

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

10. 魚類急性毒性試験(製剤)

(資料 水産製剤 7)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2008年[GLP 対応]

被験物質：エクシレルSE (シアントラニリプロール 10.2%)

供試生物：コイ(*Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、体長:4.7~5.6cm(平均 5.2cm)、体重:1.4~2.4g (平均 1.8g)

方法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；予備試験結果に基づき、被験物質濃度 80、110、150、210 及び 300mg/L の 5 濃度区を設けた。試験濃度区に加えて、希釈水のみを対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を直接希釈水に添加し試験水を調製した。

環境条件；

収容密度：10 匹/50L

水温：21.0~22.7℃

照明：室内灯で 16 時間明 (午前 4 時~午後 8 時)

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：3~100% (対照区：93~100%)

pH：6.9~7.8

観察；暴露開始 1、3、6、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。鰓蓋の運動が停止し、尾柄部に刺激を与えても、反応が認められない個体を死亡と判定した。

結果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	80、110、150、210、300	
LC ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく) [95%信頼限界]	24h	> 300
	48h	229 [194~275]
	72h	148 [126~174]
	96h	130 [112~152]
NOEC(mg/L) (設定濃度に基づく)	< 80	

毒性症状としては、80mg/L 以上の濃度群で表層遊泳、110mg/L 以上の濃度群で自発運動の減少及び平衡失調(150mg/L 群を除く)、150mg/L 以上の濃度群で横転、210mg/L 以上の濃度群で反転がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

11. ミジンコ類急性遊泳阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤 8)

試験機関 : DuPont Haskell Laboratory(米国)

報告書番号 :

報告書作成年 : 2009年[GLP 対応]

被験物質 : エクシレルSE (シアントラニリプロール 10.2%)

供試生物 : オオミジンコ(*Daphnia magna*) 24時間齢未満、一群20頭(4連各5頭)

方 法 :

暴露条件 ; 止水式、48時間

試験区 ; 被験物質濃度 24、48、95、190 及び 381 $\mu\text{g/L}$ の 5 試験濃度区を設けた。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 ; 被験物質溶液は、希釈水に溶解した被験物質の原液を希釈して調製した。

環境条件 ;

収容密度 : 5 頭/250mL

水 温 : 18.8~19.3 $^{\circ}\text{C}$

照 明 : 16 時間明(約 360~450lux)/8 時間暗、16 時間明期の前後に 30 分の過渡的照明時間(27~44lux)を設定

給 餌 : 暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水 : Haskell 研究所内の井戸水

溶存酸素濃度 : 9.2~9.9mg/L

pH : 7.8~8.5

観 察 ; 暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害の有無を観察した。試験容器を穏やかに攪拌し反応がない個体を遊泳阻害と判定した。試験液中の有効成分濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。

結 果 :

試験濃度($\mu\text{g/L}$)	設定濃度	24、48、95、190、381	
	平均実測濃度	1.68、3.54、7.51、15.3、30.2	
EC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$) [95%信頼限界]	設定濃度	24h	281 [240~325]
		48h	232 [194~288]
NOEC ($\mu\text{g/L}$) (設定濃度に基づく)		48	

平均実測濃度は、シアントラニリプロール設定濃度の 67.2~76.5%の範囲にあった。24、95 $\mu\text{g/L}$ の試験区では、試験終了時の生存ミジンコに垂致死的影響は認められなかった。しかし、48、190 $\mu\text{g/L}$ の試験区では各々 1 頭の浮遊ミジンコが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

12. 藻類生長阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤9)

試験機関：Wildlife International Ltd. (米国)

報告書番号：

報告書作成年：2010年[GLP 対応]

被験物質：エクシレルSE (シアントラニリプロール 10.2%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) 初期生物量：約 1×10^4 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き、被験物質濃度区を2.6、6.4、16、40及び100mg/Lの5区を設けた。試験濃度区に加えて試験培地のみを対照区及び藻類を含まない非生物対照区を設けた。

試験液の調製；淡水藻類用培養液に被験物質を添加して、被験物質の100mg/L試験原液を調製した。この試験原液を淡水藻類用培養液を用いて比例的に希釈し、所定濃度の試験液を調製した。

環境条件；

容器：100 mL/250mL 容ガラス製三角フラスコ

水温：23.0~24.0°C

照明：5380~6140lux で連続照射

観察；暴露0、24、48、72時間時に各試験区の細胞濃度及び相当する生長速度を測定した。細胞の計数は血球計及び顕微鏡を用いて行った。また、暴露終了後に細胞の変形や異常な細胞の出現について顕微鏡下で観察した。

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度(被験物質として)	2.6、6.4、16、40、100	
	実測濃度(有効成分)	0.217、0.576、1.54、3.69、9.11	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	①	0-72h	33.2 [28.5~38.8]
	②		37.5 [32.2~43.8]
EbC ₅₀ (mg/L) ^① [95%信頼限界]		0-72h	8.09 [5.72~11.47]
NOECr(mg/L)	①	0-72h	2.13
	②		2.40
NOECb(mg/L) ^①		0-72h	2.13

①有効成分の平均実測濃度に基づき製剤濃度に換算した値

②有効成分の平均実測濃度に基づき製剤の設定濃度に換算した値

平均実測濃度は、シアントラニリプロール設定濃度の81~93%の範囲にあった。暴露終了後、いずれの試験区も凝固、凝集又は試験容器への付着はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

ものの、3.69、9.11mg/Lの濃度では、細胞が肥大しているように見えた。
暴露終了後の回復試験(72時間)においては細胞の正常な増殖が認められたことから、
9.11mg/L以下の濃度では、被験物質の *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する影響
は可逆的であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

13. 魚類急性毒性試験(製剤)

(資料 水産製剤 10)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年[GLP対応]

被験物質：パディート箱粒剤 (シアントラニリプロール 0.75%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、体長：4.8~5.6cm(平均 5.3cm)、体重：1.6~2.4g (平均 2.0g)

方法：

暴露条件；止水式、96 時間

試験区；被験物質濃度 1000mg/L の 1 濃度区を設けた(限度試験)。試験濃度区に加えて、希釈水のみを対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を、希釈水の入った試験水槽に直接添加し試験水を調製した。

環境条件；

収容密度：10 匹/50L

水温：22.7~23.8℃

照明：室内灯で 16 時間明 (午前 4 時~午後 8 時)

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：飽和濃度の 95~101% (8.3~8.8 mg/L、23℃、760mmHg)

pH：7.8~8.1

観察；暴露開始 1、3、6、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。鰓蓋の運動が停止し、尾柄部に刺激を与えても、反応が認められ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 ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく) [95%信頼限界]	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC(mg/L) (設定濃度に基づく)	>1000	

暴露期間中、被験物質暴露に起因すると考えられる毒性症状は観察されず、死亡例も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

14. ミジンコ類急性遊泳阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤 11)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年[GLP対応]

被験物質：パディート箱粒剤 (シアントラニリプロール 0.75%)

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*) 24時間齢未満、一群20頭 (4連各5頭)

方法：

暴露条件；止水式、48時間

試験区；被験物質濃度0、1.5、2.0、2.6、3.4、4.5、及び6.0mg/Lの6試験濃度区を設けた。

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100mgを秤量し、希釈水を加えて100mLに定容し各試験水調製の基準液(1mg/mL被験物質液)とした。所定量の基準液を希釈水に添加し試験液を調製した。

環境条件；

収容密度：5頭/100mL

水温：20.5～20.9℃

照明：室内光で16時間明(午前8時～午後4時)

給餌；暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水：OECD TG202 Elendt M4 培地

溶存酸素濃度：7.9～8.9 mg/L

pH：7.5～7.9

観察；暴露開始24、48時間後に遊泳阻害の有無を観察した。試験容器を穏やかに攪拌し15秒間泳げない個体を遊泳阻害と判定した。

結果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度に基づく)	1.5、2.0、2.6、3.4、4.5、6.0	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界] (設定濃度に基づく)	24h	4.53 [4.16～4.95]
	48h	4.24 [3.90～4.63]
NOEC (mg/L) (設定濃度に基づく)	2.6	

3.4mg/L以上の試験区で這いずり、横転及び死亡が、3.4及び4.5 mg/L区で触角運動の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

15. 藻類生長阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤 12)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

報告書番号：

報告書作成年：2010年[GLP 対応]

被験物質：パディート箱粒剤 (シアントラニリプロール 0.75%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、ATCC 22662 株
初期生物量は細胞濃度として 0.7×10^4 cells/mL 程度

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き、被験物質濃度区を 100、180、320、560 及び 1000mg/L の 5 区を設けた。試験濃度区に加えて試験培地のみを対照区を設けた。

試験液の調製；所定量の被験物質を淡水藻類用培地に添加し試験液を調製した。

環境条件；

容器：100mL/300mL 容ガラス製三角フラスコ

水温：23.0±1℃

照明：400～700nm、80.0～81.3μE/m²/s で連続照射

観察；暴露 0、24、48、72 時間時に各試験区の細胞濃度をフローサイトメーターを用いて測定した。また、暴露終了後に藻類細胞の形態異常（萎縮、膨張、破裂等）及び細胞凝集等の有無を観察した。

結果：

試験濃度(mg/L)*	100、180、320、560、1000	
ErC ₅₀ (mg/L)*	0-72h	>1000
NOECr(mg/L)*	0-72h	>1000

* 設定濃度に基づく値

180mg/L 以上の試験区では、藻類細胞の凝集が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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	試験区 当り 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	試験機関 (報告年)
1	セイヨウ ミツバチ (羽化後2~5 週 働き蜂)	10 頭 (5 反復)	原体 (%)	経口毒性 ; 0.25、0.5、1、 2、4 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 給餌管を用いて給与	24 時間 LD_{50} ; 0.4821 ($\mu\text{g}/\text{bee}$) 48 時間 LD_{50} ; 0.6817 ($\mu\text{g}/\text{bee}$)	日本植物 防疫協会 研究所 (2008 年)
2	セイヨウ ミツバチ (羽化後2~5 週 働き蜂)	10 頭 (5 反復)		接触毒性 ; 0.125、0.25、 0.5、1、2 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 胸部背面に 1 $\mu\text{L}/\text{bee}$ 滴下	24 時間 LD_{50} ; 0.2422 ($\mu\text{g}/\text{bee}$) 48 時間 LD_{50} ; 0.3135 ($\mu\text{g}/\text{bee}$)	
3	セイヨウ ミツバチ	1 巣箱 (2 枚群 約 3000 頭)	製剤 (10.3%)	群への影響 : 訪花植物と していちごを用い、2000 倍希釈液を 160 L/10a 散 布し、翌日放飼し、死亡 数、訪花活動蜂数、及び 群の維持への影響を調査	放飼 1 日前処理に て、訪花活動に影響 なし。また、群態に 影響はなく、大量死 亡、数の減少等の異 常は確認されなかつ た。	日本植物 防疫協会 研究所 (2009 年)
4	蚕 朝日×東海 (4 齢起蚕)	20 頭 (3 反復)	原体 (%)	経口毒性 ; 1.32 mg/飼料 50 g となるよう人工飼料 に混入し、給餌	処理 4 日後累積 死亡率 : 100%	日本植物 防疫協会 研究所 (2008 年)
5	タイリク ヒメハナ カメムシ (3 齢幼虫)	10 頭 (3 反復)		接触毒性(ドライフィル ム法) ; 倍希釈液 (10.3%製剤の 2000 倍希 釈相当)を 2 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ ガラ ス板に散布し、風乾後放 飼	処理 24 時間後補正 死亡率* : 35.5% 48 時間後補正死亡 率* : 84.6%	
6	チリカブリ ダニ (第 1 若虫)	8~9 頭 (4 反復)		接触毒性(リーフディス ク法) ; 倍希釈液 (10.3%製剤の 2000 倍希 釈相当)を 4 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 葉面 散布し、風乾後放飼	処理 24、48、72、96 時 間後死亡率 : 5.9%、 5.9%、38.2%、52.9% 生存個体に発育阻 害、個体あたりの産 卵数減少	日本植物 防疫協会 研究所 (2009 年)
7	ヒメクサ カゲロウ (若齢幼虫)	10 頭 (3 反復)		接触毒性(ドライフィル ム法) ; 倍希釈液 (10.3%製剤の 2000 倍希 釈相当)を 2 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ ガラ ス板に散布し、風乾後放 飼	処理 24、48 時間後 及び 7 日後死亡率 : 80%、80%、80%	

* 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デュポン株式会社にある。

2)鳥類に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	一群当 り 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	試験機関 (報告年)
8 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/kg	LD ₅₀ : >2250 mg/kg 無毒性量 : 2250 mg/kg	Wildlife International Ltd. (2008 年)
9 GLP	混餌投与毒性試験 8日間 (5日間摂餌) 原体(%) []	マガモ (生後 10日)	10羽	5日間 混餌 投与	0, 562, 1000, 1789, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm NOEC : 5620 ppm	
10 GLP	混餌投与毒性試験 8日間 (5日間摂餌) 原体(%) []	コリン ウズラ (生後 10日)	10羽	5日間 混餌 投与	0, 562, 1000, 1789, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm NOEC : 5620 ppm	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

1) 種類：シアントラニリプロール水和剤（10.3%）

名称：ベネビアOD

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業意などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2) 種類：シアントラニリプロール水和剤（18.7%）

名称：ベリマークSC

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 使用の際は手袋、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。

3) 種類：シアントラニリプロール水和剤（10.2%）

名称：エクシレルSE

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、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。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

4) 種類：シアントラニリプロール粒剤（0.75%）

名称：パディート箱粒剤

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。

5) 種類：シアントラニリプロール水和剤（18.7%）

名称：エスペランサ

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

- (2) 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。
- (3) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

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

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒1 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀3	経口	5000	♀ >5000	Eurofins PSL (2010年)	VIII-7
毒2 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀ >5000	DuPont Haskell (2008年)	VIII-8
毒3 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	吸入	5.2 (mg/L)	LC ₅₀ : ♂♀ >5.2 (mg/L)	WIL Research (2009年)	VIII-9
毒4 GLP	皮膚刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂2 ♀1	塗布	0.5g	刺激性なし	Eurofins PSL (2010年)	VIII-11
毒5 GLP	眼刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂1 ♀2	点眼	0.1mL	刺激性なし	Eurofins PSL (2010年)	VIII-13
毒6 GLP	皮膚感受性 Maximization法 []	モルモ ット	♀20 陽性対照 ♀5	皮内感作: 5%流動パ ラフィン溶液 経皮感作・経皮惹起: 50%流動 パラフィン溶液		感受性なし	ホッ リサーチ (2011年)	VIII-15
毒7 GLP	急性神経毒性 15日間観察 []	ラット	♂12 ♀12	経口	♂♀: 0, 250, 1000, 2000	♂♀ 2000 神経毒性なし	DuPont Haskell (2006年)	VIII-17
—	急性遅発性 神経毒性	コリンエステラーゼ阻害性を有しないことから提出除外。						VIII-20
毒8 GLP	反復経口 投与毒性 90日間 []	ラット	♂15 ♀15	飼料 混入	♂♀0, 100, 400, 3000, 20000ppm ♂0, 5.7, 22, 168, 1147 ♀0, 6.9, 27, 202, 1346	♂ 3000ppm ♀ 100ppm ♂ 168 ♀ 6.9	DuPont Haskell (2007年)	VIII-21
毒8- 用量 設定	反復経口 投与毒性 28日間 []	ラット						VIII-33
毒9 GLP	反復経口 投与毒性 90日間 []	イヌ	♂4 ♀4	飼料 混入	♂♀0, 30, 100, 1000, 10000ppm ♂ 0, 0.98, 3.08, 31.94, 280.88 ♀ 0, 0.97, 3.48, 34.30, 293.80	♂♀ 100ppm ♂ 3.08 ♀ 3.48	MPI Research, Inc. (2007年)	VIII-41

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒9- 用量 設定	反復経口 投与毒性 28日間 []	イヌ	♂2 ♀2	飼料 混入	♂♀0, 1000, 10000, 40000ppm ♂ 0, 35, 311, 1043 ♀ 0, 35, 335, 1240	♂♀ 求められなかつ た	MPI Research, Inc. (2007年)	VIII -55
—	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから提出除外。						VIII -63
—	90日間反復 吸入毒性	急性吸入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吸入毒性が認められないことから提出除外。						VIII -64
毒10 GLP	反復経口投与 神経毒性 90日間 []	ラット	♂12 ♀12	飼料 混入	♂♀0, 200, 2000, 20000ppm ♂ 0, 11.43, 115.72, 1194.78 ♀ 0, 13.98, 136.95, 1403.78	♂♀ 20000ppm ♂ 1194.78 ♀ 1403.78 神経毒性なし	DuPont Haskell (2009年)	VIII -65
—	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	コリンエステラーゼ阻害性を有しないため、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないことから提出除外。						VIII -69
毒11 GLP	反復経口投与毒 性/発がん性 2年間 []	ラット	主群 ♂70 ♀70 中間屠殺 群 ♂10 ♀10	飼料 混入	♂♀0, 20, 200, 2000, 20000ppm ♂ 0, 0.8, 8.3, 84.8, 906.6 ♀ 0, 1.1, 10.5, 106.6, 1160.8	♂ 200ppm ♀ 2000ppm ♂ 8.3 ♀ 106.6 催腫瘍性なし	MPI Research Inc. (2011年)	VIII -70
毒12 GLP	発がん性 18ヶ月 []	マウス	♂60 ♀60	飼料 混入	♂♀0, 20, 150, 1000, 7000ppm ♂ 0, 2.0, 15.5, 103.6, 768.8 ♀ 0, 2.4, 18.6, 131.0, 903.8	♂♀ 7000ppm ♂ 768.8 ♀ 903.8 催腫瘍性なし	MPI Research Inc. (2011年)	VIII -94
毒12- 用量 設定 ①	反復経口 投与毒性 28日間 []	マウス						
毒12- 用量 設定 ②	反復経口 投与毒性 90日間 []	マウス						

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
毒 13 GLP	反復経口 投与毒性 1年間 []	イヌ	主群 ♂4 ♀4 回復群 ♂2 ♀3	飼料 混入	♂♀ 0, 40, 200, 1000, 5000ppm ♂ 0, 0.96, 5.67, 27.04, 143.79 ♀ 0, 1.12, 6.00, 27.11, 132.95	♂♀ 200ppm ♂ 5.67 ♀ 6.00	MPI Research Inc. (2010年)	VIII -123	
毒 14 GLP	繁殖毒性 2世代 []	ラット	♂30 ♀30	飼料 混入	♂♀ 0, 20, 200, 2000, 20000ppm P♂ 0, 1.1, 11.0, 110.5, 1125.2 P♀ 0, 1.4, 13.9, 136.0, 1343.6 F1 ♂ 0, 1.4, 14.6, 150.8, 1583.1 F1 ♀ 0, 1.9, 20.1, 202.8, 2152.2	親動物、児動物 ♂♀ 200ppm P♂ 11.0 ♀ 13.9 F1♂ 14.6 ♀ 20.1 繁殖能に対する 影響なし	Charles River Laboratories (2011年)	VIII -140	
毒 15 GLP	催奇形性 []	ラット	♀22	経口	0, 20, 100, 300, 1000	母動物、胎児 1000 催奇形性なし	DuPont Haskell (2009年)	VIII -156	
毒 16 GLP	催奇形性 []	ウサギ	♀22	経口	0, 25, 100, 250, 500	母動物 25 胎児 100 催奇形性なし	DuPont Haskell (2009年)	VIII -160	
毒 17 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 _{invA}		<i>in vitro</i>	0, 1.5, 5.0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/plate)	陰性	BioReliance (2010年)	VIII -164	
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>	-S-9mix: 0, 125, 250, 800 +S-9mix: 0, 125, 250, 600 (µg/mL)	陰性	BioReliance (2010年)	VIII -167	
毒 19 GLP	変異原性 小核 []	マウス	♂10 ♀10	<i>in vivo</i>	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	陰性	DuPont Haskell (2011年)	VIII -169	
毒 20 GLP	生体機能影響試験 []	中枢神経系 (症状観察)	マウス	♂3 ♀3	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	影響なし	(財) 残留 農薬研究所 (2009年)	VIII -172
			ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	影響なし		
		呼吸器系	ラット	♂5	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	影響なし		
		循環器系	ラット	♂5	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 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デュポン株式会社にある。

参考資料

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	被験物質	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒 21 GLP		急性毒性 14 日間観察 [26932]	ラット	♀6	経口	5000	♀ >5000	Eurofins Product Safety Laboratories (2009 年)	VIII -202
毒 22 GLP		変異原性 復帰突然変異 [24716]	サルモネラ菌 ; TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{inv} A		<i>in vitro</i>	0, 1.5, 5.0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/plate)	陰性	BioReliance (2009 年)	VIII -204

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

(1) 10.3%水和剤 (ベネビアOD)

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製毒 1 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀3	経口	5000	♀ >5000	Eurofins Product Safety Laboratories (2008年)	VIII -207
製毒 2 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀ >5000	Eurofins Product Safety Laboratories (2008年)	VIII -209
—	急性吸入毒性	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 -210
製毒 3 GLP	皮膚刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂3	塗布	0.5mL	刺激性あり	DuPont Haskell (2006年)	VIII -211
製毒 4 GLP	眼刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂3	点眼	0.1mL	刺激性あり	DuPont Haskell (2006年)	VIII -213
製毒 5 GLP	皮膚感作性 Buehler法 []	モルモット	♂20	経皮感作：100%検体 経皮惹起：6%蒸留水 溶液		感作性あり	Eurofins Product Safety Laboratories (2007年)	VIII -215

(2) 18.7%水和剤 (バリマークSC、エスペランサ)

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製毒 6 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀3	経口	5000	♀ >5000	DuPont Haskell (2008年)	VIII -217
製毒 7 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀ >5000	DuPont Haskell (2008年)	VIII -219
—	急性吸入毒性	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 -221
製毒 8 GLP	皮膚刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂3	塗布	0.5mL	刺激性なし	DuPont Haskell (2008年)	VIII -222
製毒 9 GLP	眼刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂3	点眼	0.1mL	刺激性あり	DuPont Haskell (2008年)	VIII -224
製毒 10 GLP	皮膚感作性 Buehler法 []	モルモット	♂20	経皮感作：100%検体 経皮惹起：100%検体		感作性なし	Eurofins Product Safety Laboratories (2009年)	VIII -226

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 10.2%水和剤 (エクシレルSE)

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製毒 11 GLP	急性毒性 14 日間観察 []	ラット	♀3	経口	5000	♀ >5000	Eurofins Product Safety Laboratories (2008 年)	VIII- 228
製毒 12 GLP	急性毒性 14 日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀ >5000	Eurofins Product Safety Laboratories (2008 年)	VIII -230
—	急性吸入毒性	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 -231
製毒 13 GLP	皮膚刺激性 72 時間観察 []	ウサギ	♀3	塗布	0.5mL	軽度～中等度 刺激性	Eurofins Product Safety Laboratories (2008 年)	VIII -232
製毒 14 GLP	眼刺激性 72 時間観察 []	ウサギ	♂2 ♀1	点眼	0.1mL	軽度～中等度 刺激性	Eurofins Product Safety Laboratories (2008 年)	VIII -234
製毒 15 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 []	モルモ ット	♂20	経皮感作：100%検体 経皮惹起：75%検体		感作性あり	Eurofins Product Safety Laboratories (2008 年)	VIII -236

(4) 0.75%粒剤 (ノバディート箱粒剤)

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製毒 16 GLP	急性毒性 14 日間観察 []	ラット	♀5	経口	2000	♀ >2000	(財) 食品農医薬 品安全性評価センター (2010 年)	VIII -238
製毒 17 GLP	急性毒性 14 日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	♂♀ >2000	(財) 食品農医薬 品安全性評価センター (2010 年)	VIII -239
—	急性吸入毒性	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 -240
製毒 18 GLP	皮膚刺激性 72 時間観察 []	ウサギ	♂3	塗布	0.5g	刺激性なし	(財) 食品農医薬 品安全性評価センター (2010 年)	VIII -241
製毒 19 GLP	眼刺激性 72 時間観察 []	ウサギ	♀3	点眼	0.1g	軽微な刺激性	(財) 食品農医薬 品安全性評価センター (2010 年)	VIII -243
製毒 20 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 []	モルモ ット	♂20	経皮感作：50%検体 経皮惹起：50%検体		感作性なし	(財) 食品農医薬 品安全性評価センター (2011 年)	VIII -245

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

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：米国 Eurofins PSL

報告書番号：

報告書作成年：2010年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 9～11 週齢
体重； 雌 160～218g、一群雌 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。動物は投与前の一晩絶食させた。

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。各動物の体重を投与前、投与 7 日及び 14 日後に測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
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)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

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。

また試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリ IV に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒2)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2008年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、投与時9週齢

体重； 雄 294.6～310.3g、雌 195.4～221.0g、一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を脱イオン水に湿らせ背部に約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の皮膚を含む組織の肉眼的病理検査を行った。各動物の体重を投与前、投与7日及び14日後に測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
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)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

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。

試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

以上の結果から、Directive 1999/45/EC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒3)

試験機関: 米国 WIL Research Laboratories, LLC

報告書番号:

報告書作成年: 2009年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: CrI:CD(SD)系ラット、雌雄約 8~9 週齢
体重; 雄 254~273g、雌 190~222g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体はジェットミルエアマイクロナイザーを用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をグラスファイバー製フィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件;

設定濃度(mg/L)	6.8	
実際濃度(mg/L)	5.2	
粒子径分布(%) ¹⁾	<5.27 μ m	80.0
	<4.22 μ m	60.1
	<3.20 μ m	47.0
	<1.90 μ m	24.6
	<1.07 μ m	5.3
	<0.41 μ m	0.3
	<0.27 μ m	0.3
空気力学的質量中位径(μ m)	3.2 \pm 2.18	
呼吸可能な粒子(<4.22 μ m)の割合(%)	60.1	
チャンバー容積(L)	7.9	
チャンバー内通気量 (L/分)	69.9	
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露	

¹⁾重量法により 3 回測定した平均 (申請者が平均を算出した)

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組織の肉眼的病理検査を行った。各動物の体重を投与前、投与 7 日及び 14 日後に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果：

投与方法	吸入
投与量(mg/L)	5.2
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄 >5.2
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	暴露直後から発現、1日後に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/L)	求められなかった。
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/L)	5.2

中毒症状としては、暴露直後の雄 2 匹及び雌 3 匹に部分閉眼がみられたのみで、その他に観察期間中に毒性学的意義のある臨床所見は認められなかった。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。また試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

以上の結果から、EEC Directive 93/21 の判定基準によると、本剤の分類は必要ない (LC₅₀ >5mg/L)。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される (LC₅₀>2mg/L)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(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：米国 Eurofins PSL

報告書番号：

報告書作成年：2010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、若齢成獣

体重；雄 1980、2166g、雌 1967g、一群3匹（雄2匹、雌1匹）

観察期間： 72時間

投与方法： 検体0.5gを蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚（6cm²）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取り除いた。

観察項目： 暴露終了30～60分後、24、48及び72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑・痂皮及び浮腫）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。

動物番号	項目	最高評点*	投与後時間			
			30～60分	24時間	48時間	72時間
3501 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3502 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3503 (雄)	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

試験期間中、動物の皮膚に何ら異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。

なお、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV（刺激性なしまたは軽微な刺激性）に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒 5)

試験機関：米国 Eurofins PSL

報告書番号：

報告書作成年：2010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、若齢成獣
体重； 雄 2328g、雌 2023、2206g、一群雄 1 匹雌 2 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.06g (0.1mL) をそのまま右眼に適用した。

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 法に従って採点した。結果は EEC、米国 EPA 及び GHS 分類基準に従って判定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目		最高評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非洗眼群	動物 番号 3401 (雌)	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	1	0	0	0
	動物 番号 3402 (雄)	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	2	0	0	0
	動物 番号 3403 (雌)	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	1	0	0	0
合計***			330	14	0	0	0	
平均***			110	4.67	0	0	0	

*判定基準の最高評点

** [申請者注：報告書には角膜混濁がみられていない面積が 3/4～全体という意味で評点「4」と記載されているが、角膜混濁は認められなかったことから本表では「0」と記載した。]

***申請者が Draize 法による評価点を算出した。

いずれの動物にも角膜及び虹彩に変化はみられなかった。適用後 1 時間に全例に結膜発赤 (評点 1) 及び分泌物 (評点 1~2) がみられたが、これらの変化は適用後 24 時間には消失した。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。
U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリー IV (刺激性なし) に分類される。
GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(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： 株式会社ボゾリサーチセンター

報告書番号：

報告書作成年：2011年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ハートレー系白色モルモット、6週齢、体重； 雌 336~412g
 検体感作群 20匹、検体非感作群 10匹、陽性対照感作群及び非感作群各 5匹

観察期間： 48時間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；

(皮内感作)

(経皮感作及び惹起処置)

皮内感作；皮内感作前日に肩部を刈毛し、翌日以下の表に示す皮内感作処置物質をそれぞれ 0.1mL ずつ皮内投与した。

感作部位*	検体感作群	検体非感作群	陽性対照感作群	陽性対照非感作群
肩部頭側	注射用水と FCA**等量混合エマルジョン			
肩部中部	検体 5% 流動パラフィン溶液	流動 パラフィン	DNCB*** 0.1% オリーブ油溶液	オリーブ油溶液
肩部尾側	検体 10%FCA 懸濁液 と注射用水との等量 混合エマルジョン	注射用水と FCA 等量混合 エマルジョン	DNCB 0.2%FCA 溶液 と注射用水との等量 混合エマルジョン	注射用水と FCA 等量混合 エマルジョン

* 各々左右 2箇所皮内投与した

** FCA: Freund's Complete Adjuvant

*** DNCB: 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene

経皮感作；皮内感作 6 日後に同部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム 0.5mL を 24 時間開放塗布した。翌日エーテルを湿らせた脱脂綿で拭き取った後、以下の表に示す経皮感作処置物質を 48 時間閉塞貼付した。

感作部位	検体感作群	検体非感作群	陽性対照感作群	陽性対照非感作群
肩部中心部	検体 50% 流動パラフィン液	流動パラフィン	DNCB 0.1% オリーブ油溶液	オリーブ油

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

惹起： 皮内感作 20 日後に左右の腹側部を刈毛し、翌日以下の表に示す惹起処置物質 0.1mL を 24 時間閉塞貼付した。

感作部位	検体感作群	検体非感作群	陽性対照感作群	陽性対照非感作群
左側胴部	検体 50%流動パラフィン液		DNCB 0.1%アセトン溶液	
右側胴部	流動パラフィン		アセトン	

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

以下に皮膚反応の評価表 (Magnusson & Klingman の基準) を記載する。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化無し	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果： 各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	群		供試動物数	感作反応動物数								陽性率			
	感作 (皮内)	惹起		24 時間後				計	48 時間後				24 時 間	48 時 間	
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	5% 検体	50%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒	50%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	5	0	0	1	4	5/5	0	0	1	4	5/5	100	100
	溶媒	0.1% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0

検体処理群においては、皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑または紅斑及び浮腫が認められた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

① ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 毒 7)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： CrI:CD(SD)IGS BR 系ラット、投与時約 6 週齢
体重； 雄 174.6～231.7g、雌 129.4～182.1g、一群雌雄各 12 匹

観察期間： 15 日間

投与方法： 検体をポリエチレングリコールに懸濁し、0、250、1000 及び 2000mg/kg の用量で経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般状態；試験 2 日目より一般状態を毎日観察した（機能検査観察日を除く）。

試験期間中に投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前、試験 2、8 及び 15 日に全ての動物の体重を測定した。

試験期間中の体重変化に異常は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験 1、2、8 及び 15 日に全動物の摂餌量を測定し、試験 1～2 日、2～8 日、8～15 日及び 1～15 日の 1 日あたり摂餌量を算出した。

試験期間中の摂餌量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デュポン株式会社にある。

機能検査；投与開始前、試験1日（投与2時間後）、8及び15日に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

- 1) ホームケージ内
姿勢、眼瞼閉鎖、歩行/協調性、振戦、痙攣
- 2) ケージからの取り出し及び取り扱い
取り出し易さ、取り扱い易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛/皮膚の外観、粘膜、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、脱水、削瘦
- 3) オープンフィールド
姿勢、歩行/協調性、振戦、痙攣、筋の痙攣/線維束性収縮、呼吸緩和、呼吸速度、立ち上がり動作回数、覚醒、異常発声、下痢、多尿、正向反射、眼瞼閉鎖
- 4) 感覚検査
接近/接触、聴覚性刺激、テールピンチ
- 5) 自発運動量
- 6) その他
前肢及び後肢握力、後肢開脚幅、直腸体温、縮瞳の有無

機能検査において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

自発運動量（単位：秒）								
性別	観察時間	試験1日（投与2時間後）						
	投与量 (mg/kg)	連続する10分間隔のブロック						
		1	2	3	4	5	6	計
雄	250							
	1000							
	2000		↓72.7					

Jonckheere-Terpsatra 傾向検定 ↓↑：p<0.05

上記のいずれの項目にも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。2000mg/kg/日群の雄で、試験1日目の2番目の10分間隔における自発運動の運動持続時間において統計学的有意差を伴う減少がみられたが、この変動は一時的であり、その他の間隔及び総運動回数にも影響がみられなかったことから、毒性学的意義はないと判断された。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄6匹を対象に検査した。

検体投与に関連のある肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各6匹を麻酔後、灌流固定し、以下の組織について病理組織標本を作製した。対照群及び2000mg/kg群の組織について検鏡を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

前脳、大脳（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄（頸部及び腰部）、
眼（視神経を含む）、腓腹筋、頸部・腰部の背根線維及び神経節並びに腹根線
維、坐骨・脛骨及び腓腹神経、ガッセル神経節

合計7つの神経（対照群雄の2匹、2000mg/kgの雌雄各1匹）に軽微な軸索変性
が認められたが、いずれも1本ないし2本の神経線維のみの所見であった。また
本所見はこの齢及び系統のラットの典型的な背景病変であり、検体投与に関連す
るとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験において、最高用量の2000mg/kgで
も検体投与による影響が認められなかったので、本剤の急性神経毒性は陰性と判断された。な
お、無毒性量は雌雄とも試験の最高用量である2000mg/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デュポン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

シアントラニ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デュポン株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒 8)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、投与開始時約 61 日齢
28 日中間屠殺群（メカニズム検討）；1 群雌雄各 5 匹
90 日最終屠殺群；1 群雌雄各 10 匹

投与期間： 90 日間（2005 年 6 月 6 日～2005 年 9 月 7 日）

投与方法： 検体を飼料に 0、100、400、3000 及び 20000ppm の濃度で混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。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：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

400ppm 群の雄 1 例が試験 87 日目に実験手技の過誤（保定器での頭部外傷）により死亡したが、検体投与に関連する死亡例はなかった。その他の動物は試験終了まで生存した。

体重変化；投与開始前及び開始から毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。

試験 91 日後の体重を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
検査時									
91 日		99	100	96	94	96	98	98	96

Dunnett 多重比較検定（いずれも $p < 0.05$ で統計学的有意差なし）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた体重増加量を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
投与量(ppm)								
検査時								
0~7日							↓55	↓69
35~42日			↓53	↓30				
63~70日				↓36				
0~91日	(99)	(100)	(92)	(90)	(90)	(92)	(89)	(86)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑: $p < 0.05$ 、() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

全ての投与群において、検体投与に関連した平均体重及び体重増加量の変化は認められなかった。

3000ppm 群または 20000ppm 群の雌雄において、対照群と比較し統計学的に有意な体重増加量の抑制が散見されたが、一時的な変動であり、かつ試験期間を通じた平均体重増加量に統計学的有意差がなかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた摂餌量を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
投与量(ppm)								
検査時								
35~42日			↓91	↓91				
0~91日	(100)	(100)	(98)	(99)	(98)	(98)	(99)	(96)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑: $p < 0.05$ 、() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

全ての投与群において、検体投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。3000 及び 20000ppm 群の雄において、試験 35~42 日の摂餌量に対照群と比較し統計学的有意な減少が認められたが、用量相関性がなく、試験期間全体の平均摂餌量に有意差はみられなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた食餌効率を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
検査時								
0～7日							↓59	↓71
28～35日								↑219
35～42日				↓29				
63～70日				↓35				
0～28日								↓78
28～91日				↓85				
0～91日	(98)	(100)	(94)	(91)	(93)	(96)	(93)	(93)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑: p<0.05、()内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

全ての投与群において、検体投与に関連した食餌効率の変化は認められなかった。20000ppm群の雄において試験35～42日、63～70日、28～91日に、また3000及び20000ppm群の雌の0～7日の食餌効率に対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。20000ppm群雌では28～35日及び0～28日に統計学的に有意な増加がみられた。これらの変化は、試験期間全体の平均食餌効率に統計学的有意差がみられなかったことから検体投与に関連しないと判断された。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		100	400	3000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.7	22.4	168.3	1146.8
	雌	6.9	26.6	202.1	1345.5

詳細な状態の観察； 投与開始前及び開始から毎週1回全ての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

被毛・皮膚・眼・粘膜の状態、分泌及び排泄の有無、自律神経系活動（流涙、立毛、異常呼吸パターン）、歩行異常、姿勢、ハンドリングに対する反応、間代性・強直性または常同性行動や異様な行動の有無、その他異常な臨床症状

検体投与に関連する状態の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デュポン株式会社にある。

血液学的検査；試験 6 週目（雄：試験 38 日、雌：試験 39 日）及び 14 週目（雄：試験 92 日、雌：試験 93 日）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。凝固パラメータ用の試料は屠殺時に腹部大静脈から採取した。

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

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
検査項目	検査時								
網赤血球数	14 週目					133 ↑			
PT	14 週目			109@					

Dunnnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05, Dunn 順位和検定 @ : p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

プロトロンビン時間 (3000ppm 群雄、14 週) に対照群と比較し統計学的に有意な上昇がみられたが、用量相関性がないことから毒性学的影響ではないと判断された。

[申請者注：網赤血球数 (100ppm 群雌、14 週) に対照群と比較し統計学的に有意な増加がみられたが、用量相関性がないことから毒性学的影響ではないと判断された。]

血液塗抹標本検査における主な所見を下表に示す。

検査週	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
	検査項目	程度										
6	赤血球	計	2	0	1	1	0	1	0	2	2	5
		大小不同	極微	2	0	1	1	0	1	0	2	2
	小赤血球	計	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		極微	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	大赤血球	計	0	0	0	0	0	1	0	2	2	5
		極微	0	0	0	0	0	1	0	2	2	5
	多染性赤血球	計	0	0	0	1	2	4	2	3	7	9
		極微	0	0	0	1	2	3	2	2	7	7
		軽微	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	有棘赤血球	計	5	8	6	8	9	8	10	10	10	10
		極微	2	3	3	0	1	1	0	1	1	0
		軽微	2	4	2	4	3	1	4	1	0	0
中等度		1	1	1	1	3	4	4	5	3	3	
多数		0	0	0	3	2	2	2	3	6	7	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検査週	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
	検査項目	程度										
14	赤血球 大小不同	計	5	5	6	4	7	1	2	2	3	6
		極微	2	2	6	1	5	0	2	2	1	1
		軽微	3	2	0	3	2	1	0	0	2	5
		中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小赤血球	計	5	4	5	4	7	1	2	1	3	5
		極微	2	1	5	3	6	0	2	1	3	5
		軽微	3	2	0	1	1	1	0	0	0	0
		中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大赤血球	計	0	0	1	2	1	0	0	1	2	5
		極微	0	0	1	2	1	0	0	1	2	4
		軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	多染性赤血球	計	6	6	2	7	4	3	8	7	8	10
		極微	5	6	2	5	2	2	8	6	4	5
		軽微	1	0	0	2	2	1	0	1	4	4
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	有棘赤血球	計	3	6	5	7	8	8	9	10	9	10
		極微	2	2	3	3	4	4	1	1	0	0
		軽微	1	2	1	2	1	0	5	3	1	1
		中等度	0	2	1	2	2	1	1	1	2	1
		多数	0	0	0	0	1	3	2	5	6	8

表中の数値は観察された動物数。統計学的検定は実施せず。

血液塗抹標本検査の結果、試験 6 週目及び 14 週目に、20000ppm 群雄及び 3000ppm 以上の群の雌において、有棘赤血球（表面に短い突起のある赤血球）の発生頻度（動物数）及び程度（血球数）が増加した。3000ppm 群以上の雌では、多染性赤血球及び赤血球サイズの変動を含む赤血球形態変化（赤血球大小不同、小赤血球、大赤血球）の発生頻度及び程度も増加した。赤血球分布幅は赤血球大小不同がみられた群で上昇はみられなかった。細胞形態の極微ないし軽微な変動はしばしば対照群のラットにも認められるが、本試験では 20000ppm 群雄及び 3000ppm 以上の群の雌で増加した。但し、これらの変化は赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの変化を伴わなかったことから、検体投与に関連するが、毒性所見ではないと考えられた。

〔申請者注：ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性及び発がん性試験（資料 毒 11）では、試験 12、18、24 ヶ月及び切迫屠殺動物の血液塗抹標本を作製した。試験 24 ヶ月の 20000ppm（最高用量群）の動物の評価の結果、雌雄いずれにも何ら検体投与に対する影響はみられなかった。〕

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトール脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン (BILI)、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール (CHOL)、トリグリセリド (TRIG)、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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
検査項目	検査時								
ALT	6 週目			85@					
BILI	6 週目		79 ↓	64 ↓	64 ↓	72 ↓	50 ↓	50 ↓	50 ↓
	14 週目	86 ↓	79 ↓	79 ↓	64 ↓		53@	53@	47@
尿素窒素	6 週目				85 ↓				
CHOL	14 週目								135 ↑
TRIG	6 週目							(75)	(75)
	14 週目							(71)	61@
総タンパク	14 週目		108 ↑						
アルブミン	6 週目								93 ↓
グロブリン	6 週目								109 ↑
	14 週目		113 ↑				109 ↑		109 ↑
カルシウム	6 週目	103 ↑							

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05, Dunn 順位和検定 @ : p<0.05

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

20000ppm 群雌の平均コレステロール濃度が試験 14 週目に有意に上昇した。しかし、対照群を含む他の群の動物においても個体別の値では 20000ppm 群と同等の値がみられ、かつ変化の程度が軽微であることから、この変化は検体投与の影響による可能性があるが、毒性所見ではないと判断された。

20000ppm 群雌のトリグリセリドが試験 14 週目に有意に低下した。同群の 6 週目における値及び 3000ppm 群の 6 週並びに 14 週目における値も低下した (統計学的有意差なし)。しかし、検体投与濃度に 200 倍の差があるにもかかわらず、数例の例外を除いて個体別値は用量群をまたいで同等であり、また 3000ppm 群以上の雌の個体別の値が全般的に対照群及び低用量群で認められた値の範囲内であったことから、これらの変化は検体投与の可能性はあるが、毒性所見ではないと考えられた。

全投与群雌雄の試験 6 週または 14 週目でビリルビンが低下した。400ppm 群以上の雌雄では肝重量 (対体重比) の増加及びまたは小葉中心性肝細胞肥大も認められ、肝薬物代謝酵素誘導が示唆された。従って、ビリルビンの変化は肝薬物代謝酵素誘導によってもたらされたビリルビンの代謝亢進に伴う二次的影響であり、検体投与に関連すると考えられたが、これらの程度 (軽度~中程度) のビリルビンの低下は動物体に有害な結果を及ぼさないため、毒性所見ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

20000ppm 群雄の試験 6 週目で尿素窒素が一時的に有意に低下したが、尿素窒素の低下に毒性学的意義はない。

20000ppm 群雌の試験 6 週目でアルブミンが統計学的有意に低下し、試験 6 週及び 14 週目でグロブリンが有意に増加した。これらの変化は先行して実施された 28 日間反復経口投与試験（資料 毒 8-用量設定）では認められなかった。また試験の経過による所見の程度の進行はなく、さらに雄では同所見が認められず、病理組織学的検査においても関連する影響がみられなかったことから、投与に関連するとは考えられなかった。

その他に認められた統計学的に有意な変化は、用量相関性がないことから、投与に関連しないと考えられた。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、色調、透明度、尿量、浸透圧、pH、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、タンパク、尿沈渣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
検査項目	検査時								
尿量	6 週目				224 ↑				
浸透圧	6 週目				47 @				
	14 週目		52 ↓						

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05, Dunn 順位和検定 @ : p < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響は認められなかった。

20000ppm 群雄の試験 6 週目に、尿量が僅かに増加し浸透圧が低下したが、この変化は一過性であり、先行した 28 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 8-用量設定）では認められず、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査に関連する変化は認められなかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

400ppm 群雄で試験 14 週目に認められた浸透圧の低下は、用量相関性がなかったことから、検体投与に関連しないと考えられた。

眼科学的検査； 投与開始前及び試験 13 週目（試験 87 日）の全動物を対象として、間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

臓器重量； 投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。90日間最終屠殺群では対脳重量比も算出した。

28日中間屠殺群；

肝臓、甲状腺

90日間最終屠殺群；

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、胸腺、甲状腺（固定後）、副腎、脳、精巣、精巣上体、卵巣（卵管を含む）、子宮（頸部を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

【28日中間屠殺群】

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
肝臓	絶対重量			(112)	119 ↑		(112)	123 ↑	127 ↑
	対体重比			112 ↑	119 ↑		(114)	127 @	129 @
甲状腺	絶対重量								(191)
	対体重比								180 @

【90日最終屠殺群】

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		100	400	3000	20000	100	400	3000	20000
心臓	絶対重量			86 ↓	90 ↓				
	対体重比			91 @					
	対脳重量比			88 ↓					
腎臓	絶対重量			90 @					
	対体重比								113 ↑
副腎	対体重比								124 ↑
肝臓	絶対重量				113 ↑		(110)	123 ↑	134 ↑
	対体重比		109 ↑	109 ↑	121 ↑		112 ↑	127 ↑	142 ↑
	対脳重量比				115 ↑			120 ↑	132 ↑
甲状腺	絶対重量						(117)	(108)	(117)
	対体重比								(111)
精巣上体	対体重比			114 ↑					
精巣	対体重比				119 @				

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05, Dunn 順位和検定 @ : p<0.05

() 内は統計学的有意差なし

下線をつけた値は、検体投与に関連した所見と解釈された所見

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

28日間中間屠殺では、3000ppm以上の群の雄及び400ppm以上の群の雌で肝重量の増加（絶対重量及び対体重比）がみられ、3000ppm以上の群の雌では28日中間屠殺時の病理組織学的検査で認められた肝細胞肥大と関連した（病理組織学的検査の項参照）。悪性の影響を示す肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかったことから、本変化は生体外異物に対する生体反応であり、毒性ではないと考

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

えられた。

20000ppm 群雌で甲状腺重量の増加がみられ、対体重比は対照群と比較し統計学的に有意であった。これは 90 日最終屠殺動物で認められた甲状腺濾胞細胞肥大と相関していることから、検体投与に関連する毒性影響と考えられた。

90 日最終屠殺では、400ppm 群以上の雌雄で肝重量（絶対重量または相対重量）の増加がみられ、病理組織学的検査でみられた肝細胞肥大（雄で 3000ppm 群以上、雌で 400ppm 群以上）と関連した（400ppm 群の雄で肝細胞肥大が認められなかったことは、病理組織学的検査よりも臓器重量のほうが感度の高い指標であることを示している）。28 日間反復経口投与毒性試験（毒 8-用量設定）で認められたものと同様に、本変化は肝薬物代謝酵素誘導による変動であり、毒性ではないと判断された。

400ppm 群以上の投与群の雌で甲状腺絶対重量の増加がみられた。いずれも統計学的有意差はなかったが、病理組織学的検査で認められた甲状腺濾胞細胞肥大と相関していることから、検体投与に関連すると考えられた。

20000ppm 群雌の腎臓重量（対体重比）が統計学的有意に増加したが、関連する肉眼的あるいは病理組織学的所見はみられなかった。肝細胞と同様、生体外異物の投与により腎臓の近位尿細管上皮にシトクロム P450 が誘導されることが知られており、薬物による酵素誘導ではしばしば腎臓重量の増加が形態学的変化に先行することから、この変化は腎尿細管における酵素誘導による変動であり、毒性ではないと考えられた。

その他にみられた臓器重量の変化は偶発的な変動あるいは見かけの変動であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

肉眼的病理検査； 28 日中間屠殺群及び 90 日最終屠殺群の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的病理所見はなかった。

病理組織学的検査； 28 日中間屠殺動物は肝臓及び甲状腺について病理組織標本を作製し検鏡した。90 日最終屠殺動物は全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、対照群及び 20000ppm 群について検鏡した。但し、肝臓、甲状腺及び副腎については全動物について検鏡した。

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、咽頭/喉頭、心臓、大動脈、骨髄（大腿骨及び胸骨）、胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、パイエル板、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳（大脳、小脳、延髄/橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋、大腿/膝関節、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、子宮頸部、乳腺、皮膚、眼（網膜及び視神経を含む）、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

観察された主な所見を次表に示す。

【28日中間屠殺群】

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
検査動物数			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
臓器	所見	程度										
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	計	0	0	0	0	0	0	0	0	<u>3</u>	<u>↑5</u>
		軽微	—	—	—	—	—	—	—	—	<u>3</u>	<u>5</u>

下線をつけた値は、検体投与に関連した所見と解釈された所見

Fisher 正確率検定 ↓↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 [申請者による検定]

3000 及び 20000ppm 群雌にみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝臓重量の増加と相関した。その他に検体投与による影響はなかった。

【90日最終屠殺群】

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
臓器	所見	程度										
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	計	0	0	0	4	<u>↑7</u>	0	0	<u>2</u>	<u>↑6</u>	<u>↑9</u>
		軽微	—	—	—	4	<u>7</u>	—	—	<u>2</u>	<u>5</u>	<u>4</u>
		軽度	—	—	—	0	0	—	—	0	<u>1</u>	<u>5</u>
甲状腺	濾胞細胞 肥大	計	0	0	0	0	<u>↑5</u>	1	0	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>↑6</u>
		軽微	—	—	—	—	<u>5</u>	1	—	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>6</u>
副腎	束状帯 小型空胞 増加	計	0	0	0	1	<u>↑6</u>	0	0	0	2	2
		軽微	—	—	—	1	<u>4</u>	—	—	—	2	2
		軽度	—	—	—	0	<u>2</u>	—	—	—	0	0

下線をつけた値は、検体投与に関連した所見と解釈された所見

Fisher 正確検定 ↓↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 [申請者による検定]

3000ppm 以上の群の雄及び 400ppm 以上の群の雌に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、400ppm 以上の群の雌雄でみられた肝重量（相対重量または絶対重量）の増加と相関した。これらの変動は、後述する肝薬物代謝酵素（実験動物では生体外異物に暴露されると誘導されることが知られている）の増加と一致し、かつ血液生化学的検査において悪性の影響を示す血清中肝酵素の増加が認められなかったことから、毒性所見ではないと考えられた。

20000ppm 群雄及び 400ppm 以上の群の雌において甲状腺濾胞細胞の肥大がみられ、ラットにおいて毒性所見の可能性があると考えられた。濾胞細胞肥大の特徴は、細胞の大きさの増大と、扁平または立方形から円柱形への変化であった。濾胞細胞肥大は甲状腺ホルモンの濃度及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性の誘導に関連した。また雌では甲状腺重量の増加と相関した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

20000ppm 群雄の副腎束状帯において小型空胞の増加がみられ、検体投与に関連すると考えられた。しかし、副腎皮質の小型空胞形成は、細胞質内のコルチコステロイド脂質蓄積の正常な形態的発現である（副腎皮質束状帯細胞は腺臓由来の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) により制御され、コルチコステロイドを合成し、蓄積する）こと、また認められた副腎皮質の小型空胞形成は正常な副腎形態の範囲内であったこと、さらに副腎の細胞変性または毒性の徴候は認められなかったことから、検体投与に関連した小型空胞形成の軽微ないし軽度の増加は毒性所見ではないと判断された。

〔申請者注：本所見がみられたことから、ラットにおける副腎に対するメカニズムの検討を行った（資料 参毒 1）。血清コルチコステロン測定及び電子顕微鏡的検査の結果、検体の投与により副腎皮質細胞の構造あるいは機能に影響を及ぼさないことが明らかとなった。〕

その他に検体投与に関連する変化はみられなかった。

甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素測定；

甲状腺ホルモン濃度；試験 28 の時点用としては試験 4 週目（雄：試験 24 日、雌：試験 25 日）に、及び試験 90 日の時点用としては試験 13 週目（雄：試験 87 日、雌：88 日）に、全動物を対象として尾静脈から採取した血液から得た血清を用いて以下の項目について測定した。

トリヨードサイロニン (T3)、チロキシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)

肝臓； 28 日中間屠殺及び 90 日最終屠殺動物から得られた肝臓の一部をホモジナイズし、遠心分離後肝臓ミクロソームを調製し以下の項目について測定した。

総シトクロム P450 量 (CYP450)、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性 (UDP-GT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

【甲状腺ホルモン】

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
項目	検査時										
T4	4 週目			62@	57@	57@			70↓	47↓	43↓
	13 週目			76↓	68↓	71↓				33@	21@
T3	4 週目			(86)	(87)	(79)			77↓	(84)	78↓
	13 週目			83↓	80↓	78↓				69↓	71↓
TSH	4 週目				(121)	(122)					
	13 週目				(142)	155@					

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05、Dunn 順位和検定 @ : p < 0.05、() 内は統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

【肝酵素】

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	100	400	3000	20000	0	100	400	3000	20000
項目	検査時										
CYP 450	28 日中間屠殺			(118)	(120)	137 ↑					
	90 日最終屠殺				134 ↑	(129)					157 ↑
UDP -GT	28 日中間屠殺			146 ↑	146 ↑	178 ↑			194 ↑	190 ↑	210 ↑
	90 日最終屠殺				(129)	146 ↑			160 ↑	162 ↑	212 ↑

Dunnett 多重比較検定 ↓↑ : p < 0.05、() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

中間屠殺（試験 28 日）の雄では、400ppm 以上の群において T4 が低下、UDP-GT が上昇し、20000ppm 群では CYP450 も上昇した。これらの変動は 3000ppm 以上の群でみられた肝重量増加と関連した。同時点の雌では、400ppm 以上において T4 が低下、T3 も有意に低下し、UDP-GT が有意に上昇した。これらは 400ppm 群以上で認められた肝相対重量の増加、3000ppm 以上の肝細胞肥大、20000ppm 群の甲状腺相対重量の増加と関連した。

最終屠殺（試験 90 日）の雄では、400ppm 群以上の T3 及び T4 が低下し、20000ppm 群の TSH が上昇した。また 3000ppm の CYP450 及び 20000ppm 群の UDP-GT が上昇した。これらの変動は 400ppm 群以上における肝相対重量の増加、3000ppm 群以上の肝細胞肥大、20000ppm 群の甲状腺濾胞細胞肥大増加と関連した。同時点の雌では、3000ppm 群以上で T3 及び T4 が低下し、400ppm 群以上で UDP-GT が上昇、20000ppm 群で CYP450 が上昇した。

以上のデータより、甲状腺に及ぼす検体の影響に関する機作を以下のように考察することができる：すなわち肝臓の UDP-GT 活性の誘導により T4 のクリアランスが増進され、TSH の放出が増加し甲状腺がより刺激され甲状腺ホルモンを生成する。その結果として、血清中 TSH の持続的な増加は甲状腺濾胞細胞の肥大及び過形成をもたらす。本試験で認められた TSH、T3、T4 及び UDP-GT の変動は上記の作用機作を裏付けている。20000ppm 群雄及び 400ppm 以上の群の雌で認められた甲状腺ホルモンの変動は、ラットを用いた長期試験で甲状腺腫瘍として発現する可能性があることから、20000ppm 群の雄及び 400ppm 以上の群の雌にみられた甲状腺の所見は毒性であると判断された。

以上、ラットに対する飼料混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の結果、投与の影響として 20000ppm 群雄及び 400ppm 以上の群の雌において甲状腺濾胞細胞肥大、甲状腺ホメオスタシスの変化、及び甲状腺重量増加（雌のみ）がみられたため、本試験の無毒性量は雄 3000ppm (168.3mg/kg/日)、雌で 100ppm (6.9mg/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デュポン株式会社にある。

②-1)ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ 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：米国 MPI Research, Inc.

報告書番号：

報告書作成年：2007 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 6~7 ヶ月齢

投与期間： 90 日間 (2005 年 9 月 27 日~2005 年 12 月 28 日)

投与方法： 検体を飼料に 0、30、100、1000 及び 10000ppm の濃度で混入し、90 日間にわたって 1 日 2 時間摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

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。また 1 日 1 回 (飼料撤去 4 時間後)、詳細な状態の観察として以下の項目について行った。

皮膚・被毛・眼・粘膜の状態、分泌物及び排泄物の有無、自律神経系活動 (流涙、立毛、瞳孔径等)

10000ppm 群の雄 1 例 (動物番号 133) が投与 52 日に死亡した。死因は明らかではなかったが、病理組織学的検査で判断された幼若性多発性動脈炎症候群に起因する心臓及び冠状動脈への影響のために二次的に生じた心不整脈の可能性が考えられた。その他の動物は試験終了時まで生存した。

この死亡例では、死亡の 1~2 日前に円背位、活動の低下及び消瘦が観察された。その他の 10000ppm 群雌雄各 1 例 (動物番号 136 及び 137) において活動の低下消瘦または食欲不振等が間歇的に認められた。これらの一般状態の悪化は、幼若性多発性動脈炎症候群による可能性があると考えられた。同群のその他の雌雄各 1 例 (動物番号 134 及び 139) に消瘦が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

神経行動学的検査；神経行動について毎週1回、以下の項目を観察した。

運動レベル、歩行、姿勢、体力の変化、取扱い時の反応、間代性または強直性動作の有無、常同性の異常（過剰な身づくろい、反復性旋回等）、異様な行動（自傷）等

検体投与に関連する神経行動の変化は認められなかった。

体重変化；検体投与開始前及び投与後は毎週1回、個体別に体重を測定した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた体重を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)								
検査時	30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
13週	(102)	(101)	(110)	82↓	(108)	(103)	(99)	(89)

対照群と比較し統計学的有意差の認められた体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)								
検査時	30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
2~3週				-14↓				
1~13週	(101)	(88)	(119)	15↓	(125)	(103)	(98)	(50)

Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定 ↓↑ : p<0.05、⇓↑ : p<0.01

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

10000ppm 群雌雄で、平均体重及び体重増加量の低下がみられた（雄のみ統計学的有意差あり）。雌での変化は2例の体重低下に起因するものであり、残りの2匹の体重増加量は対照群と同等であった。10000ppm 群雌雄におけるこれらの平均体重及び体重増加量の低下は検体投与に関連し、毒性影響と判断された。その他の投与群における平均体重及び体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた摂餌量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
投与量 (ppm)								
検査時								
1 週				61 ↓				
2 週				71 ↓				
3 週				76 ↓				
7 週				74 ↓				
8 週				76 ↓				
1~13 週	(104)	(98)	(108)	(81)	(116)	(120)	(113)	(91)

Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

対照群と比較し統計学的有意差の認められた食餌効率を次表に示す。

性別	雄				雌			
	30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
投与量 (ppm)								
検査時								
1 週	71 ↓			-9 ↓				
3 週				-20 ↓				
1~13 週	(96)	(89)	(108)	(13)	(108)	(89)	(91)	(47)

順位変換後 Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

10000ppm 群の雌雄において、平均週別摂餌量及び平均週別食餌効率は対照群よりも低く、雄では多くの週で統計学的に有意な低下がみられた（試験期間を通じた総摂餌量及び食餌効率では統計学的有意差なし）。これらの変化は検体投与に関連し、かつ毒性影響であると判断された。

その他の投与群における摂餌量及び食餌効率は対照群と同等であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		30	100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.98	3.08	31.94	280.88
	雌	0.97	3.48	34.30	293.80

血液学的検査； 試験前及び 4、8 及び 12 週の全動物を対象として頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

総白血球数、型別白血球数、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、網赤血球数及び割合、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)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
項目	投与時期								
RDW	8 週			108 ↑					112 ↑
	12 週								111 ↑
好酸球数	4 週		40 ↓	48 ↓				36 ↓	
網赤血球数	4 週				49 ↓				
APTT	4 週			87 ↓	90 ↓			91 ↓	87 ↓
	12 週								89 ↓
PT	12 週								109 ↑

白血球を除く項目：Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定

総白血球数及び型別白血球数：対数変換後 Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定

↓ ↑ : p<0.05、⇓ ⇓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの

いずれの投与群の血液学的検査においても、検体投与に関連する変化はみられなかった。

10000ppm 群雄において網赤血球数の僅かな低下が投与 4 週時に一過性に認められた。しかし、この群における個体値は同検査時または試験開始前のその他の群のイヌの個体値*の範囲内であり、さらにその他に赤血球関連項目 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値) に影響がみられなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

* [申請者注] 10000ppm 群雄の網赤血球数の個体値とその他の群の個体値の範囲を下表に示す。

(単位 $10^3/\mu\text{L}$)

性	検査時	10000ppm 群の実測値	その他の群の個体値の範囲
雄	試験開始前 (1 回目)	31.2, 36.4, 46.0, 47.8	24.7~62.6
	試験開始前 (2 回目)	16.8, 24.1, 30.6, 38.5	12.0~67.8
	試験 4 週	21.9, 25.6, 23.6, 33.5	18.6~68.4

10000ppm 群雌において赤血球分布幅 (RDW) の僅かな上昇が投与 8 及び 12 週に認められた。この変化は、投与 8 週に MCV 及び大赤血球数の増加を示した雌 1 例 (動物番号 137) に起因するものであった。その他の赤血球関連項目 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値) に影響がみられなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

1000 及び 10000ppm 群雌雄において APTT の短縮が一時的に (投与 4 週時) にみられ、また 10000ppm 群雌では投与 12 週時に APTT の短縮及び PT の延長が認められた。しかしながら、これらの群の個体値は同検査時または投与前のその他の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

群の個体値**の範囲内であり、かつ変動が軽微であった。血液凝固の軽微な変動は毒性影響を示唆しないと考えられることから、これらの APTT 及び PT の変動は毒性影響ではないと判断された。

その他に認められた統計学的に有意な変化は、用量相関性がないことから検体投与に関連しないと判断された。

** [申請者注] 1000 及び 10000ppm 群雌雄の APTT 個体値とその他の群における個体値の範囲を下表に示す。

(単位 秒)

性	検査時	1000ppm 群 の実測値	10000ppm 群 の実測値	その他の群の個 体値の範囲
雄	試験開始前(1回目)	8.8, 9.7, 9.8, 10.0	9.2, 9.3, 9.6, 9.7	8.8~10.5
	試験開始前(2回目)	9.4, 10.6, 10.8, 11.5	9.6, 9.8, 9.8, 10.0	9.1~11.6
	試験 4 週	8.9, 9.5, 9.6, 9.8	9.5, 9.7, 9.9, 10.0	9.6~11.8
雌	試験開始前(1回目)	9.2, 9.9, 10.5, 10.5	8.8, 9.3, 9.5, 11.1	8.8~10.8
	試験開始前(2回目)	9.4, 10.1, 11.1, 11.6	9.6, 9.7, 9.9, 12.3	9.3~11.1
	試験 4 週	9.8, 10.2, 10.4, 10.8	9.6, 9.7, 9.9, 10.1	10.2~11.6
	試験 12 週	9.8, 10.9, 11.0, 11.5	9.4, 10.1, 10.7, 10.7	9.8~12.1

10000ppm 群雌の PT 個体値とその他の群における個体値の範囲を下表に示す。

(単位 秒)

性	検査時	10000ppm 群の実測値	その他の群の個体値の範囲
雌	試験開始前 (1回目)	7.1, 7.1, 7.2, 7.3	6.7~7.6
	試験開始前(2回目)	6.8, 6.8, 6.9, 7.2	6.5~7.6
	試験 12 週	7.3, 7.5, 7.7, 8.1	6.5~8.1

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

アルカリフォスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、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)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ソルビトール脱水素酵素 (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、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム (Na)、カリウム、塩素、カルシウム、リン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
項目	検査時期								
カルシウム	4 週				92 ↓				
	8 週			93 ↓	88 ↓				90 ↓
	12 週		95 ↓	91 ↓	88 ↓				91 ↓
ALP	4 週		(190)	314 ↑	255 ↑		(176)	291 ↑	281 ↑
	8 週		(222)	(361)	558 ↑		(198)	(307)	534 ↑
	12 週		(211)	448 ↑	555 ↑		(184)	387 ↑	463 ↑
総タンパク	4 週			(91)	88 ↓				91 ↓
	8 週			85 ↓	87 ↓			(92)	(89)
	12 週			84 ↓	(88)			(92)	84 ↓
アルブミン	4 週			(87)	80 ↓			(85)	79 ↓
	8 週			79 ↓	63 ↓			78 ↓	62 ↓
	12 週			74 ↓	61 ↓			78 ↓	61 ↓
コレステロール	4 週				59 ↓				63 ↓
	8 週				(64)				(74)
	12 週				(77)				56 ↓
グルコース	8 週				(89)				(87)
	12 週				84 ↓				(98)
総ビリルビン	4 週					67 ↓	(77)	67 ↓	60 ↓
	8 週					71 ↓	(82)	(82)	71 ↓
	12 週					71 ↓	71 ↓	71 ↓	71 ↓
ALT	4 週								164 ↑
	8 週								(200)
	12 週								384 ↑
クレアチニン	8 週								68 ↓
	12 週								(74)
GGT	8 週							(143)	(210)
	12 週				(142)			(150)	(250)

Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定 ↓ ↑ : p<0.05、⇓⇑ : p<0.01

() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

以下の項目の変動は検体投与に関連し、かつ毒性影響であると判断された。

- ALT : 10000ppm 群雌において ALT の上昇が認められた。4 週時においては投与との関係が不確かであるために毒性影響ではないと考えられたが、8 及び 12 週時においても上昇が認められた。12 週時での平均値の上昇の要因となった 2 例のうちの 1 例 (動物番号 137) において、AST 及び SDH の上昇がみられ、病理組織学的に肝単細胞壊死、クッパー細胞肥大及び肉芽腫性炎症がみられたことから、試験 12 週時にみられた本変化は検体投与に関連し、肝臓にみられた組織学的毒性影響に関連すると判断された。
- 総タンパク及びアルブミン : 1000 及び 10000ppm 群の雌雄において、アルブ

ミンの減少による総タンパクの減少が認められた。本試験におけるこれらの変化の原因は不明であったが、検体投与に関連し、変化の程度から毒性影響であると判断された。

- コレステロール：10000ppm 群雌雄においてコレステロールの減少がみられた。3 測定時期の中で最小の値は雄で 70mg/dL、雌で 30mg/dL であり、雌により影響がみられた。従って本群の雌のコレステロールの減少は毒性影響の可能性があると考えられた。

以下の項目の変動は、検体投与に関連するが薬物代謝酵素誘導の二次的影響であり、毒性影響ではないと判断された。

- ALP：1000ppm 以上の群の雌雄で統計学的に有意な上昇が認められ、100ppm 群雌雄でも統計学的有意差はないが上昇が認められた。ALP の上昇は一般的に 1) 生体異物を代謝しようとする生体反応の一環としての酵素誘導、もしくは 2) 胆汁うっ滞に伴う二次的影響のいずれかの機作によるが、本試験では胆汁うっ滞を示す病理組織学的所見または臨床病理学的所見（血清または尿中ビリルビンの上昇）がみられなかったこと、また 100ppm 以上の群の雌雄で肝重量の増加がみられたことから、ALP の上昇は酵素誘導によると考えられ、毒性影響ではないと判断された。
- ビリルビン：全投与群雌で減少した。ビリルビンの減少は酵素誘導によるビリルビン代謝物の増加に関係しており、100ppm 群以上の雌でみられた肝重量増加と一致していた。従って本変動は検体投与に関連するが、ビリルビンの低下は悪影響は伴わないことから、毒性ではないと判断された。
- GGT：10000ppm 群雄及び 1000ppm 群以上の雌で GGT の上昇がみられた（いずれも統計学的有意差なし）。GGT の上昇は、胆汁うっ滞または生体外異物による酵素誘導のいずれかの機作によるが、本試験では胆汁うっ滞を示す病理組織学的所見または臨床病理学的所見（血清または尿中ビリルビンの上昇）がみられなかったことから、検体投与に関連するが、GGT の上昇は薬物代謝酵素誘導によると考えられ、毒性影響ではないと判断された。

その他の項目の変動は以下のように判断された。

- カルシウム：10000ppm 群の雌及び 100ppm 以上の群の雄でカルシウムの減少がみられた。カルシウムは血清中においてアルブミンと結合している（タンパク結合カルシウム）か、もしくは遊離型（イオン化カルシウム）として存在している。従って、アルブミンが減少したことで二次的にカルシウムが減少したと考えられたことから、毒性影響ではないと判断された。
- クレアチニン：10000ppm 群雌でクレアチニンの減少がみられたが、これは一例（動物番号 137）に起因していた。しかしこの動物には体重低下などの毒性症状がみられなかったこと、また軽微なクレアチニンの減少は毒性学的な重要性がないことから、毒性影響ではないと判断された。
- グルコース：10000ppm 群の雄及び同群の雌 1 例（動物番号 137）でグルコースの減少が認められた。低グルコース値を示した雄、雌各 1 例（動物番号 137 及び 136）は幼若性多発性動脈炎症候群を呈していた。グルコースの低値は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本症候群に関連することが知られていることから、本試験で認められたグルコースの低下について、多発性動脈炎が一因であることも考えられるが、その他の雄2例では多発性動脈炎は認められなかったことから、検体投与の直接的な影響の可能性もあった。従って、雄では検体投与に関連したと考えられたが、その程度より毒性影響ではないと判断された〔申請者注：10000ppm群雄では、12週時に対照群と比較して統計学的有意差を伴ったが、実測値の幅は8週時で69～73mg/dL、12週時で64～82mg/dLであったことから、毒性影響とはとられなかった〕。対照群の47%を示した雌の1例（動物番号137）においては、検体投与により幼若性多発性動脈炎症候群の状態が悪化した可能性がある。この雌ではグルコース低下の程度が大きいことから毒性影響と判断された。

〔申請者注：本試験において、10000ppm群雌雄でグルコースの低下（雄のみ統計学的有意差あり）が認められたが、28日間反復経口投与毒性試験（資料 毒9-用量設定）及び1年反復経口投与毒性試験（資料 毒13）におけるいずれの検査時にもグルコースの低下は認められなかったことから、検体投与との関連性は低いと考えられる。〕

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、外観、尿量、比重、pH、総タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣、浸透圧

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
項目	検査時期								
比重	8週					101↑		101↑	101↑
pH	8週			86↓				87↓	

順位変換後 Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↑↑ : p < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

いずれの投与群の検査項目においても、検体投与の影響に関連する変化はみられなかった。

30、1000及び10000ppm群雌で尿比重の上昇がみられたが、用量相関性はなく、この時期の対照群における比重の低下に起因した（対照群では投与4または12週時の比重と比較し2/3程度であった）。従って、本変動は投与に関連しないと判断された。また1000ppm群雌雄でpHの低下がみられたが、用量相関性がないことから投与に関連しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

眼科学的検査；検体投与開始前及び投与終了時に、全生存動物を対象として間接検眼鏡を用いて眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

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

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓（胆嚢を含む）、卵巣、精巣、心臓、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、子宮（頸部を含む）、下垂体

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	100	1000	10000	30	100	1000	10000
臓器	項目								
腎臓	対体重比				152 ↑				
	対脳重量比				135 ↑				
肝臓	絶対重量	(114)	(125)	158 ↑	(129)	(124)	(126)	156 ↑	173 ↑
	対体重比	(112)	(122)	146 ↑	156 ↑	(116)	(126)	158 ↑	195 ↑
	対脳重量比	(118)	(122)	168 ↑	(143)	(114)	(126)	150 ↑	180 ↑
下垂体	絶対重量							73 ↓	
	対体重比							75 ↓	
	対脳重量比						75 ↓	75 ↓	
甲状腺	対体重比								151 ↑

Dunnett 多重比較検定または Welch の t 検定 ↓ ↑ : $p < 0.05$ 、↓↑ : $p < 0.01$ 、() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

100ppm 群以上の雌雄の肝臓重量（胆嚢を含む）の増加がみられた（1000ppm 以上の投与群雌雄で統計学的有意差あり）。重量変化の程度から、30ppm 群雌雄の肝重量の変化は検体投与に関連しないと考えられた。先行して実施されたイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（毒 9-用量設定）において 1000ppm 以上の投与群雌雄では、CYP450 の代謝酵素誘導が認められており、このために臓器重量が増加したと考えられる。本試験の病理組織学的検査において関連する異常所見が観察されなかったことから、肝重量の変化は検体投与に関連するが、毒性影響ではないと判断された。

その他に認められた、腎臓、下垂体及び甲状腺の重量変化は用量相関性がなく、及びまたは病理組織学的に関連する所見がないことから、検体投与に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

肉眼的病理検査； 途中死亡動物及び投与終了時の全動物について剖検を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び 10000ppm 投与群動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し検鏡した。但し、肝臓については 1000ppm 群雌雄の動物も対象とし、肉眼的病変部は全動物を対象として検鏡した。

皮膚、乳腺（雌のみ）、リンパ節（下顎、腸間膜）、唾液腺（下顎腺）、骨及び骨髄（大腿骨、肋骨、胸骨）、咽頭、喉頭、舌、気管、肺、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、パイエル板、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮（子宮頸部を含む）、膣、脳（大脳、中脳、小脳、延髄/橋）、下垂体、坐骨神経、骨格筋（大腿二頭筋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼球（視神経を含む）、鼻腔、大動脈、食道、精巣上体、膀胱、胸腺、甲状腺、上皮小体、胃（幽門、噴門、底部）、心臓、肝臓、胆嚢、瞬膜腺、肉眼的異常部位

観察された全ての所見を表 1（途中死亡動物）及び表 2（最終屠殺動物）に示す。

10000ppm 群雌雄各 3 例において検体投与に関連する胆管過形成が観察された。これは楕円形細胞過形成及び胆管上皮から成る小腺管がみられ、混合型単核炎症細胞が存在することもあった。なお、隣接する肝組織は正常であった。1000ppm 群では同所見はみられなかった。

その他に肝にみられた所見は 2 例における動脈炎の二次的な変化であると判断された。すなわち、10000ppm 群雄 1 例（動物番号 136）で肝単細胞壊死、類洞白血球増多症が、10000ppm 群雌 1 例（動物番号 137）で肝単細胞壊死、クッパー細胞肥大、肉芽腫性炎症が観察された。

〔申請者注：本文中にはこれらの動脈炎の二次的な変化と判断された影響の毒性学的意義は明記されていないが、これらの影響は毒性影響であると解釈される。〕

10000ppm 群の雄 2 例（動物番号 133、136）及び雌 1 例（動物番号 137）に動脈炎が観察された。途中死亡例の 10000ppm 群の雄（動物番号 133）では、右冠状動脈の血管周囲炎及び右冠状動脈分枝の壊死並びに炎症がみられた。右冠状動脈とその分枝における壊死及び炎症の結果として低酸素症が生じ、心臓の右心室に軽度な心筋線維壊死（まれに鉍質沈着を伴う）及び間質性炎症が引き起こされたと考えられた。これらの所見から死因として不整脈が示唆されたが、診断の確定はできなかった。また、直腸の筋性動脈に動脈炎及び血管周囲炎がみられた。試験終了時まで生存した同群の雄（動物番号 136）では、心臓の右冠状動脈に壊死、炎症及び血栓がみられ、その結果として低酸素症を生じ、右心室の心筋線維壊死及び急性炎症が引き起こされたと考えられた。同群雌（動物番号 133）では、食道の小動脈の中膜に出血を伴う動脈炎を呈した。なお、これらは幼若性多発性動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

脈炎症候群の所見と一致した。幼若性多発性動脈炎症候群は毒性試験で用いられるビーグル犬で報告される原因不明の、臨床所見、臨床病理所見及び全身性血管炎を含む組織病理所見からなる症候群である。本試験でみられた所見は化学物質誘発性の血管炎ではなく、幼若性多発性動脈炎症候群の所見と一致するが、高用量群においてみられた幼若性多発性動脈炎症候群は、検体投与によりその状態を悪化させた可能性があることを示唆している。

その他に観察された所見はこの齢/系統のイヌに一般的なものであり、検体投与に関連しないと判断された。

以上のことから、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結果、投与の影響として 10000ppm 投与群雌雄における体重抑制、摂餌量及び食餌効率の低下並びに軽微から軽度な胆管過形成が、同群雄及び/または雌において血液生化学的変化（ALT 増加、グルコース及びコレステロールの減少）が認められた。また 1000ppm 以上の投与群雌雄で血液生化学的変化（タンパク及びアルブミンの減少）が認められたことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 100ppm（雄 3.08mg/kg/日、雌 3.48 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デュポン株式会社にある。

表 1. 途中死亡動物

性別			雄				
投与量 (ppm)			0	30	100	1000	10000
検査動物数			0	0	0	0	1
大動脈	急性炎症	軽度	—	—	—	—	1
	壊死	重度	—	—	—	—	1
	血管周囲炎	中等度	—	—	—	—	1
心臓	亜急性炎症	軽微	—	—	—	—	1
	心筋線維鈣質沈着	軽微	—	—	—	—	1
	壊死	軽度	—	—	—	—	1
大腸	動脈炎	軽度	—	—	—	—	1
	血管周囲炎	軽度	—	—	—	—	1
肝臓	亜急性炎症	軽微	—	—	—	—	1
胸腺	萎縮	中等度	—	—	—	—	1
	出血	軽度	—	—	—	—	1
	限局性壊死	軽微	—	—	—	—	1
舌	肉芽腫	軽微	—	—	—	—	1
精巣上体	精子肉芽腫	軽微	—	—	—	—	1
腎臓	鈣質沈着	軽微	—	—	—	—	1

統計検定は実施せず

表 2. 最終屠殺動物

性別		雄			雌				
		0	1000	10000	0	100	1000	10000	
投与量 (ppm)		0	1000	10000	0	100	1000	10000	
精巣 上体	検査動物数	4	0	3	/				
	萎縮 軽度	0	—	1					
	中皮細胞肥大/過形成 軽微	0	—	1					
	亜急性炎症 軽微	0	—	2					
	乏精子症/生殖細胞残渣 重度	0	—	1					
心臓	検査動物数	4	0	3	4	1	4	4	
	動脈炎 重度	0	—	1	0	0	0	0	
	弁、血液嚢腫 軽度	0	—	1	0	0	0	0	
	血管中膜過形成 軽度	0	—	1	0	0	0	0	
	中皮細胞肥大/過形成 軽微	0	—	1	0	0	0	0	
	急性炎症 軽度	0	—	1	0	0	0	0	
	亜急性炎症 軽微	0	—	1	0	0	0	0	
	色素沈着マクロファージ 軽微	0	—	1	0	0	0	0	
	壊死 軽度	0	—	1	0	0	0	0	
血栓 中等度	0	—	1	0	0	0	0		
腎臓	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	鉍質沈着 軽微	4	—	3	4	—	—	4	
	尿管鉍質沈着 軽微	0	—	1	0	—	—	0	
	線維化 軽微	0	—	0	1	—	—	0	
	移行細胞過形成 軽微	0	—	0	1	—	—	0	
	腎盂炎 軽度	0	—	0	1	—	—	0	
	尿管再生 軽微	4	—	0	0	—	—	1	
喉頭	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	血管周囲炎 軽度	0	—	1	0	—	—	0	
	血管内膜増生 軽度	0	—	1	0	—	—	0	
肝臓	検査動物数	4	4	3	4	0	4	4	
	胆管過形成	軽微	0	0	3	0	—	0	2
		軽度	0	0	0	0	—	0	1
	亜急性炎症 軽微	4	2	3	4	—	4	3	
	類洞白血球増多症 軽微	0	0	1	0	—	0	0	
	肝単細胞壊死	軽微	0	0	1	0	—	0	0
		軽度	0	0	0	0	—	0	1
	限局性壊死 軽微	0	0	0	0	—	0	2	
クッパ-細胞肥大/過形成 軽度	0	0	0	0	—	0	1		
肉芽腫性炎症 軽度	0	0	0	0	—	0	1		

統計検定は実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表 2. 最終屠殺動物 (続き)

性別		雄			雌				
投与量 (ppm)		0	1000	10000	0	100	1000	10000	
肺	検査動物数	4	0	3	4	0	1	4	
	肺胞内組織球症	軽微	1	—	1	0	—	0	2
	慢性炎症	軽微	1	—	0	1	—	0	1
		軽度	1	—	0	0	—	1	0
	亜急性炎症	軽微	1	—	0	0	—	0	0
胸膜と癒着	軽度	0	—	0	0	—	1	0	
咽頭	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	肉芽腫	軽微	0	—	1	0	—	—	0
精巣	検査動物数	4	0	3					
	低形成	軽微	1	—					0
		重度	0	—					1
胸腺	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	動脈炎	重度	0	—	1	0	—	—	0
	萎縮	重度	0	—	1	0	—	—	1
	血管内皮増生	中等度	0	—	0	0	—	—	1
甲状腺	検査動物数	4	0	3	4	1*	0	4	
	動脈炎	軽度	0	—	1	0	—	0	
舌	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	肉芽腫	軽微	2	—	1	1	—	—	2
大腿骨	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	骨髓限局性壊死	中等度	0	—	0	0	—	—	1
肋骨	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	骨髓限局性壊死	軽微	0	—	0	0	—	—	1
胸骨	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	骨髓限局性壊死	軽度	0	—	0	0	—	—	1
食道	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	動脈炎	軽度	0	—	0	0	—	—	1
	出血	軽微	0	—	0	0	—	—	1
坐骨神経	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	軸策/ミエリン変性	軽微	0	—	0	0	—	—	1
下垂体	検査動物数	4	0	3	4	0	1	4	
	嚢胞	軽度	0	—	0	1	—	1	0
皮膚	検査動物数	4	0	3	4	0	0	4	
	脱毛症/貧毛症	軽度	0	—	0	1	—	—	0
	肉芽腫	軽微	0	—	0	1	—	—	0
		軽度	0	—	0	1	—	—	0
	上皮過形成	軽度	0	—	0	1	—	—	0

統計検定は実施せず。*肉眼的病理検査で小型化がみられたため検鏡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

②-1) イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

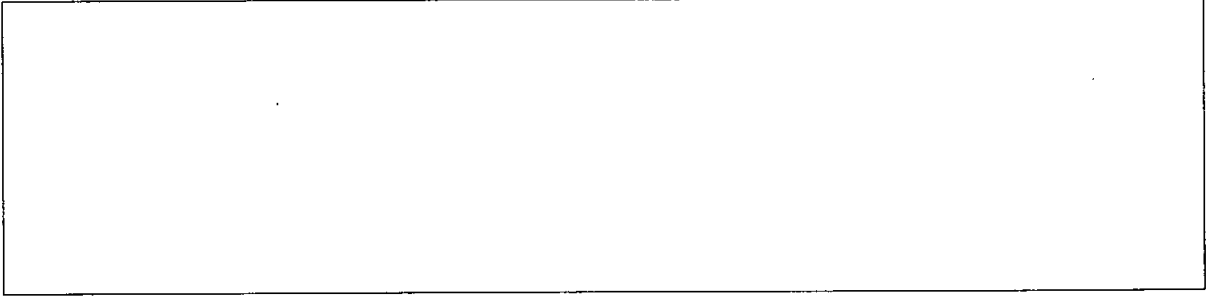
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性試験

<試験成績提出除外>

シアントラニプロールの 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デュポン株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

<試験成績提出除外>

シア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デュポン株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 毒 10)

試験機関：米国 DuPont Haskell Laboratory

報告書番号：

報告書作成年：2009 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 12 匹、開始時約 6~8 週齢

投与期間： 90 日間 (2008 年 1 月 28 日~2008 年 5 月 1 日)

投与方法： 検体を飼料に 0、200、2000 及び 20000ppm の濃度で混入し、90 日間にわたって
随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

2000ppm 群及び 20000ppm 群の各雄 1 例を、それぞれ損傷及び偶発性腫瘍のため
に切迫屠殺したが、検体投与に関する死亡はなかった。

体重変化； 投与開始前及び開始から毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。

投与 91 日後の体重及び試験期間を通じた体重増加量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与量(ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
体重(91 日)	102	100	100	99	97	99
体重増加量 (0~91 日)	104	99	99	100	91	97

Dunnet 多重比較検定 ($p < 0.05$ でいずれも統計学的有意差なし)

表中の数値は対照群を 100 とした値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

全ての投与群において、検体投与に関連した平均体重及び体重増加量の変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた摂餌量を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
検査時						
0~7日					↓90	
0~91日	(100)	(99)	(104)	(102)	(97)	(102)

Dunnet 多重比較検定 ↓: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした値

試験期間を通じた平均全体食餌効率を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
食餌効率	103	100	94	99	94	95

Dunnet 多重比較検定 (p<0.05 でいずれも統計学的有意差なし)

表中の数値は対照群を100とした値

全ての投与群において、検体投与に関連した摂餌量及び食餌効率の変化は認められなかった。

2000ppm 群の雌において試験 0~7 日の摂餌量が対照群と比較し統計学的有意に減少したが、一過性の所見であったため検体投与に関連しないと考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.43	115.72	1194.78
	雌	13.98	136.95	1403.78

機能検査； 投与開始前、試験 4、8 及び 13 週に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

- 1) ホームケージ内
 - 姿勢、眼瞼閉鎖、歩行/協調性異常、振戦、痙攣
- 2) ケージからの取り出し及び取り扱い
 - 取り出し易さ、取り扱い易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛/皮膚の外観、粘膜炎、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涎、脱水、削瘦、流涙
- 3) オープンフィールド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

姿勢、歩行/協調性、振戦、痙攣、筋の痙攣/線維束性収縮、呼吸数、呼吸の状態、立ち上がり動作回数、覚醒、異常発声、下痢、多尿、正向反射、眼瞼閉鎖

4) 感覚検査

接近/接触、聴覚性刺激、テールピンチ

5) 自発運動量

6) その他

前肢及び後肢握力、後肢開脚幅、直腸体温、縮瞳

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
検査項目	測定週						
直腸体温	8週						↑102

線形対比 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

上記のいずれの項目にも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。20000ppm 投与群の雌において、投与 8 週時に対照群と比較し統計学的に有意な高体温が認められたが、一時的な変動であったことから検体投与に関連しないと判断された。

肉眼的病理検査； 投与終了時に各群雌雄 6 匹ずつを対象に検査した（統計検定実施無し）。

いずれの投与群においても何ら異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 試験終了時に各群雌雄各 6 匹を麻酔し全身灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作製し検鏡した（統計検定実施無し）。

前脳、大脳（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄（頸部及び胸部）、眼（視神経を含む）、頸部・腰部の背根線維及び神経節並びに腹根線維、坐骨・脛骨及び腓腹神経、ガッセル神経節、腓腹筋

いずれの投与群においても何ら異常は認められなかった。

20000ppm 投与群雄の 1 例の延髄背側面において、孤立性の炎症細胞集簇が認められたが、検体投与に関連しない偶発性の炎症性病巣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デュポン株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響は認められなかったため、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも本試験の最高投与量である 20000ppm (雄 1194.78mg/kg/日、雌 1403.78mg/kg/日)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

シアントラニプロールの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ないため。