

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

i) Maximization 法

(資料 No. T-15)

検体純度 :
供試動物 : Hartley 系モルモット、約 6 週齢、体重 ; 377~488g
検体群及び刺激性対照群 ; 1 群雌各 25 匹
陽性対照群及び刺激性対照群 ; 1 群雌各 10 匹
観察期間 : 72 時間
試験操作 : [Maximization 法]
投与量設定根拠 ;

〔感作〕感作 I ; モルモットの肩甲部を除毛し、翌日 2×4cm 区画に以下の成分を皮内注射した。

部位 1 : Freund's Complete Adjuvant/生理食塩水等量乳化液 0.1mL

部位 2 : 5%検体/流動パラフィン懸濁液 0.1mL

部位 3 : 検体を 5%含む Freund's Complete Adjuvant/生理食塩水等量乳化液 0.1mL

感作 II ; 同部位を除毛し、翌日(皮内注射後 7 日目)に感作を増強する目的で、ラウリル硫酸ナトリウムを 10%含む白色ワセリンを開放塗布した。さらにその 24 時間後、同部位に 25%検体を白色ワセリンと混合して 48 時間閉塞貼付した。

〔惹起〕各動物の左右腹側部を除毛し、翌日(皮内注射後 21 日目)に 25%検体を白色ワセリンと混合して 2×2cm 区画に 24 時間閉塞貼付した。刺激性対照群には、感作 I、感作 II で検体を含まない乳化液、増強剤及び白色ワセリンを同様に処理し、以後検体群と同様に惹起した。
陽性対照群及びその刺激性対照群に対しては、検体に代えて DNCB を用い、感作皮内注射 0.1%、感作貼付 1%及び惹起貼付 0.5%で、同様に処理した。

観察項目 : 惹起貼付除去 24、48、72 時間後に、腹側部皮膚の紅斑及び浮腫の有無

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

等を肉眼的に観察し、次頁の表に示した基準に従い採点した。評点が1以上の皮膚反応を陽性とした。

皮膚反応	評点
肉眼的に変化なし	0
散在性の軽度の紅斑	1
中等度及びび漫性の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

結果 : 各観察時間で感作変化が認められた動物数は下表のとおりである。

	群		供試動物数	感作反応動物数						陽性率(%)		
				24時間後		48時間後		72時間後		24時間	48時間	72時間
	感作	惹起		反応評点 0 1 2 3	計	反応評点 0 1 2 3	計	反応評点 0 1 2 3	計			
検体	5% 検体	25% 検体	25	23 2 0 0	2/25	19 2 4 0	6/25	16 5 4 0	9/25	8	24	36
	溶媒	25% 検体	25	25 0 0 0	0/25	25 0 0 0	0/25	25 0 0 0	0/25	0	0	0
陽性 対照	1% DNCB	0.5% DNCB	10	0 0 3 7	10/10	0 0 3 7	10/10	0 0 3 7	10/10	100	100	100
	溶媒	0.5% DNCB	10	10 0 0 0	0/10	10 0 0 0	0/10	10 0 0 0	0/10	0	0	0

検体群では、軽度～中等度の紅斑が出現し、72時間後の皮膚感作率は36%であった。陽性対照群のDNCB群では、中等度～高度の紅斑及び浮腫が出現し、その皮膚感作率は100%であった。

結論 : フェンピロキシメート原体はモルモットの皮膚に対して中等度の感作性があるものと思われる。

ii) Buehler 法

(資料 No. T-16)

検体純度 :
供試動物 : Hartley 系モルモット、体重範囲 ; 368 ~ 439g
検体群及び刺激性対照群 ; 1 群雌各 20 匹
陽性対照群及び刺激性対照群 ; 1 群雌各 10 匹

観察期間 : 72 時間

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 ;

[感作] : モルモットの左肩甲部を除毛し、翌日 50% 検体水懸濁液 0.5mL を塗布したガーゼ(2×2cm)を、6 時間閉塞貼付した。同様の処理を 7 及び 14 日目に繰り返した。

[惹起] : 各動物の腹部を除毛し、翌日(初回感作後 29 日目)に 25、50% 検体水懸濁液の 0.5mL を塗布したガーゼ (2×2cm) を各々右腹及び左腹に、6 時間閉塞貼付した。刺激性対照群には、無処理の動物に惹起処理のみ同様に行なった。陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて DNCB を用い、感作時 0.3% 及び惹起時 0.05、0.025% エタノール溶液を、同様に処理した。

観察項目 : 惹起貼付除去 24、48、72 時間後に、腹側部皮膚の紅斑、浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。評点が 1 以上の皮膚反応を陽性とした。

皮膚反応	評点
変化なし	0
極軽度な紅斑、融合なし	0.5
軽度な紅斑、しばしば融合している	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑、浮腫を伴うこともある	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 各観察時間で感作変化が認められた動物数は次表のとおりである。

	群		供試動物数	感作反応動物数						陽性率(%)		
				24 時間後		48 時間後		72 時間後		24 時間	48 時間	72 時間
	感作	惹起		反応評点 0 0.5 1 2 3	計	反応評点 0 0.5 1 2 3	計	反応評点 0 0.5 1 2 3	計			
検体	50% 検体	50% 検体	18 *	18 0 0 0 0	0/18	18 0 0 0 0	0/18	18 0 0 0 0	0/18	0	0	0
		25% 検体		18 0 0 0 0	0/18	18 0 0 0 0	0/18	18 0 0 0 0	0/18	0	0	0
	溶媒	50% 検体	19 *	19 0 0 0 0	0/19	19 0 0 0 0	0/19	19 0 0 0 0	0/19	0	0	0
		25% 検体		19 0 0 0 0	0/19	19 0 0 0 0	0/19	19 0 0 0 0	0/19	0	0	0
陽性対照	0.3% DNCB	0.05% DNCB	10	0 1 7 2 0	9/10	0 4 6 0 0	6/10	4 6 0 0 0	0/10	90	60	0
		0.025% DNCB		2 5 3 0 0	3/10	7 2 1 0 0	1/10	9 1 0 0 0	0/10	30	10	0
	溶媒	0.05% DNCB	10	10 0 0 0 0	0/10	10 0 0 0 0	0/10	10 0 0 0 0	0/10	0	0	0
		0.025% DNCB		10 0 0 0 0	0/10	10 0 0 0 0	0/10	10 0 0 0 0	0/10	0	0	0

*: 2及び1匹を後肢の障害により、惹起前に屠殺した。

検体はいずれの動物にも皮膚反応を示さなかった。一方、陽性対照の DNCB では軽度～中等度の紅斑が観察され明らかな皮膚感作性を示した。

結論 : フェンピロキシメート原体はモルモットの皮膚に対して感作性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料 No.T-56)

試験省略

試験省略理由 :

(5) 急性遅発性神経毒性

1) ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. T-18)

検体純度 :
供試動物 : Sterling Ranger ニワトリ、約 12 カ月齢、体重範囲 1.66~2.31kg
検体群 1 群雌 12 羽、溶媒及び陽性対照群 1 群各雌 6 羽
観察期間 : 43 日間
投与方法 : 検体を 0.5% methyl cellulose 水溶液に懸濁し、5000 mg/kg の用量で、12 羽のニワトリに 1 回強制経口投与した。溶媒対照群には 0.5% methyl cellulose 水溶液を、陽性対照群には tri-ortho-cresyl-phosphate(TOCP)を 600 mg/kg の用量で、原液のまま経口投与した。
なお、投与後 21 日目においても、検体群に遅発性神経毒性の徴候が認められなかったことから、22 日目に全ての群に対して 2 回目の投与を行い、さらに 21 日間観察した。アトロピン等の治療薬は投与しなかった。

用量設定根拠 :

観察・検査項目:

一般状態: 1 回目(1 日)及び 2 回目(22 日目)の投与後は頻繁に観察した。2~21 日目及び 23 日目~観察終了日の間は 1 日 2 回観察した。一般状態の変化について、その特徴、開始時間、持続時間を記録した。筋力低下徴候、運動性異常徴候は特に入念に観察した。
体重: 試験開始前日、第 1 回投与前、第 2 回投与前日、第 2 回投与前に測定し、観察期間中は週 1 回測定した。
死亡率: 後肢に持続性麻痺がみられる動物については切迫屠殺した。
運動性障害の検出: 全動物について週 2 回強制運動を行い、遅発性神経毒性徴候の発現時期を判定した。即ち、囲いの中に動物を放し、平衡感覚障害及び歩行障害の有無を観察した。
剖 検: 切迫屠殺及び最終屠殺には過料の sodium pentobarbitone を静脈内投与した。左心室にカニューレを装着し、4%緩衝ホルマリン生理食塩水を陽圧で注入して還流し、神経組織を摘出して固定した。

病理組織学的検査: 延髄、大脳皮質、小脳皮質、脊髄上頸部神経球、脊髄中胸部分節、脊髄腰椎-仙椎部分節、左側坐骨神経中間部、左側脛

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

骨神経近位部及びその側枝について組織標本を作成して鏡検した。

結果:

一般状態: コリン作動性神経系の異常や遅発性神経毒性作用によると考えられる一般状態の変化はみられなかった。

2例で自発運動の低下、1例で投与1日目に下肢の不安定化がみられた。また、1例で胸部膨隆がみられ、22日目に自発運動の低下みられた。これらの変化は投与の影響というよりは、投与方法に起因するものと考えられた。別の1例で39日目に歩行障害が、40～44日目に自発運動の低下がみられたが、この動物ではそれ以前の症状に変化がなく、平衡感覚異常あるいは運動障害を伴っていない。

体重: 体重に変化はみられなかった。

死亡率: 試験期間中死亡はみられなかった。

運動性障害の検出: 検体投与群では異常はみられなかった。

一方、陽性対照の TOCP では、投与 13 日目以降に平衡感覚障害、歩行異常あるいは歩行不能等の症状が現われた。

病理組織学的検査: 結果を下表に示した。

群	溶媒対照	検体	陽性対照 TOCP
供試動物数			
死亡数			
急性遅発性神経毒性 の発現動物数			
神経の 病理 所見	脊髄上頭部神経球 軸索の変性(多発性) 髄鞘の空胞化(多発性) 髄鞘の変性		
	髄中胸部分節 軸索の腫脹(限局性)		

検体投与群では、神経系の異常所見は観察されなかった。

一方、陽性対照の TOCP では、主に脊髄の神経組織において、軸索の腫脹・変性、髄鞘の変性・空胞化等の所見が観察された。

結論: フェンピロキシメート原体はニワトリに対して急性遅発性神経毒性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(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 No. T-19)

検体純度 :
 供試動物 : SD 系ラット、約 4 週齢、平均体重;雄 130g 雌 111g、1群雌雄各 10 匹
 投与期間 : 13 週間
 投与方法 : 検体を 0、20、100 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週にわたって
 随時摂取させた。検体を混入した飼料は、毎週 1 回調製した。

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 1 日 2 回観察した。さらに、触診を毎週 1 回実施した。

500ppm 群雌で、背部及び腹側部に痂皮形成及び表皮剥離を伴う広範囲の脱毛、また同群雄で、鼻孔周囲に痂皮形成が認められた。

500ppm 群雄の 2 例及び 20ppm 群雌の 1 例が、投与 12 週目の採血時に死亡した。肉眼的病理検査では、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

体重変化 : 全ての生存動物の体重を毎週 1 回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。100 及び 500ppm 群雌雄で、投与期間を通じて対照群に比較して減少し、総体重増加量(0~13 週)は対照群に対し 500ppm 群雄で 33%、雌で 37%、100ppm 群雌雄で 85%と統計学的に有意な減少を示した。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	100	500	20	100	500
体重	1 週						
	2 週						
	3 週						
	4 週						
	5 週						
	6 週						
	7 週						
	8 週						
	9 週						
	10 週						
	11 週						
	12 週						
	13 週						
体重増加量 0~13 週							

↓: P<0.05、∩: P<0.01、▼: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率：各ケージ毎の摂餌量を測定し、週毎の群平均摂餌量及び食餌効率を算出した。

下表に示すように500ppm群雌雄の摂餌量は、対照群に対し投与期間を通じて減少し、総摂餌量は雄で対照群の59%、雌で65%であった。食餌効率は、500ppm群雌雄で明らかに、また100ppm群雌雄で軽度に低下した。

摂餌量

性別 投与量(ppm)	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
1週 *						
2週						
3週						
4週						
5週						
6週						
7週						
8週						
9週						
10週						
11週						
12週						
13週						
1～13週 #						

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。

* :g/匹/週のベースで集計されたデータ

:13週間の総量をベースで集計されたデータ

食餌効率

性 投与量(ppm)	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
1週						
2週						
3週						
4週						
5週						
6週						
7週						
8週						
9週						
10週						
11週						
12週						
13週						
0～13週 #						

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

* :体重減少のため計算不能

:13週間の各週の平均をベースで集計されたデータ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.30	6.57	35.22
	雌	1.65	8.29	38.60

血液学的検査 ; 投与終了時に、全ての生存動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、赤血球容積率(PCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均血球容積、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度(MCHC)

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量(ppm)						
赤血球数						
ヘモグロビン量						
PCV						
白血球数						
好中球						
リンパ球						
血小板数						
MCHC						

↑↓:P<0.05, ↓:P<0.01, ↑↓:P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

500ppm 群雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量及びPCVの増加、同群雌で血小板数の増加が認められた。100及び500ppm 群雄で、白血球数の減少が認められたが、これは好中球あるいはリンパ球の減少に起因するものであった。20及び100ppm 群雌で、MCHCの増加がみられたが、500ppm 群では認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、タンパク画分、A/G比、尿素、グルコース、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(AP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、血漿アセチル及びブチリルコリンエステラーゼ(P-AchE及びP-BchE)

また赤血球を用いて、アセチルコリンエステラーゼ(E-AchE)を測定した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

500ppm 群雌雄及び100ppm 群雌で、総タンパクの減少、500ppm 群雌で、APの上昇が認められ、投与の影響と考えられた。

P-BchE及びP-AchEの低下が、検体投与群雌、特に500ppm 群雌で認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

められ、対照群と比較した残存活性率は25～30%であった。しかし、20および100ppm群雌の残存活性率が75～90%であること、雄ではこれら酵素の活性が増加していること、E-AchEには低下が認められないことから、毒性学的意義はないものと考えられる。総ビリルビン及びLDHの全投与群雄での低下、ナトリウムの全投与群雌での増加など、その他の項目にも統計学的に有意な変化がみられたが、明確な用量相関性は無く、毒性学的有意性はないものと考えられた。

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量(ppm)						
総タンパク						
アルブミン						
A/G						
尿素						
グルコース						
総ビリルビン						
クレアチニン						
ナトリウム						
カリウム						
カルシウム						
GOT						
AP						
LDH						
P-AchE						
P-BchE						
E-AchE						

↑↓: P<0.05, ↑▽: P<0.01, ↑↓: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

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、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリリン、亜硝酸塩、還元物質、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量(ppm)						
尿量						
比重						
pH						

↑↓: P<0.05, ↓: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

500ppm群雄で、尿量の減少及びpHの低下が認められた。また、同群雌で尿比重が減少した。その他、検体投与に起因する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日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査； 投与前及び投与終了時に、全ての生存動物を対象として両眼を検査した。

投与終了時に、硝子体動脈遺残が 20ppm 群雄で1匹、100ppm 群雌で2匹、500ppm 群雄3匹に観察された。500ppm 群でやや発生頻度が増加したが発育遅延に関連した毒性学的意義のない変化と考えられた。

臓器重量； 投与終了時に、全ての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。

肺(気管支を含む)、心、脾、胸腺、肝、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮(頸部を含む)、脳

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)		20	100	500	20	100	500
体重							
肺	絶対重量						
	対体重比						
心	絶対重量						
	対体重比						
脾	絶対重量						
	対体重比						
胸腺	絶対重量						
肝	絶対重量						
	対体重比						
下垂体	絶対重量						
甲状腺	絶対重量						
副腎	絶対重量						
	対体重比						
腎	絶対重量						
	対体重比						
精巣	対体重比						
前立腺	絶対重量						
卵巣	絶対重量						
脳	絶対重量						
	対体重比						

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 [Dunnettの検定]。

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。

500ppm 群雌雄の殆どの臓器で、対照群に対し統計学的に有意な絶対重量の減少及び対体重比の増加が認められた。これは体重増加抑制に起因する変化と考えられた。心では 100ppm 群雌雄にも対体重比の増加が認められた。20ppm 群雌の副腎で、対体重比の減少がみられたが、100ppm 群には影響がみられないことから、検体投与による影響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日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査：投与終了時に、全ての生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた所見を下表に示した。

(数値は出現動物数)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
検査動物数		10	10	10	8	10	9	10	10
皮膚	顔面の汚れ								
	脱毛	中等度							
		重度							

： P<0.01, *： P<0.001 [Fisherの直接確率-両側検定]。

500ppm 群雌で、顔面の汚れ及び脱毛が対照群に対し、高頻度に認められた。その他検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査：剖検時に摘出した臓器のうち、肺、肝、腎及び肉眼的病変部は、全ての投与群の動物を対象として、また以下の臓器については、対照群及び500ppm 群の動物を対象として、病理標本を作製した。500ppm 群に病変が認められた場合には、さらに低用量群についても検索した。

気管、心、大動脈(胸部)、脾、胸腺、リンパ節(頸部及び腸間膜)、唾液腺(下顎部)、膵、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮(子宮頸部を含む)、脳、坐骨神経、胸骨及び骨髄、大腿骨及び関節

発生頻度が高かった所見は下表のとおりであった。

(数値は出現動物数)

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	20	100	500	0	20	100	500
検査動物数		10	10	10	8	10	9	10	10
肝	肝細胞の軽微肥大								
肺	肺 炎								
	脈管周囲の浸潤性変化								

*： P<0.05 [Fisherの直接確率法-両側検定]

100 及び 500ppm 群雌雄で、肝細胞の軽微肥大が認められた。この所見は、検体投与に対する肝の適応性変化と考えられた。

結論

：フェンピロキシメート原体の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における影響として、100ppm以上の群雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、赤血球数、ヘモグロビン量及び赤血球容積率の増加が認められた。500ppm群ではこれらの変化に加え

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

て、雌雄で総タンパクの低下、雌で血小板及びアルカリホスファターゼの増加、血漿アセチル及びブチリルコリンエステラーゼがみられ、100ppm 群雌で総タンパクの低下がみられた。また、500ppm 群雌雄で肝細胞の軽微肥大が観察された。

したがって、無毒性量は雌雄とも 20ppm (雄 1.30mg/kg/day、雌 1.65mg/kg/day) と判断される。

〔申請者注〕

本試験でみられた雌の血漿コリンエステラーゼ活性の低下は、摂餌量の低下による低栄養に起因する変化であると考えられる(資料 No. T-41)「ラット血清コリンエステラーゼ活性の変動に関する検討」参照)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

i) イヌを用いたカプセル投与による 28 日間反復経口投与毒性試験(用量設定試験)

(資料 No. T-20)

検体純度 :
供試動物 : Beagle 犬、約 22 週齢、平均体重 雄; 9.1kg 雌; 8.4kg、1 群雌雄各 1 匹
投与期間 : 28 日間

投与方法 : 検体を 30、75 及び 100mg/kg/day の用量でカプセルに充填し、28 日間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

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 1 日 2 回観察した。75mg/kg/day 群雄及び 100mg/kg/day 群雌で瘦衰が認められ、さらに同群雌雄に嘔吐及び鼻腔の乾きが観察された。30mg/kg/day 群では、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。また死亡例はなかった。

体重変化 ; 毎週 1 回体重を測定した。75mg/kg/day 群雄及び 100mg/kg/day 群雌で、投与期間を通じて体重が減少した。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定した。75mg/kg/day 群雄及び 100mg/kg/day 群雌で摂餌量が減少した。

獣医学的検査 ; 屠殺前に、全ての動物について一般状態、外観、体表及び開孔部を詳細に観察し、さらに胸部、腹部、四肢の触診及び心、肺の聴診を実施した。75mg/kg/day 群雄で、軽微な脱水症状及び肛門周囲の汚れが認められた。75 及び 100mg/kg/day 群雌雄で心拍数の減少が認められた。

血液学的検査 ; 投与前及び投与終了時に、全ての動物を対象にして頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、赤血球容積率、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、平均血球容積、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

75mg/kg/day 群雌雄及び 100mg/kg/day 群雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量及び赤血球容積率が、本施設の背景値に比較して増加した(次頁の比較表を参照)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査の実験値と背景値の比較

性別	雄			雌			
	投与量(mg/kg/day)	75	100	背景値	75	100	背景値
赤血球数(mil/cmm)							
ヘモグロビン量(g %)							
赤血球容積率(cμ)							

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

総タンパク、タンパク画分、尿素、グルコース、クレアチニン、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ

75及び100mg/kg/day群雌雄で、尿素が本施設の背景値に比較して増加した。また、100mg/kg/day群雌雄でグルコースが減少した。その他の項目には、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査の実験値と背景値の比較

性別	雄			雌			
	投与量(mg/kg/day)	75	100	背景値	75	100	背景値
尿素(mg %)							
グルコース(mg %)							

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、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリリン、亜硝酸塩、総還元物質、尿沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：投与終了時に全ての動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肺(気管支を含む)、心、脾、肝、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、精巢、前立腺(尿道の一部を含む)、卵巣、脳

75mg/kg/day群雄及び100mg/kg/day群雌の脾及び甲状腺重量において低値傾向が認められた。

肉眼的病理検査：投与終了時に、全ての動物について剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

75mg/kg/day 群雌雄及び 100mg/kg/day 群雌で瘦衰が認められた。その他には検体投与に起因する変化は認められなかった。

結論

: フェンピロキシメート原体の 4 週間カプセル経口投与による用量設定試験において、75mg/kg/day 以上の群で、体重減少及び瘦衰が認められ、この用量では長期間投与に耐えられないものと思われた。
したがって、イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の最高用量は、50mg/kg/day 付近の用量が適切であろうと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ii) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-21)

検体純度 :
供試動物 : Beagle 犬、約 18~20 週齢、平均体重;雄 9.1kg 雌 8.4kg、1 群雌雄各 4 匹
投与期間 : 13 週間
投与方法 : 検体を 2、10 及び 50mg/kg/day の用量でカプセルに充填し、13 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。対照群には、空のカプセルを同様に投与した。

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 1 日 1 回観察した。

10mg/kg/day 群雌及び 50mg/kg/day 群雌雄で、下痢が試験期間を通じて認められた。10 及び 50mg/kg/day 群雌雄で嘔吐が投与後 1 週目に認められた。さらに 2mg/kg/day 群雌(5 週目のみ)、10mg/kg/day 群雌及び 50mg/kg/day 群雌雄で低活動性が観察された。

50mg/kg/day 群雌の 2 匹は食欲不振及び体重減少が持続し、衰弱したので、投与開始後 4 及び 5 週目に切迫屠殺した。これらの動物では、鼻腔の乾き、口腔粘膜の蒼白化、脱水症状、瘦衰及び脱毛が認められた。

投与終了時の死亡率を下表に示した。

投与量(mg/kg/day)		0	2	10	50
死亡率(%)	雄				
	雌				

体重変化 : 全ての生存動物について、毎週 1 回測定した。

2mg/kg/day 群雌(1 例のみ)、10mg/kg/day 群雌及び 50mg/kg/day 群雌雄で、投与期間を通じて体重増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重増加量

性別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
投与量(ppm)						
0~6週						
6~13週						
0~13週						

↓: P<0.05, ◻: P<0.01, ↓↓: P<0.001 [Studentのt検定]

*: 測定値が負のため計算不能

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。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定した。

雌の摂餌量は試験期間を通じて減少し、総摂餌量は、2mg/kg/day 群で対照群の95%、10mg/kg/day 群で93%及び50mg/kg/day 群で66%であった。雄では、検体投与による影響はみられなかった。

摂水量 ; 摂水量の変化を毎日観察した。また、投与後6週目には、3日間にわたり摂水量を測定した。

切迫屠殺した50mg/kg/day 群雌2匹で摂水量が減少した。生存動物には、検体投与による影響は認められなかった。

獣医学的検査 ; 全ての動物について投与前、投与後4、8及び12週目に一般状態、外観、体表及び開孔部を観察し、さらに腹部、四肢の触診及び心、肺の聴診を実施した。

50mg/kg/day 群雌で、切迫屠殺した2匹を含む計3匹に、心拍数の減少が認められた。

眼科学的検査 ; 投与前及び投与後12週目に、全ての生存動物を対象にして両眼について検査した。

検体投与に起因する異常は観察されなかった。

心電図検査 ; 投与前に全ての動物を対象にして記録した。また、投与後6及び12週時では投与2及び24時間後に、全ての動物を対象にして記録した。

統計学的に有意差のみられた項目を下表(次頁)に示した。

10及び50mg/kg/day 群雄で心拍数の軽度減少が観察されたが雌では観察されなかった。心電図波形の間隔と振幅には検体投与による影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

心電図検査

性別		雄											
検査時期(週)		6						12					
投与量 (mg/kg/day)		2		10		50		2		10		50	
投与後の検査時間		2	24	2	24	2	24	2	24	2	24	2	24
心拍数													
波形	P波												
	ST変化												
	QT時間												
	QTc時間												
振幅	P波												

性別		雌											
検査時期(週)		6						12					
投与量 (mg/kg/day)		2		10		50		2		10		50	
投与後の検査時間		2	24	2	24	2	24	2	24	2	24	2	24
波形	P波												
	PR間隔												
振幅	P波												
	Q波												
	S波												

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01 [Studentのt検定]

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を。

血液学的検査； 投与前、投与後6及び12週目に、全ての動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、赤血球容積率、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、平均血球容積(MCH)、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(PTTK)

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。

性別	雄						雌					
検査時期(週)	6			12			6			12		
投与量 (mg/kg/day)	2	10	50	2	10	50	2	10	50	2	10	50
白血球数												
リンパ球												
血小板数												
MCH												
PTTK												

↑↓: P<0.05, ↑: P<0.01, ↓: P<0.001 [Studentのt検定]。

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を。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

50mg/kg/day 群雌で 12 週目に血小板数の増加及び 6 週目に PTTK の延長が認められたが、いずれも一過性であった。また、6 及び 12 週目にみられた白血球数の減少は、特定の細胞の減少によるものではなかった。これらを含め、いずれの検査項目にも、検体投与に起因する変化は認められなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、タンパク画分、A/G 比、尿素、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(AP)、血漿アセチル及びブチリルコリンエステラーゼ(P-AchE 及び P-BchE)

また、赤血球を用いて、アセチルコリンエステラーゼ(E-AchE)を測定した。対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。

50mg/kg/day 群雄で 6 及び 12 週目に、10mg/kg/day 群雄で 6 週目に、グルコースの減少が認められた。また、50mg/kg/day 群雌で 6 及び 12 週目に、2mg/kg/day 群雌で 6 週目に尿素的増加が認められた。その他の項目にも、統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性はなく、毒性学的意義はないものと考えられた。

性別	雄						雌					
	6			12			6			12		
検査時期(週)												
投与量 (mg/kg/day)	2	10	50	2	10	50	2	10	50	2	10	50
総タンパク												
A/G比												
尿素												
グルコース												
クレアチニン												
ナトリウム												
カルシウム												
リン												
P-AchE												
P-BchE												
GOT												
AP												

↑↓: P<0.05, ㇀↓: P<0.01, ㇀↓: P<0.001 [Studentのt検定]
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。

尿検査：投与前及び投与後 11 週目に全ての生存動物を対象として、採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血、ウロビリ、亜硝酸塩、総還元物質、尿沈渣

統計学的に有意差のみられた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
投与量(mg/kg/day)						
尿量						
比重						

↑: P<0.05、↑↑: P<0.01 [Studentのt検定]。

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。

雄の尿量及び比重に統計学的に有意な変化がみられたが、用量に依存しない変化か、または雌雄で一致しない変化であった。

臓器重量 ; 投与終了時に全ての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。

肺(気管支を含む)、心、脾、肝、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、精巣、前立腺(尿道の一部を含む)、卵巣、脳

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	2	10	50	2	10	50
投与量(mg/kg/day)						
最終体重						
肺	絶対重量					
心	絶対重量					
肝	対体重比					
副腎	絶対重量					
	対体重比					
腎	絶対重量					

↑↓: P<0.05、↓: P<0.01 [Dunnetの検定]。

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。

矢印を付していないものは統計学的に有意ではないが増加傾向を示した数値。

50mg/kg/day 群雌の肝で対体重比の増加、同群雄では増加傾向が認められた。また同群雄の副腎で絶対重量及び対体重比が増加したが、これらはストレスによるものと考えられた。その他の臓器重量の減少は、体重増加抑制に伴う変化と考えられた。

肉眼的病理検査: 切迫屠殺及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

50mg/kg/day 群雌の1匹に瘦衰が認められた。切迫屠殺した

50mg/kg/day 群雌2匹では、瘦衰、内臓の蒼白化及び胆嚢の肥大が観察された。その他には検体投与に起因する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、検鏡した。

気管、肺、心、大動脈(胸部)、脾、胸腺、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支)、唾液腺(左下顎部)、肝、膵、食道、胃(胃底部、幽門部)、十

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆嚢、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺(尿道を含む)、卵巣、子宮(頸部を含む)、膣、脳、脊髄、坐骨神経、眼球及び視神経、皮膚、乳腺(頭部、尾部)、骨格筋、胸骨及び骨髄、大腿骨及び関節面、肉眼的病変部

発生頻度が高かった所見を下表に示した。

(数値は出現動物数)

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	2	10	50	0	2	10	50
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肺	間質性肺炎								
脾	うっ血								
リンパ節	頸部	小濾胞状過形成							
	腸間膜	赤血球貧食像							
	気管支	赤血球貧食像							
肝	細胞内グリコーゲンの減少								
腎	髓質の細胞質空胞化								

切迫屠殺した50mg/kg/day群雌で、肝細胞内グリコーゲンの減少及び腎髓質の細胞質空胞化が認められ、検体投与に起因する変化と考えられた。

結論

： フェンピロキシメート原体のイヌを用いたカプセル投与による90日間反復経口毒性試験における影響として、50mg/kg/day群雌で2例が切迫屠殺された。また、2mg/kg/day群雌で低活動性の発生頻度にわずかな変化が観察された。10mg/kg/day群雌雄で嘔吐、同群雌で下痢、低活動性、体重増加抑制が、同群雄でグルコースの減少が観察された。

50mg/kg/day群雌雄で体重増加抑制が観察された。さらに、同群雄ではグルコースの減少が、同群雌では、摂餌量の減少、尿素濃度の増加、肝対体重比の増加、肝細胞内グリコーゲンの減少及び腎髓質の細胞質空胞化がみられた。

したがって、本試験における最小影響量は2mg/kg/dayと考えられた。

〔申請者註〕

： 報告書には、2mg/kg/dayは最小影響量と記載されているが、この群の低活動性の発生頻度及び体重増加抑制は、それぞれ一過性あるいは1例のみにしか認められていない。したがって、無毒性量は2mg/kg/dayが妥当であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

(資料 No.T-57)

試験省略

試験省略理由 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入投与毒性

(資料 No.T-58)

試験省略

試験省略理由 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料 No.T-59)

試験省略

試験省略理由 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-60)

試験省略

試験省略理由 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-22)

検体純度 :
 供試動物 : Beagle 犬、約 22~26 週齢、1群雌雄各 4 匹
 体重; 雄 8.0~9.8kg 雌 6.9~9.2kg
 投与期間 : 52 週間
 投与方法 : 検体を 0.5、1.5、5.0 及び 15mg/kg/day の用量で、カプセルに充填し、52 週にわたって 1 日 1 回経口投与した。対照群には、空のカプセルを同様に投与した。

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 1 日 1 回観察し、さらに詳細な検査を毎週 1 回行った。

対照群を含め全群で下痢が認められ、その頻度は 5.0mg/kg/day 以上の群でやや高かったが、投与期間とともに減少した。嘔吐が 1.5mg/kg/day 以上の群で、投与後 2 週目までやや高頻度に認められたが、それ以降対照群と同頻度になった。流涎が 15mg/kg/day 群の雌で高い頻度で認められたが、その他の投与群の雌雄ではごく散発的に観察された。死亡は認められなかった。

体重変化 : 全ての動物の体重を毎週 1 回測定した。
 15mg/kg/day 群雌雄で、投与後 13 週間にわたり体重増加抑制が認められ、雄においてのみ統計学的に有意であった(下表)。

性別	雄				雌			
	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
投与量(ppm)								
体重増加量								
0~13週								
14~26週								
27~39週								
40~52週								

↓: P<0.05[Studentのt検定]、—: 測定値が0又は負のため計算不能。
 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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量 ; 全ての動物の摂餌量を毎日測定した。
15mg/kg/day 群雄で投与期間を通じて摂餌量が減少し、総摂餌量は、雄で対照群の91%であった。雌では、検体投与による影響はみられなかった。

性別	雄				雌			
	投与量(ppm)							
	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
摂餌量								
0~13週								
14~26週								
27~39週								
40~52週								

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。

摂水量 ; 全ての動物の摂水量を投与前、投与13、26、39及び52週後に測定した。
検体投与による影響はなかった。

血液学的検査 ; 投与前、投与12、24及び50週後に、全ての動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、赤血球容積率(PCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、平均血球容積(MCV)、平均血球色素量(MCH)、平均血球色素濃度(MCHC)、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の認められた項目を下表(雄)及び次頁の表(雌)に示した。

<雄>

検査期間(週)	12				24				50			
	投与量(mg/kg/day)											
	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
好中球												
MCHC												
APTT												

↑ ↓ : P<0.05 [Studentのt検定]。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雌>

検査期間(週)	12				24				50			
投与量 (mg/kg/day)	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
ヘモグロビン量												
PCV												
白血球												
好中球												
リンパ球												
血小板												
MCV												
MCH												
MCHC												
PT												
APTT												

↑↓: P<0.05, ↑▽: P<0.01, ↑: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

1.5mg/kg/day以上の群雌で12及び50週目にPTの延長、ならびに15mg/kg/day群雌雄で50週目にAPTTの短縮が認められた。その他の項目にも、統計学的に有意な変化がみられたが、いずれもその程度は小さく、一過性であり、一方の性のみで認められ、用量依存性もないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

血液生化学検査：投与前、投与後24及び50週目の血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、タンパク画分、A/G比、尿素、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、塩素、GOT、GPT、クレアチニンホスフォキナーゼ、アルカリホスファターゼ(AP)、血漿アセチル及びブチルコリンエステラーゼ

また、赤血球を用いて、アセチルコリンエステラーゼ活性(E-AchE)を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次頁の表に示した。

全投与群雌雄で投与開始50週目に総コレステロールが減少したが、肝機能には変化がなく、毒性学的意義はないものと考えられた。その他統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれもその程度は小さく、一過性であり、一方の性のみで認められ、用量依存性もないことから、毒性学的に意味があるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雄>

検査期間(週)	24				50			
投与量 (mg/kg/day)	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
アルブミン								
グルコース								
総コレステロール								
塩素								
E-AchE								
GOT								
AP								

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, ↓: P<0.001 [Studentのt検定]。
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を。

<雌>

検査期間(週)	24				50			
投与量 (mg/kg/day)	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
総タンパク								
グロブリンα1								
グロブリンα2								
グロブリンγ								
A/G比								
総コレステロール								
総ビリルビン								
ナトリウム								
リン								
塩素								
E-AchE								
GPT								
AP								

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, ↑: P<0.001 [Studentのt検定]。
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を。

尿検査 ; 投与前、投与後 12、24 及び 50 週目に、全ての動物を対象として採尿し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリリン、亜硝酸塩、還元物質、尿沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示した。
統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれもその程度は小さく、一過性であり、一方の性のみで認められ、用量依存性もないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

<雄>

検査期間 (週)	11				23				49			
投与量 (mg/kg/day)	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
比重												
pH												

↑: P<0.05, ㇿ: P<0.01 [Studentのt検定]。

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。

<雌>

検査期間 (週)	11				23				49			
投与量 (mg/kg/day)	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
比重												
pH												

↑: P<0.05, ㇿ: P<0.01 [Studentのt検定]。

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。

獣医学的検査: 投与前、投与後12、24、38及び49週目に一般状態、外観、体表及び開孔部を観察し、さらに腹部、四肢の触診及び心、肺の聴診を実施した。

15mg/kg/day 群雄1匹に食欲不振に伴う、瘦衰、脱水症状及び口腔粘膜の蒼白化がみられ、心拍数の軽度な減少が認められた。

眼科学的検査: 投与前及び投与後49週目に、全ての動物を対象として両眼について検査した。

検体投与に起因する異常は観察されなかった。

心電図検査: 投与開始前、投与後11、24及び50週目の投与後2及び24時間目に、全ての動物を対象として記録した。

15mg/kg/day 群雄で投与後11及び50週目に心拍数の軽度減少がみられた。この変化には、ST間隔の軽度延長とP波振幅の減少を伴っていた。

臓器重量: 投与終了時に全ての動物を対象として、以下の臓器重量を測定するとともに、対体重比も算出した。

肺(気管支を含む)、心、脾、肝、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、精巢、前立腺(尿道の一部を含む)、卵巣、脳

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)に示した。

投与群雄で前立腺の絶対重量及び対体重比が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められないことから毒性学的意義はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0.5	1.5	5.0	15	0.5	1.5	5.0	15
最終体重									
心	絶対重量								
前立腺	絶対重量					/			
	対体重比								
脳	絶対重量								

↑: P<0.05, ∩: P<0.01 [Dunnettの検定]。

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を。

肉眼的病理検査：投与終了時に、全ての動物を対象として剖検を行った。
検体投与に起因する所見は認められなかった。

病理組織学的検査：投与終了時に、全ての動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

気管、肺、心、大動脈(胸部)、脾、胸腺、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支周囲)、唾液腺(左下顎部)、肝、膵、食道、胃(胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆嚢、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺(尿道を含む)、卵巣、子宮(頸部を含む)、膣、脳、脊髄、坐骨神経、眼球及び視神経、皮膚、乳腺(頭部、尾部)、骨格筋、胸骨及び骨髄、大腿骨及び関節面、肉眼的病変部

発生頻度が高かった所見は、次頁の表の通りであった。
0.5mg/kg/day 群雌の二次卵胞が統計学的に有意に増加したが、1.5mg/kg/day 以上の群では有意差はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。その他、各群、各組織で、病理学的変化が散見されたが、いずれも検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

結論：フェンピロキシメート原体のイヌを用いた52週間カプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験において、5.0及び15mg/kg/day 群の雌雄で下痢が認められた。15mg/kg/day 群では、流涎(雌のみ)、体重増加抑制傾向(雌雄)、摂餌量(雄)及び心拍数(雄)の減少がみられたので、無毒性量は雌雄とも1.5mg/kg/day であると判断される。

〔申請者注〕 血漿コレステロールの減少及び前立腺重量の増加については、変化の程度、用量依存性、90日間反復経口投与毒性試験(資料No. T-21)の結果との比較等から判断して、毒性学的意義はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(数値は出現動物数)

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg/day)		対照	0.5	1.5	5.0	15	対照	0.5	1.5	5.0	15
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
リンパ節	頸部	線維化									
	気管支	組織球増加症									
肝		炎症									
下垂体		頭蓋咽頭側の嚢胞									
甲状腺		濾胞の限局性変化									
副腎	束状帯の空胞化										
	球状帯の空胞化										
腎	腎盂粘膜の過形成										
	腎盂の石灰化										
膀胱		移行上皮の空胞化									
精巣		精子細胞巨細胞化									
卵巢		二次卵胞									
乳腺		腺房の過形成									

*: P<0.05 [Fisherの直接確率検定]。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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

(資料 No.T-23)

検体純度 :

供試動物 : CD(SD)系ラット、4~5週齢、体重範囲;雄 99~153g 雌 95~141g
毒性群及び発がん性群を設定し、以下のようにラットを配分した。

投与量 (ppm)	毒性群				発がん性群	
	52週目屠殺		104週目屠殺		雄	雌
	雄	雌	雄	雌		
対照	10	10	20	20	50	50
10	10	10	20	20	50	50
25	10	10	20	20	50	50
75	10	10	20	20	50	50
150	10	10	20	20	50	50

投与期間 : 104週間

投与方法 : 検体を0、10、25、75及び150ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を1日2回観察し、さらに触診を毎週1回実施した。

検体投与に関連した一般状態の変化及び行動の異常は認められなかった。

試験終了時の死亡率を次表(次頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

死亡率(%)

投与量(ppm)		対照	10	25	75	150
毒性群	雄					
	雌					
発がん性群	雄					
	雌					

体重変化 ; 全ての生存動物について、投与後14週間は週1回、その後は投与終了まで2週間に1回測定した。

発がん性群における75及び150ppm群雌雄の体重増加量は、対照群に比べて有意に減少したが、75ppm群雌には継続した有意性は認められなかった。

発がん性群の104週時における雄の平均体重は、対照群に比べて150ppm群で89%、75ppm群で99%、25ppm群で101%及び10ppm群で104%であり、雌ではそれぞれ83%、94%、108%及び106%であった。

毒性群においても、発がん性群と同様のパターンで推移した。

体重増加量

性別		雄				雌			
		10	25	75	150	10	25	75	150
毒性群	0~26週								
	0~52週								
	0~78週								
	0~104週								
発がん性群	0~26週								
	0~52週								
	0~78週								
	0~104週								

↓: P<0.05, ▽: P<0.01, ↓↓: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

平均体重

性別		雄				雌			
		10	25	75	150	10	25	75	150
毒性群	26 週								
	52 週								
	78 週								
	104 週								
発がん性群	26 週								
	52 週								
	78 週								
	104 週								

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。

摂餌量及び食餌効率；各ケージの摂餌量を週 1 回測定し、投与後 14 週間は週毎の食餌効率を算出した。

毒性群及び発がん性群の 75 及び 150ppm 群雌雄で総摂餌量が対照群の 91~97%に減少した(1~104 週)。投与後 14 週間の食餌効率は、毒性群及び発がん性群の 75 及び 150ppm 群雌雄で対照群の 86~94%に減少した。

摂餌量

性別		雄				雌			
		10	25	75	150	10	25	75	150
毒性群	26 週								
	52 週								
	78 週								
	104 週								
	1~104 週								
発がん性群	26 週								
	52 週								
	78 週								
	104 週								
	1~104 週								

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

食餌効率(1~14週)

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150
毒性群											
発がん性群											

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	25	75	150	
検体摂取量 (mg/kg/day)	毒性群	雄	0.40	0.97	3.08	6.18
		雌	0.48	1.16	3.79	7.57
	発がん性群	雄	0.40	0.97	3.00	6.20
		雌	0.49	1.21	3.81	8.01

血液学的検査 ; 投与後 24、49、76 及び 102 週に、毒性群の各群雌雄各 10 匹を対象として(生存動物数が 10 匹に満たない群については、不足分を発がん性群から補充して)、後眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、赤血球容積率(PCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数、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)、プロトロンビン時間(PT)

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雄>

検査時期 (週)	24				49				76				102			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
PCV																
白血球																
好中球																
リンパ球																
MCV																
MCH																
MCHC																

<雌>

検査時期 (週)	24				49				76				102			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
赤血球																
ヘモグロビン																
PCV																
MCV																
MCH																
MCHC																
PT																

↑↓: P<0.05, ☆☆: P<0.01, ↑↓: P<0.001 [Studentのt検定]。

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。

150ppm 群雄で 102 週に MCV 及び MCH の減少が、また同群雌で 76 週に PT の延長が認められたが、これらは一過性的な変化であった。その他の項目にも検体投与の影響と思われる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、タンパク画分、A/G 比、尿素、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、アルカリホスファターゼ(AP)、クレアチニンホスフォキナーゼ(CPK)、血漿アセチル及びブチリルコリンエステラーゼ(P-AchE、P-BchE)、

また、赤血球を用いてアセチルコリンエステラーゼ(E-AchE)を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次頁(雄)及び次々頁(雌)の表に示した。

投与後 24 週に、150ppm 群雌雄のグルコースが減少した。同群雄では同様の変化が 49 及び 76 週にも認められた。さらに投与後 24 及び 76 週において、150ppm 群雌の尿素が増加した。

その他統計学的に有意な変化が多くの項目に認められたが、多くの場合、用量依存性はみられず、一過性であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雄>

検査時期(週)	24				49				76				102			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
投与量 (ppm)																
総タンパク																
アルブミン																
グロブリンα1																
グロブリンβ																
グロブリンγ																
A/G																
尿素																
グルコース																
総ビリルビン																
総コレステロール																
クレアチニン																
ナトリウム																
カリウム																
塩素																
カルシウム																
リン																
ALT																
AST																
GGT																
CPK																
E-AchE																

↑ ↓: P<0.05, ⇆: P<0.01, ↑↑: P<0.001, ↓↓: P<0.001 (Studentのt検定)。
 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。
 () 内は測定値(対照群/投与群)を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

<雌>

検査時期 (週)	24				49				76				102			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
投与量 (ppm)																
総タンパク																
グロブリンα1																
グロブリンβ																
グロブリンγ																
尿素																
グルコース																
総ビリルビン																
クレアチニン																
ナトリウム																
カリウム																
塩素																
カルシウム																
リン																
ALT																
GGT																
P-AchE																
P-BchE																
E-AchE																

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01, ↑ ↓ : P<0.001 [Studentのt検定]。
 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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査 ; 投与後 23、49、77 及び 101 週に、可能な限り血液学的検査に用いた動物を対象として、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリリン、亜硝酸塩、総還元物質、尿沈渣

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。

<雄>

検査時期 (週)	23				49				77				101			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
投与量 (ppm)																
尿量																
比重																
pH																

↑↓: P<0.05 [Studentのt検定]。

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。

<雌>

検査時期 (週)	23				49				77				101			
	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
投与量 (ppm)																
尿量																
比重																

↑↓: P<0.05 [Studentのt検定]。

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。

150ppm 群雄では投与後 49 週に、pH の低下及び比重の増加を伴う尿量の減少が認められたが、摂水量の低下に起因すると考えられた。雌では影響はみられなかった。

眼科学的検査 ; 投与前に全ての動物、投与後 104 週目に対照群及び 150ppm 群の生存動物を対象として、検眼鏡を用いて両眼を検査した。毒性群及び発がん性群のいずれの動物にも、検体投与に起因すると思われる異常所見はみられなかった。

臓器重量 ; 投与後 52 及び 104 週目に屠殺した全ての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。

肺(気管支を含む)、心、脾、肝、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、腎、精巣、卵巣、脳

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を下表に示した。

発がん性群の 75 及び 150ppm 群雌で肝の絶対重量、ならびに 25ppm 以上の群雌の肝の対体重比がそれぞれ対照群と比べて減少した。しかし、肝対体重比の変化には用量との関連がみられなかった。毒性群及び発がん性群の 150ppm 群雌雄では、その他の臓

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

器に絶対重量の減少と対体重比の増加がみられたが、これらは体重増加抑制に伴う変化と考えられた。

<雄>

群		毒性群								発がん性群			
検査時期(週)		52				104				104			
投与量(ppm)		10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
最終体重													
心	絶対重量												
肝	絶対重量												
下垂体	絶対重量												
甲状腺	絶対重量												
副腎	絶対重量												
腎	絶対重量												
精巣	絶対重量												
	対体重比												
脳	対体重比												

↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01 [Dunnettの検定]。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<雌>

群		毒性群								発がん性群			
検査時期(週)		52				104				104			
投与量(ppm)		10	25	75	150	10	25	75	150	10	25	75	150
最終体重													
肺	対体重比												
	絶対重量												
心	対体重比												
	絶対重量												
脾	絶対重量												
肝	絶対重量												
	対体重比												
甲状腺	絶対重量												
腎	絶対重量												
	対体重比												
脳	対体重比												

↑ ↓ : P<0.05, ↓ ↓ : P<0.01 [Dunnettの検定]。

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。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

毒性群の最終屠殺動物では、150ppm 群雄で尾の痂皮形成、同群雌で膝窩リンパ節の暗色化が高頻度に認められたが、毒性学的に有意なものとは考えられない。

発がん性群の150ppm 群雄で、下垂体腫瘍による脳の圧痕及び腹部脂肪の腫瘍、また同群雌では子宮の拡張や腫瘍の発生頻度が増加した。腫瘍の発生頻度の増加は、病理組織学的検査において腫瘍の発生頻度の増加を伴うものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

〔毒性群 中間屠殺〕

(数値は出現動物数)

投与量 (ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
肺	暗色化					

〔毒性群 最終屠殺〕

(数値は出現動物数)

投与量 (ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		20/20	20/20	20/20	20/20	20/20
膝窩リンパ節	暗色化					
尾	痂皮形成					
皮膚	会陰部の汚れ					
	腫瘍					

〔発がん性群〕

(数値は出現動物数)

投与量 (ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		50/50	50/50	50/50	50/50	50/50
腎	大型					
	顆粒					
肝	変性部					
脾	隆起血管					
下垂体	腫瘍					
胸腺リンパ節	暗色化					
精巣	Flaccid弛緩					
子宮	拡張、腫脹					
	腫瘍					
脳	下垂体腫瘍 よる圧痕					
皮膚	糞による着色					
	腫瘍					
腹腔内脂肪	腫瘍					
その他	肥満					

*: P<0.01, **: P<0.001 [Fisherの直接確率法一両側検定]。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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、肺、肝、腎及び肉眼的病変部について、全ての群の動物を対象として、また以下の組織については、対照群及び150ppm群の動物を対象として病理標本を作製し、検鏡した。150ppm群に病変が認められた臓器については、さらに低用量群についても検索した。

気管、心、大動脈(胸部)、脾、胸腺、リンパ節(頸部及び腸間膜)、唾液腺(下顎部)、膵、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下垂体、甲状腺(副甲状腺を含む)、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、精囊腺、前立腺、卵巣、子宮(子宮頸部を含む)、膣、脳、脊髄、坐骨神経、眼及び視神経、皮膚、乳腺(頭部及び尾部)、骨格筋、胸骨、大腿骨及び骨髄

<非腫瘍性病変> 認められた主な非腫瘍性病変を下表に示した。

[毒性群 最終屠殺]

(数値は出現動物数)

投与量(ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		20/20	20/20	20/20	20/20	20/20
心	心筋の線維化					
腸間膜 リンパ節	多核性マクロファージの 出現					
腎	加齢性腎症					
脳	圧痕					
皮膚	線維化					

[発がん性群]

(数値は出現動物数)

投与量(ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		50/50	50/50	50/50	50/50	50/50
心	心筋の線推化					
膵	小葉の変性					
胃	前胃の潰瘍性変化					
副腎	皮質の出血性変化					
	髓質の過形成					
腎	加齢性腎症					
	腎盂の石灰化					
脳	圧痕					
皮膚	線維化					

[Fisherの直接確率法-両側検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

毒性群では途中死亡動物、中間屠殺動物及び最終屠殺動物のいずれにおいても検体投与に関連した病変は認められなかった。

発がん性群の150ppm群雄にみられた下垂体腫瘍による脳の圧痕や前胃の潰瘍性変化は、同群の途中死亡例に多発したが、途中死亡例と最終屠殺例を合計して統計検定した場合、いずれの所見にも対照群と比べ統計学的有意差はみられなかった。

〈腫瘍性病変〉認められたすべての腫瘍性病変を動物の死亡時期別に129～133頁の表に示した。

また、認められた主な腫瘍性病変を下表に示した。

〔毒性群 最終屠殺〕 (数値は出現動物数)

投与量(ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		20/20	20/20	20/20	20/20	20/20
脾	島細胞腫					
下垂体	前葉腺腫					
精巢	間細胞腫					
乳腺	線維腺腫					

〔発がん性群〕 (数値は出現動物数)

投与量(ppm)		0	10	25	75	150
検査動物数(雄/雌)		50/50	50/50	50/50	50/50	50/50
脾	島細胞腫					
下垂体	前葉腺腫					
甲状腺	傍濾胞細胞腫					
副腎	髓質腺腫					
精巢	間細胞腫					
皮膚	線維腫					
	脂肪腫					
乳腺	線維腺腫					
	乳癌					

〔Fisherの直接確率法—両側検定〕

毒性群、発がん性群とも脾島、下垂体、副腎、精巢、皮膚及び乳腺に腫瘍が多くみられたが、これらは本系統のラットに通常みられるものであり、用量依存性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日本農薬株式会社にある。

結論

： フェンピロキシメート原体のラットに対する飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、75及び150ppm群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、さらに150ppm群で血漿グルコースの減少及び尿素の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも25ppm（雄0.97mg/kg/day、雌1.21mg/kg/day）であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変 1]

(毒性群 + 発がん性群)

性別			雄					雌					
投与量 (ppm)			対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150	
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数										
0~52 週 死亡	検査動物数												
	造血器	M: 悪性リンパ腫											
	食道	M: 扁平上皮癌											
	下垂体	B: 前葉腺腫											
	脳	M: 星膠細胞腫											
	皮膚	M: 肉腫											
	乳腺	B: 線維腺腫											
		M: 乳癌											
胸郭	M: 癌												
52 週 屠 殺	検査動物数												
	下垂体	B: 前葉腺腫											
	甲状腺	B: 傍濾胞細胞腫											
	腎	M: 脂肪肉腫											
	子宮	M: 平滑筋肉腫	/	/	/	/	/						
53 ~ 104 週 死亡	検査動物数												
	肺	B: 腺腫											
	造血器	M: 顆粒球白血球											
		M: 悪性リンパ腫											
		M: 組織球肉腫											
	リンパ節	B: 血管腫											
	胸腺	B: 胸腺腫											
B: 胸腺リンパ腫													
M: 肉腫													

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍
 [Fisherの直接確率法 - 両側検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変 2]

(毒性群 + 発がん性群)

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数									
53 ~ 104 週 死 亡	肝	B 肝細胞腫										
		M 肝細胞癌										
		B 胆管腺腫										
		M 胆管癌										
		M 血管肉腫										
	膵	B 島細胞腫										
		M 島細胞癌										
	十二指腸	M 腺癌										
	空腸	M 腺癌										
	下垂体	B 前葉腺腫										
		B 中間葉腺腫										
	甲状腺	B 濾胞細胞腫										
		M 濾胞細胞癌										
		B 傍濾胞細胞腫										
		M 傍濾胞細胞癌										
	副腎	B 皮質腺腫										
		B 髓質腺腫										
		M 髓質癌										
	腎	B 脂肪腫										
	膀胱	B 移行上皮腫										
	精巣	B 間細胞腫										
	子宮	M 扁平上皮癌	/	/	/	/	/					
	膾	M 扁平上皮癌	/	/	/	/	/					
脳	M 星膠細胞腫											
脊髄	M 星膠細胞腫											
眼	M 平滑筋肉腫											
ハタゲ腺	B 腺腫											

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍
 [Fisherの直接確率法 - 両側検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変 3]

(毒性群+発がん性群)

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数									
53~ 104 週 死亡	皮膚	B 乳頭腫										
		M 扁平上皮癌										
		B 基底細胞腫										
		B 線維腫										
		B 脂肪腫										
		M 肉腫										
	乳腺	B 線維腺腫										
		M 乳癌										
	尾	B 乳頭腫										
		B 線維腫										
	胸郭	M 肉腫										
	腹膜	M 血管肉腫										
	足	M 骨肉腫										
M	塞栓として認められた癌											
104 週 屠殺	検査動物数											
	造血器	M 悪性リンパ腫										
	胸腺	M 甲状舌管癌										
	脾	M 血管肉腫										
	肝	B 肝細胞腫										
		M 肝細胞癌										
	膵	B 腺腫										
		B 島細胞腫										
		M 島細胞癌										
	胃	B 乳頭腫										
	下垂体	B 前葉腺腫										
B 中間葉腺腫												

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

[Fisherの直接確率法一両側検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変 4]

(毒性群+発がん性群)

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数									
104 週 屠 殺	甲状腺	B 濾胞細胞腫										
		M 濾胞細胞癌										
		B 傍濾胞細胞腫										
	副腎	B 髓質腺腫										
	腎	B 腺腫										
		M 腎癌										
		B 腎芽腫										
	精巣	B 間細胞腫						/	/	/	/	/
	卵巢	B 顆粒膜 莢膜細胞腫	/	/	/	/	/					
	子宮	M 子宮癌	/	/	/	/	/					
		M 平滑筋肉腫	/	/	/	/	/					
	脳	M 星膠細胞腫										
		M 乏突起 膠細胞腫										
		M 類上皮髄膜 腫										
	眼	B 平滑筋腫										
	皮膚	B 乳頭腫										
		B 基底細胞腫										
		M 基底細胞癌										
		B 線維腫										
		B 脂肪腫										
M 肉腫												
乳腺	B 線維腺腫											
	M 乳癌											
骨格筋	M 肉腫											

B:良性腫瘍 M:悪性腫瘍
〔Fisherの直接確率法一両側検定〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[腫瘍性病変 5]

(毒性群+発がん性群)

性別			雄					雌					
投与量(ppm)			対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150	
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数										
104週屠殺	腹膜	M 肉腫											
	口腔	B 乳頭腫											
	陰核腺	B 腺腫	/	/	/	/	/						
	尾	B 乳頭腫											
		B 線維腫											
	M	腸の癌											
M	塞栓として認められた癌												

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍
 (Fisherの直接確率法-両側検定)

性別		雄					雌					
投与量(ppm)		対照	10	25	75	150	対照	10	25	75	150	
合計/発がん性群	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性										
		悪性										
	腫瘍総数											
	担腫瘍動物数	良性										
		悪性										
	担腫瘍動物数											

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

i) マウスを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験
(用量設定試験(I))

(資料 No. T-24)

検体純度 :
供試動物 : ICR系マウス、5週齢、体重範囲;雄 27.5~30.1g 雌 22.0~24.0g
1群雌雄各9匹
投与期間 : 4週間
投与方法 : 検体を0、20、100及び500ppmの濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂取させた。
検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

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。
雌雄いずれの投与群においても、検体投与に起因すると思われる症状及び死亡例はみられなかった。

体重変化 ; 全ての動物の体重を毎週1回測定した。
500ppm群雄に軽度な体重増加抑制が、投与後1、2及び4週に認められた。他の群では、検体投与によると考えられる体重の変化はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率; 摂餌量を毎週1回測定し、週毎の食餌効率も算出した。
100ppm以上の群の雄及び500ppm群雌の摂餌量が一過性に減少し、500ppm群雌雄の食餌効率が投与後1週に減少した。

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)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.58	12.9	53.2
	雌	3.07	14.5	66.7

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

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、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

いずれの項目においても有意な変動はみられなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、血漿コリンエステラーゼ

また、赤血球を用いて、コリンエステラーゼを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

500ppm 群雄で GPT が対照群と比べ統計学的に有意に減少した。
また同群雌で尿素窒素が有意に増加した。

尿検査 ; 投与終了時に、全ての動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン
100 及び 500ppm 群雄において尿比重が低下した。

臓器重量 ; 投与終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対
体重比も算出した。

心、脾、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎、腎、精巣、卵巣、脳
検体投与に起因する臓器重量の変化はなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時に、全ての動物を対象にして剖検を行った。

20ppm 群雌で腎嚢胞及び 100ppm 群雌で卵巣嚢内水腫がそれぞれ
1 例に認められた。しかし雄では、いずれの投与群においても異
常所見は認められなかった。

結論 ; フェンピロキシメート原体のマウス発がん性試験の 4 週間用量設定
試験において、500ppm 群雄に体重増加抑制、摂餌量の減少及び
尿素窒素の増加が認められた。また同群雌に尿素窒素の増加が
みられた。しかし、これらの変化はいずれも軽度であり、検体による
明らかな毒性を確認できなかったことから、マウス発がん性試験に
おける最高用量は、500ppm 以上が必要と考えられた。

〔申請者注〕 本試験では明らかな影響量がとらえられなかったので、用量設定試
験を追加実施した。(資料 No. T-25)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ii) マウスを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験
(用量設定試験(II))

(資料 No. T-25)

検体純度 :
供試動物 : ICR 系マウス、5 週齢、体重範囲;雄 27.8~30.2g 雌 21.8~24.1g
1 群雌雄各 9 匹
投与期間 : 4 週間
投与方法 : 検体を 0、80、400 及び 2000ppm の濃度で飼料に混入し、4 週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。

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。

2000ppm 群雌の 1 例に脱毛がみられ、80ppm 群雄の 1 例が排尿不全のために死亡したが、これらは偶発的なものと考えられた。

体重変化 ; 全ての動物の体重を毎週 1 回を測定した。

2000ppm 群雌雄に、顕著な体重減少が投与後 2 週目までみられ、その後回復したが、投与終了時の体重は開始時の体重には達しなかった。400ppm 群雄では、投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。

摂餌量及び食餌効率; 摂餌量を毎週 1 回測定し、週毎の食餌効率を算出した。

摂餌量は 2000ppm 群雌雄で投与期間を通じて減少した。400ppm 群雄では、投与後 2 週目まで、また同群雌では 1 週目のみ、それぞれ摂餌量が減少した。食餌効率は 2000ppm 群雌雄で明らかな体重減少により、投与後 1 週及び 2 週目に負の値を示した。

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)		80	400	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	10.8	48.4	181.6
	雌	11.7	50.4	170.0

血液学的検査; 投与終了時に全ての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。

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

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を下表(次頁)に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄			雌		
	80	400	2000	80	400	2000
投与量(ppm)	80	400	2000	80	400	2000
赤血球数						
ヘモグロビン量						
ヘマトクリット値						
白血球数						
MCH						

↓: P<0.05, ↓↓: P<0.01 [DunnettまたはSchefféの多重比較検定]。
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。

2000ppm 群雄で、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び白血球数が、また同群雌では、赤血球数、ヘモグロビン量及び MCH がそれぞれ有意に減少した。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、血漿コリンエステラーゼ(P-AchE)

また、赤血球を用いて、コリンエステラーゼ(E-AchE)を測定した。対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	80	400	2000	80	400	2000
投与量(ppm)	80	400	2000	80	400	2000
総タンパク						
尿素窒素						
グルコース						
GOT						
P-AchE						
E-AchE						

↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01 [DunnettまたはSchefféの多重比較検定]。
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。

2000ppm 群雌雄において、総タンパクの減少及び GOT の上昇がみられた。さらに同群雄ではグルコースの減少、血漿コリンエステラーゼの上昇及び赤血球コリンエステラーゼの低下、雌では尿素窒素の増加が認められた。

尿検査：投与終了時に全ての生存動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。
 対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	80	400	2000	80	400	2000
投与量(ppm)						
比重						
タンパク						
ウロビリノーゲン						

↑: P<0.05 (Mann-WhitneyのU検定)。

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。

いずれの項目にも、検体投与との関連は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に全ての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。

心、脾、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎、腎、精巣、卵巣、脳

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次頁の表に示した。

2000ppm 群雌雄のほとんどの臓器で対照群に対し、統計学的に有意な絶対重量の有意な減少が認められた。これらは、体重増加抑制に起因する変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		80	400	2000	80	400	2000
最終体重							
心	絶対重量						
	対体重比						
脾	絶対重量						
	対体重比						
胸腺	絶対重量						
	対体重比						
肝	絶対重量						
	対体重比						
下垂体	絶対重量						
甲状腺	絶対重量						
	対体重比						
副腎	絶対重量						
	対体重比						
腎	絶対重量						
精巣	絶対重量						
卵巢	絶対重量						
	対体重比						
脳	絶対重量						
	対体重比						

↓: P<0.05, ↑: P<0.01 [DunnettまたはSchefféの多重比較検定]。
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。

肉眼的病理検査：投与終了時に、全ての生存動物を対象として剖検を行った。
2000ppm群雌雄全例に、体型小型化が認められた。また、偶発的病変として同群雌に脱毛1例、80ppm群雌に腎嚢胞1例、対照群雄に肝の白色斑1例、腎嚢胞2例が認められた。80ppm群雄の死亡例(1例)には、腎の退色・腫大及び膀胱の尿うっ滞が観察された。

結論：フェンピロキシメート原体の Maus 発がん性試験における4週間用量設定試験において2000ppm群で体重及び摂餌量の減少、貧血傾向、血漿成分における低栄養性変化及び絶対臓器重量の減少が認められた。一方400ppm群では、これらの影響は軽微であった。したがって、本剤の Maus 発がん性試験における最高用量は、1000ppm付近が適切であろうと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

iii) マウスを用いた飼料混入投与による 18 ヶ月間反復経口投与発がん性試験

(資料 No. T-26)

検体純度 :

供試動物 : ICR系マウス、5週齢、体重範囲; 雄 25.2~33.9g 雌 20.4~25.5g、
1群雌雄各 50 匹

投与期間 : 78 週間

投与方法 : 検体を 0、25、100、400 及び 800ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ
月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、毎週 1 回
調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を 1 日 1 回観察した。さらに、触診を毎
週 1 回実施した。

800ppm 群雄において消瘦、400ppm 群雄で触毛脱毛、25ppm 群雌
で皮膚腫瘍の発生頻度に、それぞれ対照群に比べ有意に増加し
たが、投与量との関連がみられず、検体投与による影響とは考えら
れなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量(ppm)		対照	25	100	400	800
死亡率(%)	雄					
	雌					

** : p<0.01 [Life table analysis(Logrank検定)

a) : 投与後1週目に1匹死亡したため、試験系から除外した。

高用量群雌雄で死亡率が減少する傾向がみられた。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回測定し
た。400 及び 800ppm 群雌雄で、投与期間を通じて対照群に比べ
有意な体重増加抑制を示した。投与終了時の群平均体重は、対
照群に対し 800ppm 群雄で 77%及び雌で 67%、400ppm 群雄で 83%
及び雌で 76%、100ppm 群雄で 96%及び雌で 92%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日本農薬株式会社にある。

性別	雄				雌			
	25	100	400	800	25	100	400	800
投与量 (ppm)								
13 週								
28 週								
52 週								
78 週								

↓: P<0.01 [Dunnett または Scheffe の多重比較検定]。

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。

摂餌量及び食餌効率； 摂餌量は投与後 13 週間までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回測定した。食餌効率は投与後 13 週間について算出した。摂餌量は投与期間を通じて、400 及び 800ppm 群雌雄で対照群と比べ有意に減少した。しかし、食餌効率は各投与群雌雄とも増減はあるものの、対照群と比べ明らかな差は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		25	100	400	800
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.43	9.47	38.02	69.63
	雌	2.46	10.22	41.46	73.10

血液学的検査； 投与後 52 及び 78 週目の投与終了時に、各群雌雄各 10 匹を対象として、尾端部切断から血液を採取し、塗抹標本を作製し、以下の項目の測定を行った。

白血球百分率(対照群及び 800ppm 群雌雄)

なお、投与後 52 週目の検査において、800ppm 群雌の測定項目に有意な変化が認められたため、400ppm 群雌についても測定した。800ppm 群雌で投与後 52 週目に分葉核好中球の比率が僅かに減少したが、投与終了時では認められず、一過性のものであり、偶発的変動と考えられた。その他いずれの検査時期においても有意な変動はみられなかった。

コリンエステラーゼ； 投与終了時に血液学的検査に用いた動物を対象として、後大静脈より採血し、血漿(P-ChE)及び赤血球コリンエステラーゼ(E-ChE)を測定した。

下表に対照群を 100 とした場合の数値を示した。

性別	雄				雌			
	25	100	400	800	25	100	400	800
投与量 (ppm)								
P-ChE								
E-ChE								

[Dunnett または Scheffe の多重比較検定]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性のいずれについても、検体投与による有意な影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に血液学的検査に用いた各群雌雄各10匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝、副腎、腎、精巣、脳

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)		25	100	400	800	25	100	400	800
最終体重									
肝	対体重比								
副腎	絶対重量								
腎	対体重比								
精巣	対体重比					/	/	/	/
脳	対体重比								

↑↓: P<0.05、◇▽: P<0.01 [DunnnettまたはScheffeの多重比較検定]。
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。

800ppm群雌雄で副腎の絶対重量が減少し、同群雄で精巣の対体重比及び同群雌で肝の対体重比が増加した。400ppm以上の群雌雄で脳の対体重比の増加、同群雌で腎の対体重比の増加が認められた。これらは体重減少に伴う変化と考えられた。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物、切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について、剖検を行った。対照群と比べ統計学的に有意に増加した所見を次表に示した。

800ppm群雄で消瘦が有意に増加した。その他の統計学的に有意な病変は投与量との関連がなかった。

(数値は出現動物数)

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		対照	25	100	400	800	対照	25	100	400	800
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
全身	消瘦										
	触毛脱毛										
卵巣	囊内血腫	/	/	/	/	/					

*: p<0.05、 **: <0.01で統計学的有意差を示す[Fisherの直接確率法]。

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、検鏡した。

気管、肺、心、大動脈、脾、胸腺、リンパ節(頸部及び腸間膜)、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下垂体、甲状腺・上皮小体、副腎、腎、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、脳、脊髄(頸、胸及び腰部)、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、皮膚(腰部)、乳腺(腹部、雌のみ)、下腿三頭筋、骨・骨髓(胸骨及び大腿骨)、肉眼的病変部

<非腫瘍性病変> 対照群と比べ統計学的に有意に増加した所見を下表に示した。

(数値は出現動物数)

性		雄					雌				
投与量(ppm)		0	25	100	400	800	0	25	100	400	800
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
精巢	間細胞過形成						/	/	/	/	/
卵巣	萎縮	/	/	/	/	/					
坐骨神経	神経線維変性										

* :p<0.05 [Fisherの直接確率法]。

400ppm以上の群雌で卵巣萎縮の発生頻度が有意に増加したが、これらは対照群で観察された組織像と同様であり、卵巣構築に特徴的な異常を伴うものではなく、老齢マウスに通常観察される生殖腺の退縮像であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。その他統計学的に有意な変化が認められたが、投与量との関連がみられなく、検体投与の影響ではないものと考えられた。

<腫瘍性病変> 本試験でみられた良性及び悪性腫瘍を死亡時期別、性別に144～146頁の表に示した。

各群雌雄で観察された病変は、いずれも本系統のマウスに自然発生することが知られているものであり、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。また、統計学的に有意に減少する病変が散見されたが、毒性学的意義のない変動、あるいは偶発的変動と判断された。

結論 : フェンピロキシメート原体の18カ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、400ppm以上の群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、800ppm群雄で消瘦が観察された。従って、無毒性量は雌雄とも100ppm(雄 9.47mg/kg/day、雌 10.22mg/kg/day)であると判断される。

また、最高投与量の800ppmにおいても発がん性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-1 [腫瘍性病変]

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			対照	25	100	400	800	対照	25	100	400	800
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数									
0 ~ 39 週 死亡	検査動物数											
	全身	M 悪性リンパ腫										
	肺	M 腺癌										
40 ~ 78 週 死亡	検査動物数											
	肺	B 腺腫										
		M 腺癌										
	全身	M 骨髄性白血病										
		M 悪性リンパ腫										
		M 白血病 ¹⁾										
	胸腺	B 胸腺腫										
	肝	B 肝細胞腫										
		M 肝細胞癌										
	脾	B 島細胞腫										
	顎下腺	B 腺腫										
	肛門	M 組織球肉腫										
	精巣上体	M 組織球肉腫										
	子宮	M 血管肉腫										
	膣	M 組織球肉腫										
	パーダー腺	B 腺腫										
	耳下腺	M 腺癌										
	皮膚	M 未分化癌										
		M 線維肉腫										
		M 横紋筋肉腫										
乳腺	M 腺癌											
胸腔	M 悪性中胚葉腫											
腹腔	M 組織球肉腫											

1)自己融解のため、細分類は不可能。

B:良性腫瘍 M:悪性腫瘍

[Fisherの直接確率法]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-2 [腫瘍性病変]

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		対照	25	100	400	800	対照	25	100	400	800
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数								
78週最終屠殺	検査動物数										
	全身	M	骨髓性白血病								
		M	悪性リンパ腫								
	肺	B	腺腫								
		M	腺癌								
	骨髓	M	血管肉腫								
	脾	M	血管肉腫								
	肝	B	肝細胞腫								
		M	肝細胞癌								
		M	血管肉腫								
	膵	B	島細胞腫								
	胃	B	乳頭腫								
		M	腺癌								
		B	肥満細胞腫								
	小腸	M	腺癌								
	下垂体	B	前葉腺腫								
	副腎	B	皮質腺腫								
		B	褐色細胞腫								
	膀胱	M	移行上皮癌								
	精巣	B	間細胞腫								
卵巢	B	腺腫									
	B	顆粒膜細胞腫									
子宮	M	腺癌									
	B	内膜間質 ホリーフ									
	M	内膜間質肉腫									
	B	血管腫									

B:良性腫瘍 M:悪性腫瘍
[Fisherの直接確率法]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表1-3 [腫瘍性病変]

性別			雄					雌				
投与量(ppm)			対照	25	100	400	800	対照	25	100	400	800
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数									
78週最終屠殺	子宮	M 血管肉腫	/	/	/	/	/					
		B 平滑筋腫	/	/	/	/	/					
		M 平滑筋肉腫	/	/	/	/	/					
	ハーター腺	B 腺腫										
	皮膚	B 角化棘細胞腫										
		B 血管腫										
		M 血管肉腫										
		M 線維肉腫										
		M 横紋筋肉腫										
	乳腺	M 腺癌										
骨	B 骨腫											
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
	腫瘍数	良 性										
		悪 性										
	腫瘍総数											
	担腫瘍動物数	良 性										
		悪 性										
担腫瘍動物数												

B:良性腫瘍 M:悪性腫瘍
 [Fisherの直接確率法]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

i) ラットを用いた用量設定試験

(資料 No. T-27)

検体純度 :
供試動物 : CD(SD)系ラット、雄 10～11 週齢 雌 9～10 週齢、
体重範囲;雄 329～356g 雌 191～211g、1群雌雄各 6 匹
投与期間 : 交配前 15 日から F1 児分娩 4 日後までの 7 週間
投与方法 : 検体を 0、10、50 及び 200ppm 含有した飼料を自由摂取させた。検体を混入した飼料は、毎週 1 回調製した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率: 全ての動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び交尾・妊娠の確認: 交配は雌雄 1 対 1 で同居させ、翌朝膈栓の形成及び膈垢中の精子の有無により交尾を確認した(妊娠 0 日)。妊娠は出産により確認した。

繁殖性に関する指標: 出産時に、各雌親動物の出産児数、生存児数及び性別を調査した。また児動物の一般状態を毎日観察し、分娩 1、2 及び 4 日後に体重を測定し、性別を確認した。

交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾が確認された動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{受(授)胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数あるいは妊娠させた動物数}}{\text{交尾が確認された動物数}} \times 100$$

$$\text{繁殖率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数あるいは妊娠させた動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児を出産した動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{着床後生存率(\%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

$$\text{生育率(\%)} = \frac{\text{分娩1日目の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{生存率(\%)} = \frac{\text{分娩4日目における生存児数}}{\text{分娩1日目の生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{雌生存児数}}{\text{雄生存児数}} \times 100$$

体重変化 : 雄の体重は試験期間を通じて週 2 回測定した。雌の体重は交配まで週 2 回、妊娠 0、6、13 及び 20 日、また分娩 1 及び 4 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日本農薬株式会社にある。
 摂餌量 ; 交配まで、全ての動物について毎週測定した
 肉眼的病理検査; 試験終了時に、外表及び内臓異常を肉眼的に検査した。

世代	期間	作業手順	項目
P	生育(2週)	1群 雄6匹 雌6匹	一般状態、生死を毎日観察。 体重を週2回、摂餌量を週1回測定。
	交配(2週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓 及び膣垢中の精子で確認 (妊娠0日)。	交配状況の観察。
F ₁	妊娠(3週)		妊娠動物の体重測定。
	F ₁ 出産	-----	出産状況の観察。 出産児数、生存児数、外表異常及び同 腹生存児体重測定。 分娩1、2及び4日目に児動物体重測定。 なお、途中死亡児及び4日目屠殺児につ いて剖検。 親動物屠殺、剖検。

結果 : 概要を次頁(親動物)及び次々頁(児動物)の表に示した。
 体重増加量は 200ppm 群の雌雄親動物で、ほぼ全試験期間を通じて減
 少し、摂餌量も生育期間で減少した。しかし、交尾率、繁殖率及び出産
 率等の親動物の交配成績には、検体投与による影響は認められず、ま
 た児動物の生育率、生存率、体重及び性比にも異常はみられなかった。
 50ppm 以下の群では、親動物及び児動物のいずれにおいても検体投与
 の影響は認められなかった。

結論 : フェンピロキシメート原体のラットを用いた繁殖試験の用量設定試験にお
 いて、200ppm 群の親動物に体重及び摂餌量の減少が認められた。
 したがって、ラットを用いる 2 世代繁殖毒性試験の最高投与量は、50～
 200ppm が適切であろうと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

親動物

世 代		親:P 児:F ₁			
投与量 (ppm)		対照	10	50	200
供試動物数	雄	6	6	6	6
	雌	6	6	6	6
生育期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	-	0.8	3.9	14.6
	雌	-	1.0	4.7	16.1
一般状態		雄	検体投与に起因すると思われる症状は認められなかった。		
		雌			
死亡率 (%)		雄			
		雌			
体重増加量 (g)	雄	試験期間			
	雌	生育期間			
		妊娠期間			
		哺育期間			
生育期間中の平均摂餌量 (g/rat/day)		雄			
		雌			
交配成績	交尾率 (%)				
	雌の受胎率 (%)				
	雄の授胎率 (%)				
	繁殖率 (%)	雄			
		雌			
	出産率 (%)				
妊娠期間 (日)					
肉眼的病理検査		雄	検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。		
		雌			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

児動物

世 代		親:P 児:F ₁			
投与量 (ppm)		対照	10	50	200
着床後生存率 (%)					
出産児数					
生育率 (%)					
生存率 (%)					
体重 (g)	哺育1日目				
	哺育4日目				
性比					
一般状態		検体投与に起因すると思われる症状は認められなかった。			
肉眼的病理検査		検体投与に起因すると思われる所見は、生存児及び死亡児のいずれに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日本農薬株式会社にある。

ii) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. T-28)

検体純度 :
供試動物 : CD(SD)系ラット、6週齢、体重範囲;雄 168~217g 雌 128~167g
1群雌雄各 24 匹
投与期間 : P世代 雄 投与開始から 22 週間、雌 投与開始から 25 週間
F1世代 雌雄 離乳後 1~2 週目から 27 週間
投与方法 : 検体を 0、10、30、100ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。検体混入
飼料は、毎週 1 回調製した。
用量設定根拠;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次々頁の表にまとめた。

<親動物>

一般状態及び死亡率：全ての動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

体重変化 : 雄は試験期間を通じて週 1 回体重を測定した。雌は交配まで週 1 回、交配後は、妊娠 0、6、13 及び 20 日目、分娩 1、4、7、14、21 及び 25 日目に体重を測定した。

摂餌量 : P 及び F1 世代の雌雄それぞれについて、交配のための同居時まで、全動物について毎週測定した。

発情周期 : 交配 10 日前から毎日膣スメアを観察し、交尾を確認するまで続けた。

交配及び妊娠の確認：雌は交配 10 日前より交尾を確認するまで膣垢により発情周期を検査した。交配は雌雄 1 対 1 で同居させ、翌朝膣栓の形成及び膣垢中の精子の有無により、交尾を確認した(妊娠 0 日)。妊娠は出産により確認した。

繁殖性に関する指標：分娩後 1 日に、各雌親動物の出産児数、生存児数及び性別を調査した。また児動物の一般状態を毎日観察し、分娩後 1、4(同腹児数調整前)、7、14、21 及び 25 日目に体重を測定し、分娩後 1、4(同腹児数調整前)、14 及び 25 日目に性別を確認した。

肉眼的病理検査：全ての屠殺及び死亡動物について肉眼的に外表及び内臓異常を検査した。また、全ての雌親動物について計数した。

臓器重量の測定：親動物の精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮及び異常のみられた臓器の重量を測定した。

病理組織学的検査：全親動物の精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣及び肉眼的病変部について、全同腹児死亡のみられた雌親動物は乳腺を検鏡した。

交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾が確認された動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{受(授)胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数あるいは妊娠させた動物数}}{\text{交尾が確認された動物数}} \times 100$$

$$\text{繁殖率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数あるいは妊娠させた動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児を出産した動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{着床後生存率(\%)} = \frac{\text{分娩後1日目の出産児の総数}}{\text{着床痕数の合計}} \times 100$$

$$\text{生育率(\%)} = \frac{\text{分娩1日目の生存児数}}{\text{分娩後1日目の出産児の総数}} \times 100$$

$$\text{生存率(\%)} = \frac{\text{分娩4日目(同腹児数調整前)における生存児数}}{\text{分娩1日目の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率(\%)} = \frac{\text{分娩後25日目における生存児数}}{\text{分娩4日目(同腹児数調整後)の生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{雌生存児数}}{\text{雄生存児数}} \times 100$$

<児動物>

分娩1日目の観察; 全ての同腹児について生存及び死亡児数、新生児体重、性別を検査し、
個体別に異常を観察した。

死亡率及び同腹児数; 各腹毎について毎日観察した。生後4日に同腹児数を8匹に調整
した。

体重; 生後1、4(調整前)、7、14、21及び25日に個体別に測定した。

性比; 生後1、4(調整前)、14及び25日に個体別に観察した。

身体の発育; 生存児の耳介開展、毛生、歯芽萌出及び眼瞼開裂の時期について検査
した。

肉眼的病理検査; 生後4日に調整された新生児、死亡児、次世代に選抜されなかった児動
物について、外表及び内臓異常を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査の概要

世代	期間	作業手順	項目
P	生育(14週)	1群 雄24匹 雌24匹	一般状態、生死を毎日観察。 体重を週1回、摂餌量を週1回測定。 発情周期の検査。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓 及び膣垢中の精子で確認 (妊娠0日目)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週) F ₁ 出産日		妊娠動物の体重測定。 出産状況の観察。 出産児数、生存児数、外表異常及び同 腹生存児体重測定。
F ₁	哺育(25日)	分娩4日目各同腹児数を雄4匹 雌4匹に調整(不可能な場合、 雌雄計8匹)。	分娩1、4、7、14、21及び25日目に児体重 測定。なお、途中死亡児及び4日目屠殺 児は異常の検査。 耳介開展、毛生、歯芽萌出及び眼瞼開 裂の時期について検査
	離乳	継代用の各群雌雄各24匹を無 作為に選抜。	親動物について異常の検査及び 組織病理学的検査。 また継代用以外の児動物を屠殺し、異常 の検査。
	生育(14週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配(3週)		
	妊娠(3週)		
出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)	
F ₂	哺育(25日) 離乳	(P世代に準ずる)	親動物について異常の検査及び 組織病理学的検査。 また児動物は25~27日齢で屠殺し、異常 の検査。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

： 概要を次頁及び次々頁の表に示した。
100ppm 群の親動物では、P 世代雄の体重増加抑制及び摂餌量の減少、同世代雌では、生育及び妊娠期間の体重増加抑制、また、F1 世代雄の体重増加抑制が認められた。100ppm 群児動物では、F1、F2 世代とも哺育期間中の児動物の体重増加が抑制された。P 世代の 30ppm 群の妊娠期間中の体重増加が抑制されたが、F1 世代では再現されなかった。F1 世代の 100ppm 群で精巢及び精巢上体重量の増加が観察されたが、病理組織学的検査で異常は観察されず、P 世代では観察されなかった。交尾率、受(授)胎率、繁殖率及び出産率等の親動物の交配成績には、検体投与の影響は認められなかった。

申請者注： 妊娠期間中の体重増加抑制について考察した。対照群に比べて高用量の 100 ppm 群において P 世代雌では妊娠の中・後期に、同群の F1 世代雌では妊娠初期に体重増加量の有意な低値が認められ、また、表示していないが F1 世代雌の妊娠 0～13 日の体重増加量にも有意な低値が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

一方、30 ppm 群においては、P 世代雌で妊娠 0～20 日の体重増加量が対照群に比べて統計学的に有意な低値を示しているものの、妊娠 0～6 日、6～13 日、13～20 日のいずれの区間においても有意な増加量の低値は認められていない。P 世代分娩時の一腹あたりの児数(即ち、F1 児数)は対照群が 13.3 に対し、30 ppm 群では 11.7、100 ppm 群で 13.0 となっており、統計学的な有意差は認められないものの、30 ppm 群で偶発的に低い値である。分娩時の一腹あたりの児体重については各群に影響が認められないことから、上記の 30ppm 群の妊娠 0～20 日の増加量の有意な低値は一腹あたりの児数が同群で偶発的に低かったことに関連すると推察される。従って、30 ppm 群における妊娠 0～20 日の増加量の有意な低値は検体投与に関連しない変動と考えられる。

30 ppm 群の F1 世代雌の体重増加量については、妊娠 0～6 日では対照群より高値を示している。その他の妊娠区間では対照群より低値を示しているが、対照群との間に統計学的な有意差も無く、その程度は僅かであり、検体投与の影響とは考えられない。

結論

： フェンピロキシメート原体のラットを用いた繁殖毒性試験において、2 世代にわたって 100ppm 群の親及び児動物に体重増加抑制ならびに親動物に摂餌量の減少が認められた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して 30ppm (P 世代: 雄 1.99mg/kg/day、雌 2.44mg/kg/day、F1 世代: 雄 2.33mg/kg/day、雌 2.82mg/kg/day)と判断される。

繁殖性については最高投与量の 100ppm でも影響がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要(1)

世代		親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂			
投与量(ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100
供試動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
生育期間中の平均検体摂取量(mg/kg/day)	雄	-	0.67	1.99	6.59	-	0.78	2.33	8.45
	雌	-	0.83	2.44	8.60	-	0.96	2.82	9.92
一般状態		雌雄ともに検体投与に起因すると思われる症状は認められなかった。							
死亡率(%)	雄								
	雌								
体重増加重(g)	雄	試験期間 ^{a)}							
	雌	生育期間							
		妊娠0~6日							
		妊娠6~13日 ^{c)}							
		妊娠13~20日 ^{c)}							
		妊娠0~20日							
	哺育期間								
生育期間中の平均摂餌量(g/rat/day)	雄								
交配成績	交尾率(%)	雄							
		雌							
	受胎率(%)	雄							
	授胎率(%)	雌							
	繁殖率(%)	雄							
		雌							
	出産率(%)								
	妊娠期間								
	肉眼的病理検査	雌雄ともに検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。							
	着床痕数								

* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 [Studentのt検定]

a)雄は21週目までの増加量

b)総増加量には有意差はないが、週毎の平均値は有意に減少

c)申請者はデータ集計を行い、F検定で等分散の有無を確認後にStudent-tまたはWelch-t検定を行った。

d)総平均値では検定していないが、週毎の平均値は有意に減少

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要(2)

世代			親:P 児:F ₁				親:F ₁ 児:F ₂				
投与量(ppm)			対照	10	30	100	対照	10	30	100	
親 動 物	最終体重		雄								
			雌								
	臓器重量 ¹⁾	精巢	絶対重量								
			対体重比								
		上体	絶対重量								
			対体重比								
	卵巢	絶対重量									
		対体重比									
	組織病理学的検査			雌雄ともに検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。							
	児 動 物	分娩後1日目出産児数									
分娩後1日目生存児数											
体重(g) ²⁾		分娩後1日目									
		分娩後4日目 (調整前)									
		分娩後25日目									
着床後生存率(%)											
生育率(%)											
生存率(%)											
哺育率(%)											
性比		分娩後1日目									
	分娩後25日目										
肉眼的病理検査			雌雄ともに検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。								

1)統計学的に有意な増加が認められた臓器のみ示した。↑↓: p<0.05、↑↓: P<0.01 [Studentのt検定]。
 表中のかっこ内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。
 2)***: p<0.001 [Studentのt検定]。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた催奇形性試験

i) ラットを用いた用量設定試験

(資料 No. T-29)

- 検体純度 :
供試動物 : CD(SD)系ラット、約 9~11 週齢、平均体重 ; 213g、1 群雌 6 匹
投与期間 : 10 日間
投与方法 : 検体を 1%CMC + 0.1%Tween 80 水溶液に懸濁し、1、5 及び 25mg/kg/day の投与レベルで、交尾確認雌に妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、1 日 1 回経口投与した。対照群には、溶媒のみを投与した。雌動物は、ストック雄と 1 対 1 で交配し、交尾確認日を妊娠 0 日目とした。
- 観察・検査項目:
- 母動物 : 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重は、妊娠 0、3、6~16、18 及び 20 日目に測定した。摂餌量及び摂水量は 0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17 及び 18~19 日目に測定した。妊娠 20 日目に屠殺し、黄体数、着床数、着床後死亡数(初期及び後期吸収胚数に分類)及び生存胎児数を調べた後、剖検した。
- 胎児動物 : 体重、性別及び個体別胎盤重量を測定し、外表異常を観察した。各同腹胎児群の 2/3 の胎児について内臓異常を観察した。
- 結果 : 概要を次頁の表に示した。
- 母動物 : いずれの群にも、死亡及び特異な症状は観察されなかった。25mg/kg/day 群で体重増加量及び摂餌量の軽度減少が認められた。また全検体投与群で摂水量が軽度増加したが、投与量との関連はみられなかった。さらに、検体投与群の黄体数、着床数、着床後死亡数及び生存胎児数は、対照群とほぼ同等であり、剖検においても異常所見は観察されなかった。
- 胎児動物 : 体重、性比及び胎盤重量に検体投与による影響は認められず、外表及び内臓異常の発生率は対照群と同等であった。
- 結論 : フェンピロキシメート原体のラットにおける用量設定試験において、25 mg/kg/day 群で母動物に体重増加量及び摂餌量の減少が認められたことから、ラット催奇形性試験の最高投与量は 25mg/kg/day が適切であろうと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

投与量(mg/kg/day)		0 (対照)	1	5	25	
1群当りの動物数		6	6	6	6	
母	一般状態	検体投与に起因する症状なし				
	死亡数					
	体重増加量 ¹⁾ (g)					
	摂餌量 ²⁾ (g/rat/day)					
	摂水量 ²⁾ (g/rat/day)					
	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし				
	不妊数					
	妊娠数					
	検査動物数					
	動物	着床所見(母動物当り)	黄体数			
着床数						
生存胎児数						
着床後死亡			初期吸収胚数			
			後期吸収胚数			
計						
胎児動物	胎	体重 (g)				
		性比(雄/雌)				
		胎盤重量(g)				
	外表異常	検査胎児数				
		矮小化				
		蒼白化				
	内臓異常	検査胎児数				
		一側性水尿管症				
		両側性水尿管症				

1)妊娠6日目から妊娠20日目までの1匹当りの体重増加量

2)妊娠6日目から妊娠20日目までの平均値

()内の数値は%を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ii) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. T-30)

- 検体純度 :
供試動物 : CD(SD)系ラット、約 9~11 週齢、体重範囲 ; 196~240g、
1 群雌 22 匹
投与期間 : 10 日間
投与方法 : 検体を 1%CMC+0.1%Tween80 水溶液に懸濁し、1、5 及び 25mg/kg/day
の投与レベルで、交尾確認雌に妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、
1 日 1 回経口投与した。雌は、ストック雄と 1 対 1 で交配し、交尾確認日
を妊娠 0 日目とした。対照群には、溶媒のみを投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物 : 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠 0、3、6~16、
18 及び 20 日に測定し、摂餌量及び摂水量は 0~2、3~5、6~8、9~11、
12~15、16~17 及び 18~19 日に測定した。妊娠 20 日に母動物を屠殺し、
黄体数、着床数、着床後死亡数(初期及び後期吸収胚数に分類)及び生
存胎児数を調べた後、剖検した。

胎児動物 : 体重、性別及び胎盤重量を測定した。全ての胎児の外表異常を観察した
後、各母動物の 2/3 の胎児の内臓異常を観察した後、骨格標本を作製し、
骨格異常の有無を検査した。残り 1/3 の胎児は粗大切片法による内臓
検査を行った。

[申請者注]:胎児の骨格及び内臓検査に関し、現行のガイドライン(12農産第
8147号)と胎児数が異なっている。本試験は現行のガイドラインが施行される
以前のガイドライン(59農蚕第3850号)に準じて実施されているためであり、試
験の妥当性に問題はないと考える。

結果 : 概要を次頁の表に示した。

母動物 : いずれの群にも、特異な症状は観察されなかった。

25mg/kg/day 群で投与初期に体重増加抑制がみられた。摂餌量が投与
後 6 日間に有意に減少したが、その後回復した。また同群では投与期間
を通じた摂水量の増加が認められた。5mg/kg/day 群で死亡した 3 例は、
肺の変色及び胸水の貯留を伴っていた。

検体投与群の黄体数、着床数、着床後死亡数及び生存胎児数は、対照
群とほぼ同等であり、また剖検にも異常所見は観察されなかった。

胎児動物 : 体重、性比及び胎盤重量に検体投与による影響は認められなかった。

骨格検査において、25mg/kg/day 群で 14 肋骨(骨格変異)をもつ胎児が軽
度増加した。しかし、骨格奇形の有意な発生は認められなかった。その

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

他の検体投与による影響は認められなかった。

結論

： フェンピロキシメート原体を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は、5mg/kg/dayであった。また、最高投与量の25mg/kg/dayにおいても、胎児動物に対する催奇形性はみられなかった。

申請者注： 14肋骨に関する腹単位での再解析の結果、対照群に比べて25 mg/kgを含むいずれの検体投与群においても統計学的に有意な発生頻度の高値が認められなかった。従って、胎児について、25 mg/kgにおいても検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は25mg/kg/dayと判断する。

結果の概要 (1)

投与量(mg/kg/day)		対照	1	5	25
1群当りの動物数		22	22	22	22
母	一般状態	検体投与に起因する症状なし			
	死亡数				
	体重増加量 ¹⁾ (g)				
	摂餌量 ²⁾ (g/rat/day)				
	摂水量 ²⁾ (g/rat/day)				
動	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし			
	不妊数				
	妊娠数				
	検査動物数				
物	着床所見(母動物当り)	黄体数			
		着床数			
		生存胎児数			
	着床後死亡	初期吸収胚数			
		後期吸収胚数			
		計			

1) 妊娠6日目から妊娠20日目までの1匹当りの体重増加量

2) 妊娠6日目から妊娠20日目までの平均量。カッコ内の数値は%を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要 (2)

投与量(mg/kg/day)		対照	1	5	25	
1群当りの母動物数		22	22	22	22	
胎	体重(g)					
	性比(雄/雌)					
	胎盤重量(g)					
児	外表異常	検査胎児数				
		矮小化(体重3.10g未満)				
		胎盤の肥厚化				
動物	内臓異常	肉眼観察	検査胎児数			
		異常所見	検体投与に起因する異常所見なし			
	粗大切片法	検査胎児数				
		小肝葉の発生				
		四肢の皮内出血				
骨格異常	検査胎児数					
	一側性14肋骨					
	両側性14肋骨					

体重、体重増加量、胎児体重、胎盤重量、胎児数：一元配置分散分析又はStudentのt-検定
 黄体数、着床数、吸収胚数、摂理量、摂水量：Mann-WhitneyのU-検定
 着床後死亡数、胎児観察： χ^2 -検定又はFisherの正確確率検定又はMann-WhitneyのU-検定

申請者注：14肋骨の頻度に関して、腹単位の統計解析が実施され、
 変量効果を腹とした一般化線形混合モデルを用い、対照群と投与群との差はWaldの χ^2 検定で検定された。検定結果を以下の表1に示す。

腹単位で解析した場合、対照群に比べていずれの検体投与群でも統計学的に有意な変動は認められなかったことから、25 mg/kg群も含め検体投与群にみられた14肋骨の発生頻度の高値は検体投与による影響とは関係ないとする。

表1. 14肋骨の頻度<腹単位で解析>

投与量(mg/kg/day)		0	1	5	25
検査胎児数					
検査腹数					
発生頻度(%)					
片側性14肋骨	実数値				
	モデル補正值				
両側性14肋骨	実数値				
	モデル補正值				

(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日本農薬株式会社にある。

3) ウサギを用いた催奇形性試験

i) ウサギを用いた耐量検索試験

(資料 No. T-31)

検体純度 :
供試動物 : New Zealand White ウサギ、19~27 週齢、
体重範囲; 3.89~5.00kg、1 群雌 2 匹
投与期間 : 試験 1; 6 日間
試験 2; 7 日間

試験 1 (段階投与)

投与方法 : 検体を 1% methylcellulose + 0.1% Tween80 水溶液に懸濁し、2 匹の非妊娠ウサギに経口投与した。投与レベルは以下の通りとし、検体投与の影響が現れるまで、2 日毎に増量した。

投与 1 及び 2 日	10mg/kg/day
投与 3 及び 4 日	20mg/kg/day
投与 5 日	40mg/kg/day

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を毎日観察し、同時に体重を測定した。投与終了時に動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : 10mg/kg/day の初回投与で、1 例に下痢が観察され、3 日間継続した。この動物は、投与 5 日に糞便排泄量が減少した。他の 1 例も、投与 3 日以降糞便排泄量が減少した。いずれの動物の体重も、投与開始時に比べて、軽度ながら継続的に減少した。剖検時に、2 例で胃の拡張及び腸管内液状物の貯留が認められた。
以上の結果から、試験 2 (連続投与) における投与量を 10mg/kg/day と決定した。

試験 2 (連続投与)

投与方法 : 検体を試験 1 と同じ溶媒に懸濁し、10mg/kg/day の投与量で、2 匹の妊娠雌に、妊娠 6 日から 12 日までの 7 日間、1 日 1 回強制経口投与し、妊娠 13 日に屠殺した。人工授精日を妊娠 0 日とした。

観察・検査項目 : 一般状態及び生死を毎日観察し、同時に体重を測定した。動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : いずれの動物においても、投与期間を通じて、摂餌量及び糞便排泄量の減少が観察された。また、体重も投与開始時に比較して、軽度ながら継続的に減少した。剖検時に、投与に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

結論 : フェンピロキシメート原体を妊娠ウサギに 10mg/kg/day の投与量で 7 日間投与した結果、体重、摂餌量及び糞便排泄量の減少が認められたところから、用量設定試験における最高投与量は、10mg/kg/day 以下にすべき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日本農薬株式会社にある。

ii) ウサギを用いた用量設定試験

(資料 No. T-32)

- 検体純度 :
供試動物 : New Zealand White ウサギ、約 16~24 週齢、平均体重; 4.12kg
1 群雌 4 匹
投与期間 : 14 日間
投与方法 : 検体を 1%(w/v)CMC + 0.1%(w/v)Tween80 水溶液に懸濁し、1.0、2.5 及び 5.0mg/kg/day の投与量レベルで、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、1 日 1 回経口投与した。人工授精日を妊娠 0 日目とした。
対照群には、溶媒のみを投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

- 母動物 : 一般状態及び生死を毎日観察した。体重は妊娠 0、6、8、10、12、14、16、18、20、24 及び 28 日に測定した。摂餌量及び摂水量は、妊娠 1~5、6~12、13~19、20~23 及び 24~28 日の各期間に測定した。妊娠 29 日に母動物を屠殺し、黄体数、着床数、着床後死亡数(初期、後期吸収胚数に分類)及び生存胎児数を調べた後、剖検した。
- 胎児動物 : 体重、性別及び胎盤重量を測定した。全胎児について外表及び内臓異常を観察した。
- 結果 : 概要を次頁の表に示した。
- 母動物 : 5.0mg/kg/day 群で糞便排泄量の減少がみられたが、他に特異な症状は観察されなかった。いずれの群においても死亡は認められなかった。また、5.0mg/kg/day 群で体重増加量の抑制、摂餌量及び摂水量の減少及び着床後死亡数の増加が認められた。剖検において、異常所見は観察されなかった。
- 胎児動物 : 5.0mg/kg/day 群の 1 例の母動物の全ての胎児 3 例に、体重の減少及び心の蒼白化、頭部・腹部の浮腫及び肺動脈拡張など多くの異常が認められた。
しかし、同群の残りの胎児と低投与群の胎児の成長及び形態学的発育に、検体投与による変化はみられなかった。
- 結論 : フェンピロキシメート原体のウサギを用いた催奇形性用量設定試験において、5.0mg/kg/day 群で母動物に体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少及び着床後死亡数の増加が認められ、胎児に体重の減少及び形態学的異常が認められたことから、ウサギ催奇形性試験の最高投与量は 5.0mg/kg/day 以下が適切であろうと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

投与量(mg/kg/day)		対照	1.0	2.5	5.0	
1群当りの動物数		4	3 ³⁾	4	4	
母	一般状態	5.0mg/kg/day群で、糞便排泄量が減少した。				
	死亡数					
	体重増加量 ¹⁾ (g)					
	摂餌量 ²⁾ (g/rabbit/day)					
	摂水量 ²⁾ (g/rabbit/day)					
	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし				
	不妊数					
	妊娠数					
	検査動物数					
	動物	着床所見(母動物当り)	黄体数			
着床数						
生存胎児数						
着床後死亡		初期吸収胚数				
		後期吸収胚数				
		計				
胎児		体重(g)				
	性比(雄/雌)					
	胎盤重量(g)					
	検査胎児数					
	矮小化					
	外表異常	蒼白化				
		腹部膨満				
		短尾				
	内臓異常	検査胎児数				
		膀胱内出血				
肺動脈拡張						

1)妊娠6日目から妊娠28日目までの1匹当りの体重増加量

2)妊娠6日目から妊娠28日目までの平均値

3) 1匹は投与開始前までに体重が減少(-180g)したので、試験系から除外した。

()内の数値は%を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

iii) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. T-33)

- 検体純度 :
供試動物 : New Zealand White ウサギ、約 16~24 週齢、
体重範囲 3.35~4.47kg、1 群雌 15 匹
投与期間 : 14 日間
投与方法 : 検体を 1%CMC + 0.1%Tween 80 水溶液に懸濁し、1.0、2.5、5.0mg/kg/day
の投与レベルで受精雌に妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、1 日 1 回
経口投与した。対照群には、溶媒のみを投与した。人工授精日を妊娠 0
日とした。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

- 母動物 : 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。体重は毎日、及び摂餌
量と摂水量は妊娠 1~5、6~12、13~19、20~23 及び 24~28 日の各期
間に測定した。妊娠 29 日に母動物を屠殺し、黄体数、着床数、着床後死
亡数(初期及び後期吸収胚数に分類)及び生存胎児数を調べた後、剖検
した。
- 胎児動物 : 体重、性別及び胎盤重量を測定し、外表及び内臓異常を観察した。各々
の母動物の 1/3 の胎児は頭部の粗大切片を作製し、観察した。頭部を
切断した動物の胸の部分と残りの 2/3 の胎児の骨格標本を作製し、検査
した。

[申請者注]:胎児の内臓検査に関し、現行のガイドライン(12 農産第 8147 号)
と胎児数が異なっている。本試験は現行のガイドラインが施行される以前のガ
イドライン(59 農蚕第 3850 号)に準じて実施されているためであり、試験の妥当
性に問題はないと考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 : 概要を次及び次々頁の表に示した。

母動物 : 糞便排泄量が 2.5mg/kg/day 群で 12 例中 3 例が減少し、5.0mg/kg/day 群では顕著に減少した。その他に特異な症状は観察されなかった。2.5mg/kg/day 群の 2 匹は呼吸異常がみられたので切迫屠殺した。5.0mg/kg/day 群では、投与初期に体重及び摂取量が対照群と比べ有意に減少したが、2.5mg/kg/day 群のこれらの変化は一過性(8 週目のみ)で軽微であった。5.0mg/kg/day 群では摂水量が投与初期に減少し、後期には増加した。2.5 及び 5.0mg/kg/day 群の各 1 匹において全胎児が死亡し、5.0mg/kg/day 群の 1 匹に流産がみられた。剖検所見に検体投与によると思われる影響は認められなかった。

胎児動物 : 5.0mg/kg/day 群で軽度の鬚状網膜を有する胎児の発生率が 25.8%と対照群の 8.1%に比べ統計学的に有意に増加したが、バックグランドデータの範囲(0.0~33.3%)内の変化であった。骨格検査及び胎児頭部の粗大切片法による検査に、検体投与によると思われる影響はみられなかった。

結論 : フェンピロキシメート原体を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母動物で 1.0mg/kg/day 及び胎児動物で 2.5mg/kg/day であった。また、最高投与量の 5.0mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を示さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要(1)

投与量(mg/kg/day)		対照	1.0	2.5	5.0	
1群当りの動物数		15	15	15	15	
一般状態		2.5及び5.0mg/kg/day群で、糞便排泄量が減少した。				
死亡数						
母 動物	体重増加量(kg)	妊娠0~6日				
		妊娠6~8日				
		妊娠6~10日				
		妊娠6~12日				
		妊娠6~14日				
		妊娠6~16日				
		妊娠6~18日				
		妊娠20~24日				
	妊娠20~28日					
	摂餌量(g/匹/日)	妊娠6~28日				
妊娠1~5日						
妊娠6~12日						
妊娠13~19日						
妊娠20~23日						
動物	摂水量 ²⁾ (g/rabbit/day)	妊娠24~28日				
		妊娠6~28日				
	剖検所見		検体投与に起因する異常所見なし			
	不妊数					
	妊娠数(%)					
	流産					
	全胎児死亡動物数					
	検査動物数					
	着床所見(母動物当り)	黄体数				
		着床数				
生存胎児数						
着床後死亡		初期吸収胚数				
		後期吸収胚数				
計						

¹⁾ 体重増加量は原報に記載されてなかったので申請者が群別平均体重から算出した。統計処理は妊娠6日を起点とし妊娠18日までの体重増加量は試験機関により実施された。その他の体重増加量については、統計処理が実施されていない。

()内の数値は%を示す。

体重、体重増加量: Studentのt-検定, **: p<0.01, ***: p<0.001

黄体数、着床数、吸収胚数、摂餌量、摂水量: Mann-WhitneyのU-検定

着床後死亡数: χ^2 -検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要(2)

投与量(mg/kg/day)		対照	1.0	2.5	5.0	
胎 児 動 物		体重(g)				
		性比(雄/雌)				
		胎盤重量(g)				
	剖 検 所 見	検査胎児数				
		矮小化(体重32.0g未満)				
		短尾				
		肝の蒼白化				
		胆囊の変異				
		検査胎児数				
	骨 格 検 査	頭 部	検査胎児数			
			後泉門肥大 (V)			
			前頭縫合不整骨化 (V)			
		胸 部	舌骨の骨化不全 (D)			
			検査胎児数			
			13肋骨の短小 (V)			
粗 大 切 片 法	頭 部	浮遊13肋骨 (V)				
		頸肋骨の異所形成 (V)				
		四肢骨頭部の骨化不全 (D)				
		中手骨、指骨の骨化不全 (D)				
		検査胎児数				
粗 大 切 片 法	頭 部	一側性の襞状網膜 (V)				
		両側性の襞状網膜 (V)				
		両側性眼窩洞拡張 (V)				
		蝸牛内出血 (V)				

*: p<0.05 [Fisherの直接確率法]、()内の数値は%を示す。 V:変異、D:骨化遅延

申請者注: 襞状網膜の頻度に関して、腹単位の統計解析が実施され、変数効果を腹とした一般化線形混合モデルを用い、対照群と投与群との差はWaldの χ^2 検定で検定された。検定結果を以下の表1に示す。

腹単位で解析した場合、対照群に比べて5.0 mg/kg群の頻度は高く、片側性襞状網膜では統計学的に有意であった。これらの5.0 mg/kg群の高い頻度は検体投与による影響と考えられた。一方、1.0および2.5 mg/kg群の頻度は用量相関性に乏しい変動を示した。

表1. 襞状網膜の頻度<腹単位で解析>

投与量(mg/kg/day)		0	1.0	2.5	5.0
検査胎児数					
検査腹数					
発生頻度(%)					
片側性襞状網膜	実数値				
	モデル補正值				
両側性襞状網膜	実数値				
	モデル補正值				