

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 5, 10, 20, 28, 40, 55, 75, 105	♂ : 60 ♀ : 70	住友化学工業㈱ (1986年)	90
1-2	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ : 0, 25, 50, 90, 120, 160, 220, 300	♂ : 164 ♀ : 107	住友化学工業㈱ (1982年)	92
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 1, 20, 26, 34, 44, 57, 75	♂ : 47 ♀ : 44	住友化学工業㈱ (1986年)	94
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 20, 50, 70, 90, 120, 170, 220	♂ : 135 ♀ : 154	住友化学工業㈱ (1986年)	96
1-5	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 89, 133, 200, 300, 450, 675, 1000	♂ : 675 ♀ : 510	住友化学工業㈱ (1980年)	97
1-6	急性毒性 14日間観察	イヌ	♂♀各1~2	経口	♂♀ : 46, 100, 464, 1000	♂ : 1000 ♀ : >1000	Hazleton Laboratories America, Inc. (1979年)	98
1-7 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ : 0, 50, 100, 250, 700, 2000, 5000	♂♀ : >5000	住友化学工業㈱ (1986年)	100
1-8	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀ : 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500	♂ : 1410 ♀ : 900	住友化学工業㈱ (1976年)	102
			♂♀各10	腹腔内	♂♀ : 50, 100, 130, 170, 220, 300, 500	♂ : 225 ♀ : 180		
		マウス	♂♀各10	皮下	♂♀ : 100, 150, 200, 250, 375, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 4000	♂ : 1350 ♀ : 900		104
			♂♀各10	腹腔内	♂♀ : 10, 50, 100, 130, 170, 220, 290, 380, 500	♂ : 230 ♀ : 210		
1-9	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	吸入 (ミスト) 3時間 全身曝露	♂♀ : 0, 4, 5, 12, 24, 48, 96 mg/m ³	♂ : 100 ♀ : 43 mg/m ³	住友化学工業㈱ (1976年)	106
		ラット	♂♀各8	吸入 (ミスト) 3時間 全身曝露	♂♀ : 0, 4, 5, 12, 24, 48, 96 mg/m ³	♂♀ : >96 mg/m ³		
1-10 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト) 4時間 鼻部曝露	♂♀ : 0, 185, 556, 1340 mg/m ³	♂♀ : 556~1340 mg/m ³	住友化学㈱ (2011年)	107-1
2-1	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚	刺激性なし	住友化学工業㈱ (1978年)	108
	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂9	点眼	0.1 mL/眼	軽度の刺激性あり 洗眼により 減弱		110

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
2-2 (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚	軽度の刺激性あり	Biotoxtech Co., Ltd. (2011年)	111-1
2-3 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL/眼	ごく軽度の刺激性あり	Biotoxtech Co., Ltd. (2011年)	111-3
3-1	皮膚感作性 感作開始後 38日間観察	モルモット	♂5~8	Landsteiner -Draize法	感作: 1% 5%溶液、 0.1 mL (初回 0.05 mL) を皮下投与 惹起: 1% 5%溶液、 0.05 mL を皮下投与	皮膚感作性 なし	住友化学工業㈱ (1975年)	112
3-2	皮膚感作性 感作開始後 37日間観察	モルモット	♂14~15	Buehler法	感作: 50%溶液 0.5 mL を皮膚へ貼付 惹起: 50%溶液 0.5 mL を皮膚へ貼付	皮膚感作性 なし	住友化学工業㈱ (1981年)	114
3-3 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 30日間観察	モルモット	♂5~20	Buehler法	感作: 100%検体 0.2 mL を皮膚へ貼付 惹起: 100%検体 0.2 mL を皮膚へ貼付	皮膚感作性 なし	(株)DIMS 医科 学研究所 (2011年)	115-1
4 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀各12	経口	♂♀: 0, 3, 6, 15, 30	♂: 15 ♀: 6	WIL Research Laboratories, LLC (2007年)	116
—	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果から遅発性神経毒性を有するおそれがないことから、試験省略						
5-1 (GLP)	亜急性毒性 13週間	ラット	♂♀各12	飼料混入	0, 15, 50, 150, 450, 600 ppm ♂: 0, 0.722, 2.49, 7.22, 21.3, 28.8 ♀: 0, 0.821, 2.82, 8.18, 25.2, 36.1	♂: 21.3 (450 ppm) ♀: 25.2 (450 ppm)	(財) 残留農業 研究所 (1986年)	122
5-2 (GLP)	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂♀各6	飼料混入	0, 250, 500, 750 ^{a)} ppm a) 第1週~第3週まで 1000ppm 第4週~第13週まで 750ppm ♂: 0, 7.36, 15.5, 24.0 ♀: 0, 9.58, 15.9, 28.7	♂: <7.36 (<250 ppm) ♀: <9.58 (<250 ppm)	Hazleton Laboratories America., Inc. (1980年)	129
6 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 90日間	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂: 0, 4, 13, 38 ♀: 0, 5, 15, 50 (0, 60, 190, 570 ppm)	♂: 13 (190 ppm) ♀: 5 (60 ppm)	WIL Research Laboratories, LLC (2007年)	138
—	反復投与 遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有するおそれがないことから、試験省略						
7-1	慢性毒性 ・発癌性 雄: 104週 雌: 113週	ラット	主群: ♂♀各50 衛星群: ♂♀各15	飼料混入	0, 50, 150, 450, 600 ppm ♂: 0, 2, 2.6, 6, 19.5, 26.2 ♀: 0, 2.8, 8.3, 25.6 40.8 ^{a)} a) 52週までの検体 摂取量	♂: 19.5 (450 ppm) ♀: 8.3 (150 ppm) 催腫瘍性 なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (1986年)	147

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
7-2	慢性毒性 ・発癌性 104週	マウス	主群： ♂♀各52 衛星群： ♂♀各40	飼料混入	0, 40, 150, 600 ppm ♂：0, 3, 9, 13, 7, 56, 0 ♀：0, 4, 2, 16, 2, 65, 2	♂：13.7 (150 ppm) ♀：16.2 (150 ppm) 催腫瘍性 なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (1985年)	181
7-3	慢性毒性 52週間	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 100, 250, 750 ppm ♂：0, 2, 92, 7, 65, 23, 2 ♀：0, 2, 79, 6, 97, 23, 4	♂：2.92 (100 ppm) ♀：2.79 (100 ppm)	Hazleton Laboratories America, Inc (1984年)	209
8-1	繁殖性	ラット	♂♀各28	飼料混入	0, 40, 120, 360 ppm P世代親動物 ♂：0, 2, 6, 7, 8, 23, 3 ♀：0, 3, 1, 9, 1, 27, 7 F _{1b} 世代親動物 ♂：0, 3, 1, 9, 2, 28, 4 ♀：0, 3, 5, 10, 3, 34, 7 F _{2b} 世代親動物 ♂：0, 3, 1, 9, 3, 27, 4 ♀：0, 3, 6, 10, 7, 33, 1	P世代親 ♂：23.3 (360 ppm) ♀：9.1 (120 ppm) F _{1b} 世代親 ♂：9.2 (120 ppm) ♀：3.5 (40 ppm) F _{2b} 世代親 ♂：9.3 (120 ppm) ♀：10.7 (120 ppm) F _{1a, 1b} 児 9.1 (120 ppm) F _{2a, 2b} 児 10.3 (120 ppm) 繁殖性 360 ppm (P：♂23.3 ♀：27.7 F _{1b} ：♂28.4 ♀：34.7 F _{2b} ：♂27.4 ♀：33.1)	Huntingdon Research Centre Ltd. (1986年)	220
8-2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀27~28	経口	0, 0.4, 2.0, 10.0	母動物：2.0 胎児：10.0 催奇形性 なし	Hazleton Laboratories America, Inc (1980年)	229
8-3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀30	経口	0, 0.4, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0, 10.0	母動物：3.0 胎児：10.0 催奇形性 なし	Hazleton Laboratories America, Inc (1990年)	233
8-4 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀17~19	経口	0, 4, 12, 36	母動物：4 胎児：36 催奇形性 なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (1985年)	238

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
9-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$	陰性	住友化学工業 (株) (1987年)	242
9-2 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	枯草菌 : M45, H17 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$	陰性	住友化学工業 (株) (1986年)	245
9-3	変異原性 (染色体異常)	フライングハムスター 卵巣由来 CHO 細胞		<i>in vitro</i>	(-S9, 24h 処理) 0, 50, 158, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9, 3h 処理) 0, 500, 1580, 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	Life Science Research (1984年)	247
9-4 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	フライングハムスター 卵巣由来 CHO-K1 細胞		<i>in vitro</i>	(-S9, 18h および 24h 処理) 0, 10, 15, 20, 25, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9, 2h 処理) 0, 250, 500, 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	住友化学工業 (株) (1989年)	249
9-5	変異原性 (染色体異常)	フライングハムスター 卵巣由来 CHO-K1 細胞		<i>in vitro</i>	(-S9, 24h および 48h 処理) 0, 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} M (+S9, 6h 処理) 0, 3×10^{-6} , 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} M	陰性	住友化学工業 (株) (1990年)	253
9-6 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異)	マウスリン腫 L5178Y 細胞		<i>in vitro</i>	(-S9) 0, 50.3, 84.5, 141.9, 238.2, 400.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 0, 47.5, 75.3, 119.4, 189.2, 300.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	Huntingdon Research Centre Ltd. (1982年)	258
9-7 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異)	フライングハムスター V79 細胞		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 50, 100, 200, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	住友化学工業 (株) (1988年)	262
9-8 (GLP)	変異原性 (不定期 DNA 合成)	ヒト培養上皮 HeLa S3 細胞		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 200, 400, 800, 1600, 3200 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	Huntingdon Research Centre Ltd. (1982年)	265
9-9	変異原性 (小核)	マウス	♂6	腹腔内 単回	0, 50, 100, 200	陰性	住友化学工業 (株) (1984年)	270

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁			
10	中枢神経系	一般行動	マウス [Irwin 法]	♂♀各3	腹腔内	♂♀: 0, 1, 3, 10, 30, 100	♂♀: 1	東京農工大 (1986年)	272		
		一般症状	ウサギ	3	静脈内	1, 3, 10, 30	1				
		急性脳波	ウサギ	♂3	静脈内	♂: 0, 0.1, 0.3, 1, 3	♂: 1				
		体温	ウサギ	♂3	静脈内	♂: 0.1, 0.3, 1	無作用量なし				
	呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心拍数	ウサギ	♂3	静脈内	♂: 0, 0.3, 1, 3, 10, 30	♂: 10				
		瞳孔径	ウサギ	♂3	静脈内	♂: 0.3, 1	♂: 1				
	自律神経系	生体位子宮	ウサギ	♀3	静脈内	♀: 0, 0.3, 1, 3, 10, 30	♀: 10				
		摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>		10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	3×10 ⁻⁵ g/mL				
		摘出輸精管	モルモット	<i>in vitro</i>		10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 3×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL				
		消化器系	胃腸管輸送能	マウス	♂8	腹腔内	♂: 0, 0.3, 1, 3, 10, 30			♂: 30	
	骨格筋	前脛骨筋収縮	ウサギ	♀3	静脈内	♀: 1, 3, 10, 30	♀: 1				
	血液	血液凝固	ウサギ	3	静脈内	♀: 0, 0.3, 1	0.3				
		血液凝固時間	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL				
		溶血作用	ウサギ	3	静脈内	0, 0.3, 1	1				
		溶血作用	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL				
	腎機能	尿排泄	ラット	♂5	腹腔内	♂: 0, 1, 3, 10	10				
			フェンプロバトリン原体は致死量に比較的近い用量でのみ生体機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。主な作用は痙攣を主徴とする中枢神経系、運動系の興奮であり、痙攣による呼吸麻痺が死亡原因となった可能性が高いと考えられた。								

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当 り 供試 数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
11	解毒および 治療	ラット	♂10	腹腔内	振戦の発現に合わせて メトカルバモールを 初回：400 mg/kg 以後：200 mg/kg	振戦などの 運動症状を 抑制し、生存 率を改善	住友化学工業 (株) (1986年)	282

B. 代謝物を用いた試験成績

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
混 1	急性毒性	マウス	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 2500, 5000	♂♀ : >5000	住友化学工業 株 (1981年)	295
	急性毒性	マウス	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 2500, 5000	♂♀ : >5000		
混 2	急性毒性	マウス	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 500, 750, 1000, 1300, 1700, 2200, 2500	♂ : 1450 ♀ : 1880	住友化学工業 株 (1981年)	297
混 3 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 3000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1986年)	299
混 4 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1986年)	301
混 5 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1986年)	303
混 6 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1986年)	305
代 1 (GLP)	急性毒性 代謝物 (TPMA-CH ₂ OH -lactone)	マウス	♂♀各 5	経口	♂♀ : 0, 500, 1000, 2500, 3100, 4000, 5000	♂ : 3100 ♀ : >5000	住友化学工業 株 (1986年)	307
代 2	変異原性 (復帰突然変異) 代謝物 (TMPA-CH ₂ OH -lactone)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(±S9) 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1983年)	309
代 3	急性毒性 代謝物 (PBald)	マウス	♂♀各 10	腹腔内	♂♀ : 100, 130, 170, 220, 285, 385, 500, 650	♂ : 415 ♀ : 416	住友化学工業 株 (1979年)	312
代 4	変異原性 (復帰突然変異) 代謝物 (PBald)	ネズミチフス菌 : TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株 大腸菌 : WP2uvrA 株		<i>in vitro</i>	(-S9) 0, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 μg/プレート (+S9) 0, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 μg/プレート	陰性	住友化学工業 株 (1985年)	313

C. 製剤を用いた試験成績

1. フェンプロバトリン 10%乳剤 (ロディー乳剤)

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 10, 50, 65, 85, 100, 130, 170, 220, 285, 385, 500	♂ : 143 ♀ : 123	住友化学工業株式会社 (1978年)	315
	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 1000, 2500, 5000	♂♀ : >5000	住友化学工業株式会社 (1978年)	
製 1-2	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 100, 130, 170, 220, 285	♂ : 162 ♀ : 164	住友化学工業株式会社 (1978年)	318
製 1-3	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀各 6	経皮	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	住友化学工業株式会社 (1978年)	320
製 1-4	皮膚刺激性 2週間観察	ウサギ	♂各 6	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚 (1インチ×1インチ)	中等度の刺激性あり	住友化学工業株式会社 (1982年)	322
製 1-5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各 3	皮膚貼付	500倍希釈液 0.5mL/皮膚 (2.5cm×2.5cm)	刺激性なし	住友化学工業株式会社 (1986年)	324
製 1-6	眼刺激性 2週間観察	ウサギ	♂9	点眼	0.1 mL/眼	非洗眼群で中等度, 洗眼群で軽度の刺激性あり	住友化学工業株式会社 (1982年)	326
製 1-7 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各 3	点眼	500倍希釈液 0.1mL/眼	刺激性なし	住友化学工業株式会社 (1986年)	328
製 1-8	皮膚感作性 感作開始後 37日間観察	モルモット	♂11~14	Buehler法	3倍希釈液 0.5mLを皮膚へ貼布し感作および惹起	皮膚感作性なし	住友化学工業株式会社 (1982年)	330

2. フェンプロバトリン 10%水和剤 (ロディー水和剤)

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ : 0, 30, 60, 120, 150, 190, 230, 300	♂ : 170 ♀ : 143	住友化学工業株式会社 (1986年)	332
製 2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 5	経口	♂♀ : 0, 20, 100, 130, 170, 220, 290, 370	♂ : 253 ♀ : 280	住友化学工業株式会社 (1986年)	334
製 2-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000	住友化学工業株式会社 (1986年)	336
製 2-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	吸入 (ダスト) 4時間 全身暴露	♂♀ : 0, 1620 mg/m ³	♂♀ : >1620 mg/m ³	住友化学工業株式会社 (1986年)	338

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
製2-5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	皮膚への 貼付	0.5g/皮膚 (2.5cm×2.5cm)	刺激性なし	住友化学工業㈱ (1986年)	340
製2-6 (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5 ♀4	点眼	0.1g/眼	非洗眼群で 中等度 洗眼群でごく 軽度の 刺激性あり	住友化学工業㈱ (1986年)	342
製2-7 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	点眼	500倍希釈液 0.1mL/眼	刺激性なし	㈱ボツリサーチンター (1987年)	344
製2-8 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 24日間観察	モモット	♂10~20	Maximiz ation 法	0.5%液0.05mLを 皮内投与および 25% ワセリン軟膏 0.4gの貼付で感 作、25%ワセリン 軟膏0.2gで惹起	皮膚感作性 なし	住友化学工業㈱ (1986年)	346

3. フェンプロパトリン10%水和剤(ロディーWDG)

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
製3-1 (GLP)	皮膚刺激性 11日間観察	ウサギ	♀3	皮膚への 貼付	0.5g/皮膚 (2.5cm×2.5cm)	中等度の刺激性 あり	㈱ボツリサーチンター (2004年)	349
製3-2 (GLP)	眼刺激性 16日間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL/眼	強度の刺激性 あり 洗浄効果あり	㈱ボツリサーチンター (2004年)	351
製3-3 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	点眼	1000倍希釈液 0.1mL/眼	刺激性なし	㈱ボツリサーチンター (2004年)	353

4. フェンプロパトリン 10%くん煙剤 (ロディーくん煙顆粒)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製4-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂: 319, 414, 539, 700, 910, 1183, 1538, 2000 ♀: 96, 124, 162, 210, 273, 355, 462, 600	♂: 587 ♀: 549	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	355
製4-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂: 285, 398, 558, 781, 1093, 1531, 2143, 3000 ♀: 102, 142, 199, 279, 390, 547, 765, 1071, 1500	♂: 660 ♀: 931	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	357
製4-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 1000, 2000	♂♀: >2000	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	359
製4-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	吸入 (くん煙) 4時間 全身暴露	♂♀: 7.0, 7.7, 8.1, 8.5, 9.3 g/m ³	♂: 8.4 g/m ³ ♀: 8.1 g/m ³	(財) 残留農業研究所 (1986年)	361
製4-5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀6	皮膚貼付	500 mg/皮膚 (2.5cm×2.5cm)	刺激性なし	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	363
製4-6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂9	点眼	100 mg/眼	非洗眼群で可逆性の刺激、洗眼効果あり	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	365
製4-7 (GLP)	皮膚感受性 感作開始後 24日間観察	モット	♀10	Splitad Juvant 法	25%ワセリン 0.3gで感作、惹起	弱い皮膚感受性あり	㈱シー・エス・ケー 実験動物研究所 (1986年)	367

5. フェンプロパトリン 0.01%混合液剤 (ベニカグリーンVスプレー)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製5-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀5	経口	2000	>2000	㈱SRD 生物センター (2006年)	370
製5-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 0, 2000	>2000	㈱SRD 生物センター (2006年)	372
製5-3 (GLP)	皮膚刺激性 4日間観察	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚 (2.5cm×2.5cm)	軽度の刺激性あり	㈱SRD 生物センター (2006年)	374
製5-4 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	点眼	0.1 mL/眼	ごく軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	㈱SRD 生物センター (2006年)	376
製5-5 (GLP)	皮膚感受性 30日間観察	モット	♀20 または 10	Buehler 法	0.2mLを皮膚へ貼布し感作および惹起	皮膚感受性なし	㈱SRD 生物センター (2006年)	378

6. フェンプロパトリン 0.01%混合水和剤 (ベニカXファインスプレー)

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 6-1 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♀5	経口	2000	>2000	韓国安全性評価研究所 (2008年)	380
製 6-2 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♀5	経皮	2000	>2000	韓国安全性評価研究所 (2008年)	381
製 6-3 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚 (3cm×3cm)	刺激性なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	382
製 6-4 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL/眼	刺激性なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	383
製 6-5 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 25日間観察	モルモット	♂20 または 10	GPM法	50%液 0.1mL を皮内 投与および 50%液 0.3mL 貼付で感作、 50%液 0.2mL 貼付で 惹起	皮膚感作性 なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	385

7. フェンプロパトリン 0.02%混合エアゾール剤 (ベニカXファインエアゾール)

資料 No	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 7-1 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♀5	経口	2000	>2000	韓国安全性評価研究所 (2008年)	388
製 7-2 (GLP)	急性毒性 15日間観察	ラット	♀5	経皮	2000	>2000	韓国安全性評価研究所 (2008年)	389
製 7-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 5	吸入 (ミスト) 4時間 鼻部曝露	♂♀:5320 mg/m ³	>5320 mg/m ³	SafePharm Laboratories (2008年)	390
製 7-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚 (3cm×3cm)	刺激性なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	392
製 7-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL/眼	刺激性なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	393
製 7-6 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 25日間観察	モルモット	♂20	GPM法	50%液 0.1mL を皮内 投与および 50%液 0.3mL 貼付で感作、 50%液 0.2mL 貼付で 惹起	皮膚感作性 なし	韓国安全性評価研究所 (2008年)	395

1. 急性毒性

(1) フェンプロパトリン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：SD ラット、7 週齢、体重：雄 207~239 g、雌 142~164 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 8 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製し、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。尚、投与液量は 5 mL/kg とした。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。投与前は約 20 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4、6、8、10 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。また、死亡動物については、死亡発見時に体重を測定した。死亡動物および観察期間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。

LD₅₀ 値は Litchfield and Wilcoxon の方法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5、10、20、28、40、55、75、105
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 60 (48~76) 雌 70 (53~93)
死亡開始および 終了時間	投与後 6 時間より開始、 投与後 1 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 1 時間より発現、 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 40

中毒症状として、筋攣縮、油状物の排泄、自発運動減少、振戦、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則、尿失禁、呼吸困難、流涎、間代性痙攣、立毛が認められた。死亡は雌雄とも 55 mg/kg 以上の群で認められた。

体重については、検体投与による影響は認められなかった。

死亡動物の剖検では胃粘膜に出血が認められたが、生存動物の剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(2) フェンプロパトリン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：SD ラット、7 週齢、群平均体重：雄 209~217 g、雌 143~149 g、
1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 7 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を 10%アラビアゴム溶液で所定濃度に懸濁調製し、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。尚、投与液量は 20 mL/kg とした。対照群には 10%アラビアゴム溶液のみを同様に投与した。投与前は 20 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。死亡動物および観察期間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。LD₅₀ 値は Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、25、50、90、120、160、220、300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 164 (115~234) 雌 107 (69.8~164)
死亡開始および 終了時間	投与後 2 時間より開始、 投与後 1 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 30 分より発現、 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 25
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 50

中毒症状として、筋攣縮、振戦、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸深大に続く呼吸困難、呼吸不規則、流涙、軟便または下痢、過敏、流涎、尿失禁が認められた。

死亡は雌雄とも 90 mg/kg 以上の群で認められた。

体重では、投与後 7 日に 220 mg/kg 群雄の体重増加量は対照群と比較して低値が

認められたが、投与後 14 日には 220 mg/kg 群と対照群との間に体重増加量の有意差は認められなかった。

剖検では検体投与による影響は認められなかった。

(3) フェンプロパトリン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 24.4～32.2 g、雌 18.8～23.5 g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および7濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製し、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。尚、投与液量は5 mL/kgとした。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。投与前は約20時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。また、死亡動物については、死亡発見時に体重を測定した。死亡動物および観察期間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。

LD₅₀値はLitchfield and Wilcoxonの方法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1、20、26、34、44、57、75
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 47 (39～57) 雌 44 (34～56)
死亡開始および 終了時間	投与後2時間より開始、 投与後4時間に終了
症状発現および 消失時間	投与後10分より発現、 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 26 雌 34

中毒症状として、筋攣縮、振戦、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則が認められた。

死亡は雄では 34 mg/kg 以上、雌では 44 mg/kg 以上の群で認められた。
体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(4) フェンプロパトリン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重：雄 25.8～32.2 g、雌 19.1～23.4 g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および7濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体を10%アラビアゴム溶液で所定濃度に懸濁調製し、胃ゾンデを用いて胃内に単回強制経口投与した。尚、投与液量は10 mL/kgとした。対照群には10%アラビアゴム溶液のみを同様に投与した。投与前は約20時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10、30分、1、2、4時間および以後毎日1回14日間観察した。体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。また、死亡動物については、死亡発見時に体重を測定した。死亡動物および観察期間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。

LD₅₀値はLitchfield and Wilcoxonの方法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、20、50、70、90、120、170、220
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 135 (100～182) 雌 154 (106～223)
死亡開始および終了時間	投与後1時間より開始、 投与後1日に終了
症状発現および消失時間	投与後30分より発現、 投与後1日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 20
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 50 雌 70

中毒症状として、筋攣縮、振戦、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則および間代性痙攣が認められた。

死亡は雄では70 mg/kg以上、雌では90 mg/kg以上の群で認められた。

体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(5) フェンプロパトリン原体のウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 1-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：日本在来白色種ウサギ、週齢は報告書に記載なし、体重：雄 2.38~2.98 kg、雌 2.25~3.17 kg、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および7濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製し、胃内に単回強制経口投与した。

尚、投与液量は2~4 mL/kgとした。対照群にはコーンオイルのみを2 mL/kgの割合で同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与直前、投与後7および14日に測定した。死亡動物および観察期間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。

LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法により算出した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、89、133、200、300、450、675、1000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 675 (504~905) 雌 510 (300~867)
死亡開始および 終了時間	投与後1日より開始、 投与後4日に終了
症状発現および 消失時間	投与後3.5時間より発現、 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 89
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 200

中毒症状として、筋攣縮、振戦、全身性歩行失調、呼吸緩徐、下痢が認められた。死亡は雄では450 mg/kg以上、雌では300 mg/kg以上の投与群で認められた。体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(6) フェンプロパトリン原体のイヌにおける急性経口毒性試験

(資料 1-6)

試験機関: Hazleton Laboratories America., Inc.

報告書作成年: 1979年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、週齢は報告書に記載なし、体重: 雄 9.2~13.6 kg、雌 8.0~11.6 kg、1群雌雄各 1~2 匹

観察期間: 14日間

試験方法: 4濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法: 検体をゼラチンカプセル内に封入し、単回経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を投与直後、投与後 1、4 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間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 (ゼラチンカプセル封入)
投与量 (mg/kg)	46、100、464、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 1000 雌 >1000
死亡開始および終了時間	投与後 3 日に開始、 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 1 時間より発現、 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 46
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 464 雌 1000

中毒症状として、嘔吐、流涎、瞳孔反射低下、振戦、活動低下、ふらつき、多呼吸が認められた。死亡は 1000 mg/kg 群雄に認められた。

体重は安定あるいは増加し、用量対応性の認められる変化は認められなかった。剖検所見では、右房室弁の軽度肥厚、右房室弁に小赤色域 (0.5~1.0 mm)、脾臓辺縁部黒色化および辺縁部黒色隆起、腎臓切断面の赤色化、十二指腸全体の出血および結節 1 件 (約 1 cm)、回腸に赤色域、盲腸に多数の小黒色結節、腸

間膜リンパ節肥大が認められた。¹⁾

1)申請者注：

上記剖検所見には、いずれも用量対応性は認められず、また、通常ビーグル犬でみられるものであり、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

(7) フェンプロパトリン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：SD ラット、7 週齢、体重：雄 203~238 g、雌 148~176 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 6 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に溶解調製し、剪毛した背部皮膚（約 30 cm²）に 5~6.25 mL/kg の割合で塗布し、サージカルテープで閉塞した。塗布 24 時間後、テープを除去し、塗布部位をジエチルエーテルに浸した脱脂綿で清拭した。対照群には、コーンオイル 6.25 mL/kg を同様に処置した。投与前は約 20 時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定した。死亡動物および観察期間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 皮
投与量 (mg/kg)	0、50、100、250、700、2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 > 5000
死亡開始および 終了時間	投与後 2 日より開始、 投与後 3 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 2 時間より発現、 投与後 9 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 50
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状として、筋攣縮、自発運動減少、尿失禁、振戦、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則が認められた。

死亡は雄雌とも 5000 mg/kg 群で認められた。
体重および剖検では、検体投与による影響は認められなかった。また、投与部位の皮膚にも異常は認められなかった。

(8) フェンプロパトリン原体のラットにおける急性皮下および急性腹腔内毒性試験

(資料 1-8)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、7~8週齢（購入時）、

体重（購入時）：雄 200~250 g、雌 180~220 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：皮下および腹腔内投与とも7濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に懸濁調製し、皮下および腹腔内投与した。尚、投与液量はいずれも5~10 mL/kgとした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後1、2、4時間および毎日1回14日間観察した。また、死亡動物および観察期間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。

LD₅₀値はLitchfield and Wilcoxonの方法により算出した。

結果：

(皮下)

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	250、500、750、1000、1500、 2000、2500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1410 (1146~1734) 雌 900 (789~1026)
死亡開始および 終了時間	投与後2時間より開始、 投与後7日に終了
症状発現および 消失時間	投与後2時間より発現 投与後7日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 250
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 750 雌 500

中毒症状として、自発運動減少、呼吸深大、過敏、振戦、流涎、流涙、尿失禁、四肢および全身性運動失調が認められた。

死亡は雄では1000 mg/kg以上、雌では750 mg/kg以上の群で認められた。

剖検では、皮下組織に検体の残留および肉芽組織の形成が観察された。

(腹腔内)

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	50、100、130、170、220、300、500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 225 (192~264) 雌 180 (158~205)
死亡開始および 終了時間	投与後 2 時間より開始、 投与後 7 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 40 分より発現、 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 50
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 100

中毒症状として、自発運動減少、筋攣縮、軽度の振戦、流涎、流涙、尿失禁、四肢および全身性運動失調が認められた。

死亡は雌雄とも 130 mg/kg 以上の群で認められた。

剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(9) フェンプロパトリン原体のマウスにおける急性皮下および急性腹腔内毒性試験

(資料 1-8)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：dd系マウス、7週齢（購入時）、体重（購入時）：雌雄 18~22 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

試験方法：皮下では 11 濃度、腹腔内では 9 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで所定濃度に懸濁調製し、皮下および腹腔内投与した。尚、投与液量はいずれも 10~20 mL/kg とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 1、2、4 時間および毎日 1 回 14 日間観察した。また、死亡動物および観察期間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。

LD₅₀ 値は Litchfield and Wilcoxon の方法により算出した。

結果：

(皮下)

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	100、150、200、250、375、500、750、 1000、1500、2000、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1350 (992~1836) 雌 900 (662~1224)
死亡開始および 終了時間	投与後 1 時間より開始、 投与後 1 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 1 時間より開始、 投与後 7 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 250 雌 200

中毒症状として、自発運動減少、呼吸深大、過敏、振戦、流涎、流涙、尿失禁、四肢および全身性運動失調が認められた。

死亡は雄では 375 mg/kg 以上、雌では 250 mg/kg 以上の群で認められた。

剖検では、皮下組織に検体の残留および肉芽組織の形成が観察された。

(腹腔内)

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	10、50、100、130、170、220、290、380、500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 230 (193~274) 雌 210 (177~249)
死亡開始および 終了時間	投与後 4 時間より開始、 投与後 3 日に終了
症状発現および 消失時間	投与後 40 分より発現、 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 10
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 100

中毒症状として、自発運動減少、筋攣縮、軽度の振戦、流涎、流涙、尿失禁、四肢および全身性運動失調が認められた。

死亡は雌雄とも 130 mg/kg 以上の群で認められた。

剖検では、検体投与による影響は認められなかった。

(10) フェンプロパトリン原体のマウス、ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-9)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、6~7週齢、1群雌雄各10匹

SD系ラット、6~7週齢、1群雌雄各8匹

観察期間：7日間

曝露方法：検体をソルボール 3005X およびキシレンで溶解して懸濁液を調製し、この懸濁液の所定量を蒸留水で希釈し、ミスト発生装置を用いて噴射し（噴射圧 1.0 kg/cm²、注入量 0.28 mL/分）、動物を3時間全身曝露した。

曝露空気をシリカゲル微細粉末を用いて捕集し、化学分析法により実際濃度を求めた。

曝露条件：

実際濃度 (mg/m ³)	0、4.5、12.0、24.0、48.0、96.0
粒子径 (μm)	≤5
チャンパー内通気量 (L/分)	50
曝露条件	ミスト 3時間 全身曝露

観察・検査項目：中毒症状および生死を7日間観察し、体重を7日間測定した。観察期間終了時の全生存動物について主要組織、臓器の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入	
	マウス	ラット
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m ³))	0、4.5、12.0、24.0、48.0、96.0	
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	雄 100 (72.5~138) 雌 43 (28.7~64.5)	雄雌共 > 96
死亡開始および 終了時間	曝露開始当日より開始、 曝露終了後1日に終了	死亡例なし
症状発現および 消失時間	曝露開始後30分より発現、 曝露終了後3日に消失	曝露開始後30分より発現、 曝露終了後3日に消失
毒性徴候の認められなかつた 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 4.5	雄雌共 12.0
死亡例の認められなかつた 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 24.0	雄雌共 96.0

中毒症状として、マウスでは12.0 mg/m³以上の群で流涎、尿失禁、流涙、振戦、過敏、呼吸不規則、歩行失調が、ラットでは24.0 mg/m³以上の群で流涎、尿失禁、流涙、振戦、過敏、呼吸不規則が認められた。

死亡はマウスでは48.0 mg/m³以上の群で認められたが、ラットではいずれの群でも認められなかった。

体重については、マウスでは48.0および96.0 mg/m³群で体重増加抑制が認められ、特に96.0 mg/m³群で顕著であった。ラットでは48.0および96.0 mg/m³群で軽度な一過性の体重増加抑制を認めた。

剖検では、マウスおよびラットとも検体投与による影響は認められなかった。

(11) フェンプロバトリン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料1-10)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2011年

検体：フェンプロバトリン原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット、11週齢、体重；雄 390～429 g、雌 250～298 g、

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

曝露方法：噴霧器を用いてミストエアロゾルを発生させ、4時間鼻部曝露させた。また、対照群には空気のみを曝露させた。500mg/m³群では、4時間の曝露中に実施予定であった化学分析および粒子径のサンプル回収トラブルのため、それらのサンプルを回収する目的で曝露時間を延長した結果、当該群の曝露時間は4時間44分となった。

曝露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析により実際濃度を求めた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	250	500	1000
実際濃度 (mg/m ³)	185	556	1340
粒子径分布 (%) ¹⁾			
> 14.9 (μm)	5.5	4.0	1.7
8.9 ~ 14.9	4.1	3.4	0.8
5.1 ~ 8.9	10.3	14.7	12.1
2.1 ~ 5.1	23.3	28.5	35.8
1.55 ~ 2.1	23.7	24.6	23.8
0.75 ~ 1.55	18.9	18.4	18.2
< 0.75	14.2	6.4	7.6
空気力学的質量中位径 (μm)	2.17	2.56	2.29
吸収可能な粒子 (< 5.1 μm) の割合 (%)	80.1	77.9	85.4
チャンバー容積 (L)	30		
チャンバー内通気量 (L/分)	約 30		
曝露条件	ミスト 4時間 鼻部曝露		

1) カスケードインパクターを用いて2回測定した平均

観察・検査項目：曝露前、曝露開始後30分、1、2、3および4時間、曝露終了直後およびその後は1時間間隔で4時間まで、また、その後14日間は1日1回、中毒症状

および生死を観察した。体重を曝露直前、曝露後 1、3、7 および 14 日に測定し、各測定時点間の体重増加量も算出した。死亡動物については死亡日にも体重を測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度 (実際濃度 (mg/m ³))	185、556、1340
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄共 556~1340
死亡開始時間 および終了時間	曝露中 (曝露開始後 3 時間) から開始 曝露終了後 1 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	曝露中 (曝露開始後 2 時間) から開始 曝露後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雌雄共 <185 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	雄 ; 556 雌 ; 185

中毒症状としては、尾のふるえ、爪先歩行、歩行失調、腹臥位、間代性痙攣、振戦および汚れが認められた。

体重では、検体曝露に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、死亡動物および生存動物とも特記すべき変化は認められなかった。

2. 皮膚および眼に対する刺激性

(1) フェンプロパトリン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、週齢は報告書に記載なし、購入時体重 1.7~2.2 kg、
1群6匹

観察期間：7日間

投与方法：動物の背部を剃毛し、領域の半分に「#」型の傷をつけた。その有傷および無傷部位に、検体 0.5 mL を含ませたリント布 (1 インチ角) をそれぞれ貼付して 24 時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き貼付部位を清拭した。

観察項目：適用後 24、72 時間および 7 日に Draize の判定基準で点数化し、一次刺激性指数を求めて評価した。

結果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

観察期間を通して、無傷部位、有傷部位のいずれにも紅斑、浮腫等の刺激性反応を認めなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定した。

適用部位	動物番号	項目	最高 評点	適用後時間		
				24時間	72時間	7日
無傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	
有傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	

(2) フェンプロパトリン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：日本在来白色種雄ウサギ、週齢は報告書に記載なし、購入時体重 1.7~2.2 kg、
非洗眼群：1群 6匹、洗眼群：1群 3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他眼は対照とした。洗眼群は適用 30 秒後に
微温湯で1分間洗眼した。

観察項目：適用 24、48、72、96 時間および7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察
した。判定は Draize の判定基準で点数化し、刺激性の評価は Kay and Calandra
の方法で行った。

結果：観察された刺激性変化は次頁の表のとおりであった。

非洗眼群、洗眼群とも、角膜および虹彩に変化はみられなかったが、結膜に中
等度の充血および軽度の浮腫が認められた。この結膜の変化は次第に消退し、
適用 72 時間後には消失した。洗眼は、刺激性の減弱にやや有効であった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体はウサギの眼に対して、非洗眼群では
軽度の刺激性あり、洗眼群では實際上刺激性なしであると判定された。

項 目			最高評点	適用後の経過時間					
				24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	
非 洗 眼 群	動物番号 1	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	2	0	0	0	
	動物番号 2	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	2	0	0	0	
	動物番号 3	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	2	0	0	0	
	動物番号 4	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	0	0	0	0	
	動物番号 5	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	0	0	0	0	
	動物番号 6	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	4	2	0	0	0	
	合計*			660	48	16	0	0	0
	平均*			110	8	2.7	0	0	0
	洗眼群 (3 匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	
		結 膜	4	2	0	0	0	0	
		合 計*	110	4	0	0	0	0	

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(3) フェンプロパトリン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関: Biototech Co., Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、1群3匹、

使用時週齢; 16週齢、使用時体重; 2.45~2.58 kg

観察期間: 検体除去後7日間

投与方法: 検体 0.5 mL をリント布 (2.5 cm×2.5 cm) に展延し、刈毛した動物の背中の中左
右2ヵ所のうち片側の皮膚に半閉塞貼付した。もう片側の皮膚は対照部位とし、
リント布のみを半閉塞貼付した。曝露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は
アセトンで温らせた綿を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去1、24、48および72時間後、その後7日まで適用部分の刺激性変化(紅
斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。また、試験
期間中、一般症状を毎日観察し、曝露日および最終観察日(7日後)に体重を測
定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点の結果は次表のとおりであった。

全ての動物に、検体除去24あるいは48時間後にごく軽度の紅斑が認められた
が、7日後には消失した。皮膚一次刺激性指数は0.6であった。

いずれの観察時においても、対照部位に皮膚反応は認められなかった。

一般状態に異常は認められず、また、体重に対する影響も認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体はウサギの皮膚に対して、軽度の刺激性あり
と判定した。

(4) フェンプロパトリン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-3)

試験機関: Biototech Co., Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体: フェンプロパトリン原体

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、非洗眼群 3 匹、

使用時週齢: 16 週齢、体重: 2.29~2.35 kg

観察期間: 72 時間

投与方法: 検体 0.1 mL を右下眼瞼結膜嚢に適用し、左眼は対照とした。洗眼処置は行わなかった。

観察項目: 適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、Kay and Calandra の方法により刺激性を評価した。また、一般症状を毎日観察し、体重を適用日と最終観察日 (適用 3 日後) に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点の結果は次表のとおりである。

結膜の発赤 (評点 1)、浮腫 (評点 1) および分泌物 (評点 1) が適用 1 時間後に全ての動物で認められたが、これらの局所反応は適用 24 時間後には全て消失した。刺激性反応の平均合計点の最大値 (MMTS) は適用 1 時間後の 6.0 であった。

なお、一般症状に異常は認められず、また、体重に対する影響も認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性ありと判定された。

表 フェンプロバトリン原体のウサギの眼に対する局所反応の強さ（非洗眼群）

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	1	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	1	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		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
合計*		330	18	0	0	0		
平均		110	6.0	0.0	0.0	0.0		

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

3. 皮膚感作性

(1) フェンプロパトリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1975年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：Hartley系雄モルモット、週齢は報告書に記載なし、購入時体重200~250g、
1群5~8匹

観察期間：感作開始後38日間

試験操作：[Landsteiner-Draize法]

感作；

腹部を剃毛し、検体感作群には検体の1%及び5%コーンオイル溶液を2日
あるいは3日間隔で週に3回、計10回皮内投与した。投与量は、初回0.05
mLとし、その後は0.1mLとした。

陽性対照群には0.05%DNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)溶液0.1mLを隔日
に3回皮内投与した。

惹起；

最終感作後14日に、検体の1%及び5%コーンオイル溶液あるいは0.1%DNCB溶液
0.05mLを皮内投与した。

検体非感作群及び陽性対照非感作群に対しても同様に処置を行った。

観察項目：惹起後24時間に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察した。肉眼観察後、全動物の皮下組織の肉眼的病理検査を行った

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁表に示した。

検体感作群に皮膚アレルギー反応は認められなかった。陽性対照群では紅斑及び浮腫等の皮膚反応が認められ、剖検所見では皮下組織に血斑及び充血を認めた。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体の皮膚感作性は陰性であると結論した。

	群		供試 動物 数	感作反応動物数					計	感作率 (%)
	感作 (皮内)	惹起 (皮内)		24 時間後皮膚反応 ^{a)}						
				-	±	+	++	+++		
検体	5%検体*	5%検体*	8	6	2	0	0	0	0/8	0
	1%検体*	1%検体*	8	7	1	0	0	0	0/8	0
	-	5%検体*	7	5	2	0	0	0	0/7	0
	-	1%検体*	6	5	1	0	0	0	0/6	0
陽性 対照	0.05%DNCB	0.1%DNCB	5	0	0	0	3	2	5/5	100
	-	0.1%DNCB	5	5	0	0	0	0	0/5	0

*: フェンプロパトリン原体

a) -: 肉眼的変化なし

±: 極めて軽度の紅斑と浮腫

+: 軽度の紅斑と浮腫

++: 中等度の紅斑と浮腫

+++ : 強度の紅斑と浮腫

[申請者注]

*: ± の皮膚反応は、検体非感作群の動物においても認められたため、+ 以上を陽性反応とみなして、感作率を算出した。

(2) フェンプロパトリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：Hartley系雄モルモット、週齢は報告書に記載なし、購入時体重220~260g、
1群14~15匹

観察期間：感作開始後37日間

試験操作：[Buehler法]

感作：

背部を剃毛し、検体感作群には検体の50%アセトン溶液0.5mLをリント布
(1.5×1.5インチ)に塗布したものを24時間閉塞貼付した。

感作処置は2~3日間隔で週に3回、計10回実施した。

陽性対照群にはDNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)の0.5%アセトン溶液を
検体感作群と同様に処置した。

惹起：

最終感作後14日に、検体の50%アセトン溶液あるいは0.5%DNCBアセトン溶液
を感作処置時と同じ手順で処置した。

検体非感作群及び陽性対照非感作群に対しても同様に処置を行った。

観察項目：惹起後24時間に適用部位の皮膚反応の有無を肉眼的に観察した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁表に示した。

検体感作群の1例は下痢を呈し、第5回感作処置後に死亡したが、自己融解が
起こっていたため、死因は不明であった。

残り14例の検体感作群、検体非感作群ともに皮膚反応は認められなかった。陽
性対照群では全例に中等度から重度の紅斑と浮腫が認められた。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体の皮膚感作性は陰性であると結論した。

	群		供試 動物 数	感作反応動物数				計	感作率 (%)
	感作	惹起		24 時間後皮膚反応 ^{b)}					
				-	±	+	++		
検体	50%検体*	50%検体*	15 ^{a)}	14	0	0	0	0/14	0
	-	50%検体*	14	14	0	0	0	0/14	0
陽性 対照	0.5%DNCB	0.5%DNCB	15	0	0	9	6	15/15	100
	-	0.5%DNCB	14	14	0	0	0	0/14	0

*: フェンプロパトリン原体

a) 第5回感作処置後に死亡した1例を除外して評価を行った。

b) -: 肉眼的変化なし

±: 軽度の紅斑と浮腫

+: 中等度の紅斑と浮腫

++: 重度の紅斑と浮腫

(3) フェンプロパトリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-3)

試験機関：(株) DIMS 医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢；7 週齢、投与開始時体重；363~450 g、
検体感作群 1 群 20 匹、陰性対照群 1 群 10 匹、陽性対照群および陽性対照非感作
群 1 群 5 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作；左腹側部を刈毛し、100%の検体 0.2 mL をコットンパッド (2 × 2 cm) に含ませ
て、6 時間閉塞貼付した。初回感作の 7 日後および 14 日後にも同様の処置を行
った。

一方、陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 1%アセトン溶
液 0.2 mL を、陰性対照群および陽性対照非感作群にはアセトン 0.2 mL を検体
と同じ方法で適用した。

惹起；最終感作の 14 日後、刈毛した右腹側部に 100%の検体 0.2 mL を、また、陽性対
照群および陽性対照非感作群には DNCB の 0.1%アセトン溶液 0.2 mL を感作処置
と同じ方法で、6 時間閉塞貼付した。

観察項目：感作および惹起パッチ除去の 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および
浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の Magnusson and Kligman の基準に従っ
て採点した。

皮膚反応の程度	評点
肉眼的変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度のびまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

また、全動物について、一般状態を1日1回以上観察し、体重を各感作日、惹起日および最終観察日に測定した。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数およびその評点を次表に示した。
 検体感作群および陰性対照群では、惹起パッチ除去の24時間および48時間後に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、24時間後には評点2、48時間後には評点1または2の紅斑が全動物にみられた。陽性対照非感作群では、皮膚反応は認められなかった。
 なお、試験期間中、一般状態に変化は認められず、体重に検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体は本試験条件下で皮膚感作性陰性であると判定した。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
	感作	惹起		24時間					48時間					時間		合計
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24	48	
				0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	100%検体	100%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
	アセトン	100%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	5	0	0	5	0	5/5	0	3	2	0	5/5	100	100	100
	溶媒 (アセトン)	0.1% DNCB	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0

検体：フェンプロパトリン原体

4. 急性神経毒性

フェンプロパトリン原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験

(資料 4)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：Cr1：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、開始時約 6 週齢

体重；雄 199～269 g、雌 149～189 g

観察期間：14 日間 (2006 年 6 月 12-16 日～2006 年 6 月 26-30 日)

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して、0、3、6、15 および 30 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。投与液量は 5 mL/kg とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を 1 日 2 回観察した。

死亡は認められなかった。

一般症状；すべての動物について外観、行動および明らかな毒性症状についての観察を 1 日 1 回行った。

投与に関連した症状の発現は認められなかった。

体重変化；すべての動物について、投与の 1 週間前から計画屠殺日までの間、週 1 回以上の頻度で測定した。

体重変化に投与の影響は認められなかった。

総合機能観察；すべての動物について、投与開始前、試験 0 日目の最大影響発現時点 (投与後約 3 時間) ならびに試験 7 および 14 日目に、以下の項目について検査を实

施した。

ホームケージ内観察：姿勢、嘔み付き、痙攣／振戦、眼瞼閉鎖、便の硬さ

保定観察：ケージからの取り出し易さ、動物の取り扱い易さ、流涙／血涙、
流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸速度／特徴、眼球突出、
粘膜／眼／皮膚の色、赤色／皮殻質状付着物の有無、筋緊張

オープンフィールド観察：運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣／振戦、
排尿／排泄状態、身繕い、歩行スコア、異常行動／常同行動、後
ずさり、歩き出しまでの時間

感覚機能観察：接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反
応、瞬目反応、前肢伸展、後肢伸展、空中正向反射、嗅覚機能評
価

神経筋観察：後肢伸展力、握力－前肢および後肢、後肢開脚幅、ローターロ
ッドテスト

生理学的観察：カタレプシー、体重、体温

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目および投与の影響と考えられる所見の発現頻度を次表に示す。

用量 (mg/kg)		0			3			6			15			30		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
ホームケージ内観察																
雄	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	正常な座位または立位	4	4	2	7	3	3	3	2	5	9	8	6	4	9	6
	側臥または体を丸めて睡眠	5	8	6	4	4	3	9	8	7	2	2↓	4	3	2↓	2
	眼瞼が開く	5	3	6	6	8	9	3	5	2	8	9↑	8	8	9↑	10
	完全眼瞼閉鎖	2	5	3	3	2	2	8↑	6	5	0	3	2	1	1	1
雌	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
保定観察																
雄	ケージからの取り出し易さ 極めて容易 容易	12 0	12 0	12 0	10 2	12 0	12 0	11 1	12 0	12 0	5↓ 7↑	9 3	12 0	5↓ 6↑	12 0	11 1
オープンフィールド観察																
雄	間代性痙攣 全身性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10↑	0	0
	排尿回数	0.3	0.5	0.8	0.3	0.1	0.2↓	0.3	0.5	0.2↓	0.5	0.3	0.1↓	0.4	0.2	0.3
雌	間代性痙攣 全身性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	10↑	0	0
	身繕い回数	0.2	0.4	0.1	0.2	0.4	0.6	0.3	0.3	0.1	1.1	0.2	0.3	1.2↑	0.3	0.8↑

対照群との有意差検定は、身繕い回数および排尿回数については Dunnett's 検定、その他の項目については Fisher's 確立検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05, ↓: P < 0.01)。

表中の数値は、身繕い回数および排尿回数については所見を有する動物数を示す。

検体投与に関連した影響として、振戦（軽度、1.5 mm）が 30 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例で、試験 0 日目の最大影響発現時点におけるホームケージ観察において認められた。オープンフィールド観察でも軽度の振戦が 15 mg/kg 群の雌 2 例ならびに 30 mg/kg 群の雄 10 例および雌 10 例で、試験 0 日目の最大影響発現時点に認められた。さらに、間代性痙攣（全身性振戦）が 30 mg/kg 群の雄 1 例および雌 1 例で、試験 0 日目の最大影響発現時点におけるオープンフィールド観察で認められた。この他には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

試験 0 日目の最大影響発現時点に 6 mg/kg 群の雄において、完全眼瞼閉鎖の発現頻度が統計学的に有意に増加したが、睡眠中（側臥または体を丸めている）とされた動物数が増加していたことから、検体投与に関連しないと考えられた。試験 7 日目のホームケージ内観察において、眼瞼が開いていた 15 および 30 mg/kg 群の雄動物数が統計学的に有意に増加した。これらの群で眼瞼が開いていた動物数は、正常に座っていたまたは起立していた動物数の増加（睡眠中の動物数は減少）とほぼ一致していたことから、この所見に毒性学的意義はないと考えられた。

試験 0 日目の最大影響発現時点での保定観察において、15 および 30 mg/kg 群の雄の取り扱い易さに統計学的に有意な差が認められた。対照群ではきわめて取り出し易いとされたのに対し、これらの群の雄では取り出しやすいと評価された動物が多かった。15 および 30 mg/kg 群の雄では、保定観察でその他の特記すべき所見がみられなかったこと、30 mg/kg 群の雄での発現頻度は試験前の評価とほとんど差がないことから、これらの差は投与に起因するものではないと考えられた。

試験 0 日目の最大影響発現時点ならびに試験 14 日目のオープンフィールド観察において、30 mg/kg 群の雌で身繕い回数の統計学的に有意な増加が認められた。最大影響発現時点での身繕い回数の増加と振戦の発現の間に一貫した関連がみられなかったことから、この変化は投与に起因するものではないと考えられた。また、試験 14 日目に、3、6 および 15 mg/kg 群の雄で統計学的に有意な排尿回数の減少が認められたが、30 mg/kg 群で用量相関性が認められなかったことから、検体投与に起因するものではないと考えられた。

自発運動量；全動物について、投与開始前、試験 0 日目の最大影響発現時点（投与後約 3 時間）ならびに試験 7 および 14 日目に、自発運動量を 60 分間測定した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

用量 (mg/kg)		3			6			15			30		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
雄	総運動量カウント数	140	118	117	112	91	89	88	89	113	90↓	93	98

対照群との有意差検定は、線形モデル傾向分析を用いて行った (↓: 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

投与に関連した影響は認められなかった。また、各投与群のハビチュエーションパターンに顕著な変化は認められなかった。

最大影響発現時点の 30 mg/kg 群の雄の総運動量カウント数が、対照群に比して有意に減少したが、その差はわずかであり、検体投与に関連していないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験 15 日目に、全動物をペントバルビタールナトリウム投与により安楽死させた後、4.0%パラホルムアルデヒド/1.4%グルタルアルデヒド緩衝液を用いて灌流固定した。脳および脊髄の変色または病変などの肉眼的変化について検査した。

いずれの投与群にも異常は認められなかった。

臓器重量；全動物について、固定後の脳の重量（嗅球を除く）および脳サイズ（長さおよび幅）を測定した。

脳重量ならびにそのサイズ（長さおよび幅）に検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および 30 mg/kg 群の雌雄各 6 匹から下記の神経組織を採取した。中枢神経系は、定性的病理組織学的検査用に、パラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。末梢神経は、プラスチック包埋し、薄切後、病理学者が適切と考えた方法で染色を施した。

脳（嗅球、大脳皮質、海馬/歯状回、脳幹神経節、視床、視床下部、中脳、小脳、橋および延髄）、脊髄—頸膨大部 C₃~C₇および腰膨大部 T₁₃~L₄、三叉神経節/神経、腰部背側根神経節 T₁₃~L₄、腰部背側根神経線維 T₁₃~L₄、腰部腹側根神経線維 T₁₃~L₄、頸部背側根神経節 C₃~C₇、頸部背側根神経線維 C₃~C₇、頸部腹側根神経線維 C₃~C₇、坐骨神経（大腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

認められた主要な病理組織学的所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量(mg/kg)	0	30	0	30
所見\検査動物数	6	6	6	6
腰部背側神経線維 軸索変性 軽微	0	0	0	1
腰部腹側神経線維 軸索変性 軽微	1	1	1	1
腓腹筋				
筋肉変性 軽度	0	0	1	0
坐骨神経 軸索変性 軽微	3	1	3	1
異所性組織 軽度	0	0	1	0
腓腹神経 軸索変性 軽微	0	0	1	0
脛骨神経 軸索変性 軽微	0	0	1	2
腓骨神経 軸索変性 軽微	0	0	1	1

対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U検定を用いて行った
表中の数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

30 mg/kg 群において末梢神経の軸索変性が認められたが、対照群でも認められる軽微な変化であることから、検体投与に起因するものではなく偶発的所見および自然発生的な疾患と考えられた。

以上の結果から、フェンプロパトリンのラット急性経口投与神経毒性試験における影響として、最大影響発現時点(投与後約3時間)に15 mg/kg 群の雌で振戦が認められ、30 mg/kg 群の雌雄で振戦および間代性痙攣(全身性振戦)が認められた。脳重量あるいは形態への影響はみられず、神経病理学的病変は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量(NOEL)は雄で15 mg/kg、雌で6 mg/kgと判断される(申請者注)。

申請者注:

報告書中では雄15 mg/kg、雌6 mg/kgが無影響量(NOEL)として記載されているが、無毒性量(NOEL)でもあるため、そのように表記した。

5. 亜急性毒性

(1) フェンプロパトリン原体のラットを用いた 13 週間反復経口毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 6 週齢、

投与開始時体重；雄 233±6 g、雌 170±5 g

投与期間：13 週間（雄；1985 年 7 月 16 日～1985 年 10 月 15 日）

（雌；1985 年 7 月 23 日～1985 年 10 月 22 日）

投与方法：検体をコーンオイルに混和して、0、15、50、150、450 および 600 ppm の濃度で基礎飼料に混合し、13 週間にわたって自由に摂食させた。調製飼料中のコーンオイルの最終濃度は 2%とした。飼料は 1 週間に 1 回調製した。（申請者注¹）

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察し、さらに少なくとも週 1 回詳細な症状観察を実施した。

試験期間を通じ、検体投与によると考えられる症状は観察されなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	15	50	150	450	600
死亡率 (%)	雄	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)
	雌	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	0(0/12)	8.3(1/12)

() 内は死亡あるいは切迫屠殺動物数/供試動物数

600 ppm 群の雌 1 例が投与開始後第 6 週から 7 週にかけて体重低値が認められ、投与後 46 日に鼻漏、両眼の眼脂付着および被毛湿潤を呈し死亡した。剖検および病理組織学的検査では死因と関連した変化は認められなかったが（剖検および病理組織学的検査の項目参照）、検体投与の毒性による死亡と判断された。

600 ppm 群の雄および対照群を含む検体投与群の雌雄に死亡は認められなかった。

体重変化；投与期間中、全ての生存動物の体重を週 1 回測定した。

600 ppm 群の雌雄において、投与開始後 1 週に摂餌量の減少に伴う体重低値が認められた。その後は雌雄ともに回復傾向がみられたが、雌では投与期間を通して体重低値が認められた。450 ppm 群の雌では投与期間初期に軽度の体重低値が認められ、第 2 週には対照群との間に有意差も認められた。摂餌量の減少は 450 ppm 群雌においても第 1 週にみられているため、検体混入飼料に対する摂食忌避があったと考えられ、投与開始後数週までの低体重は、摂餌量減少による影響と解釈された（申請者注²）。一方、600 ppm 群雌における持続的な体重低値は、摂餌効率の低下を伴うところから検体投与による毒性学的意義のある変化と判断された。

その他、150 ppm 群雌において第 13 週に体重の有意な高値が認められたのみで、他の検体投与群の雌雄には有意差は認められず、検体投与に起因した変化は認められなかった。

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、摂餌効率も算出した。

600 ppm 群雌雄において第 1 週の摂餌量に有意な減少を認めた。雄は 2 週以降回復し対照群と同程度であったが、雌はその後有意な体重低値を伴う摂餌効率の低下が持続した。450 ppm 群雌雄においても第 1 週の摂餌量が減少し、雌では対照群との間に有意差も認められたが、2 週以降は雌雄とも対照群と同程度であった。その他の検体投与群の雌雄の摂餌量は対照群と同程度であった。

摂餌効率については、600 ppm 群雌において 3、4 および 6 週を除き低値で推移した。その他の群では対照群と同様であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を以下に示した。

投与量 (ppm)		15	50	150	450	600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.722	2.49	7.22	21.3	28.8
	雌	0.821	2.82	8.18	25.2	36.1

血液学的検査；13 週間投与終了時に全生存動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球分類

申請者注²：450 ppm 群の雌で認められた体重の低値は、餌忌避に起因した変化と考えられたため、毒性学的意義はないと判断した。

いずれの検体投与群においても対照群と比較して有意差を示す項目は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で採取した血液の血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン^{a)}、アルブミン/グロブリン比、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、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、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム

a) ; 総蛋白およびアルブミンより算出。

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した。

性 別	雄					雌				
	15	50	150	450	600	15	50	150	450	600
アルカリホスファターゼ*	91	102	87	99	98	97	100	101	104	↑131

Dunnett あるいは Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : 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

600 ppm 群の雌において、アルカリホスファターゼの有意な増加が認められたが、これは検体投与により、生理機能が軽度に障害された結果と考えられた。

600 ppm 群の雄およびその他の検体投与群の雌雄では、対照群と比べ有意差を示す項目は認められなかった。

尿検査：投与開始後 13 週に全生存動物を対象として、腰背部圧迫法で採取した新鮮尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン

また、24 時間尿量の測定、尿色検査および尿沈査の鏡検も実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別		雄						雌					
		0	15	50	150	450	600	0	15	50	150	450	600
投与量 (ppm)		0	15	50	150	450	600	0	15	50	150	450	600
比重		—	101	101	101	↑102	↑102	—	100	100	101	100	101
蛋白	—	2	4		1					1			
	±	3	2	4	4			2	3	1	2	6	2
	+	6	6	8	3	8	7	10	4	10	8	5	9
	++	1			4	↑4	↑5		5		2	1	
	+++												
	++++												

Mann-Whitney の U 検定 ↓↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01
 比重の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
 蛋白の数値は動物数、空欄は該当なし

450 および 600 ppm 群の雄のみに尿比重が有意に増加し、蛋白質陽性の程度が強くなる傾向が認められた。これらの変化を裏付ける異常は、血液生化学検査および病理組織学的検査を含む他の検査には認められなかったが、高投与量の 2 群にのみ生じていることから、検体投与による影響と判断した(申請者注³参照)。150 ppm 以下の検体投与群の雄、および全ての検体投与群の雌に異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物、また投与開始後 13 週に対照群および 600 ppm 群の雌雄全例について、以下の部位を検査した。

眼窩、眼球、眼瞼、分泌物、結膜、角膜、前房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

第 13 週の検査で 600 ppm 群の雄 1 例に眼脂が認められたのみであった(申請者注⁴参照)。

臓器重量；13 週間投与終了時に、全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

申請者注³：尿検査について：同群雄の血液生化学的検査にて総タンパクおよび BUN、さらに病理組織学的検査にて腎臓への影響は認められていない。また、蛋白質陽性の程度も対照群でも認められる程度の軽微な変化であった。このことより、本変化は毒性学的意義のない変化であると判断した。

申請者注⁴：眼科学的検査において、600 ppm 群雄 1 例に眼脂が認められ、また、切迫屠殺した 600 ppm 群雌 1 例においても眼脂が認められていた。このことより、眼脂は検体投与の影響と考えられる。600 ppm 群のみで認められた所見であることから、全身状態の悪化に起因するものであると考えられるが、明確に毒性学的意義のある変化であるかどうかは判断出来なかった。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		15	50	150	450	600	15	50	150	450	600
体重		101	100	108	100	98	102	100	101	97	↓90
脳	重量	99	99	101	103	102	102	96	98	99	103
	対体重比	98	98	93	102	105	101	97	97	103	↑115
腎臓	重量	99	102	103	103	104	104	108	104	108	98
	対体重比	98	102	95	103	106	102	108	102	↑111	108
精巣	重量	↓93	↓94	↓91	98	95	—	—	—	—	—
	対体重比	92	94	↓85	97	97	—	—	—	—	—

Dunnett あるいは Scheffé の多重比較法 ↑ ↓ : 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

600 ppm 群雌において、対照群と比較して脳の対体重比の有意な増加が認められたが、絶対重量に対照群と著しい差異が認められないこと、さらに対体重比の変動幅が両者の体重比の逆数（対照群／投与群 = 111%）に近似することから、同群の低体重に起因する見掛け上の変動と考えられ、従って、検体投与に直接関連した作用とは考えられなかった。

450 ppm 群では、雌において腎臓の対体重比の有意な増加が観察されたが、検体投与による異常とは考えられなかった。

150 ppm 以下の検体投与群雄において、精巣重量が対照群に比べて有意に減少し、150 ppm 群では対体重比においても有意な低下を示した。しかし、病理組織学的検査ではこれらの精巣に異常は観察されず、また、450 および 600 ppm 群の雄の精巣重量に異常がなかったことから、検体投与とは関連しないものと考えられた。

150 ppm 以下の検体投与群雌の臓器重量に有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

いずれの検体投与群においても、対照群と比較して有意に増加した剖検所見は認められなかった。投与期間中に死亡した 600 ppm 群の雌 1 例では肺の暗調化および水腫が観察された。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳 (3 ヲ所)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓 (2 ヲ所)、骨・骨髄 (胸骨、大腿骨)、リンパ節 (頸部、腸間膜)、心臓 (2 ヲ所)、大動脈、唾液腺、食道、胃 (前胃・腺胃)、肝臓 (2 ヲ所)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、前立腺、精囊および凝固腺、卵巣 (両側)、子宮 (角部・体部・頸管部)、眼球および付属腺 (両側)、骨格筋、皮膚、乳腺 (雌のみ) および肉眼的異常部位

認められた主要な病理組織学的所見を表 1 に示した。

肝臓の小肉芽腫の発生頻度が 450 ppm 群雄で増加した。一方、雌においては 150 ppm 群を除く検体投与全群で減少した。

600 ppm 群雌の死亡例 1 例では、肺のうっ血と水腫を認めたことを除き、直接死因となるべき異常は観察されなかった。

450 ppm 群雌 1 例の腎臓に腎芽細胞腫が認められたが、本腫瘍は若齢ラットにおける発生も多く報告されており、検体投与により生じたものではないと考えられた。

上記変化を含め、認められた組織学的変化に検体投与による毒性の影響は考えられなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体のラットを用いた 13 週間反復経口毒性試験における影響として、600 ppm 群の雌雄において投与開始後第 1 週に摂餌量の低下を伴う体重減少がみられ、その後、雄は回復したが、雌は投与期間中、摂餌効率の低下を伴う体重低値が持続した。また、同群の雌では投与後 46 日に 1 例の死亡が認められたほか、アルカリホスファターゼの増加が認められた。

従って、本剤の本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 450 ppm (雄 21.3 mg/kg/日、雌 25.2 mg/kg/日) であると判断された (申請者注⁵)。

申請者注⁵: 報告書中では最大無影響量について記載しており、雌雄とも 150 ppm と判断されている。しかしながら、450 ppm 群の雄で認められた尿蛋白質の陽性方向への移動および尿比重の増加、同群雌で認められた摂餌量の減少に伴う体重低値はいずれも毒性変化でないと考えられることから、本抄録では 450 ppm を無毒性量と表記した。

表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	15	50	150	450	600	0	15	50	150	450	600
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
心臓	心筋炎	5	3	1	3	2	3	0	0	0	0	0	0
肺	泡沫細胞集簇	4	7	2	5	4	7	2	3	2	3	0	2
	動脈壁鈣質沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	門脈周囲性肝細胞脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	限局性肝細胞壊死	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	小肉芽腫	2	6	6	4	↑9	3	10	↓3	↓3	8	↓3	↓4
	胆管増生	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	尿細管萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
	腎盂拡張	1	1	1	2	0	2	1	0	1	0	2	0
	髓質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	ラトケ嚢遺残	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
甲状腺	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	嚢嚢遺残	4	3	↓0	1	2	↓0	3	2	3	3	1	0

Fisher の直接確率計算法を用いて行った。 ↓↑: P < 0.05、↓↑: P < 0.01

(2) フェンプロパトリン原体のイヌを用いた 13 週間反復経口毒性試験

(資料 5-2)

試験機関 : Hazleton Laboratories America., Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1980 年

検体 : フェンプロパトリン原体

検体純度 :

供試動物 : 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 6 匹、投与開始時 24~30 週齢、投与開始時体重 ;
雄 5.5~13.4 kg、雌 4.5~10.3 kg

投与期間 : 13 週間 (試験開始 ; 1979 年 9 月 17 日、屠殺完了 ; 1979 年 12 月 20 日)

投与方法 : 検体を粉末にして、0、250、500 および 750^{a)} ppm の濃度で飼料に混入し、13
週間にわたって随時摂食させた。飼料は 1 週間に 1 回調製した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死の観察を、投与開始後 2 週間は毎日、その後、毒性症状が観察されなければ毎週 1 回行った。

検体投与による臨床症状としては、軟便、粘性便または下痢、嘔吐、振戦、運動失調が認められた。振戦および運動失調は一般に試験第 2 週になってから観察され、250ppm 群の雄では試験第 3 週に 1 例のみ、雌では試験第 2 週および 3 週に 1 例のみ認められた。また、高投与量群のイヌではそれらの症状がひどいため、高用量群の投与量を第 4 週の初めに 1000 ppm から 750 ppm に変更した。発現頻度は低いのが検体投与に起因すると考えられる所見として、嗜眠 (500 ppm 群雄 1 例)、あえぎ (750 ppm 群雄 2 例および雌 3 例)、流涎 (750 ppm 群雌雄各 1 例) がみられた。これらの臨床症状の発現頻度は検体投与群のいずれにおいても第 5 週以降は減少した。また、活動亢進が 750 ppm 群雄 1 例、活動低下が 750

^{a)} 第 1 週から第 3 週まで 1000 ppm、第 4 週から第 13 週まで 750 ppm

ppm 群雌 1 例に観察された。その他、検体投与群で脱毛、流涙、強膜充血がみられたが、対照群にもみられる変化であった。

試験終了までの振戦と試験終了時の死亡率を下表に示した。

項目	性別	投与後 (週)	投与量 (ppm)			
			0	250	500	750 ^{a)}
振戦 (所見を有する 動物数/ 供試動物数)	雄	1	0/6	0/6	0/6	1/6
		2	0/6	0/6	0/6	5/6
		3	0/6	1/6	1/6	5/6
		4	0/6	0/6	1/6	5/5
		5	0/6	0/6	2/6	5/5
		6	0/6	0/6	1/6	3/5
		7	0/6	0/6	0/6	2/5
		8	0/6	0/6	0/6	2/5
		9	0/6	0/6	0/6	0/5
		10	0/6	0/6	0/6	1/5
		11	0/6	0/6	0/6	2/5
		12	0/6	0/6	0/6	1/5
		13	0/6	0/6	0/6	1/5
	雌	1	0/6	0/6	0/6	0/6
		2	0/6	1/6	0/6	4/6
		3	0/6	1/6	0/6	6/6
		4	0/6	0/6	2/6	6/6
		5	0/6	0/6	0/6	6/6
		6	0/6	0/6	0/6	5/6
		7	0/6	0/6	0/6	4/6
		8	0/6	0/6	0/6	1/6
		9	0/6	0/6	0/6	4/6
		10	0/6	0/6	1/6	4/6
		11	0/6	0/6	0/6	3/6
		12	0/6	0/6	0/6	1/6
		13	0/6	0/6	0/6	0/6
死亡率 (%)	雄	試験終了時	0	0	0	17 ^{b)}
	雌		0	0	0	0

b) 第3週 (1000 ppm 投与時) に 1 例切迫屠殺。

試験期間中、死亡例はなかったが、750 ppm 群の雄 1 例に激しい振戦と自発運動減少が認められたため、第 3 週に屠殺した。

体重変化；週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

対照群および全検体投与群において平均体重の増加が認められた。しかし、いずれの測定時点においても 750 ppm 群^{a)}雄雄の平均体重増加は対照群と比較し、低値傾向が認められたことより検体投与に関連した変化であると考えられた。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

摂餌量は、全ての測定時点において各投与群と対照群との間でほぼ同程度であった。

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)		250	500	750 ^{a)}
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.36	15.5	24.0
	雌	9.58	15.9	28.7

血液学的検査；投与開始前(第 0 週)、投与後第 4^{b)}、8^{b)}および 13 週に全生存動物を対象として頸静脈穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分類、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

750 ppm 群^{a)}の雌雄の第 8 週と 13 週において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数が対照群と比較して有意な低値ないし低値傾向を示した。これらの変化は検体投与に起因した変化であると考えられた。

その他の血液学的検査値に関しては、250 ppm 群の雌で投与開始前に白血球数の低値、500 ppm 群雌で第 4 週に血小板数の高値、750 ppm 群^{a)}雌で第 8 週に血小板数の高値が認められたが、いずれの投与群においても検体投与に起因したと考えられる一貫した変化は認められなかった。

^{a)} 第 1 週から第 3 週まで 1000 ppm、第 4 週から第 13 週まで 750 ppm

^{b)} 実際にはそれぞれ第 5 週および 9 週に検査を行った。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		250	500	750 ^{a)}	250	500	750 ^{a)}
ヘマトクリット値	0	101	98	98	101	107	95
	4	100	106	99*	105	107	97
	8	100	97	92*	99	100	↓ 90
	13	94	91	89*	100	98	↓ 91
ヘモグロビン濃度	0	101	97	101	98	109	95
	4	101	99	97*	104	106	95
	8	97	96	89*	99	100	↓ 90
	13	98	96	88*	98	99	91
赤血球数	0	100	94	101	96	101	92
	4	100	98	97*	103	103	93
	8	92	90	87*	96	98	↓ 87
	13	97	87	91*	98	96	↓ 89
白血球数	0	97	104	100	↓58	80	90
血小板数	4	117	91	103*	113	↑158 ^{b)}	136
	8	117	91	93*	114	78	↑138

統計処理：Bartlett の等分散検定で等分散の場合は Scheffe の多重対比較法、等分散でない場合は Games と Howell (1976) の多重対比較法を用いて有意差検定を行った (↑↓: P < 0.05)。

*: 5 匹の平均値で計算

b) 常用対数変換データについて有意差検定実施。

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

血液生化学検査；血液学的検査と同時期に、全生存動物を対象として頸静脈穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、総コレステロール、塩素、乳酸脱水素酵素 (LDH)、血糖、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)、総グロブリン、アルブミン/グロブリン比、カリウム、ナトリウム、カルシウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

^{a)} 第 1 週から第 3 週まで 1000 ppm、第 4 週から第 13 週まで 750 ppm

検査項目	検査 時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (ppm)					
		250	500	750 ^{a)}	250	500	750 ^{a)}
AST	13	112	88	94*	85	↓75	↓75
カルシウム	4	96	98	↓95*	97	98	96
	13	96	97	↓94*	98	96	97
ナトリウム	4	100	100	↓99*	101	99	99
	13	↓96 ^{b)}	↓96 ^{b)}	↓95* ^{b)}	101	100	100

統計処理：Bartlettの等分散検定で等分散の場合はScheffeの多重対比較法、等分散でない場合はGamesとHowell(1976)の多重対比較法を用いて有意差検定を行った(↑↓: P < 0.05)。

*: 5匹の平均値で計算

b) 常用対数変換データについて有意差検定実施。

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

検体投与による影響は認められなかった。

750 ppm群^{a)}雄の第4週におけるナトリウムおよびカルシウム、500 ppm群雌および750 ppm群^{a)}雌の第13週におけるAST、750 ppm群^{a)}雄の第13週におけるカルシウム、250 ppm群、500 ppm群および750 ppm群^{a)}の各群雄の第13週におけるナトリウムに有意な低値が認められたが、これらの変化に生物学的意義はほとんどないと考えられた(申請者注¹⁾)。

^{a)} 第1週から第3週まで1000 ppm、第4週から第13週まで750 ppm

申請者注¹⁾: ナトリウム、カルシウムの低値について

雄の250 ppm以上の群で第13週においてナトリウムの有意な低値、雄の750 ppm群で第4および13週でカルシウムの有意な低値がそれぞれ認められたが、投与開始前と比較して変化はなく、用量反応性も認められないことから、対照群が高値傾向を示したことによる偶発的な変化であると考えられた。

検査項目	検査 時期 (週)	雄			
		投与量 (ppm)			
		0	250	500	750 ^{a)}
カルシウム実測値 (mg/dL)	投与前	10.0	9.7	9.5	9.6
	4	11.0	10.6	10.8	↓10.5*
	13	10.8	10.4	10.5	↓10.2*
ナトリウム実測値 (mmol/L)	投与前	148	146	147	146
	4	149	149	149	↓147*
	13	156	↓149 ^{b)}	↓150 ^{b)}	↓148* ^{b)}

*: 5匹の平均値で計算

b) 常用対数変換データについて有意差検定実施。

尿検査：投与開始前（第0週）および投与後第13週に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、pH、比重、グルコース、ケトン体、総蛋白、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、還元性物質、尿沈渣

特記すべき変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始時と終了時に全生存動物について検査した。

検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

臓器重量；投与終了後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も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、副腎、精巣（雄）および卵巣（雌）

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した。

性別	雄			雌			
投与量 (ppm)	250	500	750 ^{a)}	250	500	750 ^{a)}	
体重	110	101	99*	102	92	90	
肝臓	重量	107	112	107*	105	109	96
	対体重比	98	110	109*	103	↑118	106

統計処理：Bartlett の等分散検定で等分散の場合は Scheffe の多重対比較法、等分散でない場合は Games と Howell (1976) の多重対比較法を用いて有意差検定を行った (↑↓: P < 0.05)。

*: 5匹の平均値で計算

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

臓器重量および臓器重量対体重比において、検体投与に起因すると考えられる傾向や変化は認められなかった。500 ppm群雌の肝臓の対体重比が対照群と比較して統計学的に有意な高値が認められたが、生物学的意義はほとんどないと考えられた（申請者注²⁾）。

^{a)} 第1週から第3週まで1000 ppm、第4週から第13週まで750 ppm

申請者注²⁾：雌の500 ppm群における肝臓の対体重比重量の高値について

当該変化は用量対応性および肝臓に関連したパラメータ変化が認められていないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；切迫屠殺および投与終了後の全生存動物について剖検を行った。

いずれの動物にも検体投与と関係のある一貫した肉眼的剖検所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、光学顕微鏡による検査を実施した。

脳、下垂体、胸部脊髄、眼、唾液腺、甲状腺、食道、肺、心臓、大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（結腸）、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣（雄）、前立腺（雄）、卵巣および子宮（雌）、皮膚および乳腺、肋骨連結部、骨髄（大腿骨）、神経、筋肉およびその他異常を認めた部位

主要な病理組織学的所見を表1に示した。

検体投与に起因すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった。

切迫屠殺した高投与量群雄1例の組織学的所見からは、臨床症状の原因は明らかではなかった。

以上の結果から、フェンプロパトリン原体のイヌを用いた13週間反復経口毒性試験における影響として、250 ppm以上の群で中毒症状の発現、750 ppm群（第1週から第3週まで1000 ppm、第4週から第13週まで750 ppm投与）の雌雄で体重増加抑制および第8、13週にヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数の低値ないし低値傾向が認められた。また、250 ppm群において、単発的に一部の動物に振戦がみられた。従って、フェンプロパトリン原体の無毒性量（NOEL）は、雌雄ともに250 ppm（雄；7.36 mg/kg/日、雌；9.58 mg/kg/日）を若干下回ると判断した（申請者注³）。

申請者注³：報告書には無毒性量について明確に記載されていないため、申請者が記載した。

表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	250	500	750 ^{a)}	0	250	500	750 ^{a)}	
下垂体	所見\検査動物数	6	6	6	5	6	6	6	6	
	小嚢胞	2	2	0	0	2	2	1	1	
甲状腺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	C細胞過形成	軽微	0	0	0	2	0	0	1	0
		軽度	2	2	1	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	0	1	0
副腎	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	皮質空胞変化	0	0	0	0	0	1	0	0	
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	
心臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	弁血液嚢腫	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血液嚢腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	限局性線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	
	石灰沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性骨化生	0	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性心筋変性 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性リンパ組織球浸潤 軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	
	弁膜性心内膜症	0	0	0	0	0	0	0	1	
肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	間質性肺炎	軽微	1	2	1	2	2	3	2	4
		軽度	3	2	3	1	3	2	1	1
		中等度	2	2	1	2	0	1	1	1
		やや重度	0	0	1	1	0	0	0	0
	限局性リンパ組織球浸潤	軽微	1	0	1	1	2	2	2	1
		軽度	1	0	1	1	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性出血	0	0	0	1	0	1	0	0	
	うっ血	0	0	1	2	0	1	0	0	
	限局性肺気腫	0	1	1	0	0	0	0	0	
	限局性硬化 重度	0	0	1	0	0	0	0	0	
気管支拡張症 重度	0	0	1	0	0	0	0	0		

申請者注：Fisherの直接確率検定（片側）、Wilcoxon検定（両側）の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

^{a)} 第1週から第3週まで1000 ppm、第4週から第13週まで750 ppm

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	250	500	750 ^{a)}	0	250	500	750 ^{a)}	
脾臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	周縁うっ血	軽微	1	1	2	0	0	2	1	1
		軽度	3	1	1	2	2	1	2	2
		中等度	1	1	0	0	0	1	2	0
		やや重度	1	3	1	1	2	1	1	0
	髓外造血	1	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球枯渇	1	0	0	0	0	0	0	0	
	鉄沈着斑	0	0	0	0	1	0	0	0	
	鉄沈着結節	0	0	1	0	0	0	0	0	
	限局性被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	
	血管周囲出血 中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	
限局性被膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1		
肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	限局性リンパ組織球浸潤	軽微	4	3	5	5	4	4	5	6
		軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性好中球浸潤	軽微	1	0	0	0	0	0	0	
	非化膿性胆管周囲炎	軽微	0	1	2	2	3	1	4	4
		軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	門脈周囲空胞変化 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
	胆管過形成 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	
門脈周囲好中球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0		
肝細胞空胞変化 やや重度	0	0	0	0	0	1	0	0		
腎臓	所見\検査動物数	6	5	6	6	6	6	6	6	
	限局性石灰沈着	軽微	3	5	3	5	6	4	6	5
		軽度	2	0	2	0	0	0	0	1
	尿管再生	軽微	0	0	1	2	0	3	0	2
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性リンパ組織球浸潤 軽微	0	1	1	1	1	2	0	2	
	慢性活動性腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	
間質線維化 軽微	0	0	0	1	0	0	0	0		
精巣	所見\検査動物数	6	6	6	6	—	—	—	—	
	限局性精細管萎縮 軽微	1	0	1	1	—	—	—	—	
	精細管変性 軽度	1	0	0	0	—	—	—	—	
	成熟精母細胞欠損	0	0	0	1	—	—	—	—	

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側)、Wilcoxon 検定 (両側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

^{a)} 第1週から第3週まで 1000 ppm、第4週から第13週まで 750 ppm

6. 反復経口投与神経毒性

フェンプロパトリン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 6)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：フェンプロパトリン原体

検体純度：

供試動物：Cr1：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、開始時約 6 週齢

体重；雄 190～237 g、雌 148～184 g

投与期間：90 日間 (2006 年 8 月 1 日～2006 年 11 月 2 日)

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、0、60、190 および 570 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週に約 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡；生死を 1 日 2 回観察した。

試験 7 日目に 570 ppm 群の雌 1 例の死亡が確認された。この動物では、投与開始から 6 日間にわたり振戦および音に対する過敏性が認められた。

一般症状；すべての動物について外観、行動および明らかな毒性症状についての臨床観察を 1 日 1 回行った。

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	60	190	570	0	60	190	570
投与量 (ppm)	0	60	190	570	0	60	190	570
症状\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
振戦	0	0	0	10	0	0	0	12
音に対する過敏性	0	0	0	12	0	0	0	12
跳躍発作	0	0	0	0	0	0	0	4

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

検体投与に関連した影響として、570 ppm 群の雌雄では、振戦、ならびに音に対する過敏性の症状所見が認められ、また雌では跳躍発作 (popcorn seizures) も認められた。これらの症状所見は試験 1 日目の投与開始初期に発現し、試験期間中も散見された。

体重変化；全動物について、投与開始 1 週間前から週 1 回の頻度で個体別に体重を測定した。

検体投与に関連した平均体重増加量の統計学的に有意な低値が 570 ppm 群の雌雄で試験 0~1 週および 1~2 週に認められ、累積体重増加量の統計学的に有意な低値が試験期間を通して認められた。その結果、570 ppm 群の雌雄の平均体重は試験期間を通して対照群と比較して統計学的に有意に低値であった。

摂餌量；投与開始 1 週間前から週 1 回の頻度で個体別摂餌量を測定し、g/animal/day および g/kg/day で算出した。摂餌効率と検体摂取量も算出した。

摂餌量および摂餌効率は試験期間を通して対照群に比べて 570 ppm 群雄では統計学的に有意に減少した。これらの減少は、試験期間中の平均体重の有意な低値と相関していた。

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)		60	190	570
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4	13	38
	雌	5	15	50

総合機能観察 (FOB) ; 全動物について、投与開始前、試験 3、7 および 12 週目に、以下のパラメーターの観察を行った。

ホームケージ内観察 : 姿勢、嘔み付き、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、便の硬さ

保定観察 : ケージからの取り出し易さ、動物の取り扱い易さ、流涙/血涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸速度/特徴、眼球突出、粘膜/眼/皮膚の色、赤色/皮殻質状付着物の有無、筋緊張

オープンフィールド観察 : 運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排泄状態、身繕い、歩行スコア、異常行動/常同行動、後ずさり、歩き出しまでの時間

感覚機能観察 : 接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反応、瞬目反応、前肢伸展、後肢伸展、空中正向反射、嗅覚機能評価

神経筋観察 : 後肢伸展力、握力-前肢および後肢、後肢開脚幅、ローターロッドテスト

生理学的観察 : カタレプシー、体重、体温

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度および対照群と比較して統計学的有意差が認められた評価項目を次表に示す。

用量 (ppm)		0			60			190			570		
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12
ホームケージ内観察													
雌	間代性痙攣												
	全身性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	強直性痙攣												
	跳躍発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	振戦												
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
	噛み付き												
	自咬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ケージへの噛み付き	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
保定観察													
雄	ケージからの取り出し易さ												
	極めて容易	8	6	11	9	9	11	9	9	12	10	10	11
	容易	4	5	1	3	2	1	3	2	0	1	0↓	1
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	硬直	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	極めて困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 確率検定を用いて行った (↓ : P < 0.05)。
 表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		0			60			190			570		
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12
オープンフィールド観察													
雄	歩行 引きずり/ よろめき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	立ち上がり回数	3.3	4.8	6.3	2.5	3.6	3.2	4.3	5.7	7.8	6.3↑	5.8	7.9
雌	運動性 軽度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	中等度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	歩行 つま先歩行	1	0	0	0	0	1	1	0	2	1	0	2
	円背歩行	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	3
	前進時の過剰な 揺れ、揺れ又は よろめきを伴う 失調性歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2
	間代性痙攣 四肢の間代性 振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	全身性振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0
	強直性痙攣 跳躍発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	歩行スコア 軽度だが顕著な 歩行障害 転倒はしないも のの重度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3
	0の重度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
覚醒 軽度の増加	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	2	
異常行動 垂直跳躍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
立ち上がり回数	6.1	8.7	8.8	6.8	10.6	10.1	8.9	12.0	13.3	10.2	14.6	17.6↑	

対照群との有意差検定は、立ち上がり回数については Dunnett's 検定、その他の項目については Fisher's 確立検定を用いて行った (↓↑: P < 0.05, ↑: P < 0.01)。
表中の数値は、立ち上がり回数以外については所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		0			60			190			570			
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12	
感覚機能観察														
雌	接近反応 なし	0	0	5	1	0	1	0	0	3	0	0	0↓	
	軽度な反応	11	12	7	11	12	11	12	12	9	10	11	11↑	
	より強い反応	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	驚愕反応 なし	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	軽度な反応	12	12	12	12	11	11	12	12	12	7↓	10	8	
	より強い反応	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	1	3	
	空中正向反射													
	軽度失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	
	側位着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
背臥位着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		

対照群との有意差検定は、Fisher's 確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		60			190			570		
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12
神経筋観察										
雌	後肢握力 (g)	95	93	102	78	83	94	73↓	92	93
	ローターロード テスト (秒)	99	102	92	81	97	74	32↓	49↓	35↓
	後肢開脚幅	94	82	89	86	85	89	66↓	71	85
生理学的観察										
雄	体重	98	98	98	97	97	98	89↓	89↓	88↓
雌	体重	101	100	99	97	97	96	90↓	88↓	87↓

対照群との有意差検定は、Dunnett's 検定を用いて行った (↓: 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

検体投与に関連する影響として、570 ppm 群の雌において痙攣（間代性および強直性）、振戦および噛み付きが試験 3、7 および 12 週目のホームケージ内観察で認められた。オープンフィールド観察では、異常歩行と軽度の振戦が 570 ppm 群の雄で認められた。これらの所見に加えて、同群の雌では運動障害、歩行障害、間代性および強直性痙攣、軽度、中等度および重度の振戦ならびに垂直跳

躍が試験 3、7 および 12 週目に認められた。つま先歩行および円背歩行は、190 ppm 群の雌でも認められた。感覚機能検査において空中落下正向反射を測定したところ、試験 3、7 および 12 週目の評価で、570 ppm 群の雌には軽度の失調または体側面または背臥位での着地が認められた。さらに、過剰な驚愕反応も試験 3、7 および 12 週目の評価で認められた。神経筋観察では、後肢握力の低値が試験 3 週目に、ローターロッドテストおよび後肢開脚の低値が試験 3、7 および 12 週目の評価で認められた。生理学的観察では、体重の低値が試験 3、7 および 12 週目の評価時に 570 ppm 群の雌雄で認められた。

570 ppm 群では、保定観察において試験 7 週目にケージから取り出しやすいとされた雄動物数 (0 例) が、対照群 (5 例) に比べて統計学的に有意に少なかったが、この群のほとんどの動物 (10 例) は非常に容易に取り出されるとされていたことから、これは検体投与に関連しないと考えられた。

570 ppm 群雄での試験 3 週目のオープンフィールド観察において、平均立ち上がり回数の有意な増加は、投与前値 (6.1 回) と比較した場合、検体投与に関連しないと考えられた。

試験 12 週目の感覚機能評価で、接近に対する無反応 (0 例) または軽度な反応 (11 例) を示した 570 ppm 群の雌動物数に、対照群 (無反応 ; 5 例、軽度な反応 ; 7 例) と統計学的に有意な差が認められたが、背景データ (背景値 ; 98 例/107 例) によると、軽度な反応は接近に対し最もよく認められる反応であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

自発運動量 ; 全動物について、投与開始前、試験 3、7 および 12 週目に、自発運動量を 60 分間測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 全ての動物について、投与開始 2 週間前および試験 11 週目に、間接検眼鏡とスリットランプ解剖顕微鏡を用い、散瞳させた後に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 死亡動物については詳細な剖検を行った。生存動物についてはペントバルビタールナトリウム投与により安楽死させた後、4.0%パラホルムアルデヒド / 1.4%グルタルアルデヒド緩衝液を用いて体内局所灌流を行った。脳および脊髄の変色または病変などの肉眼的変化について検査した。

死亡動物では、後肢足腫の開放傷および尾の付け根の暗赤色部位が認められた。生存動物では、いずれの動物にも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量 ; 全動物について、固定後の脳重量 (嗅球を除く) および脳サイズ (長さおよび幅) を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	60	190	570	60	190
最終体重	97	99	87↓	100	98	87↓
体重比脳重量	103	103	117↑	101	103	119↑

対照群との有意差検定は、Dunnett's 検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.01$)。
 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

脳の重量およびサイズに検体投与に関連した影響は認められなかった。
 570 ppm 群の雌雄の最終体重が低値であったために、対照群の雌雄と比較して最終体重比脳重量の統計学的に有意な増加が認められた。

病理組織学的検査；対照群および 570 ppm 群の雌雄各 6 匹から下記の神経組織を採取した。中枢神経系は、定性的病理組織学的検査用に、パラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。末梢神経は、プラスチック包埋し、薄切後、病理学者が適切と考えた方法で染色を施した。

脳（嗅球、大脳皮質、海馬、脳幹神経節、視床、視床下部、中脳（中脳蓋、被蓋および大脳脚）、中心灰白質、小脳、橋および延髄）、脊髄—頸膨大部 $C_3 \sim C_7$ および腰膨大部 $T_{13} \sim L_4$ 、三叉神経節／神経、腰部背側根神経節 $T_{13} \sim L_4$ 、腰部背側根神経線維 $T_{13} \sim L_4$ 、腰部腹側根神経線維 $T_{13} \sim L_4$ 、頸部背側根神経節 $C_3 \sim C_7$ 、頸部背側根神経線維 $C_3 \sim C_7$ 、頸部腹側根神経線維 $C_3 \sim C_7$ 、坐骨神経（大腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

認められた主要な病理組織学的検査所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量(ppm)	0	570	0	570
所見\検査動物数	6	6	6	6
腰部背側神経線維 単核細胞浸潤 軽微	0	0	0	1
坐骨神経 軸索変性 軽微	1	1	0	2
脛骨神経 軸索変性 軽微	2	0	0	1
腓骨神経 軸索変性 軽微	0	0	1	1
小脳 出血 軽微	1	1	2	0
腓腹筋 変性 軽微	1	0	0	1

対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U検定を用いて行った。
表中の数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した組織学的変化は認められなかった。いずれの変化も偶発的所見
又は自然発生的な疾患を示すもの、あるいは投与以外の実験作業に関連するも
ので、検体投与による影響とは考えられない。

以上の結果から、フェンプロパトリンのラット90日間反復経口投与神経毒性試験におい
て、雌では190 ppm (15 mg/kg/day)、雌雄では570 ppm (雄で38 mg/kg/day、雌で50 mg/kg/day)
の用量で次のような症状が認められた。すなわち、つま先歩行および円背歩行 (190 ppm 群
雌)、異常歩行および振戦 (570 ppm 群雌雄)、痙攣、過度の嗜み付き、運動障害、垂直跳
躍、立ち上がり回数増加、正向反射の失調、過剰な驚愕反応、後肢握力、後肢開脚幅およ
びローターロードテストの低値 (570 ppm 群雌) が認められた。この他の検体投与に関連す
る影響としては、570 ppm 群の雌雄における体重の低値と音に対する過敏性、570 ppm 群の
雄における摂餌量の低値ならびに570 ppm 群の雌における跳躍発作 (popcorn seizures)
といった所見が認められた。以上のことから、本剤の無毒性量 (NOEL) は雄では190 ppm
(13 mg/kg/day)、雌では60 ppm (5 mg/kg/day) と判断する。