

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) マウスを用いた 18 ヶ月間飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒 13)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD1(ICR)マウス、1 群雌雄各 70 匹、試験開始時約 6 週齢

投与期間： 18 ヶ月間

投与方法： 検体を飼料に 0、20、70、200、1200 及び 7000 ppm の濃度で混入し、18 ヶ月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、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。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。投与終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	20	70	200	1200	7000
死亡率(%)	雄	33	36	23	27	30	36
	雌	23	24	34	30	36	28

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

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。

統計学的に有意差の認められた平均体重を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	20	70	200	1200	7000	20	70	200	1200	7000
投与量 (ppm)										
投与 497 日									106↑	
投与 511 日		106↑								
投与 525 日		106↑								

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

70 ppm 群雄及び 1200 ppm 群雌にみられた平均体重の増加は一過性であり、投与の影響とは考えられなかった。

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				
	20	70	200	1200	7000	20	70	200	1200	7000
投与量 (ppm)										
投与 0-91 日	88↓				83↓					
投与 91-553 日		174↑			163↑					
投与 0-553 日										

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

体重増加量に統計学的に有意な増減が散見されたが、これらは一過性であり、期間全体の体重増加量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； 検体投与後 13 週目までは毎週 1 回、その後は 2 週に 1 回、全動物の摂餌量を測定した。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。雄の食餌効率に統計学的に有意な変動が散見されたが、一過性であり、検体投与による影響はないものと考えられた。

統計学的に有意差の認められた食餌効率を次表に示す。

性 別	雄					雌				
	20	70	200	1200	7000	20	70	200	1200	7000
投与量 (ppm)										
投与 0-91 日	89↓				84↓					
投与 91-553 日		200↑								
投与 0-553 日										

Dunnett 検定, Dunn 検定 ↑↓ : <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)		20	70	200	1200	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.60	9.20	26.06	157.63	935.12
	雌	3.34	11.6	32.93	195.63	1154.53

眼科学的検査； 投与開始前の全動物及び投与 18 ヶ月時の各群について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。200 ppm 以上の投与群雌において、眼球萎縮の頻度減少が認められたが、この所見は眼窩洞から採血した際に損傷を受けたことによる二次的な変化であり、投与の影響によるものとは考えられなかった。

神経行動学的検査； 各群 10 匹を対象に投与前、投与 45、90 及び 180 日目に詳細な症状の観察及び機能検査(FOB)による神経行動学的検査を行った。観察項目を以下に示す。

オープンフィールド内評価項目； 覚醒、歩行/運動協調性、姿勢、呼吸困難、正向反射、  
発声、振戦、痙攣、筋収縮性、下痢、多尿、眼瞼閉鎖、立ち上がり  
刺激に対する反応； 接近/接触反応、聴覚反応、痛覚反応  
これらの他に前後肢握力及び後肢開脚幅を検査した。

70 ppm 群雌において、投与 180 日時の後肢開脚幅が対照群に比べて有意に減少したが（対照群に対する割合 77%）、用量との関連性がみられなかったため、投与の影響とは考えられなかった。その他の検査項目に検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与 12 及び 18 ヶ月時の全生存動物及び切迫屠殺動物を対象として眼窩静脈叢から、あるいは屠殺時に腹部大動脈から採血し、血液塗抹標本を作製した。屠殺動物、投与 18 ヶ月時の 0 及び 7000 ppm 群生存動物の血液塗抹標本を検鏡して白血球百分率を検査した。

統計学的有意差の認められた検査項目を次表に示す。

投与量(ppm)			0	7000
投与 18 ヶ月時	雄	好酸球	1	1↓
	雌	好中球	32(10~65)	27↓(8~81)
		リンパ球	64(34~88)	70↑(17~87)

Dunn 検定  $\uparrow\downarrow$  : <0.05、 表中の数値は百分率平均(%), ( )内は最小値~最大値

投与に関連する白血球百分率の変化は認められなかった。投与 18 ヶ月時の 7000 ppm 群雌における好酸球の有意差は、対照群における 1 匹の高値(14%)によるものであった。投与 18 ヶ月時の 7000 ppm 群雌の好中球及びリンパ球に有意差が認められたが、個別別数値の変動幅が大きく、検体投与の影響ではな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剖検し、以下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、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、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)		20	70	200	1200	7000	20	70	200	1200	7000
肝臓	重量				108↑	119↑				111↑	118↑
	対体重比				106↑	119↑				108↑	115↑
	対脳重比				108↑	116↑				110↑	116↑
腎臓	重量										92↓
	対体重比										90↓
	対脳重比										91↓
脾臓	重量								79↓	82↓	101↑
	対体重比								79↓	79↓	96↓
	対脳重比								78↓	81↓	99↓
精巣 上体	重量						—	—	—	—	—
	対体重比				95↓		—	—	—	—	—
	対脳重比					91↓	—	—	—	—	—
卵巣	重量	—	—	—	—	—	485↑				
	対体重比	—	—	—	—	—	416↑				
	対脳重比	—	—	—	—	—	476↑				

Dunnnett/Tamhane-Dunnnett 検定 ↓: p<0.05、Dunn 検定 ↑↓: <0.05、—: 該当せず

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1200 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓重量、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た。雌においては肝臓に病理所見は認められなかったものの、雄では 1200 ppm 以上の投与群に肝細胞肥大が認められており、肝臓重量の増加は薬物代謝酵素誘導(毒 13 用量設定 1、VIII-93 頁参照)による変化であろうと考えられ、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、用量との関連性は認められ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； 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。

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； 全動物を対象として、以下の組織を採取した。対照群及び7000 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、胆嚢、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、パイエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、脊髄、坐骨神経、眼（網膜及び視神経を含む）、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、肉眼的病変部位

[非腫瘍性病変]

対照群と比較して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。

検体投与の影響と考えられた非腫瘍性病変の発生頻度を下表に示す。

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	7*	9*	0	0	0	0	0	0
	軽微	(0)	(0)	(0)	(1)	(7)	(8)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	軽度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	中度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	重度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	好酸性変異細胞巣	0	1	1	0	1	5*	0	0	0	0	0	0
	軽微	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	軽度	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(5)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
中度	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
重度	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	

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

病変の程度：軽微；正常範囲をわずかに超える程度の変化、軽度；容易に見分けられるが程度の限られた病変で、機能損傷は恐らく生じない、中度；悪化の可能性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のに十分な程度の変化

1200 ppm 以上の投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められ、検体投与の影響による変化と考えられた。しかしながら、所見の程度は7000ppm 群の1例が軽度を示した以外はすべて軽微であった。病変観察時期は7000 ppm 群の1例における切迫屠殺(試験362日)を除き、最終屠殺時であった。また、肝細胞肥大の増加は薬物代謝酵素誘導(毒13用量設定1、VIII-93 頁参照)に伴う可逆的な適応性変化であろうと考えられ、投与による有害な影響とは考えられなかった。一方で200 ppm 群雄における1例の所見は軽度で、通常観察される程度の範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。雌においては検体投与に関連する変化は認められなかった。

7000 ppm 群雄5例、20、70 及び1200 ppm 群の雄各1例に好酸性変異細胞巣が認められた。所見の程度は20 及び1200 ppm 群雄の各1例が中度を示した以外は軽度であり、観察時期はすべて最終屠殺時であった。1200 ppm 以下の投与群雄で観察された所見は背景データ(2~4%)の範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。7000 ppm 群における所見の増加については、検体投与による影響と考えられたものの、観察された所見は軽度であり、所見の程度に用量依存性が認められなかったこと、肝臓における腫瘍の増加が認

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。

められなかったこと、所見が認められたマウスに肝臓の退行性変化が認められず、個体の健康状態の悪化が生じ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。

#### [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。

原発性腫瘍について観察された所見の頻度には統計学的に有意な増加はなく、検体投与に関連づけられる変化は観察されなかった。

[申請者注]: 死亡/切迫屠殺動物ならびに最終計画屠殺動物における頻度の統計処理を申請者が実施したところ、死亡/切迫屠殺動物の7000 ppm 群雌の全身性悪性リンパ腫の頻度が有意に増加したが、最終計画屠殺動物ならびに全動物には統計学的に有意な増加が認められなかったことから検体投与とは関連性のない偶発性の変化であると判断した。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた18ヵ月間飼料混入投与による発がん性試験における無毒性量(NOEL)は、雌雄とも7000 ppm(雄:935.12 mg/kg/日、雌:1154.53 mg/kg/日)と判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

[申請者注]: 申請者は7000 ppm 群雄で認められた好酸性変異細胞巣については毒性影響であることを否定するよりも安全を重視した見方を行い、雄の無毒性量を1200 ppm (157.63 mg/kg/日) と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエフエムシー・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	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
全動物	臓器	全剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	肝臓	剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
		所見\検査動物数	69	70	70	70	70	70	70	20	30	24	26	70
		好酸性変異細胞巢	0	1	1	0	1	5*#	0	0	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	7*#	9*#	0	0	0	0	0	0
		回腸	所見\検査動物数	67	22	15	17	18	68	66	12	23	21	23
	アミロイド沈着		6	2	1	1	6	6	10	3	7	3	4	2*
	腎臓	所見\検査動物数	70	29	19	27	29	70	70	20	32	24	30	70
		リンパ球集簇	21	12	4	7	16	15	24	6	10	3	6	11*
		アミロイド沈着	7	3	2	3	6	8	15	5	9	7	5	5*
	肺	所見\検査動物数	70	35	23	23	27	70	69	21	32	27	30	70
		II型肺胞上皮細胞過形成	5	2	1	2	2	0*	2	1	1	1	0	5
	心臓	所見\検査動物数	70	25	16	20	22	70	70	17	26	22	26	70
		心筋症	8	4	1	1	1	1*	0	1	4	1	1	1
	骨髄	所見\検査動物数	70	25	16	19	21	70	70	17	26	22	25	70
		顆粒球系細胞造血亢進	29	12	8	11	16	22	19	7	8	11	6	10*
	眼球	所見\検査動物数	66	24	17	18	19	68	68	17	27	22	26	70
		角膜びらん・潰瘍 片側	4	0	1	0	1	2	8	4	2	1	0	1*
		眼球瘻 片側	6	1	5	1	0	2	8	5	6	1	2	0*
	前立腺	所見\検査動物数	70	25	16	19	20	69	-	-	-	-	-	-
		腺腔・導管腔拡張	7	0	3	4	1	1*	-	-	-	-	-	-
	全身性	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
		アミロイド沈着がみられた動物	11	7	5	6	13	10	18	7	13	10	8	6*

Fisher の直接確率計算法 \*: p<0.05, Cochran-Armitage 傾向検定 #: p<0.05 (雄の肝臓について実施)

-: 該当せず

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]

検査時	性別		雄						雌					
	投与群 (ppm)		0	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
	臓器	剖検動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
死亡・切迫屠殺	肝臓	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		肝細胞腺腫[B]	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌[M]	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫[B]	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	22	20	15	14	20	23	17	16	22	21	25	22
		腺癌[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		悪性間葉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	鼻部	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	24	18	17	26	22	25	22
		皮脂腺癌[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		歯牙腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		細気管支・肺腺癌[M]	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
		細気管支・肺腺腫[B]	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	20	24	15	18	20	22	16	16	21	21	25	21
		脂肪肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		血管肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肥満細胞肉腫[M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	24	18	17	25	22	25	22
		濾胞上皮細胞腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	22	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		悪性褐色細胞腫[M]両側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22
		星状膠細胞腫[M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫[M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	22	25	16	19	21	25	-	-	-	-	-	-
間細胞癌[M]両側		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
間細胞癌[M]片側		1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	16	16	25	20	23	21	
	腺癌[M]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	
子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	18	17	26	22	25	22	
	内膜腺癌[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	
	血管肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	
	内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0	0	
	内膜間質肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	

(次項へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の肝臓について実施)

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	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000	
	臓器	剖検動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22	
死亡・切迫屠殺	腫	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	
		平滑筋腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	
	皮膚	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	17	17	26	22	25	22	
		基底細胞癌[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫[M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		乳頭腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	ハーダ一腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腺腫[B]	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	血液リンパ組織	所見\検査動物数	23	25	16	19	21	25	18	17	26	22	25	22	
		組織球性肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2	1	1	
		顆粒球性白血病[M]	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	2	
		リンパ腫[M]	1	1	1	4	3	5	1	1	5	6	1	7*	
	最終屠殺	臓器	剖検動物数	47	45	54	51	49	45	52	53	44	48	45	48
		肝臓	所見\検査動物数	46	45	54	51	49	45	52	3\$	4\$	2\$	1\$	48
肝細胞腺腫[B]			2	4	7	3	3	5	1	0	1	0	0	1	
肝細胞腺腫[B]多発性			1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝細胞癌[M]			1	0	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
血管腫[B]			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫[M]			1	1	2	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0
膵臓		所見\検査動物数	47	0\$	0\$	0\$	0\$	45	52	0\$	0\$	0\$	1\$	48	
		膵島細胞腺腫[B]	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	0	0	
十二指腸		所見\検査動物数	47	0\$	0\$	0\$	0\$	45	52	0\$	0\$	0\$	1\$	48	
		腺癌[M]	0	-	-	-	-	0	1	-	-	-	0	0	
鼻部		所見\検査動物数	47	0\$	0\$	0\$	0\$	45	52	0\$	0\$	0\$	1\$	48	
		鼻甲介腺癌[M]	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	0	0	
肺		所見\検査動物数	47	10\$	8\$	4\$	6\$	45	51	4\$	6\$	5\$	5\$	48	
		細気管支・肺胞腺癌[M]	4	3	3	1	2	1	2	3	0	1	2	1	
		細気管支・肺胞腺腫[B]	5	7	5	3	2	10	5	0	5	3	2	6	
腸間膜リンパ節		所見\検査動物数	46	0\$	2\$	1\$	1\$	43	50	2\$	1\$	1\$	5\$	47	
		線維肉腫[M]	1	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓		所見\検査動物数	47	4\$	12\$	4\$	1\$	45	52	12\$	6\$	6\$	2\$	48	
		血管肉腫[M]	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
		肥満細胞肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
下垂体		所見\検査動物数	46	0\$	0\$	0\$	0\$	43	46	0\$	3\$	0\$	1\$	45	
		前葉腺腫[B]	0	-	-	-	-	0	1	-	1	-	0	0	

(次項へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の肝臓について実施)

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物及び最終屠殺動物の 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	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
	臓器	剖検動物数	47	45	54	51	49	45	52	53	44	48	45	48
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	47	2\$	1\$	4\$	1\$	45	-	-	-	-	-	-
		間細胞腺腫[B]	0	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-
		間細胞癌[M]片側	0	0	0	2	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	51	30\$	20\$	18\$	23\$	47
		腺腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	2	1	0	1	1
		線維肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		性索間質性腫瘍[B]	-	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	52	23\$	18\$	14\$	10\$	47
		内膜腺癌[M]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
		内膜腺腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		平滑筋腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	0
		平滑筋肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	0
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	0
	内膜間質肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	1	
	皮膚	所見\検査動物数	47	9\$	8\$	8\$	9\$	45	52	3\$	4\$	4\$	4\$	48
		乳頭腫[B]	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	ハーダ一腺	所見\検査動物数	3	0\$	0\$	0\$	1\$	2\$	0	0\$	1\$	0\$	0\$	0\$
		腺腫[B]	3	-	-	-	1	2	-	-	1	-	-	-
	血液リンパ組織	所見\検査動物数	47	0\$	2\$	0\$	0\$	45	52	3\$	1\$	2\$	1\$	48
組織球性肉腫[M]		0	-	0	-	-	0	0	0	0	0	0	1	
リンパ腫[M]		2	-	2	-	-	1	5	3	1	2	1	5	
膝窩リンパ節	所見\検査動物数	0	0\$	0\$	1\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$	0\$	
	平滑筋肉腫[M]	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
全動物	臓器	剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
	肝臓	所見\検査動物数	69	70	70	70	70	70	70	20\$	30\$	24\$	26\$	70
		肝細胞腺腫[B]	2	5	7	4	4	7	1	0	1	0	0	1
		肝細胞腺腫[B]多発性	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌[M]	2	1	4	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		血管腫[B]	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	1	2	2	1	1	1	2	1	1	1	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	70	25\$	16\$	19\$	21\$	70	70	17\$	26\$	22\$	26\$	70
		脾島細胞腺腫[B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見\検査動物数	69	20\$	15\$	14\$	20\$	68	69	16\$	22\$	21\$	26\$	70
		腺癌[M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物数	70	29\$	19\$	27\$	29\$	70	70	20\$	32\$	24\$	30\$	70
		悪性間葉腫[M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(次項へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の肝臓について実施)

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	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
	臓器	剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	鼻部	所見\検査動物数	70	25\$	16\$	19\$	21\$	69	70	17\$	26\$	22\$	26\$	70
		鼻甲介腺癌[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺癌[M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		歯牙腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	70	35\$	24\$	23\$	27\$	70	69	21\$	32\$	27\$	30\$	70
		細気管支・肺胞腺癌[M]	7	3	3	1	2	1*	2	3	0	1	4	2
		細気管支・肺胞腺腫[B]	6	9	6	3	2	11	5	0	5	4	2	6
	腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	66	24\$	17\$	19\$	21\$	65	66	18\$	22\$	22\$	30\$	68
		線維肉腫[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫[M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査動物数	70	29\$	28\$	23\$	22\$	70	70	29\$	32\$	28\$	27\$	70
		血管肉腫[M]	0	0	2	0	0	0	1	2	0	0	0	0
		肥満細胞肉腫[M]	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	68	23\$	16\$	19\$	19\$	68	63	17\$	27\$	20\$	24\$	67
		前葉腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	70	25\$	16\$	19\$	21\$	69	69	17\$	25\$	22\$	26\$	70
		濾胞細胞腺腫[B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	68	25\$	18\$	19\$	21\$	69	69	17\$	26\$	23\$	26\$	70
		悪性褐色細胞腫[M]両側	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	所見\検査動物数	70	25\$	16\$	19\$	21\$	70	70	18\$	27\$	22\$	26\$	70
		星状膠細胞腫[M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫[M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物数	69	27\$	17\$	23\$	22\$	70	-	-	-	-	-	-
		間細胞腺腫[B]	0	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-
		間細胞癌[M]両側	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
		間細胞癌[M]片側	1	0	0	2	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	69	47\$	45\$	39\$	48\$	69
		腺腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	2	1	0	1	1
線維肉腫[M]		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	
性索間質性腫瘍[B]		-	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	64	16\$	25\$	20\$	24\$	65	
	腺癌[M]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	

(次項へ続く)

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の肝臓について実施)

Fisher の直接確率計算法(死亡・切迫屠殺動物及び最終屠殺動物の 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	20	70	200	1200	7000	0	20	70	200	1200	7000
	臓器	剖検動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	子宮	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	70	40\$	44\$	36\$	35\$	69
		内膜腺癌[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	0
		内膜腺腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0
		平滑筋腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	1	0	1	0	0
		平滑筋肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	0
		内膜ポリープ[B]	-	-	-	-	-	-	1	2	1	2	0	0
		内膜間質肉腫[M]	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1	1
	膣	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
		平滑筋腫[B]	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	70	34\$	24\$	27\$	30\$	70	69	20\$	30\$	26\$	29\$	70
		基底細胞癌[M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫[M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫[B]	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
	ハーダ ー腺	所見\検査動物数	3	0\$	1\$	0\$	1\$	2\$	0	0\$	2\$	0\$	0\$	0\$
		腺腫[B]	3	-	1	-	1	2	-	-	2	-	-	-
	血液リ ンパ組 織	所見\検査動物数	70	25\$	18\$	19\$	21\$	70	70	20\$	27\$	24\$	26\$	70
		組織球性肉腫[M]	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2	1	2
		顆粒球性白血病[M]	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	2
		リンパ腫[M]	3	1	3	4	3	6	6	4	6	8	2	12
膝窩リ ンパ節	所見\検査動物数	0	0\$	0\$	1\$	0\$	0\$	0	0\$	0\$	0\$	0\$	0\$	
	平滑筋肉腫[M]	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
合計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
	腫瘍数	良性	13	15	16	8	8	23	11	5	14	7	3	9
		悪性	18	9	15	11	7	14	21	14	12	13	12	20
	腫瘍総数		31	24	31	19	15	37	32	19	26	20	15	29
	担腫瘍動物数	良性	12	14	14	8	9	22	10	5	12	7	3	9
		悪性	16	8	13	11	7	12	19	12	12	14	12	20
担腫瘍動物総数		27	20	24	17	16	31	27	17	22	21	15	28	

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍, -: 該当せず

Cochran-Armitage 傾向検定 (全動物の雄の肝臓について実施)

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。

マウス 18 ヶ月発がん性試験の用量設定試験

(マウス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。

(8) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

(資料 毒 14)

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、1 群雌雄各 30 匹、投与開始時約 8 週齢

投与期間: P 世代; 投与開始から F1 児離乳までの 16 週間、F1 世代; 離乳時から F2 児離乳までの 16 週間

投与方法: 検体を飼料に 0、200、1000、4000 及び 20000 ppm の濃度で混入し、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;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。体重測定時に一般状態の詳細な観察を行った。

交配及び妊娠の確認; 交配は雌の発情周期を膣垢像観察で確認後、雌雄 1 対 1 で同居させ、膣栓あるいは精子により交尾を確認した。膣栓あるいは精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠及び分娩時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率(%)=(交尾動物数/同居動物数)×100

受胎率(%)=(妊娠動物数/交尾動物数)×100

出産率(%)=(生児出産雌数/妊娠雌数)×100

分娩率(%)=(総出産児数/着床数)×100

出生率(%)=(出產生児数/総出産児数)×100

4 日生存率(%)=(生後 4 日生児数/出產生児数)×100

離乳率(%)=(離乳時生児数/生後 4 日生児数)×100

腹生存率(%)=(離乳腹数/出産腹数)×100

精子検査; 全雄親動物について、運動性、形態異常、精巢上部尾部精子数、精巢精子細胞数を調べた。

卵胞数; 対照群及び最高用量群の泌乳 F1 雌動物 10 匹について、卵胞数を調べた。

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；以下の臓器について重量を測定した。

全親動物；肝臓、脳、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、精巣、精巣上部、右精巣上部尾部、精囊、前立腺、卵巣(卵管を含む)、子宮(頸部を含む)

児動物(腹あたり雌雄各1匹)；脾臓、胸腺、脳

病理組織学的検査；対照群と最高用量群のP親動物では各10組、F1親動物では全組について、以下の組織を鏡検した。

精巣、精巣上部、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、卵管、子宮、膈、子宮頸部、下垂体、副腎、肉眼的病変部位

妊娠が確認されなかった雌雄については、生殖器官の病理組織学的検査を行った。副腎については親動物及びF2児動物の全群で病理組織学的検査を行った。さらに、対照群と最高用量群の雄各2匹について、透過電子顕微鏡による副腎の検査を実施した。

#### 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週間)		一般状態、生死を毎日観察し、体重、摂餌量を週1回測定。
	交配(2週間) 妊娠(3週間)	雌雄1対1で交配。交配は膈栓あるいは精子の有無で確認(妊娠0日)。	7週時から発情周期を検査。 交配状況の観察。 妊娠0、7、14、21日に体重、摂餌量を測定。
	出産 哺育(3週間)	出産後4日目に同腹児数を8匹(雌雄各4匹)に調整。	出産状況の観察 新生児数、死産児数、性別、同腹生存児体重測定 出産後0、7、14、21日に体重測定。 雌雄親動物の剖検、対照群、最高用量群の病理組織学的検査。 雄の精子検査。
F1	離乳	継代用に各群から雌雄30匹を無作為選抜。	離乳後、継代用以外の児動物の剖検。
	生育(10週間) 交配(2週間) 妊娠(3週間)	(P世代に準ずる)	性成熟の観察。 (P世代に準ずる)
F2	出産 哺育(3週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳 生育(3週間)	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる) 児動物の剖検。

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

試験結果： 結果の概要を次々頁の表に示した。

#### [親動物]

一般毒性； P 及び F1 世代親動物の一般状態、死亡率、体重変化に検体投与に起因する変化は認められなかった。P 世代雌、F1 世代雌雄において死亡例が認められたが、死因は怪我、難産などであり、検体投与によるものとは考えられなかった。平均摂餌量及び食餌効率に統計学的有意差が散見されたが、体重への影響は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。

4000 ppm 以上の投与群雌において、肝臓重量及び同群雌雄の副腎重量の増加が認められた。雌の肝臓重量の増加は、90 日間反復投与試験においても認められ、薬物代謝酵素誘導に対する反応(毒 8 用量設定 1 参照)に起因するものと考えられた。雌雄の副腎重量の増加は、病理組織学的な毒性影響を伴わないこと、90 日及び 2 年間反復投与試験の中間屠殺時における検査で認められていないことから、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。F1 世代 1000 ppm 群雌の腎臓重量対体重比に統計学的に有意な低値がみられたが、その程度は小さく、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。病理組織学的所見として、P 世代 1000 ppm 以上の投与群雄、F1 世代 200 ppm 以上の投与群雄及び 20000 ppm 群雌で副腎皮質束状帯におけるびまん性小型空胞の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。この所見は軽度で、通常の生理学的形態変化の範囲内であると考えられ、電子顕微鏡による観察においても異常は認められなかったため、検体投与による毒性影響には該当しないものと考えられた。

[申請者注]：副腎皮質束状帯びまん性小型空胞の増加については参考資料 1 を参照。

繁殖能力； P 及び F1 世代親動物の繁殖能力及び精子形成に検体投与の影響は認められなかった。

F1 世代 4000 ppm 群の交尾所要日数に統計学的に有意な遅れが認められたが、用量依存性はなく、性周期など他の繁殖指標の変化を伴っていないことから、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。

#### [児動物]

F1 及び F2 児動物に対する検体投与の影響は認められなかった。F2 児動物の性比が 200 及び 20000 ppm 群で対照群に比べて低下したが、対照群の性比(0.57)が高値であることに起因するもので、投与に関連したものではないと考えられた。F1 児動物 20000 ppm 群雄の包皮分離日数に延長が認められたが、低体重の影響と考えられ、検体投与による有害な影響とは考えられなかった。F2 児動物 20000 ppm 群雌の脾臓重量体重比に高値が認められたが、偶発的な変化と考えられた。なお、F2 児動物の病理組織学的検査で、副腎皮質束状帯のびまん性小型空胞は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、4000 ppm 以上の投与群で親動物の肝臓及び副腎重量の増加が、親動物に副腎皮質束状帯のびまん性小型空胞の増加が認められたものの、これらは検体投与による毒性影響とは考えられなかった。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して 20000 ppm(P 世代: 雄 1199 mg/kg/日、雌 1594 mg/kg/日、F1 世代: 雄 1926 mg/kg/日、雌 2178 mg/kg/日) と判断される。繁殖については最高用量の 20000 ppm でも影響がなかった。

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。

結果の概要 (親動物)

世代		P					F1				
投与量(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態	雄	検体投与に関連する症状は認められなかった					検体投与に関連する症状は認められなかった				
	雌	検体投与に関連する症状は認められなかった					検体投与に関連する症状は認められなかった				
死亡数(切迫屠殺を含む)	雄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	雌	0	1	1	3	0	0	0	0	0	1
平均体重(g)	雄	603.6	594.4	610.4	609.5	595.5	571.9	584.7	582.5	574.9	561.2
	交配前 雌	287.8	285.2	284.6	290.0	294.2	286.9	289.9	286.9	289.2	280.7
	妊娠期 雌	427.4	425.9	427.6	423.5	432.0	434.7	437.1	432.5	432.6	436.2
	授乳期 雌	324.4	322.8	325.8	328.9	334.6	337.9	336.5	338.7	336.6	340.2
平均体重増加量(g)	雄	295.1	290.6	303.2	305.2	292.8	513.6	526.5	521.7	516.6	507.8
	交配前 雌	87.8	84.6	85.4	92.5	93.4	230.1	234.2	231.7	234.3	229.4
	妊娠期 雌	148.4	145.3	149.5	138.3	146.8	144.0	143.6	141.4	137.1	148.4
	授乳期 雌	-1.5	-1.2	4.3	7.2	5.5	3.9	3.4	7.6	3.7	15.7
平均摂餌量(g)	雄	27.2	27.3	27.7	27.5	26.9	26.8	26.8	27.1	26.9	27.2
	交配前 雌	19.5	19.7	19.6	20.4	20.7	20.3	20.6	20.5	20.2	20.7
	妊娠期 雌	24.1	24.4	24.4	25.0	25.1	26.0	25.7	25.9	25.1	26.7
	授乳期 雌	50.6	52.9	53.9	54.9@	52.3	56.6	59.5	63.5	59.8	63.4@
食餌効率	雄	0.133	0.125	0.127	0.129	0.122*	0.236	0.240	0.237	0.233	0.227*
	交配前 雌	0.064	0.061	0.062	0.065	0.064	0.162	0.162	0.161	0.166	0.158
	妊娠期 雌	0.294	0.285	0.292	0.266@	0.279	0.266	0.268	0.260	0.260	0.265
	授乳期 雌	-0.002	-0.001	0.004	0.007	0.007	0.002	0.002	0.006	0.003	0.012
検体摂取量(mg/kg/日)	雄	0	12.0	60.4	238	1199	0	18.1	89.4	370	1926
	交配前 雌	0	15.5	77.8	318	1594	0	20.4	104	406	2178
	妊娠期 雌	0	13.7	68.4	278	1373	0	13.9	70.5	272	1465
	授乳期 雌	0	31.9	162	654	3118	0	34.5	183	696	3641
肉眼的病理検査	雄	検体投与に関連する異常は認められなかった					検体投与に関連する異常は認められなかった				
	雌	検体投与に関連する異常は認められなかった					検体投与に関連する異常は認められなかった				
臓器重量 1)											
肝臓 絶対重量	雄	100	101	108	107	105	100	104	105	104	102
	雌	100	104	106	111@	116@	100	103	104	111*	119*
対体重比	雄	100	101	106*	105*	105	100	102	104	104	104
	雌	100	104	106	110@	112@	100	101	103	110*	117*
対脳重比	雄	100	100	107	106	103	100	104	104	104	100
	雌	100	104	106	110@	114@	100	102	105	111*	119*

(次頁へ続く)

1): 数値は対照群を 100 とした場合の値  
 Dunnett 検定 \*: p<0.05、Dunn 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。

結果の概要 (親動物 続き)

世代		P					F1						
投与量(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000		
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
親	腎臓 絶対重量	雄	100	101	102	99	98	100	105	100	98	98	
		雌	100	102	99	102	103	100	100	95	99	99	
		対体重比	雄	100	102	101	97	98	100	102	98	97	101
			雌	100	103	99	101	100	100	98	93*	98	97
		対脳重比	雄	100	100	101	97	95	100	105	99	97	98
			雌	100	102	100	102	102	100	99	96	99	99
	副腎 絶対重量	雄	100	102	109	116*	113	100	102	104	104	107	
		雌	100	105	105	112*	109	100	105	106	111*	110	
		対体重比	雄	100	100	111	111*	111*	100	111	111	111	122*
			雌	100	104	104	108@	104	100	104	104	108	108
		対脳重比	雄	100	101	108	115*	112	100	102	103	104	107
			雌	100	105	106	112*	107	100	104	107	112*	109
動物	病理組織学的検査												
	副腎皮質束状帯	雄	3/30	2/30	8/30	13#/30	16#/30	2/30	7/30	12#/30	16#/30	16#/30	
		雌	0/10	0/1	0/1	0/1	0/10	1/30	1/30	0/30	0/30	3/30	
	繁殖能力												
	交尾率(%)		100.0	96.7	93.3	96.7	96.7	93.3	86.7	86.7	100.0	100.0	
	受胎率(%)		86.7	100.0	92.9	93.1	93.1	100.0	100.0	92.3	100.0	100.0	
	出産率(%)		100.0	96.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
	妊娠期間(日)		22.2	22.2	22.3	22.2	22.1	22.5	22.3	22.3	22.3	22.2	
	着床数		14.7	14.2	14.5	14.7	15.2	14.1	14.8	14.8	14.1	15.7	
	分娩率(%)		91.7	92.5	93.8	91.9	90.0	92.8	95.0	92.8	91.9	92.8	
	発情周期(日)		4.2	4.2	4.1	4.3	4.7	4.5	4.7	4.6	4.6	4.2	
	交尾所要日数		2.2	3.0	2.2	2.3	2.8	2.3	3.3	2.9	3.0@	3.0	
	精子検査												
	精子運動能(%)		80.0	79.6	84.0	80.8	81.6	72.4	70.2	74.6	74.0	71.1	
	正常精子率(%)		99.1	99.2	99.3	99.3	98.6	99.3	98.3	99.2	99.2	98.7	
	精子数/精巢上体尾部		270.5	268.1	245.9	280.0	267.5	256.9	236.8	241.1	238.2	243.3	
	精子数/精巢上体尾部 1g		936.8	927.4	850.4	943.0	906.7	1000.9	911.7	879.9	904.8	939.5	
	精子細胞数/精巢		158.0	154.5	155.5	148.1	151.3	135.1	128.4	124.6	127.3	119.3	
精子細胞数/精巢 1g		95.7	95.9	92.7	91.6	93.0	81.1	74.7	71.1	72.8	69.7		

(次頁〜続く)

Dunnett 検定 \*: p<0.05、Dunn 検定 @: P<0.05、Fisher 直接確率計算法 #: p<0.01、— : 該当せず

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。

結果の概要 (児動物)

世代		F1					F2						
投与量(ppm)		0	200	1000	4000	20000	0	200	1000	4000	20000		
親動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
検査親動物数		26	29	26	25	27	28	26	24	30	29		
産児数		13.7	13.2	13.6	13.7	13.7	13.1	14.1	13.8	13.0	14.6		
生存児数		13.6	12.8	13.2	13.6	13.3	13.0	13.9	13.3	12.7	14.3		
性比(雄%)		0.47	0.52	0.47	0.52	0.54	0.57	0.47*	0.48	0.50	0.49*		
出生率(%)		99.4	95.9	96.8	99.4	96.5	99.3	97.6	96.6	98.0	98.6		
4日生存率(%)		99.4	97.1	99.4	97.3	98.4	99.0	98.8	97.1	99.0	99.8		
離乳率(%)		99.0	99.6	100.0	99.0	97.2	98.6	99.0	99.5	98.8	99.6		
腹生存率(%)		100.0	100.0	100.0	96.0	100.0	96.4	100.0	100.0	100.0	100.0		
児動物	一般状態	検体投与に関連する症状は認められなかった					検体投与に関連する症状は認められなかった						
	生存児体重(g) 0日目	雄	6.7	6.9	7.0	6.7	6.8	7.0	6.8	6.9	6.9	6.8	
		雌	6.5	6.6	6.5	6.3	6.5	6.5	6.4	6.5	6.5	6.5	
	4日目 (間引き後)	雄	10.7	11.3	11.4	10.7	10.3	11.5	10.6	11.3	11.5	10.8	
		雌	10.5	10.8	10.7	10.6	9.8	10.8	10.1	10.7	11.0	10.3	
	7日目	雄	17.6	18.1	18.4	17.7	16.3	18.5	17.3	17.9	17.9	17.5	
		雌	17.3	17.4	17.5	17.2	15.6	17.5	16.6	17.1	17.0	16.7	
	14日目	雄	36.0	36.1	36.7	36.0	32.9	36.1	35.7	35.6	35.4	35.7	
		雌	34.9	35.1	35.2	35.1	32.0	34.5	34.7	34.3	34.2	34.5	
	21日目	雄	58.2	58.5	60.1	58.5	54.5	59.6	57.9	58.7	59.0	58.7	
雌		56.7	56.4	57.0	56.4	51.7	56.4	56.1	56.1	56.0	56.7		
動物	包皮分離(日)	雄	43.1	43.2	43.1	43.5	44.4@	—	—	—	—	—	
	膈開口(日)	雌	32.9	32.5	32.4	32.8	33.5	—	—	—	—	—	
	卵胞数	雌	122	—	—	—	139	—	—	—	—	—	
	肉眼的病理検査	雄	検体投与に関連する異常は認められなかった					検体投与に関連する異常は認められなかった					
		雌											
	臓器重量 1)												
	脾臓	絶対重量	雌	100	98	106	107	97	100	100	98	100	111
		対体重比	雌	100	99	105	106	104	100	102	98	101	112*
		対脳重比	雌	100	97	106	106	98	100	101	101	101	113
	病理組織学的検査												
副腎皮質束状帯	雄	—	—	—	—	—	0/88	0/95	0/74	0/117	0/100		
	びまん性小型空胞	雌	—	—	—	—	0/98	0/90	0/95	0/110	0/118		

1): 数値は対照群を100とした場合の値、Dunnnett検定 \*: p<0.05、Dunn検定 @: P<0.05、—: 該当せず

統計学的手法:

Dunnnett検定またはDunn検定; 体重、体重増加量、摂餌量、食餌効率、妊娠期間、着床数、分娩率、黄体数、

産児数、生存児数、出生率、4日生存率、離乳率、交配所要日数、膈開口、包皮分離、

発情周期、精子検査項目、卵胞数、臓器重量

Cochran-Armitage傾向検定; 一般状態、交尾率、受胎率、出産率、腹生存率

Dunnnett-Hsu検定またはNon-parametric検定; 性比、胎児体重、膈開口、包皮分離

Fisherの直接確率計算法; 病理所見(申請者実施)

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

## 2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 毒 15)

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 妊娠ラット (約9週齢)、1群 22匹

投与期間: 妊娠期間中の15日間

投与方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、20、100、300及び1000 mg/kgの用量で妊娠6日目から20日目までの15日間、毎日1回強制経口投与した。交尾日を妊娠0日とした。

用量設定根拠:

### 観察・検査項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察した。体重は毎日測定し、摂餌量は妊娠4日から20日目までの偶数日及び妊娠21日目に測定した。妊娠21日目に帝王切開し、胸部及び腹部内臓を観察、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児; 全胎児の体重を測定し、性別及び外表異常を観察した。内臓異常の有無については各同腹児の胎児約半数を検査し、Woo and Hoarの方法により腎臓の発育遅延を分類した。胎児の頭部はブアン固定後に検査した。さらに、外表異常が観察された胎児について軟組織を検査した。骨格異常については全胎児を検査した。

試験結果: 結果の概要を次頁の表に示した。

親動物; 一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数に検体投与の影響は認められなかった。

胎児動物; 体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表、内臓、頭部及び骨格検査において、投与の影響と考えられる奇形ならび変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は最高投与量の1000 mg/kg/日であった。また、胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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. 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	20	100	300	1000		
1 群当たり動物数		22	22	22	22	22		
親動物	一般状態	投与に関連した異常所見なし						
	死亡数	0	0	0	0	0		
	妊娠数	22	22	21	20	20		
	体重増加量(g) 妊娠 6~21 日 (下段は子宮除去後の値)	155.2	159.0	158.9	156.5	147.5		
		64.4	65.1	66.2	65.6	65.0		
	摂餌量(g/日) 妊娠 6~21 日	28.5	28.3	28.3	28.9	28.5		
	流産数	0	0	0	0	0		
	早産数	0	0	0	0	0		
	全胎児吸収数	0	0	0	0	0		
	腹数	22	22	21	20	20		
	着床所見	黄体数(平均)	14.7	15.3	14.9	14.8	14.0	
		着床数/腹	12.8	13.6	13.2	13.1	11.8	
		生存胎児数	271	292	276	256	231	
		生存胎児数/腹	12.3	13.3	13.1	12.8	11.6	
		死亡胎児数	0	0	0	0	0	
吸収胚数		10	7	2	5	5		
早期吸収胚数/腹		0.3	0.3	0.1	0.3	0.3		
後期吸収胚数/腹		0.2	0.0	0.0	0.0	0.0		
総吸収胚数/腹	0.5	0.3	0.1	0.3	0.3			
胎児動物	体重(平均、g) 雄	5.77	5.77	5.71	5.81	5.89		
		雌	5.56	5.42	5.41	5.52	5.43	
		全体	5.65	5.59	5.57	5.66	5.64	
	性比(雄/全胎児)	0.43	0.46	0.51	0.49	0.47		
	奇形	外表異常 検査胎児数[腹数]	271 [22]	292 [22] 0	276 [21]	256 [20]	231 [20]	
			異常胎児数[腹数]	0 [0]	[0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		内臓異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154 [22]	144 [21]	132[20]	119[20]	
			異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	0 [0]
			心血管倒錯	1 [1]	0 [0]	0 [0]	1 [0]	0 [0]
		頭部異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154[22]	144 [21]	132[20]	119 [20]	
異常胎児数[腹数]			0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
骨格異常 検査胎児数[腹数]		271 [22]	292 [22]	275 [21]	256 [20]	231 [20]		
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	1 [1]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	
		小顎症	0 [0]	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	
		胸骨分節分離	0 [0]	1 [1]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	
所見胎児数合計		0 [0]	1 [1]	1 [1]	1 [1]	0 [0]		

(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。

表. 結果の概要 (前頁の続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	20	100	300	1000	
1 群当たり動物数		22	22	22	22	22	
胎 児 動 物	一 般 的 な 変 異	外表異常 検査胎児数[腹数]	271 [22]	292 [22] 0	276 [21]	256 [20]	231 [20]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	[0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		内臓異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154 [22] 0	144 [21]	132[20]	119 [20]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	[0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		頭部異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154[22]	144 [21]	132[20]	119 [20]
	異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	骨格異常 検査胎児数[腹数]	271 [22]	292 [22]	275 [21]	256 [20]	231 [20]	
	異常胎児数[腹数]	10 [7]	29 [10]	18 [8]	20 [9]	8 [4]	
	過剰肋骨	10 [7]	29 [10]	18 [8]	19 [8]	8 [4]	
	椎骨位置異常	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	0 [0]	
所見胎児数合計		10 [7]	29 [10]	18 [8]	20 [9]	8 [4]	
発 育 遅 延 に よ る 変 異	外表異常 検査胎児数[腹数]	271 [22]	292 [22] 0	276 [21]	256 [20]	231 [20]	
	異常胎児数[腹数]	0 [0]	[0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	内臓異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154 [22]	144 [21]	132[20]	119 [20]	
	異常胎児数[腹数]	2 [2]	1 [1]	0 [0]	2 [2]	0 [0]	
	腎乳頭小型 サイズ <sup>3</sup>	2 [2]	1 [1]	0 [0]	2 [2]	0 [0]	
	頭部異常 検査胎児数[腹数]	141 [22]	154 [22]	144 [21]	132[20]	119 [20]	
	異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	骨格異常 検査胎児数[腹数]	271 [22]	292 [22]	275 [21]	256 [20]	231 [20]	
	異常胎児数[腹数]	1 [1]	6 [3]	3 [3]	4 [3]	1 [1]	
	波状肋骨	0 [0]	4 [2]	0 [0]	1 [1]	0 [0]	
頭蓋化骨遅延	0 [0]	2 [1]	1 [1]	2 [1]	0 [0]		
椎骨化骨遅延	1 [1]	0 [0]	2 [2]	1 [1]	1 [1]		
所見胎児数合計		3 [3]	7 [4]	3 [3]	6 [4]	1 [1]	
変異所見胎児数合計		12 [8]	34 [12]	20 [9]	25 [10]	9 [5]	

統計学的検定法：

Dunnett 検定または Dunn 検定；親動物の体重、体重変化、摂餌量、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数

Cochran-Armitage 検定；妊娠数、一般状態、親動物死亡数、全胎児吸収数、早産数

Bonferroni-Holm の補正による Mann-Whitney 検定；奇形または変異を有する胎児数

共分散分析または Dunnett-Hsu 検定；胎児の体重、性比

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) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 毒 16)

試験機関:

報告書作成年: [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: ニュージージーランド白色種ウサギ (約 6 ヶ月齢)、1 群雌 22 匹

投与期間: 妊娠期間中の 22 日間

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、20、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で妊娠 7 日目から 28 日目までの 22 日間、毎日 1 回強制経口投与した。交尾日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠;

#### 観察・検査項目:

親動物; 一般状態及び生死の観察、体重及び摂餌量の測定は毎日実施した。妊娠 29 日目に帝王切開し、剖検後、妊娠子宮重量を測定した。黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児; 全胎児の体重を測定し、子宮内位置、外表異常及び内臓異常を検査した。Woo and Hoar の方法により腎臓の発育遅延を分類した。骨格標本を作製して骨格異常を検査した。

試験結果: 結果の概要を次頁の表に示した。

親動物; 一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量及び黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数に検体投与の影響は認められなかった。妊娠 7~29 日目の 1000 mg/kg 群雌の摂餌量に統計学的に有意な減少が認められたが、その程度はごくわずかであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児動物; 体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表、内臓及び骨格検査において、投与の影響と考えられる奇形ならびに変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は最高投与量の 1000 mg/kg/日であった。また、胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



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. 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	20	100	300	1000	
1 群当たり動物数		22	22	22	22	22	
親動物	一般状態	投与に関連した異常所見なし					
	死亡数	0	0	0	0	0	
	妊娠数	20	22	22	22	22	
	体重増加量(g) 妊娠 7~29 日	387.6	384.5	349.8	396.4	360.5	
	摂餌量(g/日) 妊娠 7~29 日	123.6	123.8	124.4	122.8	122.7↓	
	流産数	0	0	0	0	0	
	早産数	0	0	0	0	0	
	全胎児吸収数	0	0	0	0	0	
	腹数	20	22	22	22	22	
	着床所見	黄体数(平均)	10.5	10.2	10.0	10.5	10.2
着床数/腹		9.8	9.5	9.0	10.1	8.8	
生存胎児数		193	199	192	215	189	
生存胎児数/腹		9.7	9.0	8.7	9.8	8.6	
死亡胎児数		0	0	0	0	0	
吸収胚数		3	9	6	7	4	
早期吸収胚数/腹		0.1	0.3	0.2	0.2	0.2	
後期吸収胚数/腹		0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	
総吸収胚数/腹		0.2	0.4	0.3	0.3	0.2	
胎児動物	体重(平均、g) 雄	40.72	40.55	40.69	40.31	41.24	
	雌	39.55	39.71	41.25	40.01	39.62	
	全体	40.36	39.99	40.92	40.17	40.93	
性比(雄/全胎児)		0.53	0.49	0.56	0.45	0.54	
胎児動物	外形異常	検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22] 1	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	1 [1]	[1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		肢欠損	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		口蓋裂	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		胃壁破裂	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	内臓異常	検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	頭部異常	検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
	骨格異常	検査胎児数[腹数]	193 [20]	195a[22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	3 [3]	1 [1]	0 [0]	2 [1]	0 [0]
		肋骨分岐	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		肋骨癒合	2 [2]	1 [1]	0 [0]	2 [1]	0 [0]
		肩甲骨変形	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		胸骨分節癒合	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		椎骨癒合	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	0 [0]
	所見胎児数合計		4 [3]	1 [1]	0 [0]	2 [1]	0 [0]

(次頁へ続く)

Dunn 検定 ↓ : p<0.05

a : 胎児 4 体は骨格標本作製時の損傷のため検査せず

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. 結果の概要 (前頁の続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	20	100	300	1000	
1 群当たり動物数		22	22	22	22	22	
胎児動物	一般的な変異	外表異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		内臓異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
		異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
		頭部異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
	異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	骨格異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	195a[22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]	
	異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	所見胎児数合計	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
	発育遅延による変異	外表異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]
異常胎児数[腹数]		0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	
内臓異常 検査胎児数[腹数]		193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]	
異常胎児数[腹数]		0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	
腎乳頭小型 サイズ <sup>2</sup>		0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]	1 [1]	
頭部異常 検査胎児数[腹数]		193 [20]	199 [22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]	
異常胎児数[腹数]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
骨格異常 検査胎児数[腹数]	193 [20]	195a[22]	192 [22]	215 [22]	189 [22]		
異常胎児数[腹数]	12 [4]	3 [3]	11 [5]	0 [0]	2 [2]		
胸骨分節化骨遅延	12 [4]	3 [3]	11 [5]	0 [0]	2 [2]		
所見胎児数合計	12 [4]	4 [4]	11 [5]	0 [0]	3 [2]		
変異所見胎児数合計	12 [4]	4 [4]	11 [5]	0 [0]	3 [2]		

a: 胎児 4 体は骨格標本作製時の損傷のため検査せず

統計学的検定法:

Dunnett 検定または Dunn 検定; 親動物の体重、体重変化、摂餌量、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数  
 Cochran-Armitage 検定; 妊娠数、一般状態、親動物死亡数、全胎児吸収数、早産数  
 Bonferroni-Holm の補正による Mann-Whitney 検定; 奇形または変異を有する胎児数  
 共分散分析または Dunnett-Hsu 検定; 胎児の体重、性比

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。

(9)変異原性

1)細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒 17)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

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) 及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 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、プレート法により Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体は DMSO に溶解し、本試験の濃度は 50～5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で 3 連制とした。

用量設定根拠：

結果の判定：少なくとも 1 種の菌株について、2 段階以上の用量における復帰変異コロニー数に用量相関性を伴った増加が認められた場合に陽性と判定した。増加の判断基準は、TA1535、TA1537 については復帰変異コロニー数が溶媒対照の 3 倍以上、TA98、TA100、WP2 *uvrA* については 2 倍以上とした。

試験結果：結果を表 2 に示した。

検体は、S-9 mix の有無に関わらず、全ての試験菌株、全ての用量において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた、2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオロセイン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、メチルメタンスルホネートでは、復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本条件下で復帰変異誘発性は有し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. 用量設定試験結果(表中の数字は 2 連の平均値)

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。

表 2. 本試験結果(表中の数字は 3 連の平均値)

薬物	濃度 μg/plate	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—	14	148	22	19	7	
検体	50	—	11	142	21	14	5	
	150	—	15	134	17	14	4	
	500	—	11	132	24	11	5	
	1500	—	14	138	21	18	6	
	5000#	—	12	147	15	17	5	
対照(DMSO)		+	16	155	14	27	5	
検体	50	+	16	151	13	25	5	
	150	+	17	151	13	21	5	
	500	+	11	147	10	22	3	
	1500	+	15	157	13	25	7	
	5000#	+	13	143	12	22	7	
陽 性 対 照	2-NF	1.0	—	/	/	/	103	/
	NaN <sub>3</sub>	1.0	—	/	580	276	/	/
	9-AA	75	—	/	/	/	/	415
	MMS	1000	—	127	/	/	/	/
	2-AA	1.0	+	/	1095	123	1304	123
		10	+	816	/	/	/	/

#:検体の析出

2-NF : 2-nitrofluorene

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

MMS : methyl methanesulfonate

2-AA : 2-aminoanthracene

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)細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒 25)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

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) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、プレート法により復帰変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、処理液調製に際しては純度補正を実施した。本試験では各群 3 枚のプレートを用いた。

用量設定根拠：

結果の判定：少なくとも 1 種の菌株において、復帰変異コロニー数に用量相関性を伴った増加が認められた場合に陽性と判定した。増加の判断基準は、TA1535 及び TA1537 については復帰変異コロニー数（平均値）が溶媒対照の 3 倍以上、TA98、TA100 及び WP2uvrA については 2 倍以上とした。

試験結果：結果を表 2 に示す。

検体は、S9 mix の有無に関らず、全ての試験菌株の全ての用量において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた、ベンゾ [a] ピレン、4-ニトロキノリン N-オキシド、アクリジン変異原物質 ICR-191、アジ化ナトリウム、2-アミノアントラセン及び 2-ニトロフルオレインでは、復帰変異コロニー数の増加が認められ、試験が成立していることを確認した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断した。

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

表 1. 用量設定試験結果(表中の数字は 2 連の平均値)

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。

表 2. 本試験結果(表中の数字は3連の平均値)

薬物	濃度 µg/plate	S9 mix	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537
対照(DMSO)			29	99	13	19	7
検体	333	-	35	100	10	24	5
	667		35	94	10	20	6
	1000#		32	97	13	18	5
	3333#		27	98	12	18	7
	5000#		26	101	10	15	5
対照(DMSO)			32	125	7	31	8
検体	333	+	38	132	6	22	10
	667#		35	130	9	31	6
	1000#		39	121	8	30	7
	3333#		33	117	8	30	7
	5000#		35	119	9	17	8
陽性 対照	2-NF	1.0				141	
	NaN <sub>3</sub>	2.0		981	827		
	ICR-191	2.0					1512
	4-NQO	1.0	576				
	BaP	2.5				339	
	2-AA	2.5	+		3370	245	
25		365					

#:検体の析出

2-NF: 2-nitrofluorene

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191: acridine mutagen ICR-191

4-NQO: 4-nitroquinoline-*N*-oxide

BaP: benzo[a]pyrene

2-AA: 2-aminoanthracene



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)哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験)

(資料 毒 26)

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。

4)ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒 18)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：ヒトから採取した末梢血リンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって、染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。観察は一濃度あたり 100 個の分裂中期像について実施し、試験は 2 回行った。

陽性対照物質として、非活性化ではマイトマイシン C (MMC)、代謝活性化ではシクロホスファミド(CP)を用いた。

用量設定根拠：

結果の判定：陰性(溶媒)対照と比較して、検体 1 段階以上の濃度において、染色体異常を有する細胞の出現頻度が統計学的有意差を伴って増加し、用量依存性が認められる場合に陽性と判断する。

試験結果：結果を次表に示した。

検体は代謝活性化系の有無及び処理時間に関わらず、全ての処理群で染色体の数的異常及び構造的異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いた MMC 及び CP では、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下において、染色体異常誘発性は陰性であると判断される。

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

表. 試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S-9 mix の 有無	染色体異常を有する細胞数						判 定	
						染色分体型			染色体型				
						ギョップ <sup>o</sup>	切断 (Br)	交換 (Ex)	切断	交換 (Dic)	交換 (Ring)		
溶媒対照 (DMSO)		4	20	200	—	0	0	0	0	0	0		
検体	125			200	—	0	0	0	0	0	0	0	—
	250			200	—	0	0	0	0	0	0	0	—
	500			200	—	0	0	0	0	0	0	0	—
陽性対照 MMC	0.6			100	—	0	15	24	0	0	0		
溶媒対照 (DMSO)		4	20	200	+	0	0	0	0	0	0		
検体	125			200	+	0	0	0	0	0	0	0	—
	250			200	+	0	1	0	0	0	0	0	—
	500			200	+	0	0	0	0	0	0	0	—
陽性対照 CP	20			100	+	0	23	3	0	0	0		
溶媒対照 (DMSO)		20	20	200	—	0	0	0	0	0	0		
検体	125			200	—	0	0	0	0	0	0	0	—
	250			200	—	0	0	0	0	0	0	0	—
	500			200	—	0	1	0	0	0	0	0	—
陽性対照 MMC	0.3			100	—	0	13	10	0	0	0		

MMC : Mytomycin C

CP : Cyclophosphamide

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)ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒 27)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：ヒトから採取した末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し、処理液調製に際しては純度補正を実施した。観察は一濃度あたり 200 個 (スライドあたり 100 個) の分裂中期像について観察した。

陽性対照物質として、非活性化ではマイトマイシン C (MMC)、代謝活性化ではシクロホスファミド (CP) を用いた。

用量設定根拠：

結果の判定：陰性(媒体)対照と比較して、処理群における染色体異常を有する細胞の出現頻度が統計学的に有意 (Fisher 検定) であり、かつ用量依存性 (Cochran-Armitage 検定) が認められた場合に陽性と判断した。

試験結果：結果を次表に示す。

検体は代謝活性化系の有無及び処理時間に関わらず、全ての処理群で染色体の数的異常及び構造的異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いた MMC 及び CP では、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下において、染色体異常誘発性は陰性であると判断した。

表. 試験結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間	* 標本作製時間	S9 mix	観察 細胞 数	有糸 分裂 指数 (%)	染色体異常を有する細胞数					判定
							染色分体型			染色体型		
							ギャップ	切断	交換	切断	交換	
媒体対照 (DMSO)		4	22	-	200	8.6	2	5	6	1	0	
検体	50				200	4.9	4	5	0	0	0	-
	100				200	6.2	1	6	0	0	0	-
	500#				200	5.5	2	7	1	1	0	-
陽性対照 MMC	0.2				50	4.6	0	18	1	5	0	
媒体対照 (DMSO)		4	22	+	200	5.9	4	5	1	0	0	
検体	1				200	4.9	1	11	1	1	0	-
	10				200	4.9	2	3	0	3	0	-
	25				200	2.5	3	12	3	2	0	-
陽性対照 CP	5				125	2.3	3	30	4	4	0	
媒体対照 (DMSO)		22	22	-	200	9.2	3	2	0	1	0	
検体	50				200	5.2	4	6	0	0	0	-
	100				200	4.2	2	7	0	1	0	-
	500#				200	4.7	2	4	0	1	0	-
陽性対照 MMC	0.4				50	1.3	0	23	4	3	1	

#:検体の析出

\*:処理終了後標本作製までの時間

MMC : Mytomycin C

CP : Cyclophosphamide

表中の数字:有糸分裂指数は平均値、その他は総数

6)マウス骨髄細胞を用いた小核試験

(資料 毒 19)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス (若齢、平均体重；雄 30.8～31.9 g、雌 24.4～24.8 g)  
低・中用量群及び溶媒対照群；雌雄各 10 匹、高用量群；雌雄各 14 匹、  
陽性対照群；雌雄各 5 匹

試験方法： 検体を 0.5%水性メチルセルロースに溶解し、500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。投与 24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドガラスにメタノールで固定し、アクリジンオレンジで蛍光染色し骨髄標本を作製した。

陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。

投与 24 時間後に屠殺した全動物及び 48 時間後に屠殺した溶媒対照群及び 2000 mg/kg 群動物の標本を観察した。2000 mg/kg 群動物に陽性反応がみられた場合、48 時間後に屠殺した 500 及び 1000 mg/kg 群動物の標本についても観察した。

各動物について多染性赤血球 2000 個を観察し、2 個以上の小核が認められた細胞を「小核を有する多染性赤血球」として計数した。また、各動物の赤血球 1000 個あたりの多染性赤血球数を計測して全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠：

結果の判定： 次の場合、陰性と判断した。

溶媒対照群と比較して、全ての被験物質投与群において小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められない場合。また、被験物質投与群の小核を有する多染性赤血球数の増加が背景対照データの範囲内にある場合。

また、次の場合、陽性と判断した。

溶媒対照群と比較して、検体 1 段階以上の濃度において、小核を有する多染性赤血球数の平均値に統計学的有意差を伴う増加が認められる場合。また、被験物質投与群の小核を有する多染性赤血球数の増加に統計学的有意差を伴う用量反応が認められる場合。



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。

結 果：骨髄標本の観察結果を表に示した。

検体投与群の動物は、いずれの標本採取時間、用量群においても死亡はなく、毒性徴候も示さなかった。また、雌雄いずれの動物も、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

結 論：以上の結果から、検体は本試験条件下において、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

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. 試験結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	PCE/全赤血球数 平均値(±SD)	PCE/NCE 平均値(±SD)	MNPCE/ PCE 2000 個 平均値(±SD)
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース液)	10 mL/kg	♂	5	545(103)	1.289(0.513)	2.0(1.0)
	検体	500	♂	5	555(135)	1.379(0.544)	3.2(2.2)
		1000	♂	5	581(55)	1.421(0.307)	1.4(0.5)
		2000	♂	5	574(58)	1.383(0.348)	2.4(1.1)
	陽性対照 CP	30	♂	5	533(65)	1.175(0.297)	20.8* (4.5)
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース液)	10 mL/kg	♂	5	568(59)	1.348(0.301)	3.0(1.6)
	検体	500	♂	5	—	—	-
		1000	♂	5	—	—	-
		2000	♂	5	566(69)	1.349(0.357)	0.8(1.3)
24	陰性対照 (0.5%メチルセルロース液)	10 mL/kg	♀	5	609(29)	1.570(0.184)	2.8(2.7)
	検体	500	♀	5	552(93)	1.312(0.486)	2.4(1.3)
		1000	♀	5	567(116)	1.422(0.545)	3.0(0.7)
		2000	♀	5	563(90)	1.361(0.435)	1.4(0.9)
	陽性対照 CP	30	♀	5	551(34)	1.239(0.165)	15.0+ (2.4)
48	陰性対照 (0.5%メチルセルロース液)	10 mL/kg	♀	5	574(85)	1.411(0.407)	2.8(1.8)
	検体	500	♀	5	—	—	-
		1000	♀	5	—	—	-
		2000	♀	5	572(28)	1.342(0.155)	3.4(2.3)

\* : p<0.05 Dunn の検定、 + : p<0.05 Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定

— : 測定せず

CP : cyclophosphamide

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

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。

#### (10)生体機能影響

##### クロラントラニプロールにおける薬理試験

(資料 毒 20)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： %

マウス及びラットの中樞神経に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物：Crlj:CD1 (ICR)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；雄 26.8～29.7 g、雌 21.7～24.5 g (投与時)、一群雌雄各 3 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、一般状態を観察した。対照群には溶媒のみを投与した。投与前と、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間後に、Irwin の多次元観察法に準じた方法で中毒症状を評価した。さらに投与 24 時間後の観察終了後に体重を測定した。

結果：検体は、全投与群いずれにおいても一般状態に影響を及ぼさなかった。また、投与 24 時間後の体重はいずれも増加を示した。

ラットにおける一般状態

供試動物：Crlj:CD (SD)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；221.4～238.9 g (投与時)、一群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、一般状態を観察した。対照群には溶媒のみを投与した。投与前と、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間後に、機能観察総合評価法 (Mattoson, J.L.ら、1996 年) に準じた方法で行動変化、神経症状及び中毒症状を評価し、併せて体温及び瞳孔径も測定した。さらに投与 24 時間後の観察終了後に体重を測定した。

結果：検体は、全投与群いずれにおいても一般状態に影響を及ぼさなかった。また、投与 24 時間後の体重はいずれも増加を示した。

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。

#### ラットの自発運動量の測定

供試動物：Crlj:CD (SD)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；213.6～247.6 g (投与時)、一群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、投与前と、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間後に、それぞれ 3 分間の運動量を測定した。対照群には溶媒のみを投与した。

結果：検体は、対照群と比較して、全投与群いずれにおいても自発運動に対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。

	投与後時間	対照	検体 (mg/kg)		
		0.5%メチルセルロース	200	600	2000
自発運動量 (運動回数/3 分、 5 匹の平均値)	投与前	868±28	875±33	883±37	888±36
	1 時間	655±77	609±92	724±87	777±56
	2 時間	553±48	392±124	511±88	569±85
	4 時間	348±116	338±87	450±46	302±117
	6 時間	316±112	335±101	348±41	480±114
	24 時間	711±181	406±106	599±28	718±110

#### マウスの電撃痙攣に対する作用

供試動物：Crlj:CD1 (ICR)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；雄 28.2～32.4 g (投与時)、一群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与した。対照群には溶媒のみを投与した。投与 3 時間後にマウスの両眼瞼に電極を当て電撃刺激痙攣装置を用いて、パルス幅 5 msec、周波数 100 Hz (100 msec)の電気ショックを与えた。1 秒間に 0.5 mA ずつ電流を段階的に上昇させ、間代性痙攣及び強直性伸展痙攣が発現する際の電流値を測定した。

結果：検体は、対照群と比較して、全投与群いずれにおいても電撃痙攣における間代性痙攣及び強直性伸展痙攣の出現電流閾値に有意な影響を及ぼさなかった。

投与量 (mg/kg)	痙攣出現閾値 (mA、5 匹の平均値)	
	間代性痙攣	強直性伸展痙攣
溶媒対照	3.5±0.2	4.7±0.1
200	3.6±0.2	4.6±0.2
600	3.7±0.1	4.7±0.2
2000	3.6±0.1	4.8±0.1

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。

#### ラットの循環器系に対する作用

供試動物：Crlj:CD (SD)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；222.4～262.3 g (投与時)、一群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与した。対照群には溶媒のみを投与した。また、麻酔は行わなかった。投与前と、投与後 1、2、4 及び 6 時間後の各時点に、血圧及び心拍数を 5 回ずつ測定し、収縮時血圧の最高値と最低値を除いた 3 回の平均値を各個体の測定値とした。

結果：検体は、対照群と比較して、全ての投与群において、血圧、心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。

	投与後時間	溶媒対照	検体 (mg/kg)		
		0.5%メチルセルロース	200	600	2000
収縮期血圧 (mmHg) (5 匹の平均値)	投与前	109±3	108±2	107±2	108±1
	1 時間	108±1	109±1	106±3	111±6
	2 時間	106±1	107±3	106±2	103±7
	4 時間	110±3	107±3	105±2	109±3
	6 時間	107±1	107±2	107±2	104±2
心拍数 (拍数/分) (5 匹の平均値)	投与前	412±8	409±12	419±16	404±12
	1 時間	428±17	402±14	414±24	403±15
	2 時間	429±25	397±22	381±25	387±22
	4 時間	434±17	401±16	391±34	375±12
	6 時間	413±13	401±15	411±20	368±12

#### ラットの腎機能に対する影響

供試動物：Crlj:CD (SD)、SPF、7 週齢(投与時)、

体重；214.1～239.5 g (投与時)、一群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 600 及び 2000 mg/kg の用量で強制経口投与し、その直後に生理食塩水を 2.5 mL/100g 体重の割合で経口負荷した。対照群には溶媒のみを投与し、同様に生理食塩水を負荷した。投与直後から 6 時間まで及び、6 時間から 24 時間までの期間それぞれの尿を採取し、上清を採取するとともに尿量を測定した。また、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>濃度及び浸透圧を測定し、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を求めた。検体投与直後から 6 時間後は絶食、絶水とし、以後は給餌、給水した。

結果：検体は、対照群と比較して全ての投与量において尿量、尿中電解質排出量及び浸透圧に対して影響を及ぼさなかった。

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。

	尿採取期間	溶媒対照	検体 (mg/kg)		
			200	600	2000
尿量 (mL/100g)	投与後 0~6 時間	2.1±0.2	2.0±0.1	1.9±0.2	2.0±0.2
	投与後 6~24 時間	3.9±0.9	2.7±0.3	2.6±0.6	3.4±0.5
Na <sup>+</sup> 排出量 (μEq/100g)	投与後 0~6 時間	227±30	222±21	192±27	203±25
	投与後 6~24 時間	400±23	391±38	444±25	460±83
K <sup>+</sup> 排出量 (μEq/100g)	投与後 0~6 時間	64±6	59±6	58±7	66±9
	投与後 6~24 時間	712±136	729±20	725±98	791±39
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>	投与後 0~6 時間	3.79±0.83	3.78±0.83	3.56±0.86	3.23±0.49
	投与後 6~24 時間	0.72±0.23	0.54±0.04	0.67±0.11	0.57±0.08
Cl <sup>-</sup> 排出量 (μEq/100g)	投与後 0~6 時間	240±19	235±27	215±30	239±24
	投与後 6~24 時間	569±61	554±16	559±15	565±62
浸透圧 (mOsm/kg · H <sub>2</sub> O)	投与後 0~6 時間	570±21	564±18	552±16	580±42
	投与後 6~24 時間	1702±334	1983±129	2011±199	1708±163

(各項の数値は 5 匹の平均値)

以上の結果より、検体は無麻酔動物の生体機能に対して、最高 2000 mg/kg までの投与量で、明らかな薬理学的作用を発現しないものと考えられる。

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

クロラントラニリプロールの「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	一般状態 [Irwin 法]	マウス	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雌雄各 3	-	2000	いずれの投与群でも一般状態に影響を及ぼさなかった。
	一般状態 [FOB]	ラット	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雄 5	-	2000	いずれの投与群でも一般状態に影響を及ぼさなかった。
	自発運動量	ラット	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雄 5	-	2000	全投与群で対照群と比較し自発運動量に有意な影響を及ぼさなかった。
	痙攣誘発 及び抑制作用 (電撃痙攣)	マウス	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雄 5	-	2000	全投与群で電撃痙攣における間代性痙攣及び強直性伸展痙攣の出現電流閾値に、対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。
循環器系に 及ぼす影響 - 収縮時血圧 - 心拍数	ラット	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雄 5	-	2000	全投与群で血圧、心拍数に、対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。	
腎機能に 及ぼす影響 尿検査 - 尿量 - Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> ,Cl <sup>-</sup> 排出量 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比 - 浸透圧	ラット	経口 (0.5%MC)	200, 600, 2000	雄 5	-	2000	全投与群で尿量、尿中電解質排出量、浸透圧に対して対照群と比較して影響を及ぼさなかった。	

- : 全投与群に作用がみられなかった。 MC:メチルセルロース

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。

(11) 参考資料

1)




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。

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。



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。



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)


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. 原体混在物及び代謝物

(1) 原体混在物・代謝物の急性毒性


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。

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。

### 3. 製剤

#### (1) クロラントラニリプロール水和剤 (10%)

##### 1) 急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒 1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：10%水和剤 (DKI-0002 フロアブル)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8 週齢、一群雌 3 匹

投与時体重(絶食後)； 173~190 g

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：所定量の検体を注射用水に懸濁して投与液を調製し、2000 mg/kg の用量で経口投与した。2000 mg/kg を投与した動物において死亡例が認められなかったため、毒性等級法のフローチャートに従い、2 回目も 2000 mg/kg の用量で経口投与した。動物は投与前日の夕方より投与終了の 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：生死及び外貌、外皮、姿勢、行動、呼吸、意識、神経症徴候、体温、排泄等の臨床症状について 14 日間観察した。体重は投与後 7 日及び 14 日に測定した。また、観察期間終了時に全動物を解剖し、肉眼的異常の有無を検索した。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000 (1 回目、2 回目)
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
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)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	2000

投与後 7 日及び 14 日の測定時には、全ての動物において体重増加が認められた。  
投与観察期間終了時に行った剖検では、全ての動物において異常は認められなかった。

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

## 2)急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：10%水和剤 (DKI-0002 フロアブル)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8 週齢、一群雌雄各 5 匹

投与時体重(絶食後)；雄 280～295 g、雌 208～216 g

観察期間：14 日間

投与方法：検体を粘着テープ上のにせたパッドに適下し、剪毛した背部皮膚に当て、サージカルテープで巻き、24 時間適用した。貼付除去後、残存する検体は微温湯で除去した。

観察・検査項目：動物の生死及び外貌、外皮、姿勢、行動、呼吸、意識、神経症徴候、体温、排泄等について 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 日及び 14 日に測定した。また、観察期間終了時に全動物を解剖し、肉眼的異常の有無を検索した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
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	雌雄いずれにも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)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	2000

投与後 7 日及び 14 日の測定時には、全ての動物において体重増加が認められた。投与観察期間終了時に行った剖検所見では全ての動物において異常は認められなかった。

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

### 3)急性吸入毒性試験

(資料 製毒除外 1)

〈 試験成績提出除外 〉

10%水和剤（サムコルフロアブル10）の急性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)-③-イ

具体的理由：

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。



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)皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：10%水和剤 (DKI-0002 フロアブル)

供試動物：ニュージーランド白色種 SPF ウサギ、11 週齢、一群雌 3 匹、体重；2233～2303g

観察期間：72 時間

投与方法：投与の 24 時間前に剪毛・剃毛した動物背側部（約 6 cm<sup>2</sup>）にガーゼパッチを置き、その上から検体 0.5 mL を滴下した。陰性対照動物には検体を用いず、投与動物と同様の貼付処理をおこなった。各区画はリント布及びサージカルテープを用いて半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、残存する検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：貼付除去後 1、24、48、72 時間後及び 7 日後に適用部分の紅斑、痂皮形成及び浮腫の程度を確認し、農林水産省の毒性試験指針(12 農産第 8147 号)に従い採点した。

観察された反応を以下に示す基準を判断の参考として評価した。

無刺激性：

全観察期間を通じ陽性の刺激性変化が認められない。

軽度の刺激性：

非常に軽度の刺激性は認められるものの、72 時間目には全て回復している。

中等度の刺激性：

72 時間目以内の観察で軽度あるいは中等度の刺激性変化が認められる。

重度の刺激性：

72 時間目以内の観察で高度の刺激性変化が認められる。また、非可逆性の刺激が認められる。

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

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*	貼付除去後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
1	紅斑・痂皮	4	1	2	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	2	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	5	3	2	0
	浮腫	12	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.7	1.0	0.7	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

\*：判定基準の最高評点

貼付除去後 1 時間の観察において、検体投与区の皮膚に極めて軽度の紅斑が 3 例全例に認められた。これらのうち 2 例は投与後 24 時間にはっきりとした紅斑を示した。これらの紅斑は貼付除去後 72 時間に 1 例が、投与後 7 日に残りの 2 例が消失した。浮腫やその他の刺激性変化は認められなかった。陰性対照領域の皮膚には、貼付除去後いずれの観察においても、紅斑、痂皮形成、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、4 時間の皮膚暴露において、検体はウサギの皮膚に対し軽度ないし中等度の刺激性があると判定される。

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。

### 5)眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 4)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：10%水和剤 (DKI-0002 フロアブル)

供試動物：ニュージーランド白色種 SPF ウサギ、一群雌 3 匹、11 週齢、体重；2295～2578 g

観察期間：72 時間

投与方法：非洗眼群動物及び洗眼群動物各 3 匹に、検体 0.1 mL を左眼の結膜嚢内に適用した。  
洗眼群動物は適用 30 秒後に、微温湯を用い 30 秒間にわたって洗眼した。いずれの群も右眼を対照眼とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。採点は農林水産省の毒性試験指針(12 農産第 8147 号)に従い採点した。

角膜の混濁の範囲 (=A) を以下の基準に従って採点した。

	評点
A = 0	0
$0 < A < 1/4$	1
$1/4 < A \leq 1/2$	2
$1/2 < A \leq 3/4$	3
$3/4 < A \leq 1$	4

また、結膜の分泌物については以下の基準に従って採点した。

	評点
分泌物なし	0
正常よりわずかに多い分泌物(正常動物の鼻側眼角にみられる少量は含まない)	1
眼瞼及び眼瞼に接する被毛を浸潤する分泌物	2
眼瞼、眼瞼に接する被毛及び眼の周囲を相当範囲浸潤する分泌物	3

観察された刺激性反応を以下に示す基準を判断の参考として評価した。

無刺激性：

全観察期間を通じ陽性の刺激性変化が認められない。

軽度の刺激性：

角膜の混濁が認められずその他の陽性の刺激性変化は投与後 7 日以内に消失する。

中等度の刺激性：

角膜の混濁が投与後 7 日以内に消失するが、その他の陽性の刺激性変化は 7 日目も持続している。

重度の刺激性：

角膜の混濁が 7 日以内に消失しない。高度の刺激性変化が認められる。または、非可逆性の刺激性が認められる。

また、検体投与日から観察期間終了日まで臨床症状を観察し、検体投与直前及び観察期間終了時に体重を測定した。

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。

結果：観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。

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

\*：判定基準の最高採点

項目				最高 評点*	適用後時間				
					1	24	48	72	
洗 眼 群	動物 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
	動物 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
	動物 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	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	0	0	0	0		
結膜		発赤	9	3	1	0	0		
		浮腫	12	3	0	0	0		
		分泌物	9	6	0	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	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0.3	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0		
		分泌物	3	2	0	0	0		

\*：判定基準の最高評点

非洗眼群では、結膜にのみ刺激性変化が認められ、発赤及び浮腫はそれぞれ評点 1、分泌物は評点 2 であった。これらの刺激性変化は適用後 48 時間までに全て消失した。非洗眼群動物に観察された刺激性変化は極めて弱いものであった。  
洗眼群動物においても、結膜にのみ刺激性変化が認められ、それらの評点は非洗眼群動物と同様であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対しわずかな刺激性があると判定される。

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。

## 6)皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 5)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：10%水和剤 (DKI-0002 フロアブル)

供試動物：ハートレー系 SPF モルモット、7 週齢、体重 403～497 g

一群 雌 45 匹 (本試験；検体投与群 30 匹、陽性対照群 15 匹、予備試験；6 匹)

観察期間：48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：

予備試験の概要；

感 作：

第 1 回感作；すべての供試動物の左肩甲部を刈毛し、20 匹に検体 0.2 mL を、他の 10 匹には陽性対照物質 DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)溶液 0.2 mL を 6 時間閉塞貼付した。別途、検体対照動物 10 匹及び陽性対照物質の対照動物 5 匹には、空の貼付物を、検体処理動物と同様に処理した。

第 2 回及び第 3 回感作；第 1 回感作 7 日及び 14 日後に、各群とも第 1 回感作と同じ部位に同様の処置を行なった。

惹 起：

最終再感作(第 3 回感作)の 14 日後に、予め刈毛した動物の左腹側部に、検体 0.2 mL あるいは陽性対照物質(DNCB)0.2 mL を 6 時間閉塞貼付した。検体を処理した動物の右腹側部には空の貼付物を、陽性対照物質を処理した動物の右腹側部には溶媒のアセトン 0.2 mL を処理した。

観察項目：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の程度を観察し、皮膚反応は農林水産省の毒性試験指針の基準(12 農産第 8147 号)に従って採点した。感作における皮膚反応についても同じ基準に従って採点した。

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。

評価；皮膚感作率及び皮膚反応強度を以下の手順で算出した。

皮膚感作率；採点された点数のうち最高点をその動物の評点とした。陰性対照群の最大評点より高い評点(評点1以上)を示したものを感作陽性動物とし、[(感作陽性動物数/使用動物数)×100]として算出した。

皮膚反応強度；24,48時間の観察時期ごとに各動物の皮膚反応点数を総和し、供試動物数で除して算出した。

得られた皮膚感作率を以下に示す基準で評価した。

感作率 (%)	区分	程度
0 - 8	I	微弱
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
64 - 80	IV	重度
81 - 100	V	極度

結果：各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										皮膚反応強度		皮膚感作率(%)
				24時間後					48時間後					24時間後	48時間後	
				皮膚反応評点					皮膚反応評点							
				1	2	3	4	計	1	2	3	4	計			
検体処理群	100%検体	100%検体	20	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20	0	0	0
陰性対照群	なし	100%検体	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	0	0	-
陽性対照物質処理群	1%DNCB / 80%エタノール	0.1%DNCB / アセトン	10	0	0	10	0	10	0	2	8	0	10	2.00	1.80	100
陽性対照物質対照処理群	なし	0.1%DNCB / アセトン	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	-

検体処理群及び陰性対照群の全ての動物において評点は0であり、検体の皮膚感作率は0%と算出され、感作性評価区分ではIに分類された。DNCB投与群では全例で評点2、DNCBに対する対照群では全例で評点0であり、DNCBの皮膚感作率は100%と算出され、感作性評価区分ではVに分類された。

以上の結果より、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。



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

(2)クロラントラニリプロール粒剤 (1%)

1)急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製毒6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：1%粒剤 (DKI-0003 粒剤)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8 週齢、一群雌 3 匹

投与時体重(絶食後)； 166~187 g

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を粉末にし、所定量を 1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁して投与液を調製し、2000 mg/kg の用量で経口投与した。2000 mg/kg を投与した動物において死亡例が認められなかったため、毒性等級法のフローチャートに従い、2 回目も 2000 mg/kg の用量で経口投与した。動物は投与前日の夕方より投与終了の 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：生死及び外貌、外皮、姿勢、行動、呼吸、意識、神経症徴候、体温、排泄等の臨床症状について 14 日間観察した。体重は投与後 7 日及び 14 日に測定した。また、観察期間終了時に全動物を解剖し、肉眼的異常の有無を検索した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000 (1 回目、2 回目)
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
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)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	2000

投与後 7 日及び 14 日の測定時に、全ての動物に体重増加が認められた。  
投与観察期間終了時に行った剖検では全ての動物に異常は認められなかった。

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

## 2)急性経皮毒性試験

### ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製毒 7)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：1%粒剤 (DKI-0003 粒剤)

供試動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット、8 週齢、一群雌雄各 5 匹

投与時体重(絶食後)；雄 285～297 g、雌 205～213 g

観察期間：14 日間

投与方法：粘着テープ上へのせたパッドを注射用水で湿らせ、粉末化した検体をパッド上に広げた。動物の剪毛した背部皮膚に当てサージカルテープで巻き、24 時間適用した。貼付除去後、残存する検体は微温湯で除去した。

観察・検査項目：動物の生死、外貌、外皮、姿勢、行動、呼吸、意識、神経症徴候、体温、排泄等について 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 日及び 14 日に測定した。また、観察期間終了時に全動物を解剖し、肉眼的異常の有無を検索した。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
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	雌雄いずれにも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)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与用量 (mg/kg)	2000

投与後 7 日及び 14 日の測定時に、全ての動物に体重増加が認められた。  
投与観察期間終了時に行った剖検で、全ての動物に異常は認められなかった。

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

### 3)急性吸入毒性試験

(資料 製毒除外2)

〈 試験成績提出除外 〉

1%粒剤（フェルテラ粒剤1）の急性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)-③-イ

具体的理由：

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。

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)皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製毒 8)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：1%粒剤 (DKI-0003 粒剤)

供試動物：ニュージーランド白色種 SPF ウサギ、11 週齢、一群雌 3 匹、体重；2093～2304 g

観察期間：72 時間

投与方法：投与の 24 時間前に剪毛・剃毛した動物背側部（約 6 cm<sup>2</sup>）に粉末化した検体 0.5 g を適用し、その上から注射用水で湿らせたガーゼパッチを当てた。陰性対照動物には検体を用いず、投与動物と同様の貼付処理をおこなった。各区画はリント布及びサージカルテープを用いて半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、残存する検体は脱イオン水で洗い流した。

観察項目：貼付除去後 1、24、48 及び 72 時間後に、適用部分の紅斑、痂皮形成及び浮腫の程度を確認し、農林水産省の毒性試験指針(12 農産第 8147 号)に従い採点した。

##### 採点基準

観察された反応を以下に示す基準を判断の参考として評価した。

##### 無刺激性：

全観察期間を通じ陽性の刺激性変化が認められない。

##### 軽度の刺激性：

非常に軽度の刺激性は認められるものの、72 時間目には全て回復している。

##### 中等度の刺激性：

72 時間目以内の観察で軽度あるいは中等度の刺激性変化が認められる。

##### 重度の刺激性：

72 時間目以内の観察で高度の刺激性変化が認められる。また、非可逆性の刺激が認められる。

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

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*	貼付除去後時間			
			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

パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間のいずれの観察においても、痂皮形成、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。また、陰性対照区の皮膚には、パッチ除去後いずれの観察においても、紅斑、痂皮形成、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、4 時間の皮膚暴露において、検体はウサギの皮膚に対し刺激性なしと判定される。

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。

## 5)眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製毒 9)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：1%粒剤 (DKI-0003 粒剤)

供試動物：ニュージーランド白色種 SPF ウサギ、一群雌 3 匹、11 週齢、体重；2235～2604 g

観察期間：72 時間

投与方法：非洗眼群動物及び洗眼群動物各 3 頭に、微粉末にした検体 0.1 g を左眼の結膜嚢内に適用した。洗眼群動物は適用 30 秒後に、微温湯を用い 30 秒間にわたって洗眼した。いずれの動物も右眼を対照眼とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。採点は農林水産省の指針に従った。

角膜の混濁の範囲 (= A) を以下の基準に従って採点した。

	評点
A = 0	0
$0 < A < 1/4$	1
$1/4 < A \leq 1/2$	2
$1/2 < A \leq 3/4$	3
$3/4 < A \leq 1$	4

結膜の分泌物については以下の基準に従って採点した。

	評点
分泌物なし	0
正常よりわずかに多い分泌物(正常動物の鼻側眼角にみられる少量は含まない)	1
眼瞼及び眼瞼に接する被毛を浸潤する分泌物	2
眼瞼、眼瞼に接する被毛及び眼の周囲を相当範囲浸潤する分泌物	3

観察された刺激性反応を以下に示す基準を判断の参考として評価した。

無刺激性：

全観察期間を通じ陽性の刺激性変化が認められない。

軽度の刺激性：

角膜の混濁が認められずその他の陽性の刺激性変化は投与後 7 日以内に消失する。

中等度の刺激性：

角膜の混濁が投与後 7 日以内に消失するが、その他の陽性の刺激性変化は 7 日目も持続している。

重度の刺激性：

角膜の混濁が 7 日以内に消失しない。高度の刺激性変化が認められる。または、非可逆性の刺激性が認められる。

また、検体投与日から観察期間終了日まで臨床症状を観察し、検体投与直前及び観察期間終了時に体重を測定した。

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。

結果：観察した刺激性変化の採点は次の表のとおりである。

項目		最高 評点*	適用後時間					
			1	24	48	72		
非 洗 眼 群	動物 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0
	動物 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
	動物 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	
		分泌物	3	3	0	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	0	0	0	0	
	結膜	発赤	9	3	3	2	0	
		浮腫	12	6	3	0	0	
		分泌物	9	8	0	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	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0.7	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	
		分泌物	3	2.7	0	0	0	

\*：判定基準の最高評点



項目			最高 評点*	適用後時間					
				1	24	48	72		
洗 眼 群	動物 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	動物 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
動物 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	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	0	0	0	0	
	結膜	発赤	9	3	0	0	0		
		浮腫	12	2	0	0	0		
		分泌物	9	2	0	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	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0		
		浮腫	4	0.7	0	0	0		
		分泌物	3	0.7	0	0	0		

\*：判定基準の最高評点

非洗眼群動物においては、結膜にのみ刺激性変化が認められ、発赤は評点 1、浮腫は評点 2、分泌物は最大評点 3 であった。これらの刺激性変化は適用後 72 時間までに全て消失した。

洗眼群動物においても、結膜にのみ軽微な刺激性変化が認められ、発赤及び浮腫は評点 1、分泌物は評点 1 あるいは 0 であった。これらの刺激性変化は適用後 24 時間以内に全て消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対し軽度の刺激性があると判定される。また、適用 30 秒後の洗眼による明確な洗眼効果が認められた。

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

## 6)皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製毒 10)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検 体：1%粒剤 (DKI-0003 粒剤)

供試動物：ハートレー系 SPF モルモット、7 週齢、体重 380~483 g

一群 雌 45 匹 (本試験；検体投与群 30 匹、陽性対照群 15 匹、予備試験；6 匹)

観察期間：48 時間

試験操作：Buehler 法

投与量設定根拠：

感 作：

第 1 回感作；すべての供試動物の左肩甲部を刈毛し、20 匹に検体 0.2 g を、他の 10 匹には陽性対照物質 DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)溶液 0.2mL を 6 時間閉塞貼付した。別途、検体対照動物 10 匹及び陽性対照物質の対照動物 5 匹には、空の貼付物を、検体処理動物と同様に処理した。

第 2 回感作及び第 3 回感作；第 1 回感作 7 日後及び 14 日後に、各群とも第 1 回感作と同じ部位に同様の処置を行なった。

惹 起：

最終再感作(第 3 回感作)の 14 日後に、予め刈毛した動物の左腹側部に、検体 0.2 g あるいは陽性対照物質(DNCB)0.2 mL を 6 時間閉塞貼付した。検体を処理した動物の右腹側部には空の貼付物を、陽性対照物質を処理した動物の右腹側部には溶媒のアセトン 0.2 mL を処理した。

観察項目：惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の程度を観察し、皮膚反応は農林水産省の毒性試験指針(12 農産第 8147 号)の基準に従って採点した。感作における皮膚反応についても同じ基準に従って採点した。

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。

評価；皮膚感作率及び皮膚反応強度を以下の手順で算出した。

皮膚感作率；採点された点数のうち最高点をその動物の評点とした。陰性対照群の最大評点より高い評点(評点1以上)を示したものを感作陽性動物とし、[(感作陽性動物数/使用動物数)×100]として算出した。

皮膚反応強度；24,48 時間の観察時期ごとに各動物の皮膚反応点数を総和し、供試動物数で除して算出した。

得られた皮膚感作率を以下に示す基準で評価した。

感作率 (%)	区分	程度
0 - 8	I	微弱
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
64 - 80	IV	重度
81 - 100	V	極度

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	惹起	供試動物数	感作反応動物数										皮膚反応強度		皮膚感作率 (%)
				24 時間後					48 時間後					24 時間後	48 時間後	
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
				1	2	3	4		1	2	3	4				
検体処理群	50%検体	50%検体	20	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20	0	0	0
陰性対照群	なし	50%検体	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	0	0	—
陽性対照物質処理群	1%DNCB /80%エタノール	0.1%DNCB /アセトン	10	1	9	0	0	10	2	8	0	0	10	1.90	1.80	100
陽性対照物質対照処理群	なし	0.1%DNCB /アセトン	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	—

検体処理群及び陰性対照群の全ての動物において評点は0であり、検体の皮膚感作率は0%と算出され、感作性評価区分ではIに分類された。DNCB投与群では10例中1例が評点1、9例で評点2、DNCBに対する対照群では全例で評点0であり、DNCBの皮膚感作率は100%と算出され、感作性評価区分ではVに分類された。

以上の結果より、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

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

(3)クロラントラニリプロール粒剤 (0.5%)

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(製毒 11)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%  
鋳物質微粉等 ; 99.5%

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重； 雌 182.1～211.4g、一群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を注射用水に懸濁して強制経口投与した。動物は投与前 16 時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について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)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	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

中毒症状としては、投与後 1 日に 1 例で軟便が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

GHS の分類基準では「区分 5 (または区分外)」に分類された。

〔申請者注〕 JIS 分類では「区分外」に分類された。

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。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(製毒 12)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%  
鉍物質微粉等； 99.5%

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、雄 8 週齢、雌 9 週齢

体重； 雄 276.7~297.9g、雌 218.2~243.0g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を注射用水に湿らせ背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む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)	0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	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量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

中毒症状は観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

GHS の分類基準では「区分 5 (または区分外)」に分類された。

[申請者注] JIS 分類では「区分外」に分類された。

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。

### 3)急性吸入毒性試験

(資料 製毒除外3)

〈 試験成績提出除外 〉

0.5%粒剤（プレバソン粒剤）の急性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)-③-イ

具体的理由：

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。

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

(製毒 13)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%  
鋳物質微粉等 ; 99.5%

供試動物： Yac:NZW(KBL)系ウサギ、16 週齢、体重；雄 2.32~2.48g、雄 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体を注射用水で湿らせ、刈毛した動物の背中 of 皮膚 (6.25cm<sup>2</sup>) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯で取り除いた。

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 (紅斑及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

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。

項目	最高評点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値

試験期間中、動物の皮膚に何ら異常はみられなかった。

以上の結果から、クロラントラニリプロール 0.5%粒剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと判断される。

また、GHS の判定基準では区分外と分類される。

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

(製毒 14)

試験機関：

報告書作成年： [GLP 対応]

検体純度： 0.5%粒剤

組成 クロラントラニリプロール原体； 0.5%

鋳物質微粉等 ; 99.5%

供試動物： Yac : NZW(KBL)系ウサギ、16 週齢、体重； 雄 2.21~2.33g、

洗眼群；雄 3 匹、非洗眼群；雄 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 微粉碎した検体 0.048g (0.1mL) をそのまま右眼に適用し、3 匹は適用 30 秒後に注射用水で 30 秒間洗眼した (洗眼群)。3 匹については洗眼しなかった (非洗眼群)。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、刺激性程度のカテゴリは Kay and Calandra の方法に従った。

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。

項目		最高 評点*	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	動物番号 2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
	動物番号 3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩	0	0	0	0	0	
結膜	発赤	3	1	0	0	0		
	浮腫	4	1	0	0	0		
	分泌物	3	0	0	0	0		
合計**		330	12	0	0	0		
平均**		110	4.0	0.0	0.0	0.0		



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。

項目			最高 評点*	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗 眼 群	動物 番号 4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	合計**			330	12	0	0	0
	平均**			110	4.0	0.0	0.0	0.0

\* : 判定基準の最高点 \*\*Draize 法による評価点

非洗眼群、洗眼群とも、投与後 1 時間において結膜発赤（評点 1）及び結膜浮腫（評点 1）が認められたが、投与後 24 時間に全て消失した。洗眼効果は認められなかった。

以上の結果から、クロラントラニプロール 0.5% 粒剤はウサギの眼粘膜に対して、ごく軽度の刺激性があるものと思われる。

また、GHS 分類基準では区分外と分類される。