	89	87	79	631
	20000	137	125	114	94	87	96	653

Jonckheere 傾向検定 <sup>#</sup>: p<0.05、反復測定分散分析

肉眼的病理検査; 試験終了時に各群雌雄各6匹を選抜し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は観察されなかった。ケージに血痕が観察されたために試験から除外した雄1例に所見は認められなかった。投与終了後に死亡した雄1例には肺の暗色化及び鬱血がみられたが、瀕死状態による影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査に用いた動物を対象として、対照群及び最高用量である 20000 ppm 群について以下の組織の病理組織学的検査を行った。

脳（前脳、海馬を含む大脳、中脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄、頸部脊髄、腰部脊髄、腓腹筋、坐骨神経、脛骨及び腓腹神経、ガッセル神経節、背側根神経線維及び神経節（頸部及び腰部）、腹側根神経線維（頸部及び腰部）、視神経を含む眼

検体投与に関連する病理組織学的所見は認められなかった。坐骨神経（対照群雄 1 例及び 20000 ppm 群雄 2 例）、腰部背側根神経線維（対照群雄 1 例、20000 ppm 群雌雄各 1 例）及び腰部腹側根神経線維（20000 ppm 群雌雄各 1 例）の 1～2 本の神経線維に軽微な軸索変性が観察されたが、その程度は正常範囲をわずかに超える程度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果、雌雄ともに検体投与の影響が認められなかったことから、雌雄における一般毒性及び神経毒性に関する無毒性量は 20000 ppm(雄: 1313 mg/kg/日、雌: 1586 mg/kg/日)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 毒除外 4)

〈 試験成績提出除外 〉

クロラントラニリプロールの 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑬

具体的理由：

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要があるため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

(7) 1年間反復投与経口毒性及び発がん性

1) イヌ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

(資料 毒11)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時約5~6ヶ月齢

投与期間： 1年間

投与方法： 検体を飼料に0、1000、4000、10000及び40000 ppmの濃度で混入し、1年間にわたって1日2時間自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌及び排泄の有無、自律神経系の活動（流涙、立毛及び瞳孔の大きさ）を含む一般状態及び生死を毎日観察した。また、活動レベル、歩行、姿勢、体力の変化、取り扱い時の反応、間代性または強直性行動、過剰な身づくろいや旋回などの常同行動、自傷などの異常行動の有無を含む詳細な観察を毎週1回行った。

投与期間を通じて死亡例及び検体投与に起因した一般状態の変化は認められなかった。

40000 ppm 投与群の雄1例(動物番号133)に屈曲姿勢、活動低下、易刺激性などが観察されたが、これらは若年性多発性動脈炎に起因するものであり、投与の影響とは考えられなかった。

体重変化；投与開始時、検体投与後は毎週1回、全ての生存動物について個体別に体重を測定した。

体重変化に検体投与による影響は認められなかった。対照群に比較して統計学的に有意な週当たりの体重増加量の増減が散見されたが、投与期間通期での体重増加量及び体重に有意差は認められなかったため、投与の影響とは考えられなかった。統計学的有意差は認められなかったものの、1000 ppm 群雌の体重及び体重増加量が低値を示し、これは1例(動物番号114)の体重増加量が期間中に最低値を示したことに起因するものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 週あたりの平均個体別摂餌量を測定した。また、摂餌量及び体重増加量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。対照群に比較して統計学的に有意な週あたりの摂餌量の増減が散見されたが、投与期間通期での摂餌量に有意差は認められなかったため、投与の影響とは考えられなかった。1000 ppm 群雌の食餌効率に対照群に比べ統計学的に有意な減少がみられたが、1例(動物番号 114)の影響によるもので、検体投与による影響ではないものと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	31.99	111.53	316.60	1163.72
	雌	34.04	113.18	277.79	1232.80

眼科学的検査； 投与開始前及び投与終了時の全動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

身体検査； 投与開始前及び投与終了時の全動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。40000 ppm 投与群の雄 1 匹(動物番号 133)に屈曲姿勢、活動低下、易刺激性などが観察されたが、これらは若年性多発性動脈炎に起因するものであり、投与の影響とは考えられなかった。

血液学的検査； 投与開始前(2 試料)、投与 13、26 及び 52 週時に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、網状赤血球絶対量、網状赤血球数、赤血球分布幅 (RDW)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間(PT)、白血球百分率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
白血球数	投与 13 週時								
	投与 26 週時								
	投与 52 週時					197↑			
MCV	投与 13 週時								
	投与 26 週時								
	投与 52 週時		106↑						
APTT	投与 13 週時								88↓
	投与 26 週時								
	投与 52 週時								
好中球	投与 13 週時								
	投与 26 週時								
	投与 52 週時					242↑			

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定 ↓ :  $p < 0.05$  ↑ :  $p < 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与 13 週時の 40000 ppm 群雌における APTT 値の短縮には毒性学的な意義がなく、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。この他の検査項目に対照群と比較して統計学的に有意な増減が観察されたが、散発的であり、投与の影響とは考えられなかった。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、グルコース

投与 26 及び 52 週時には雄の 0 及び 40000 ppm 群についてタンパク電気泳動検査を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
ナトリウム	投与 13 週時								
	投与 26 週時		101↑						
	投与 52 週時								
カリウム	投与 13 週時								
	投与 26 週時		89↓		92↓				
	投与 52 週時								
カルシウム	投与前					96↓	94↓		
	投与 13 週時					96↓			94↓
	投与 26 週時								95↓
	投与 52 週時								
ALP	投与 13 週時				220↑				
	投与 26 週時				345↑				
	投与 52 週時				355↑				
AST	投与前					74↓			
	投与 13 週時					73↓			
	投与 26 週時								
	投与 52 週時								
尿素窒素	投与 13 週時								
	投与 26 週時							71↓	
	投与 52 週時								
クレアチニン	投与 13 週時								
	投与 26 週時								
	投与 52 週時					67↓			
総タンパク	投与 13 週時								91↓
	投与 26 週時								
	投与 52 週時								
アルブミン	投与前					88↓			
	投与 13 週時					88↓			86↓
	投与 26 週時				89↓				
	投与 52 週時								
トリグリセリド	投与 13 週時				144↑				
	投与 26 週時								
	投与 52 週時								

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定 ↑ : p<0.05 ↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

雄の 40000 ppm 群で ALP が投与期間を通じて増加したが、同群で肝臓重量に増加傾向が認められたこと、肝臓に病理組織学的変化が観察されなかったことから、検体投与による有害な影響ではないものと考えられた。若年性多発性動脈炎に起因すると考えられる一般症状が観察された 40000 ppm 雄 1 例(動物番号 133)には、グロブリンの増加、アルブミンの減少などが認められ、一般状態との関連性が示された。この他に観察された対照群と比較した統計学的な有意差は散発的であり、検体投与による影響とは判断されなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿試料について次の項目を測定した。

尿量、比重、pH、色及び外観、タンパク、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣の鏡検、オスモル濃度

対照群と比較して統計学的な有意差はなく、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；屠殺時の全動物について次の臓器重量を測定して、対体重比及び対脳重比を算出した。

脳(大脳、中脳、小脳、延髄及び橋)、副腎、心臓、腎臓、肝臓及び胆嚢、脾臓、胸腺、甲状腺及び上皮小体、精巣、精巣上体、卵巣、子宮及び子宮頸部

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		1000	4000	10000	40000	1000	4000	10000	40000
副腎	重量								
	対体重比	81↓							
	対脳重比								
肝臓 (胆嚢を含む)	重量								137↑
	対体重比				125↑	130↑			140↑
	対脳重比								141↑
甲状腺	重量					60↓			
	対体重比								
	対脳重比					62↓			

Dunnett 検定または Bonferroni 補正による Welch の t 検定 ↓ : p<0.05 ↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

40000 ppm 投与群雄雌で肝臓(胆嚢を含む)重量に増加傾向が認められ、このうち雌の絶対重量、雌雄の対体重比、雌の対脳重比の増加は統計学的に有意であり、検体投与の影響と考えられた。しかしながら、病理所見が認められないことから、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。雄の副腎及び雌の甲状腺に散見された有意差は、関連する病理所見が認められず、用量との関連性がみられなかったことから、生物学的変動によるもの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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

肉眼的病理検査； 試験終了時の全動物を対象に肉眼的病理検査を行なった。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製して鏡検した。

皮膚、リンパ節(下顎、腸間膜)、大動脈、骨及び骨髄(大腿骨、肋骨、胸骨)、胸腺、肺、気管、心臓、甲状腺、上皮小体、食道、胃(噴門部、胃底、幽門部)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、パイエル板、大腸(盲腸、結腸、直腸)、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮及び子宮頸部、乳腺、膣、脳(大脳、中脳、小脳、延髄及び橋)、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼(網膜及び視神経を含む)、喉頭、舌、鼻、唾液腺、肉眼的病変

観察された病理組織学的変化を次頁表に示す。

検体投与に関連する変化は認められなかった。観察された所見は、同系統のイヌに通常認められるものであり、投与の影響によるものとは考えられなかった。40000 ppm 投与群の雄 1 匹(動物番号 133)において、胸腺付近の動脈に炎症及び壊死が認められたが、これらは若年性多発性動脈炎に起因するものであり、投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、検体のイヌに対する飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験の無毒性量 (NOAEL)は雌雄とも 40000 ppm(雄 1163.72 mg/kg/日、雌 1232.80 mg/kg/日)と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

観察された病理組織学的変化

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	1000	4000	10000	40000	0	1000	4000	10000	40000
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
動脈	炎症(亜急性)	中度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	壊死	重度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
冠状動脈(右)	過形成	中度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	炎症(亜急性)	軽微	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
中度		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
胸腺	萎縮	軽微	0	2	0	1	0	2	1	0	0	2
		軽度	3	2	4	1	2	1	3	1	3	0
		中度	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	癒合	中度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺胞組織球症	軽微	0	2	1	0	1	1	1	1	0	0
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症(慢性)	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	炎症(亜急性)	軽度	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉芽腫	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
心臓	石灰化	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	リンパ球浸潤	軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道	炎症(亜急性)	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	胆管過形成	軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症(亜急性)	軽微	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	マクrophage色素沈着	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	繊維化	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰化	軽微	4	3	4	4	4	4	4	3	3	4
	尿細管再生	軽微	3	0	2	2	1	1	2	1	0	1
	移行上皮過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	リンパ球浸潤	軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	リンパ球浸潤	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	精巣細管拡張(両側)	軽度	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	過形成(両側)	軽微	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	過形成(片側)	軽微	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		軽度	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	精子形成低下(両側)	軽微	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
炎症(亜急性)	軽微	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	

Fisher の直接確率検定(有意差なし, 申請者実施)

—: 該当せず

(次頁へ続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

観察された病理組織学的変化 (続き)

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	1000	4000	10000	40000	0	1000	4000	10000	40000
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
精巣 上体	精子肉芽腫	軽度	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	炎症(亜急性)	軽度	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	壊死	軽度	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	血管炎	軽微	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		中度	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
前立腺	リンパ球浸潤	軽微	0	1	0	1	0	—	—	—	—	
子宮	血管炎	軽微	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
脳	リンパ浸潤	軽微	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	嚢胞	軽微	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
骨格筋 (大腿骨)	変性・再生	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ球浸潤	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症(亜急性)	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脊髄	軸索・ミエリン変性	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
喉頭	炎症(急性)	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	潰瘍	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
鼻	炎症(亜急性)	軽微	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
瞬膜腺	過形成	軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定(有意差なし, 申請者実施) — : 該当せず

病変の程度 :

軽微 ; 正常範囲をわずかに超える程度

軽度 ; 容易に見分けられるが程度の限られた病変で、機能障害は恐らく生じない

中度 ; 悪化の恐れのある顕著な病変で、限局的な組織・臓器の機能不全の可能性あり

重度 ; 顕著な組織・臓器の機能不全を生じさせる変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 毒12)

試験機関:

報告書作成年: [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: CrI:CD<sup>®</sup>(SD)IGS BR ラット、発がん性群; 1群雌雄各60匹、衛星群; 1群雌雄各10匹、試験開始時約6週齢、投与後12ヶ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

投与期間: 発がん性群; 約23ヶ月

衛星群; 12ヶ月

\*; 本試験は に投与が開始され、最終解剖を にかけて実施することを予定していた。しかし、 (投与651日)の時点の各群の生存動物が雄では27例(54%)から34例(68%)、雌では23例(46%)から29例(58%)であり、このままでは予定の最終解剖時点でガイドラインで求められている25%の生存数が特に雌では確保できない可能性があると予測された。よって、発がん性評価に十分な余裕を持たせた1群20匹程度の生存数を確保するために、最終解剖を約1ヶ月早めることに決定し、最終解剖を雄は (99週後)、雌は (98週後)に行った。なお、この投与期間の短縮については、米国EPA当局の判断も仰いで決定された。

投与方法: 検体を飼料に0、200、1000、4000及び20000ppmの濃度で混入し、約2年間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。毎週1回の体重計測時に詳細な観察を行い、被毛、皮膚、眼、粘膜、分泌及び排泄の有無、自律神経系の活動(流涙、立毛及び異常な呼吸パターン)、歩行の変化、姿勢、取り扱い時の反応、間代性、強直性、常同または異常な行動の有無を含む正常な状態からのあらゆる逸脱兆候を記録した。

投与期間中、検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。対照群を含めた各群の生存率が低下したため、試験開始約23ヵ月後(雄:投与693日、雌:投与686日)に全生存動物を屠殺した。生存率の低下は全群で観察されており、検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

死亡率を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
死亡率 (%)	投与 371 日	11	6	4	1	3	7	4	4	1	9
	投与 651 日	46	32	34	32	38	44	44	46	42	54
	投与終了時	63	58	55	63	53	66	55	67	60	65

体重変化； 投与開始時、検体投与後 13 週までは毎週 1 回、以後は 2 週間に 1 回、全ての生存動物について個体別に体重を測定した。

雌雄とも体重変化に検体投与による影響は認められなかった。対照群に比較して統計学的有意差を伴う体重増加量の増減が雌雄の全投与群において認められたが、用量との関連性がなく、投与期間全体における体重増加量には変化がなく、体重に有意差が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率； 投与 13 週までは毎週 1 回、以後は 2 週間に 1 回、平均個体別摂餌量を測定した。また、摂餌量及び体重増加量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。雌雄の摂餌量及び食餌効率に統計学的有意差を伴う変動が散見されたが、一過性であり、両項目に関連性がみられなかったことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		200	1000	4000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.71	39.0	156	805
	雌	10.9	51.0	212	1076

眼科学的検査； 投与開始前の全動物及び投与 12 ヶ月時、投与終了時の各群について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

血液学的検査； 投与 3、6 及び 12 ヶ月時(雄:投与 96、183、384 日時、雌:投与 97、184、385 日時)に各群 10 例を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血球容積(MCV)、平均血球血色素量(MCH)、平均血球血色素濃度(MCHC)、赤血球分布幅、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率

屠殺時に腹部大動脈から採血し、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。投与 23 ヶ月時に屠殺した対照群及び 20000 ppm 群の雌雄につ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

き、血液塗抹標本による白血球百分率の測定を実施した。また、骨髓塗抹標本を作製したが、検査項目に異常が認められなかったため、検査は実施しなかった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
ヘモグロビン量	投与3ヵ月								
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月	96↓							96↓
ヘマトクリット値	投与3ヵ月								96↓
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月	98↓							
血小板数	投与3ヵ月	118↑							
	投与6ヵ月	121↑	123↑						
	投与12ヵ月								
単球数	投与3ヵ月							162↑	
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								
好塩基球数	投与3ヵ月								
	投与6ヵ月			60↓					
	投与12ヵ月								

Dunnett/Tamhane-Dunnett 検定 ↑:  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↓:  $< 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与に起因する血液学的検査項目の変化は認められなかった。20000 ppm 投与群雌において、投与 12 ヶ月時のヘモグロビン量が統計学的に有意な低値を示したが、減少程度は軽度であり、関連する検査項目に変化がみられなかった。同群雌において投与 3 ヶ月時のヘマトクリット値が低値を示したが、一過性であり、赤血球関連項目に変化がみられなかった。これらの他に認められた変化も一過性であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で採取した血液から得られた血清を用いて、次の項目を測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ(SDH)、アルカリフォスファターゼ(ALKP)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
AST	投与3ヵ月								
	投与6ヵ月	82↓							
	投与12ヵ月								
ソルビトールデヒドロゲナーゼ	投与3ヵ月					75↓			
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								
アルカリフォスファターゼ	投与3ヵ月								
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月		75↓						
ビリルビン	投与3ヵ月				80↓	83↓	78↓	72↓	72↓
	投与6ヵ月				79↓		75↓	75↓	81↓
	投与12ヵ月						69↓	75↓	69↓
カルシウム	投与3ヵ月							105↑	105↑
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								104↑
無機リン	投与3ヵ月						113↑	112↑	
	投与6ヵ月			115↑					
	投与12ヵ月								
ナトリウム	投与3ヵ月					99↓			
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								
カリウム	投与3ヵ月						110↑		
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								

Dunnett/Tamhane-Dunnnet 検定 ↑↓ :  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↑↓ :  $< 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

20000 ppm 群雄及び 200 ppm 以上の投与群雌でビリルビンの低下が認められた。ビリルビン低下は投与の影響によるものと判断されるが、関連する毒性影響が認められなかったことから、有害な変化ではないものと考えられた。

この他に統計学的に有意差がみられた変化は、一過性であり、対照群との差異が軽微であることなどから、検体投与による影響とは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿試料について次の項目を測定した。

尿質、色、透明度、尿量、浸透圧、pH、グルコース、ケトン、ビリルビン、血色素、ウロビリノゲン、タンパク、尿沈渣の鏡検

投与12ヶ月時には、衛生群の尿中クレアチニン濃度及び尿中コルチコステロン量を検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		200	1000	4000	20000	200	1000	4000	20000
尿量	投与3ヵ月						274↑		
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								
浸透圧	投与3ヵ月						50↓		60↓
	投与6ヵ月								
	投与12ヵ月								

Dunnett/Tamhane-Dunnnet 検定 ↑↓ :  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↑ :  $< 0.05$

表中の数値は対照群を100とした場合の値

投与3ヶ月時の雌において、1000 ppm 投与群で尿量の増加が、1000 及び20000 ppm 投与群で浸透圧の低下がみられたが、浸透圧は個体間の変動が大きいことに起因したものであり、いずれの変化も一過性であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；衛生群及び投与終了時の全生存動物を対象として二酸化炭素吸入により屠殺、剖検し、次の臓器重量を測定して、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、脳、脾臓、心臓、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄								雌							
投与量(ppm)		200		1000		4000		20000		200		1000		4000		20000	
検査時期		12m	23m	12m	23m	12m	23m	12m	23m	12m	23m	12m	23m	12m	23m	12m	23m
肝臓	絶対重量																
	対体重比													114↑		124↑	
	対脳重比																
腎臓	絶対重量																
	対体重比																
	対脳重比					88↓											
胸腺	絶対重量																
	対体重比									144↑							
	対脳重比																
甲状腺	重量																
	対体重比																133↑
	対脳重比																

Dunnnett/Tamhane-Dunnnett 検定 ↓:  $p < 0.05$ 、Dunn 検定 ↑:  $< 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値、12m: 投与 12 ヶ月時 23m: 投与 23 ヶ月時

投与 12 ヶ月時における 4000 ppm 以上の投与群雌で肝臓対体重比重量の統計学的に有意な増加が認められたが、増加の程度が軽度であり、肝臓に病理所見が認められず、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。その他の臓器重量に有意差が散見されたが差は軽微で、用量との関連性はなかったことから正常な生物学的変動によるものであると判断された。

肉眼的病理検査； 衛星群及び投与終了時の全生存動物及び死亡動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象として、以下の組織を採取した。対照群及び 20000 ppm 投与群の全動物及び死亡動物、肉眼的に異常を示した組織について鏡検した。

肝臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻、喉頭及び咽頭、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄、パイル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、脊髄、坐骨神経、骨格筋、大腿骨及び膝関節、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮(子宮頸部を含む)、乳腺、皮膚、眼、肉眼的病変部位

さらに、衛星群の対照群及び 20000 ppm 投与群の雄各 4 匹について副腎の電子顕微鏡による検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

対照群と比べた発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表1に示す。

[申請者注]: 20000 ppm 投与群雌において、乳腺腺腔・導管拡張の統計学的な有意差がみられたが、用量依存性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

主な非腫瘍性病変の発現頻度を下表に示す。

性 別			雄					雌				
臓器	検査時期	投与量(ppm)	0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
副腎皮質	中間屠殺	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		びまん性小型空胞	0	2	5 <sup>#</sup>	5 <sup>#</sup>	5 <sup>#</sup>	0	0	0	0	0
	全動物	所見\検査動物数	60	59	60	60	58	60	60	60	60	60
		びまん性小型空胞	11	16	23 <sup>#</sup>	19 <sup>#</sup>	22 <sup>#</sup>	6	6	4	7	8

Fisher の直接確率計算法 \*: p<0.05, Cochran-Armitage 傾向検定 #: p<0.05

雄では、1000 ppm 以上の投与群において副腎皮質のびまん性小型空胞が増加し、統計学的有意差が認められた。この所見は副腎皮質束状帯において観察され、その程度は1例(中度)を除き、軽微または軽度であった。電子顕微鏡による観察の結果、小胞の数及び大きさは対照群と20000 ppm 投与群とで同等であり、細胞毒性や形態異常は認められなかった。さらに、副腎のコルチコステロン産生の変化に関連する検査項目に何ら変化は観察されなかった。したがって、雄で観察されたびまん性小型空胞の増加は検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

[申請者注]: 副腎皮質小型空胞の増加については参考資料1を参照

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

20000 ppm 投与群雌において、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。関連する病変を下表に示す。

性 別		雄					雌				
臓器	投与量(ppm)	0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
甲 状 腺	所見\検査動物数	60	37	33	43	59	60	60	60	60	60
	濾胞細胞腺腫 片側	1	2	0	0	0	0	0	1 (1.66%)	2 (3.33%)	4 <sup>#</sup> (6.67%)
	濾胞細胞癌 片側	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
	濾胞細胞過形成 限局性	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
	濾胞細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 有意差なし, Cochran-Armitage 傾向検定

#: p<0.05(対照群から20000ppm 群までの発生頻度の傾向検定)

( )内は検査動物数に対する割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

20000 ppm 投与群雌における甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、濾胞細胞のびまん性過形成または肥大の増加がみられず、頻度が背景データの範囲内にあり<sup>注1)</sup>、Fisher 検定では有意差が認められず、雄には影響がみられなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

注1) 報告書では背景データが2~12%と記載されているがこれは雄の数値であり、雌の数値は1.11~6.12%である(試験責任者からの文書)。

[申請者注]:上記の訂正において雌の濾胞細胞腺腫の発生率(6.67%)は背景データの上限值(6.12%)を超えるものであったが、その差はごくわずかであり、概ね背景データの範囲内であると判断された。さらに上記のとおり、検体投与群において濾胞細胞の過形成性変化あるいは細胞肥大の発生の増加はなく、また20000 ppm 群雌の濾胞細胞腺腫の発生数は4例のみで対照群との差は僅かであり、群間比較のための Fisher 検定において有意な差はなかったことから、20000 ppm 群雌にみられた濾胞細胞腺腫の発生は検体投与とは関連性のない変化であると判断された。

その他にも統計学的な有意差を伴う腫瘍性の変化が観察されたが、いずれも発生率の減少であること、あるいは用量との関連性がみられなかったことから偶発的な変化と考えられた。

以上の結果から、検体のラットに対する飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験の無毒性量(NOEL)は雌雄とも20000 ppm(雄805 mg/kg/日、雌1076 mg/kg/日)と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表1 [非腫瘍性病変]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
中間屠殺	臓器	全剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	所見 \ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		びまん性皮質細胞小型空胞	0	2	5*	5*	5*	0	0	0	0	0
	乳腺	所見 \ 検査動物数	0	0	0	0	0	10	0	1	3	10
		腺腔・導管拡張	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	副腎	所見 \ 検査動物数	60	59	60	60	58	60	60	60	60	60
		びまん性皮質細胞小型空胞	11	16	23*	19*	22*	6	6	4	7	8
	乳腺	所見 \ 検査動物数	9	3	4	8	3	60	49	50	50	60
		腺腔・導管拡張	0	0	0	0	0	0	4	6	5	5*

Fisher の直接確率計算法 \*: p<0.05, Cochran-Armitage 傾向検定 #: p<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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変]

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
52週時 中間屠殺	臓器	剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	所見 \ 検査動物数	10	0\$	0\$	0\$	10	10	0\$	0\$	0\$	10
		悪性神経鞘腫[M]	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	血液リンパ 組織	所見 \ 検査動物数	10	1\$	1\$	0\$	10	10	0\$	0\$	0\$	10
		悪性線維性組織球腫[M]	0	1	0	-	0	0	-	-	-	0
	下垂体	所見 \ 検査動物数	10	1\$	2\$	1\$	10	10	3\$	2\$	4\$	10
		前葉腺腫[B]	2	1	2	1	2	2	2	2	4	1
	甲状腺	所見 \ 検査動物数	10	0\$	0\$	0\$	10	9	0\$	0\$	0\$	10
		C細胞腺腫[B]片側	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	脳	所見 \ 検査動物数	10	1\$	0\$	1\$	10	10	1\$	2\$	2\$	10
		星状膠細胞腫[M]	0	0	-	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見 \ 検査動物数	10	0\$	1\$	0\$	10	-	-	-	-	-
		間質細胞腫[B]	1	-	0	-	0	-	-	-	-	-
	子宮	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	10	1\$	1\$	0\$	10
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	0	1	0	-	1
	乳腺	所見 \ 検査動物数	0	0\$	0\$	0\$	0\$	10	0\$	1\$	3\$	10
		腺癌[M]	-	-	-	-	-	0	-	0	1	0
		線維腺腫[B]	-	-	-	-	-	0	-	1	1	0
	皮膚	所見 \ 検査動物数	10	2\$	0\$	0\$	10	10	0\$	0\$	0\$	10
		線維腫[B]	0	1	-	-	-	0	-	-	-	0
乳頭腫[B]		0	1	-	-	-	0	-	-	-	0	
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
	肝臓	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
		肝細胞癌[M]	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見 \ 検査動物数	40	35	32	39	32	41	35	42	37	40
		膵島細胞腺癌[M]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫[B]	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫[B]	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見 \ 検査動物数	40	33	33	38	31	41	35	40	36	39
		腺癌[M]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	盲腸	所見 \ 検査動物数	40	35	33	36	31	41	35	42	36	40
		粘膜下脂肪腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
		間葉腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	40	34	42	36	40
		扁平上皮癌[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		鼻甲介乳頭腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法 (死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
	心臓	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
		中皮腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液リンパ組織	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
		組織球形肉腫[M]	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		顆粒性白血病[M]	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		繊維性組織球腫[M]	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0
	胸腺	所見 \ 検査動物数	38	33	24	33	25	35	32	34	34	37
		悪性胸腺腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	所見 \ 検査動物数	40	35	29	38	32	39	34	41	36	40
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	40	37	40
		血管肉腫[M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見 \ 検査動物数	40	36	32	39	33	41	34	41	36	40
		前葉腺癌[M]	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
		前葉腺腫[B]	27	27	24	30	26	37	29	35	33	38
	甲状腺	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	32	41	35	42	37	40
		C細胞腺腫[B]両側	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞腺腫[B]片側	3	2	2	5	1	3	3	2	6	5
		濾胞細胞腺腫[B]片側	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4
		濾胞細胞腺癌/癌[M]片側	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見 \ 検査動物数	37	32	31	38	30	34	33	39	34	32
腺腫[B]両側		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
副腎	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	31	41	35	42	37	40	
	皮質腺腫[B]	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	皮質癌[M]片側	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫[B]両側	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫[B]片側	1	4	2	7*	1	1	0	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫[M]片側	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
脳	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40	
	星状膠細胞腫[M]	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性上衣細胞腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性顆粒細胞腫[B]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性髄膜腫[M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

\*: p<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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
	脊髄	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	32	41	35	42	37	40
		脊索腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腿骨・膝関節	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	42	37	40
		骨肉腫[M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	-	-	-	-	-
		間細胞癌[M]	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	子宮	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	40	35	42	37	40
		腺癌[M]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		線維腫[B]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
		間質肉腫[M]	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
	乳腺	所見 \ 検査動物数	7	3\$	2\$	8\$	3\$	41	35	42	37	40
		腺癌[M]	0	0	1	1	0	11	6	8	4	5
		腺腫[B]	2	0	0	0	0	4	2	2	1	0
		癌肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腺腫[B]	1	0	0	1	0	15	10	7*	10	4**
		線維腫[B]	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1
		脂肪腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見 \ 検査動物数	40	36	33	39	33	41	35	41	37	40
基底細胞癌[M]		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
扁平上皮癌[M]		0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維腫[B]		0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
線維肉腫[M]		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
乳頭腫[B]		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
肉腫 NOS[M]		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
毛嚢上皮腫[B]		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
口腔	所見 \ 検査動物数	0	0\$	1\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$	
	扁平上皮癌[M]	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
腹腔	所見 \ 検査動物数	2	0\$	0\$	3\$	1\$	1	0\$	0\$	0\$	1\$	
	中皮腫[M]	0	-	-	0	1	0	-	-	-	0	
最終屠殺	臓器	剖検動物数	20	24	27	21	27	19	25	18	23	20
	肝臓	所見 \ 検査動物数	20	7\$	7\$	5\$	27	19	7\$	5\$	4\$	20
		肝細胞腺腫[B]	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌[M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法 (死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず) \*: 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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全部検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
最終屠殺	臓器	剖検動物数	20	24	27	21	27	19	25	18	23	20
	膵臓	所見 \ 検査動物数	20	6\$	0\$	2\$	27	19	0\$	2\$	0\$	20
		膵島細胞腺癌[M]	0	3	-	1	0	0	-	0	-	0
		膵島細胞腺腫[B]	2	3	-	1	0	2	-	1	-	2
		膵島細胞腺腫[B]多発性	0	1	-	0	1	0	-	1	-	0
	空腸	所見 \ 検査動物数	20	0\$	0\$	1\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		腺癌[M]	0	-	-	1	0	0	-	-	-	0
	腎臓	所見 \ 検査動物数	20	6\$	5\$	4\$	27	19	2\$	3\$	3\$	20
		脂肪肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻	所見 \ 検査動物数	20	0\$	1\$	0\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		鼻甲介腺腫[B]	0	-	0	-	1	0	-	-	-	0
		線維腫[B]	0	-	0	-	1	0	-	-	-	0
		歯牙腫[B]	0	-	0	-	1	0	-	-	-	0
	肺	所見 \ 検査動物数	20	0\$	2\$	1\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		細気管支・肺胞腺腫[B]	1	-	0	0	1	0	-	-	-	0
	心臓	所見 \ 検査動物数	20	0\$	0\$	0\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		悪性神経鞘腫[M]	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	胸腺	所見 \ 検査動物数	18	0\$	0\$	0\$	25	18	0\$	0\$	0\$	20
		胸腺腫[B]	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	骨髄	所見 \ 検査動物数	20	0\$	0\$	0\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		血管腫[B]	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	脾臓	所見 \ 検査動物数	20	3\$	0\$	2\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		線維肉腫[M]	0	0	-	1	0	0	-	-	-	0
	下垂体	所見 \ 検査動物数	20	9\$	7\$	5\$	27	19	21\$	14\$	18\$	20
		前葉腺腫[B]	15	9	6	5	20	19	20	14	17	17
	甲状腺	所見 \ 検査動物数	20	1\$	0\$	4\$	27	19	25	18	23	20
		C細胞腺癌[M]片側	0	0	-	1	1	0	0	0	0	0
C細胞腺腫[B]両側		1	0	-	0	1	0	0	1	0	1	
C細胞腺腫[B]片側		3	0	-	1	3	5	4	0*	2	2	
濾胞細胞腺腫[B]片側		1	0	-	0	0	0	0	1	2	0	
濾胞細胞癌[M]片側		0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	
神経節神経腫[B]		0	0	-	1	1	0	0	0	0	0	
上皮小体	所見 \ 検査動物数	20	1\$	0\$	3\$	26	17	0\$	1\$	0\$	18	
	腺腫[B]片側	1	0	-	1	2	0	-	0	-	0	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

\*: p<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エフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
最終屠殺	臓器	剖検動物数	20	24	27	21	27	19	25	18	23	20
	副腎	所見 \ 検査動物数	20	23	27	21	27	19	25	18	23	20
		褐色細胞腫[B]両側	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫[B]片側	5	5	3	0	4	1	1	0	0	0
		悪性褐色細胞腫[M]片側	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	脳	所見 \ 検査動物数	20	4\$	4\$	3\$	27	19	12\$	9\$	11\$	20
		松果体腺腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腿骨・膝関節	所見 \ 検査動物数	20	0\$	0\$	0\$	27	19	0\$	0\$	0\$	20
		骨腫[B]	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	精巣	所見 \ 検査動物数	20	5\$	4\$	3\$	27	-	-	-	-	-
		間細胞腫[M]	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫[B]両側	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫[B]片側	1	0	0	0	3	-	-	-	-	-
	卵巣	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	19	3\$	2\$	3\$	20
		性索間質性腫瘍[B]片側	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性性索間質性腫瘍[M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	19	3\$	2\$	3\$	20
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		間質肉腫[M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	乳腺	所見 \ 検査動物数	2	0\$	2\$	0\$	0\$	19	14\$	8\$	13\$	20
		腺癌[M]	0	-	1	-	-	5	3	0	3	4
		腺腫[B]	1	-	0	-	-	1	0	0	0	1
		癌肉腫[M]	0	-	0	-	-	0	1	0	0	0
		線維腺腫[B]	0	-	1	-	-	8	8	8	11	6
		線維腫[B]	0	-	0	-	-	0	0	0	1	0
	皮膚	所見 \ 検査動物数	20	1\$	4\$	3\$	27	19	1\$	1\$	2\$	20
線維腫[B]		0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
線維肉腫[M]		1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
脂肪腫[B]		0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	
乳頭腫[B]		1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
毛嚢上皮腫[B]		0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
長骨	所見 \ 検査動物数	0	1\$	0\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$	
	骨肉腫[M]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
腹腔	所見 \ 検査動物数	2	0\$	0\$	1\$	1\$	0	0\$	0\$	1\$	0\$	
	脂肪腫[B]	1	-	-	0	0	-	-	-	0	-	
	中皮腫[M]	0	-	-	1	0	-	-	-	0	-	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法 (死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
最終屠殺	臓器	剖検動物数	20	24	27	21	27	19	25	18	23	20
	胸腔	所見 \ 検査動物数	0	0\$	0\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	1\$
		中皮腫[M]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝臓	所見 \ 検査動物数	60	43\$	40\$	44\$	60	60	42\$	47\$	41\$	60
		肝細胞腺腫[B]	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		肝細胞癌[M]	1	0	1	3	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見 \ 検査動物数	60	41\$	32\$	41\$	59	60	35\$	44\$	36\$	59
		膵島細胞腺癌[M]	1	4	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫[B]	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫[B]	2	4	1	1	0	2	0	1	0	2
		膵島細胞腺腫[B]多発性	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	十二指腸	所見 \ 検査動物数	60	33\$	33\$	39\$	58	60	35\$	40\$	36\$	59
		腺癌[M]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	回腸	所見 \ 検査動物数	54	26\$	28\$	35\$	55	59	34\$	39\$	33\$	54
		腺癌[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	所見 \ 検査動物数	60	35\$	33\$	36\$	58	60	35\$	42\$	36\$	60
		粘膜下脂肪腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見 \ 検査動物数	60	42\$	38\$	43\$	60	60	37\$	45\$	40\$	60
		脂肪肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		間葉腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	鼻	所見 \ 検査動物数	60	36\$	34\$	39\$	60	59	34\$	42\$	36\$	60
		鼻甲介腺腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		線維腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		歯牙腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鼻甲介乳頭腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	所見 \ 検査動物数	60	36\$	35\$	40\$	60	60	35\$	42\$	37\$	60
		細気管支・肺胞腺腫[B]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見 \ 検査動物数	60	36\$	33\$	39\$	60	60	35\$	42\$	37\$	60
		中皮腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法 (死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	血液リンパ組織	所見 \ 検査動物数	60	36\$	33\$	39\$	60	60	35\$	42\$	37\$	60
		組織球形肉腫[M]	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		顆粒球形白血球[M]	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫[M]	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0
	胸腺	所見 \ 検査動物数	56	33\$	24\$	33\$	50	53	32\$	34\$	34\$	57
		胸腺腫[B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節	所見 \ 検査動物数	60	36\$	29\$	38\$	59	58	34\$	41\$	36\$	60
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髄	所見 \ 検査動物数	60	36\$	33\$	39\$	60	60	35\$	42\$	37\$	60
		血管腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見 \ 検査動物数	60	39\$	33\$	41\$	60	60	37\$	40\$	38\$	60
		線維肉腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見 \ 検査動物数	60	45\$	39\$	44\$	60	60	55\$	55\$	54\$	60
		前葉腺癌[M]	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
		前葉腺腫[B]	42	36	30	35	46	56	49	49	50	55
	甲状腺	所見 \ 検査動物数	60	37\$	33\$	43\$	59	60	60	60	60	60
		C細胞腺癌[M]片側	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫[B]両側	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1
		C細胞腺腫[B]片側	6	2	2	6	4	8	7	2*	8	7
		濾胞細胞腺腫[B]片側	1	2	0	0	0	0	0	1	2	4#
		濾胞細胞腺癌/癌[M]片側	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
		神経節神経腫[B]	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見 \ 検査動物数	57	33\$	31\$	41\$	56	51	33\$	40\$	34\$	50
腺腫[B]両側		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腺腫[B]片側		1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
副腎	所見 \ 検査動物数	60	59	60	60	58	60	60	60	60	60	
	皮質腺腫[B]	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	皮質癌[M]片側	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫[B]両側	0	3	0	1	1	0	0	0	0	0	
	褐色細胞腫[B]片側	6	9	5	7	5	2	1	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫[M]片側	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施) #:  $p < 0.05$

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

\*:  $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	脳	所見 \ 検査動物数	60	40\$	37\$	42\$	60	60	47\$	51\$	48\$	60
		松果体腺腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		星状膠細胞腫[M]	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
		悪性上衣細胞腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性顆粒細胞腫[B]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫[M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髓	所見 \ 検査動物数	60	36\$	33\$	39\$	59	60	35\$	42\$	37\$	60
		脊索腫[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大腿骨・膝関節	所見 \ 検査動物数	60	36\$	33\$	39\$	60	60	35\$	42\$	37\$	60
		骨腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨肉腫[M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見 \ 検査動物数	60	41\$	37\$	42\$	60	-	-	-	-	-
		間細胞癌[M]	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫[B]両側	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		間細胞腫[B]片側	1	0	0	0	3	-	-	-	-	-
	卵巢	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	58	38\$	44\$	40\$	60
		性索間質性腫瘍[B]片側	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性性索間質性腫瘍[M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	所見 \ 検査動物数	-	-	-	-	-	59	38\$	44\$	40\$	60
		腺癌[M]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		線維腫[B]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0
間質肉腫[M]		-	-	-	-	-	2	0	0	1	0	
乳腺	所見 \ 検査動物数	9	3\$	4\$	8\$	3\$	60	49\$	50\$	50\$	60	
	腺癌[M]	0	0	2	1	0	16	9	8	7	9	
	腺腫[B]	3	0	0	0	0	5	2	2	1	1	
	癌肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
	線維腺腫[B]	1	0	1	1	0	23	18	15	21	10	
	線維腫[B]	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1	
	脂肪腫[B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(次頁へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・ケミカルズ株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時	性別		雄					雌				
	投与群(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
	全剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	臓器	剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	皮膚	所見 \ 検査動物数	60	37\$	37\$	42\$	60	60	36\$	42\$	39\$	60
		基底細胞癌[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌[M]	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫[B]	0	1	1	1	2	0	0	0	1	0
		線維肉腫[M]	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0
		脂肪腫[B]	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0
		乳頭腫[B]	1	1	0	2	0	1	0	0	0	00
		肉腫 NOS[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫[B]	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
	長骨	所見 \ 検査動物数	0	1\$	0\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$
		骨肉腫[M]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	口腔	所見 \ 検査動物数	0	0\$	1\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$
		扁平上皮癌[M]	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	腹腔	所見 \ 検査動物数	4	0\$	0\$	4\$	2\$	1	0\$	0\$	1\$	1\$
		脂肪腫[B]	1	-	-	0	0	0	-	-	0	0
		中皮腫[M]	0	-	-	1	1	0	-	-	0	0
	胸腔	所見 \ 検査動物数	0	0\$	0\$	0\$	1\$	0	0\$	0\$	0\$	1\$
		中皮腫[M]	-	-	-	-	0	-	-	-	-	1
	合計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70
腫瘍数		良性	71	64	45	66	76	106	90	78	95	86
		悪性	11	14	11	19	11	21	11	13	13	17
腫瘍総数		82	78	56	85	87	127	101	91	108	103	
担腫瘍動物数		良性	50	48	36	49	51	59	57	58	59	60
		悪性	11	14	10	15	10	20	11	13	13	16
担腫瘍動物数		56	54	41	50	57	61	59	60	62	63	

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の副腎および雌の甲状腺について実施)

Fisher の直接確率計算法 (死亡・切迫屠殺動物および最終屠殺動物の Fisher 検定は申請者実施, \$: 統計検定実施せず)