

6.1.1 原体の魚類急性毒性試験 (資料 No. E-1.1)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質： フロニカミド工業原体

供試生物： コイ (学名: *Cyprinus carpio*)

1群各 10尾、全長：平均 5.0±0.19 cm、体重：平均 1.5±0.16 g

試験方法： 暴露条件は、2 日後に試験液を全量交換する半止水式とした。曝気は、行わなかった。50L ガラス水槽に試験用水 50 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。予め所定量の被験物質をガラス製ビーカーに秤量し、少量の試験用水を加え攪拌した。完全に溶解させた後、試験容器に入れた試験用水に添加し、攪拌して試験液を調製した。試験生物は、試験液に 96 時間暴露した。

試験濃度： 100 mg/L、対照区

試験水温： 22.6 ~ 23.2 °C

結 果：

設定濃度 (有効成分換算値)	100 mg/L ()				平均*2 (mg/L)
	0 時間 調製時	48 時間		96 時間	
実測濃度 (mg/L)	100	換水前 99.4	調製時 101	終了時 99.6	100
LC ₅₀ (mg/L)*1	24hr	> 100 ()			
	48hr	> 100 ()			
	72hr	> 100 ()			
	96hr	> 100 ()			
NOEC (mg/L)*1	≥100 ()				
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)*1	100 ()				

*1: ()内は設定濃度に対する純度換算濃度値を示した。

*2: 平均濃度は幾何平均値を示した。

試験液中の被験物質濃度は、試験液調製時では設定値に対して 100 及び 101%、夫々 48 時間後では 99.4 及び 99.6%であり、設定濃度の±20%以内に保たれていた。暴露期間中、100 mg/L 試験区及び対照区において試験生物の死亡並びに異常症状は観察されなかった。

6.1.2 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.2)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質： フロニカミド工業原体

供試生物： オオミジンコ (学名： *Daphnia magna* Clone 5)、生後 6-24 時間の個体
1 群 20 頭：10 頭/容器×2 連

試験方法： 暴露条件は、止水式とした。16 時間明期/8 時間暗期での照明を行った。試験用水は、調製水(ISO 6341-1982) を用いた。設定 100 mg/L 試験液は、室温下にて被験物質 31 mg を 15 分間の超音波処理と 15 分間の強い攪拌によって、試験用水 300 mL に完全に溶解させて調製した。試験液量は 50 mL とし、試験容器は 100mL ガラス製ビーカーを用いた。試験生物は、48 時間試験液に暴露した。

試験濃度： 100 mg/L、対照区

試験水温： 20 ~ 21℃

結 果：

設定濃度 (有効成分換算値)	100 mg/L		
	0 時間 調製時	48 時間 終了時	平均*2 (mg/L)
実測濃度 (mg/L)	98	99	99
EC ₅₀ (mg/L)*1	24hr	> 100 ()	
	48hr	> 100 ()	
NOEC (mg/L)*1	≥100 ()		

*1：()内は設定濃度に対する純度換算濃度値を示した。

*2：平均実測濃度は総平均(overall mean)値を示した。

暴露期間を通して、100 mg/L 試験区および対照区に遊泳阻害、死亡並びにその他の中毒症状の兆候は観察されなかった。

6.1.3 原体の藻類生長阻害試験 (資料 No. E-1.3)

試験機関
報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質： フロニカミド工業原体

供試生物： 緑藻 (学名：*Pseudokirchneriella subcapitata*, No.61.81 SAG)、
初期生物量 約 1×10^4 cells/mL、処理区 3 連、対照区 6 連

試験方法： 50 mL 三角フラスコに入れた試験液 15 mL に 1×10^4 cells/mL となるように前培養した藻培養液を接種し、72 時間連続照明 (8300 ~ 9300 lux) 下で、マグネチックスターラーにて連続攪拌して培養した。試験用水 (培地) は、OECD 培地を用いた。藻細胞濃度は、24、48 及び 72 時間後に測定した。藻細胞の計数は、粒子計数装置 (Coulter counter®, ZM) を用いて行った。100 mg/L 試験液は、被験物質 50 mg を 15 分間の超音波処理と 15 分間の強い攪拌によって、試験用水 (培地) 500 mL に完全に溶解させて調製した。その他の試験液は、100 mg/L 試験液の所定量を試験用水にて希釈して調製した。

試験濃度： 4.6, 10, 22, 46, 100 mg/L (r=2.2)、対照区

試験水温： 22 °C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	4.6, 10, 22, 46, 100				
濃度測定試験液	46, 100				
実測濃度 (mg/L)	0hr	43.4, 97.0			
	72hr	44.2, 96.4			
	平均*1	43.8, 96.7			
0-72hr 生長速度阻害率 (%)	4.6, 10, 22, 46, 100				
	1.2, -0.2, -1.3, -2.1, 3.7				
0-72hr ErC ₅₀ (mg/L)*2	> 100 ()				
0-72hr NOECr (mg/L)*2	≥100 ()				

*1: 平均実測濃度は総平均(overall mean)値を示した。

*2: ()内は設定濃度に対する純度換算濃度値を示した。

全ての試験液において、外観上に注記すべき観察は認めなかった。試験液中の被験物質濃度は、設定値の 94 から 97% の範囲で変化した。72 時間後の藻細胞の顕微鏡観察では、100 mg/L 区と対照区の藻細胞の間に差の無いことを示した。

6.1.4 製剤のコイを用いた急性毒性試験 (資料 No. E-1.4)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質: 10%WG

供試生物: コイ (学名: *Cyprinus carpio*)、
一群各 10 尾、全長: 平均 5.0±0.19 cm、体重: 平均 1.5±0.16 g

試験方法: 暴露条件は、2 日後に試験液の全量を交換する半止水式とし、溶存酸素維持のための曝気は行わなかった。50L ガラス水槽に試験液 50 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。試験液の調製には、十分に曝気し温度調節した脱塩素水道水を用いた。各試験液は、各々試験設定濃度に対する被験物質の所定量を試験用水に添加し、攪拌して調製した。試験生物は、96 時間各濃度の試験液に暴露した。

試験濃度: 350, 455, 592, 769, 1000 mg/L (r=1.3)、対照区

試験水温: 22.5 ~ 23.0 °C

結 果:

累積死亡率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 350, 455, 592, 769, 1000
	96hr	0, 0, 0, 0, 10, 100
LC ₅₀ (mg/L)*1 [95%信頼限界]	24hr	877 [798-964]
	48hr	877 [798-964]
	72hr	877 [798-964]
	96hr	853 [769-1000]
NOEC (mg/L)	592	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	592	

*1: 設定製剤濃度に基づき算出した。

暴露 96 時間における 100%死亡最低濃度は 1000 mg/L であり、0%死亡最高濃度は 592 mg/L であった。暴露期間中に観察された症状は、表層集中、平衡喪失及び活動度の低下であった。

6.1.5 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.5)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質: 10%WG

供試生物: オオミジンコ (学名: *Daphnia magna* Clone A)、生後 24 時間以内の幼体
1 群 20 頭: 5 頭/容器×4 連

試験方法: 暴露条件は、止水式とした。16 時間明期/8 時間暗期での照明を行った。試験用水は、十分にエアレーションし、温度調節をした脱塩素水道水を用いた。試験液は、試験容器毎に秤量した必要量を試験用水 200 mL に添加し、攪拌して調製した。試験液量は 200 mL とし、試験容器は腰高シャーレ (内径 8.5 cm, 深さ 5.5 cm) を用いた。試験生物は、48 時間試験液に暴露した。

試験濃度: 18.8, 37.5, 75.0, 150, 300 mg/L、対照区

試験水温: 20.2 ~ 20.6 °C

結果:

累積遊泳阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 18.8, 37.5, 75.0, 150, 300					
	48hr	0,	0,	0,	60,	70,	100
EC ₅₀ (mg/L)* ¹ [95 %信頼限界]	24 hr	128 [n.a.* ²]					
	48 hr	68.8 [37.5-300]					
NOEC (mg/L)		37.5					

*¹: 設定製剤濃度に基づき算出した。

*²: 95 %信頼限界は計算できなかった。

暴露期間中に観察された症状は、嗜眠状態、遊泳阻害および活動度の低下であった。また、75.0 mg/L 以上の濃度区において、ミジンコの体表に被験物質と思われる物質の付着が見られた。

6.1.6 製剤の藻類生長阻害試験 (試験 No. E-1.6)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

被験物質: 10%WG

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

初期濃度 1×10^4 cells/mL、処理区 3 連、対照区 3 連

試験方法: 試験液 100 mL に 1×10^4 cells/mL となるように前培養した藻培養液を接種し、72 時間連続照明 (4000 lux 付近) 下で振盪培養した。試験用水 (培地) は、OECD 培地を用いた。藻細胞濃度は、24、48 および 72 時間後に測定した。藻細胞の計数は、分光蛍光光度計 (F-2000、日立製作所) によるクロロフィル蛍光値を用いて行った。試験液は、被験物質と培地とを混合攪拌して 10000 mg/L の一次試験原液を調製し、これを更に 100 倍希釈した 100 mg/L の二次試験原液を調製した。これらの試験原液を用い、各濃度における試験原液の所定量を培地と混合して調製した。

試験濃度: 2.05, 5.12, 12.8, 32.0, 80.0, 200, 500 mg/L ($r=2.5$)、対照区

試験水温: 23.1~23.6 °C

結 果:

生長速度 阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	2.05, 5.12, 12.8, 32.0, 80.0, 200, 500
	0-72hr	-1.88, -3.08, -4.25, -1.85, 13.1, 17.1, 34.6
ErC ₅₀ (mg/L)* ¹ [95 %信頼限界]		> 500 [n.a.* ²]
NOECr (mg/L)* ¹		32.0

*¹: 設定製剤濃度に基づく。

*²: 95 %信頼限界は計算できなかった。

試験終了時における試験液の状態は、500 mg/L 区の全ての試験容器と 200 mg/L 区の 1 試験容器が藻類の増殖により薄緑色を呈し、それ以外では藻類の増殖により緑色を呈していた。

6.1.7 製剤のコイを用いた急性毒性試験 (資料 No. E-1.7)

試験機関
報告書作成年 1999年 [非 GLP 対応]

被験物質: 50%WG

供試生物: コイ (学名: *Cyprinus carpio*)、
一群各 7 尾、全長: 平均 5.45 cm(5.16-5.84cm)、体重: 平均 1.54 g (1.36-1.74g)

試験方法: 暴露は、48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式とし、溶存酸素維持のための曝気は行わなかった。50 L ガラス水槽に試験液 50 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。試験液の調製には、十分に曝気した脱塩素水道水を用いた。各試験液は、各々試験設定濃度に対する被験物質の所定量を予め 500mL ガラス製ビーカー内で 300 mL の試験用水に均一懸濁させた後、試験容器に添加して 50 L に定容すると同時に良く攪拌して調製した。試験生物は、96 時間各濃度の試験液に暴露した。

試験濃度: 12.5, 25, 50, 100, 200 mg/L、対照区

試験水温: 23.3 ~ 24.2 °C

結 果:

累積死亡率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 12.5, 25, 50, 100, 200
	96hr	0, 0, 0, 0, 14, 100
LC ₅₀ (mg/L)* ¹ [95%信頼限界]	24hr	140 [n.a.* ²]
	48hr	140 [n.a.* ²]
	72hr	133 [n.a.* ²]
	96hr	133 [n.a.* ²]
NOEC (mg/L)	50	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	50	

*¹: 設定製剤濃度に基づき算出した。

*²: 95 %信頼限界は計算できなかった。

暴露 96 時間における 100%死亡最低濃度は 200 mg/L であり、0%死亡最高濃度は 50 mg/L であった。暴露期間中に観察された症状は、活動度の低下、平衡喪失及び横転であった。

6.1.8 製剤のニジマスを用いた急性毒性試験 (資料 No. E-1.8)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

被験物質: 50%WG

供試生物: ニジマス (学名: *Onchorhynchus mykiss*),
一群各 7 尾、全長: 平均 4.7 ± 0.3 cm、体重: 平均 0.93 ± 0.18 g

試験方法: 暴露条件は、48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式とし、曝気は行わなかった。60 L ガラス水槽に試験液 40 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。試験液の調製には、十分に曝気し温度調節した調製水 (ISO 6341-1982) を用いた。各濃度について、予め各々試験設定濃度に対する被験物質の所定量を 15 分間の超音波処理と 10 分間の強い攪拌によって、試験用水 5000 mL に混合させたものを作成した。試験液は、これらの仕込み液を試験用水に添加し、40 L に定容した後攪拌して調製した。試験生物は、96 時間各濃度の試験液に暴露した。

試験濃度: 6.3, 12.5, 25, 50, 100 mg/L、対照区

試験水温: 13 ~ 15 °C

結 果:

累積死亡率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 6.3, 12.5, 25, 50, 100
	96hr	0, 0, 0, 0, 0, 0
LC ₅₀ (mg/L)* ¹	24hr	> 100
	48hr	> 100
	72hr	> 100
	96hr	> 100
NOEC (mg/L)	25	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	100	

*¹: 設定製剤濃度に基づく。

暴露期間を通して、全ての試験区で死亡は観察されなかった。観察された症状は、50 mg/L の 1 尾に動作緩慢が認められ、100 mg/L では全ての試験魚に動作緩慢及び平衡喪失が見られた。

6.1.9 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.9)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

被験物質: 50%WG

供試生物: オオミジンコ (学名: *Daphnia magna* Clone 5)、生後 6-24 時間の個体
1 群 20 頭: 10 頭/容器×2 連

試験方法: 暴露条件は、止水式とした。照明は、16 時間明期/8 時間暗期で行った。試験用水は、調製水(ISO 6341-1982) を用いた。設定 100 mg/L の試験液は、被験物質 60 mg を 15 分間の超音波処理と 15 分間の強い攪拌によって、試験用水 600 mL に溶解させて調製した。試験は、試験容器 (250mL ガラス製ビーカー) に試験液 250 mL を満たし、48 時間暴露にて実施した。

試験濃度: 100 mg/L、対照区

試験水温: 21 ~ 22 °C

結 果:

累積遊泳阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 100	
	48hr	0, 0	
EC ₅₀ (mg/L)* ¹	24 hr	> 100	
	48 hr	> 100	
NOEC (mg/L)	≥ 100		

*¹: 設定製剤濃度に基づく。

暴露期間中を通して、試験濃度区及び対照区に遊泳阻害又は死亡は観察されなかった。

6.1.10 製剤の藻類生長阻害試験 (試験 No. E-1.10)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

被験物質: 50%WG

供試生物: 緑藻 (学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*, No.61.81 SAG)、
初期濃度 1×10^4 cells/mL、処理区 3 連、対照区 6 連

試験方法: 50 mL 三角フラスコに入れた試験液 15 mL に 1×10^4 cells/mL となるように前培養した藻培養液を接種し、72 時間連続照明 (8500 ~ 9500 lux) 下で、マグネチックスターラーにて連続攪拌して培養した。試験用水 (培地) は、OECD 培地を用いた。藻細胞濃度は、24、48 及び 72 時間後に測定した。藻細胞の計数は、粒子計数装置 (Coulter counter®, ZM) を用いて行った。100 mg/L 試験液は、被験物質 62 mg を 15 分間の超音波処理と 15 分間の強い攪拌によって、試験用水 (培地) 600 mL に溶解させて調製した。その他の試験液は、100 mg/L 試験液の所定量を試験用水にて希釈して調製した。

試験濃度: 4.6, 10, 22, 46, 100 mg/L (r=2.2)、対照区

試験水温: 23 °C (全ての測定点)

結 果:

生長速度 阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	4.6, 10, 23, 46, 100
	0-72hr	-0.2, 0.0, 1.3, 7.9, 24.4
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*1} [95 %信頼限界]		> 100 [n.a.* ²]
NOECr (mg/L) ^{*1}		22

*1: 設定製剤濃度に基づく。

*2: 95 %信頼限界は計算できなかった。

試験終了時における藻細胞の顕微鏡観察では、22 mg/L 試験液中の藻と対照区の藻細胞の間に違いの無いことを示した。

6.1.11 製剤のコイを用いた急性毒性試験 (資料 No. E-1.11)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

被験物質： 1%粒剤

供試生物： コイ (学名： *Cyprinus carpio*)、
一群各 10 尾、全長：平均 4.69 cm(4.43-4.99cm)、体重：平均 1.53 g (1.17-2.07g)

試験方法： 暴露条件は、48 時間後に試験液の全量を交換する半止水式とし、溶存酸素維持のための曝気を行った。35 L ガラス水槽に試験液 30 L を入れ、16 時間明期/8 時間暗期の照明を行った。試験液の調製には、十分に曝気し 24±2℃に温度調節した脱塩素水道水を用いた。試験液 (1000 mg/L) は、被験物質 30 g を試験用水 30 L に添加し、攪拌して調製した。試験生物は、96 時間試験液に暴露した。

試験濃度： 1000 mg/L、対照区

試験水温： 23.9 ~ 24.2 ℃

結 果：

累積死亡率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 1000
	96hr	0, 0
LC ₅₀ (mg/L)* ¹ [95%信頼限界]	24hr	> 1000
	48hr	> 1000
	72hr	> 1000
	96hr	> 1000
NOEC (mg/L)	≥ 1000	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	1000	

*¹：設定製剤濃度に基づく。

試験魚の観察では、対照区及び濃度区とも、暴露期間中に異常な症状は認めなかった。

6.1.12 製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 No. E-1.12)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

被験物質： 1%粒剤

供試生物： オオミジンコ (学名：*Daphnia magna*)、生後 24 時間以内の幼体
1 群 20 頭：5 頭/容器×4 連

試験方法： 暴露条件は、止水式とした。照明は、16 時間明期/8 時間暗期で行った。試験用水は、調製水(Elendt M4) を用いた。試験液(1000 mg/L)は、被験物質 1000 mg を試験用水 1000 mL に添加し、攪拌して調製した。試験液量は、100 mL/容器とした。試験生物は、48 時間試験液に暴露した。

試験濃度： 1000 mg/L、対照区

試験水温： 19.7 ~ 19.9 °C

結 果：

累積遊泳阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	0, 1000	
	48hr	0, 0,	
EC ₅₀ (mg/L)*1	24 hr	> 1000	
	48 hr	> 1000	
NOEC (mg/L)	≥ 1000		

*1：設定製剤濃度に基づく。

暴露期間を通して、試験濃度区および対照区に遊泳阻害又は死亡は観察されなかった。

6.1.13 製剤の藻類生長阻害試験 (試験 No. E-1.13)

試験機関

報告書作成年 2005年 [GLP 対応]

被験物質: 1%粒剤

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

初期濃度 1×10^4 cells/mL、処理区 6 連、対照区 6 連

試験方法: 試験液 100 mL に 1×10^4 cells/mL となるように前培養した藻培養液を接種し、72 時間連続照明 ($4000 \pm 20\%$ lux) 下で振盪培養した。試験用水 (培地) は、OECD 培地を用いた。藻細胞濃度は、24、48 および 72 時間後に測定した。藻細胞の計数は、クロロフィル蛍光測定装置 (バイオアッセイリーダー HTS7000、パーキンエルマー) によるクロロフィル蛍光値を用いて行った。試験液 (1000 mg/L) は、被験物質 1000 mg を試験用水 1000 mL に添加し、攪拌して調製した。

試験濃度: 1000 mg/L、対照区

試験水温: 21.8~23.1 °C

結果:

生長速度 阻害率 (%)	試験濃度 (mg/L)	1000
	0-72hr	0.80
ErC ₅₀ (mg/L) ^{*1}		> 1000
NOECr (mg/L) ^{*1}		≥ 1000

*1: 設定製剤濃度に基づく。

試験終了時の顕微鏡下での細胞形態の観察の結果、1000 mg/L の濃度区では細胞形態の変化 (収縮, 膨張, 破裂等) や細胞凝集は認められず、また、対照区との相違もなかった。

6.2 水産動植物以外の有用生物に対する影響

6.2.1~6.2.3 有用生物に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
E-2.1	蚕影響試験 原体	蚕 <i>Bombyx mori</i> (錦秋×鐘和) 4 齢起蚕	10 頭/区	経口毒性:餌中濃度が 100ppm となるよう人工飼料中に混合し、4 齢期間中供試	処理後蛹化まで死亡個体は無く、生育、健蛹歩合、繭質については無処理区と比較して差は見られなかった。	(2001 年)	115
E-2.2 (GLP)	ミツバチ影響 試験 原体	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) 働きバチ 4~6 週齢	10 頭/区 5 連制	接触毒性:胸部下面に 100 μ g a.i./bee 塗布	48 時間後死亡率 8.0%(対照区 2.0%) 試験期間中、不調和な行動および鈍麻な様な異常行動が見られた。 LD50 (48 時間) : >100 μ g a.i./bee	(2001 年)	116
			10 頭/区 3 連制	経口毒性 (混餌) : 6.4、11.6、22.2、47.7、60.5 μ g a.i./bee	96 時間後死亡率 6.4 μ g a.i./bee:6.7% 11.6 μ g a.i./bee:26.7% 22.2 μ g a.i./bee:26.7% 47.7 μ g a.i./bee:20% 60.5 μ g a.i./bee:36.7% (溶媒対象:6.7%) LD50 (96 時間) : >60.5 μ g a.i./bee 試験開始 48 時間後まで不調和な行動および鈍麻な様な異常行動が見られた。		
E-2.3	天敵昆虫等 影響試験 10% 顆粒水和剤	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>) 成虫	10 頭/区 3 連制	接触毒性:チリカブリダニを放飼したインゲンに 500、2000 倍希釈液を散布	処理 2 日後平均生存率 500 倍:46% 2000 倍:66% (無処理:81%) 処理 7 日後の次世代の卵幼虫数は無処理と同程度。	(1996 年)	117

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1 試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
E-2.4	天敵昆虫等 影響試験 10%顆粒 水和剤	イヘアヒコバチ (<i>Diglyphus isaea</i>) 成虫	11~13 頭/区 2 連制	接触毒性： 1000, 2000 倍希 積液を虫体に直接 塗布	48 時間後死亡率 1000 倍：0% 2000 倍：10% (水処理：0%)	(2001 年)	117
				接触毒性： 1000, 2000 倍希 積液を容器に散 布、風乾後放飼(ド ライフイルム法)	48 時間後死亡率 1000 倍：0% 2000 倍：10% (水処理：10%)		
		ハマモグリコバチ (<i>Dacnusa sibirica</i>) 成虫	10~12 頭/区 2 連制	接触毒性： 1000, 2000 倍希 積液を虫体に直接 塗布	48 時間後死亡率 1000 倍：0% 2000 倍：10% (水処理：0%)		117
				接触毒性： 1000, 2000 倍希 積液を容器に散 布、風乾後放飼(ド ライフイルム法)	48 時間後死亡率 1000 倍：0% 2000 倍：10% (水処理：10%)		
E-2.5	天敵昆虫等 影響試験 10%顆粒 水和剤	テントウムシ (<i>Harmonia azyridis</i>) 成虫	5 頭/区 2 連制	接触毒性： 200 倍希積液を虫 体に直接塗布	48 時間後死亡 率：0% (水処理：0%)	(2000 年)	118

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2.4 鳥類に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
E-2.6 (GLP)	急性経口毒性 (観察 14 日) 原体	コリン ウスラ	♂ 5 ♀ 5	経口投与； ♂♀共 0, 260, 432, 720, 1200, 2000 mg/kg	LD ₅₀ 値： ♂:>2000 mg/kg ♀:>2000 mg/kg NOEL ♂:>2000 mg/kg ♀:>1200 mg/kg	(2002)	119
E-2.7 (GLP)	亜急性毒性 (投与 5 日 観察 3 日) 原体	コリン ウスラ	10	混餌投与； 5000 ppm	LC ₅₀ 値： >5000 ppm (>411.0 mg/kg/day) NOEC 5000 ppm	(2001)	119

6.3. その他の有用生物に対する影響

資料 No.	試験名称及び検体	供試生物	1試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
E-3.1 (GLP)	ミミズに対する 影響試験 原体	ミミズ (Eisenia fetida)	40	土壌中濃度 56、100、 178、316、562 及び 1000 mg/kg 乾土に放 飼	死亡および行動 異常なし	(2001)	120
E-3.2 (GLP)	土壌中の非標的 生物に対する影響 50%顆粒水和剤	非標的 生物	—	土壌中濃度 0.13、0.67 mg a.i./kg で処理した 土壌 150g、50g を供 試土壌に添加	影響なし	(2002)	121

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2.1 蚕への影響試験

6.2.1.1 蚕に対する急性経口毒性試験 (資料 No.E-2.1)

試験機関

報告書作成年 2001 年

検 体： フロニカミド原体

供試生物： 蚕 *Bombyx mori* (錦秋×鐘和)、4 齢幼虫

供試虫数： 1 試験区当り 4 齢 (1 区 10 頭)

試験方法： フロニカミド原体を実用最高葉量である 100 ppm になるように人工飼料 (インセクタ LF)中に混合し試験飼料を調製した。4 齢への脱皮直後の幼虫を高さ 4 cm の塩ビ管のなかに 1~2 g の試験飼料とともに入れ飼育した。5 齢幼虫以降蛹化まで無処理の飼料を与えた。蛹化後、繭を解体し蛹の状態を観察した。毎日死亡、中毒症状について観察し、開始 3、6、11、15、19 日後に生体重を測定した。また、4、5 齢期間、健蛹歩合、繭質についても調査した。

試験結果： 試験期間を通じて死亡個体は無かった。幼虫の生育、健蛹歩合、繭質については無処理区と比較して差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2.2 ミツバチに対する影響

6.2.2.1 ミツバチに対する毒性 (接触及び経口試験) (資料 No. E-2.2)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検 体： フロニカミド原体

供試生物： 雌ミツバチ、4~6 週齢

供試虫数： 1 群区当り 1 群 50 匹 (接触試験)、30 匹 (経口試験)

試験方法： 接触試験では 100 μg /ミツバチの投与量でアセトンに溶解し、5 μL の用量で 48 時間ミツバチの下面の胸部に塗布し、その間の死亡率及び行動異常を調査した。
経口試験では、0、6.4、11.6、22.2、47.7 及び 60.5 μg /ミツバチの投与量で 96 時間にわたり混餌投与した。その間の死亡率及び行動異常を調査した。

試験結果： 接触試験では 48 時間後の死亡率は 8.0%であった。試験期間中、不調和な行動及び鈍麻の様な行動異常が見られた。LD₅₀ 値は >100 μg /ミツバチであった。
経口試験では 96 時間後の死亡率は 60.5 μg /ミツバチで 36.7%、47.7 μg /ミツバチで 20%、22.2 及び 11.6 μg /ミツバチで 26.7%、6.4 μg /ミツバチで 6.7%であった。初めの 8 時間の間、不調和な行動及び鈍麻の様な行動異常が見られた。LD₅₀ 値は >60.5 μg /ミツバチであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2.3 天敵への影響

6.2.3.1 チリカブリダニに対する影響試験 (資料 No.E-2.3)

試験機関

報告書作成年 1996年

検 体： フロニカミド 10%顆粒水和剤

供試生物： チリカブリダニ (*Phytoseiulus persimilis*)、トーマン(株)社製品 スパイデックス

供試虫数： 1試験区当り 平均10頭/区 [ポット (直径7cm)]、3連性

試験方法： ポット植えインゲンにチリカブリダニ成虫を10頭/株放虫し、2時間後寄生している成虫数をカウントし、直後に霧吹きで十分量、茎葉散布処理した。希釈倍率は500倍、2000倍区を設けた。処理2日後にチリカブリダニ成虫数、処理7日後に卵、幼虫、成虫数を実体顕微鏡下で調査した。

試験結果： 処理2日後の成虫の定着率の低下がみられたが、処理7日後には無処理と同程度の卵、幼虫、成虫がみられたことから、本検体はチリカブリダニに対して、影響はないと考えられた。

6.2.3.2 イサエアヒメコバチ及びハモグリコマユバチに対する影響試験 (資料 No.E-2.4)

試験機関

報告書作成年 2001年

検 体： フロニカミド 10%顆粒水和剤

供試生物： イサエアヒメコバチ (*Diglyphus isaea*)、ハモグリコマユバチ (*Dacnusa sibirica*)、アリストライフサイエンス(株)社製 マイネックス

供試虫数： 1試験区当り 10~13頭/区 [プラスチック容器 (高さ7cm、直径6cm)]、2連性

試験方法： 検体濃度は1000倍及び2000倍とし、プラスチック容器内に霧吹きで処理した。成虫を放ってから処理する虫体容器処理区と、成虫を放つ前に処理する容器処理区を設けた。処理2、24、48時間後に両成虫の生死を判定し、生存率を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 本検体の 1000 倍、2000 倍の処理により、ハモグリコマユバチでわずかに死亡がみられたのみであり、無処理 (水)と同等の結果であったことから、本検体は両成虫に対して影響はないと考えられる。

6.2.3.3 テントウムシに対する影響試験 (資料 No. E-2.5)

試験機関

報告書作成年 2000 年

検 体： フロニカミド 10%顆粒水和剤

供試生物： テントウムシ (*Harmonia azyridis*)、試験機関なし園より採取

供試虫数： 1 試験区当り 5 頭/区 [プラスチック容器 (高さ 7 cm、直径 6 cm)]、2 連性

試験方法： 検体濃度は 200 倍とし、プラスチック容器に 5 頭の成虫を入れた後、霧吹きで処理した。処理 24、48 時間後に死亡、異常個体数を調査した。

試験結果： 本検体の実用最高濃度の 5 倍量の 200 倍の処理でも、テントウムシに影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.2.4 鳥類への影響

6.2.4.1 コリンウズラにおける急性経口毒性試験 (資料 No. E-2.6)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

検 体： フロニカミド原体

供試動物： コリンウズラ、1群雄雌各5匹

試験方法： 検体を雄には0 mg/kg体重及び限界投与量の2000 mg/kg体重の投与量で、雌には2000、1200、720、432及び260 mg/kg体重の投与量で強制経口投与し14日間観察を行った。

試験結果： 雄では検体投与によると考えられる毒性徴候は無く、死亡例も認められなかったが体重減少と飼料摂取量の減少が認められた。雌では2000 mg/kgで2匹が死亡し、その内の1例は呼吸緩除と横臥を示して死亡した。それ以下の投与量では検体投与によると考えられる毒性徴候は無く、死亡例も認められなかったが体重減少と飼料摂取量の減少が認められた。

LD₅₀値は雄雌ともに2000 mg/kg以上であり、最大無作用量は雄が2000 mg/kg以上、雌が1200 mg/kgであると判断した。

6.2.4.2 コリンウズラにおける5日間摂餌毒性試験 (資料 No. E-2.7)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検 体： フロニカミド原体

供試動物： コリンウズラ、1群10匹

試験方法： 検体をコリンウズラに対して限界濃度の5000 ppmの飼料を5日間にわたり摂餌投与し、また、対照として20匹に基礎飼料を同様に与えた。

試験結果： 検体投与によると考えられる臨床症状及び病理肉眼所見ならびに死亡例も認められなかった。投与期間中、検体投与群では飼料摂取量の減少に伴って平均体重が対照群に比べて有意に減少した。

LC₅₀値は5000 ppm以上(411.0 mg/kg/day以上)、最大無作用量は5000 ppmであると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.3 その他

6.3.1 ミミズに対する影響試験 (資料 No. E-3.1)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

供試薬剤： フロニカミド原体

供試生物： ミミズ(*Eisenia fetida*)、7ヶ月令、平均体重 303~390 mg

供試虫数： 1群区当り 40匹

供試土壌： 10% ミズゴケ泥炭

20% カオリンクレー

70% 砂 (Sihelco 36)

(pHは炭酸カルシウムを用いて 6.0 に調整。水分は純水を用いて約 35%に調整。)

試験温度： 20~21℃

試験方法： 土壌中濃度 56、100、178、316、562 及び 1000 mg/kg 乾土となるように検体を処理し、各群のミミズを放した。その後 14 日間にわたり、死亡又は行動異常を調査した。

試験結果： いずれの投与群においても死亡又は行動異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

6.3.2 土壌中の非標的生物に対する影響 (資料 No. E-3.2)

試験機関

報告書作成年 2002年

[GLP 対応]

供試薬剤： フロニカミド 50%顆粒水和剤

供試土壌： ブラジル ESALQ/USP 地域の LR 土壌 (Rhodic Hapludox)及び LE 土壌 (Typic Hapludox)

分類 (土壌分類法, 1990年)	Rhodic Hapludox	Typic Hapludox	
粘土 (g/kg)	730.0	220.0	
砂 (g/kg)	140.0	620.0	
シルト (g/kg)	130.0	160.0	
Ph (CaCl ₂)	4.2	5.0	
有機物 (g/dm ³)	25.0	20.0	
カルシウム (mmol/dm ³)	9.0	125.0	
マグネシウム (mmol/dm ³)	6.0	110.0	
カリウム (mmol/dm ³)	1.3	3.7	
アルミニウム (mmol/dm ³)	8.0	0.0	
リン (mg/dm ³)	3.0	72.0	
硫黄 (mg/dm ³)	92.0	81.0	
微量元素 (mg/dm ³)	ホウ素	0.14	0.40
	銅	2.6	3.1
	鉄	16.0	94.0
	マンガン	7.4	21.6
	亜鉛	0.6	2.2
微生物バイオマス (mg C/g土壌)	0.20	0.11	

試験方法：

窒素変換影響試験;0.13 及び 0.67 mg a.i./kg 土壌の 2 濃度で被験物質を処理した土壌 150 g を用い、有機物 (アルファルファ)を最大 0.5%で土壌に添加し、19~21℃、土壌水分を最大容水量の 40~60%、暗所で好氣的にインキュベートし、処理 0、7、14、28 日に NO₃⁻濃度を測定し、無処理区と比較した。

炭素変換影響試験；同様に処理した土壌 50 g を用い、833.3 μmol/500 μL の ¹⁴C グルコースを添加し、19~21℃、土壌水分を最大容水量の 40~60%、暗所で好氣的にインキュベートし、処理 0、7、14、28 日に ¹⁴CO₂濃度を測定し無処理区と比較した。

試験結果： 本試験条件下では、フロニカミド 50%顆粒水和剤は、28 日間にわたるインキュベート期間中、土壌の窒素及び炭素変換に影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

7. 使用時安全上の注意、解毒法等

7.1 使用時安全上の注意事項

7.1.1 10%顆粒水和剤（ウララ DF）

本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

7.1.2 50%顆粒水和剤（ウララ 50DF）

粉末は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

7.1.3 1%粒剤（ウララ粒剤）

通常の使用方法ではその該当がない。

7.1.4 14.0%くん煙剤（ウラらくん煙剤）

(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2) くん煙中はハウス内へ入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

7.2 解毒方法及び治療方法

本剤は、急性経口毒性及び急性経皮毒性が弱いことから、誤飲等による重篤な急性中毒症状が発現する可能性は少ないと考えられる。従って、製剤に関して、万一誤飲等が発生した場合には、農業についての一般的な処置方法並びに治療方法をとる必要がある。

7.3 製造時、使用時等における事故例

開発を始めてから現在まで、原体及び製剤の製造、包装及び散布試験等において事故例は認められていない。

8. 毒性

<毒性試験一覧表>

・フロニカミド原体

抄録 番号	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
8.1.1	T-1.1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 625、1250、 2500、5000	♂ 884 ♀ 1768	(2001)	132
8.1.2	T-1.2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(2000)	134
8.1.3	T-1.3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 4時間 (ダスト)	♂ 4.9 mg/L ♀ 4.9 mg/L	♂ >4.90 mg/L ♀ >4.90 mg/L	(2000)	135
8.2.1	T-1.4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	6	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	(2000)	137
8.2.2	T-1.5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 6		0.07g/右眼 結膜囊	弱い刺激性	(2000)	138
8.2.3	T-1.6 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法	モルモ ット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	皮内感作：10% 経皮感作：50% 惹起：10% 再惹起：10%		感作性なし	(2000)	139
8.3.1	T-1.7 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂ 10 (5) ♀ 10	強制 経口	♂ 0, 100, 300, 600, (1000) ♀ 0, 100, 300, 1000	全身毒性 ♂ 600 mg/kg ♀ 300 mg/kg 神経毒性 ♂ 600 mg/kg ♀ 1000mg/kg	(2001)	141
8.4.1	T-2.1 (GLP)	90日間反復経 口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂ 0, 3, 8, 20 ♀ 0, 3, 8, 20, 50 mg/kg/day	♂ 20 ♀ 20 mg/kg/day	(2001)	144
8.4.2	T-2.2 (GLP)	90日間反復経 口投与毒性	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料 混入	♂ 0, 50, 200, 1000, 2000 ppm ♀ 0, 200, 1000, 5000 ppm ♂ 3.079, 12.11, 60.0, 119.4 ♀ 14.52, 72.3 340.1 mg/kg/day	♂ 50 ppm ♀ 1000 ppm (硝子滴沈着を除 く♂200ppm) ♂ 3.079 ♀ 72.3 mg/kg/day (硝子滴沈着を除 く♂12.11 mg/kg/day)	(2002)	149
8.4.3	T-2.3 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0, 100, 1000, 7000 ppm ♂ 15.25, 153.9, 1069 ♀ 20.10, 191.5, 1248 mg/kg/day	♂ 100 ppm ♀ 100 ppm ♂ 15.25 ♀ 20.10 mg/kg/day	(2001)	156

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	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
8.4.4	T-2.4 (GLP)	反復投与神経 毒性 90日間	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入	♂ 0, 200, 1000, 10000 ppm ♀ 0, 200, 1000, 10000 ppm	全身毒性 ♂ 1000 ppm ♀ 1000 ppm 神経毒性 ♂ 10000 ppm ♀ 10000 ppm	(2003)	161
						♂ 13, 67, 625 ♀ 16, 81, 722 mg/kg/day	全身毒性 ♂ 67, ♀ 81 mg/kg/day 神経毒性 ♂ 625, ♀ 722 mg/kg/day		
8.4.5	T-2.5 (GLP)	反復経皮投与 28日間	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂ 0, 20, 150, 1000 ♀ 0, 20, 150, 1000 mg/kg/day	♂ 1000 ♀ 1000 mg/kg/day	(2001)	167
8.5.1	T-3.1 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 6 ♀ 6	カプセル	♂ 0, 3, 8, 20 ♀ 0, 3, 8, 20 mg/kg/day	♂ 8 ♀ 8 mg/kg/day	(2003)	170
8.5.2	T-3.2 (GLP)	反復経口投与 毒性/発癌性 24ヶ月	ラット	♂ 76 ♀ 76	飼料 混入	♂ 0, 50, 100, 200, 1000 ppm ♀ 0, 200, 1000, 5000 ppm	♂ 50 ppm ♀ 1000 ppm (硝子滴沈着を除 く ♂200ppm)	(2002)	174
						♂ 1.84, 3.68, 7.32, 36.5 ♀ 8.92, 44.1, 219 mg/kg/day	♂ 1.84 ♀ 44.1 mg/kg/day (硝子滴沈着を除 く ♂7.32 mg/kg/day)		
8.5.3	T-3.3 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂ 60 ♀ 60	飼料 混入	0, 250, 750, 2250 ppm	♂ <250 ppm ♀ <250 ppm	(2003)	204
						♂ 29, 88, 261 ♀ 38, 112, 334 mg/kg/day	♂ <29 ♀ <38 mg/kg/day		
8.5.4	T-3.4 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	0, 10, 25, 80, 250 ppm	♂ 80 ppm ♀ 80 ppm	(2004)	214
						♂ 1.20, 3.14, 10.0, 30.3 ♀ 1.42, 3.66, 11.8, 36.3 mg/kg/day	♂ 10.0 ♀ 11.8 mg/kg/day		

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	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
8.6.1	T-4.1 (GLP)	繁殖 2 世代	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼 料 混 入	0, 50, 300, 1800 ppm	親動物： ♂ 50 ppm ♀ 300ppm (硝子滴沈着を除 く ♂300ppm) 児動物：300 ppm 繁殖性： ♂ 1800 ppm ♀ 1800 ppm	(2002)	227
						P ♂ 3.07, 18.3, 109.1 ♀ 4.67, 28.2, 163.8 F1 ♂ 3.39, 20.7, 124.8 ♀ 4.95, 30.5, 176.8 mg/kg/day	親動物： ♂ 3.07 ♀ 28.2 (硝子滴沈着を除 く ♂18.3) 児動物： ♂ 20.7 ♀ 30.5 繁殖性： ♂ 109.1 ♀ 163.8 mg/kg/day		
8.6.2	T-4.2 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀ 24	経 口	0, 20, 100, 500 mg/kg/day	母体：100 胎児：100 mg/kg/day 催奇形性なし	(2002)	235
8.6.3	T-4.3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 25	経 口	0, 2.5, 7.5, 25 mg/kg/day	母体：7.5 胎児：25 mg/kg/day 催奇形性なし	(2002)	238
8.7.1	T-5.1 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌： WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 0, 61.7, 185, 556, 1667, 5000(1 回目) 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000(2 回目) (µg/プレート)	陰性	(2001)	241
8.7.2	T-5.2 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムス ター肺線維芽細胞 (CHL)		In Vitro	直接法及び代謝活 性化法 0, 573, 1145, 2290 (µg/mL)	陰性	(2002)	244
8.7.3	T-5.3 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変 異	マウスリンパ腫株化 細胞 L5178Y TK+/-		In Vitro	±S9Mix 1 回目 0, 28.3, 84.8, 254, 763, 2290(µg/mL) 2 回目 0, 143, 286, 573, 1145, 2290 (µg/mL)	陰性	(2002)	247

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	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		
8.7.4	T-5.4 (GLP)	変異原性 小核(骨髄)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 0, 250, 500, 1000 ♀ 0, 125, 250, 500 mg/kg/day 24 時間間隔 2 回投与、 2 回目投与 24 時間後サブリング	陰性	(2001)	249		
8.7.5	T-5.5 (GLP)	変異原性 不定期 DNA 合成 (UDS)	ラット	♂ 4	経口	♂ 0, 600, 2000 mg/kg/day 2 及び 14 時間後肝細胞採取し培養。 核の標識率測定。	陰性	(2003)	251		
8.7.6	T-5.6	変異原性 コメットアッセイ (結腸、肝臓、肺)	マウス	♂ 4	経口	♂ 0, 375, 750, 1500 mg/kg/day 3 及び 24 時間後 3 臓器摘出しホモジナイズ。電気泳動でテール長測定。	陰性	(2003)	253		
8.8.1	T-6.1 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状	マウス Irwin 法	♂ ♀ 3	腹腔	0, 128, 320, 800, 2000	128 mg/kg	(2002)	255
					ラット	♂ 5	経口	0, 320, 800, 2000, 5000			
			睡眠時間延長	マウス	♂ 8	腹腔	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	51.2 mg/kg			
				マウス	♂ 8	腹腔	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	320 mg/kg			
			呼吸循環器系	ラット	♂ 5	経口	0, 800, 2000, 5000	800 mg/kg			
			自律神経系	体温・瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	0, 320, 800, 2000, 5000	800 mg/kg		
			消化器	小腸炭末輸送	マウス	♂ 8	腹腔	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	320 mg/kg		
			骨格筋	握力	ラット	♂ 5	経口	0, 320, 800, 2000, 5000	>5000 mg/kg		
腎機能	尿検査	ラット	♂ 5	経口	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	320 mg/kg					

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	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	
8.9.1	T-7.1	マウスの肺腫瘍発生機序検討						(2003)	261	
8.9.2	T-7.2	繁殖毒性機序検討						(2002)	269	

・代謝物

抄録番号	資料番号	試験の種類・期間	供試生物	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
8.10.1	TM-1 (GLP)	急性毒性	ラット	♂3 ♀3	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	273
8.10.2	TM-2 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 1回目 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 2回目 0, 50, 500, 1500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(2002)	274
8.10.3	TM-3 (GLP)	急性毒性	ラット	♂3 ♀3	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	277
8.10.4	TM-4 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 0, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(2002)	278
8.10.5	TM-5 (GLP)	急性毒性	ラット	♂3 ♀3	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	281
8.10.6	TM-6 (GLP)	復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 0, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(2002)	282
8.10.7	TM-7 (GLP)	急性毒性	ラット	♂3 ♀3	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	285
8.10.8	TM-8 (GLP)	復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 0, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(2002)	286
8.10.9	TM-9 (GLP)	急性毒性	ラット	♂3 ♀3	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	289
8.10.10	TM-10 (GLP)	復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 uvrA		In Vitro	±S9Mix 0, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(2002)	290
8.10.11	TM-11	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂5 ♀5	飼料混入	♂ 0, 50, 2000 ♀ 0, 200, 5000 ppm	♂ 2000 ♀ 5000 ppm	(2003)	293
						♂ 0, 3.56, 135 ♀ 0, 16.5, 411 mg/kg/day	♂ 135 ♀ 411 mg/kg/day		
8.10.12	TM-12	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂5 ♀5	飼料混入	♂ 0, 50, 2000 ♀ 0, 200, 5000 ppm	♂ 2000 ♀ 5000 ppm	(2003)	298
						♂ 0, 3.42, 136 ♀ 0, 15.9, 409 mg/kg/day	♂ 136 ♀ 409 mg/kg/day		

・製剤 (10%WG 剤)

抄録 番号	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
8.11.1.1	TF-1.1 (GLP)	急性毒性 10%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 3 ♀ 3	経 口	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2001)	303
8.11.1.2	TF-1.2 (GLP)	急性毒性 10%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2001)	304
8.11.1.3	TF-1.3 (GLP)	急性毒性 10%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸 入 4 時間 (ダスト)	♂ 2.547 mg/L ♀ 2.547 mg/L	♂ >2.547 mg/L ♀ >2.547 mg/L	(2002)	305
8.11.1.4	TF-1.4 (GLP)	皮膚刺激 10%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	3	貼 付	0.5g/ 背部 4 時間貼 付	刺激性なし	(2001)	307
8.11.1.5	TF-1.5 (GLP)	眼刺激性 10%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 3	点 眼	0.1g/左眼 結膜囊	中等度～重度刺 激性	(2001)	308
8.11.1.6	TF-1.6 (GLP)	眼刺激性 10%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	洗眼 (30 秒後) 3	点 眼	0.1g/左眼 結膜囊	中等度刺激性 洗浄効果あり	(2001)	310
8.11.1.7	TF-1.7 (GLP)	眼刺激性 10%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 3	点 眼	1000 倍希釈液 0.1mL/左眼 結膜囊	刺激性なし	(2002)	312
8.11.1.8	TF-1.8 (GLP)	皮膚感作性 10%WG 剤 Buehler 法	モルモ ット	♀ 20/刺激対照 10 陽性対照 ♀ 10/刺激対照 5		経皮感作：15% 惹 起：1%	感作性なし	(2001)	314

・製剤 (50%WG 剤)

抄録 番号	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
8.11.2.1	TF-2.1 (GLP)	急性毒性 50%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 3 ♀ 3	経 口	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2001)	316
8.11.2.2	TF-2.2 (GLP)	急性毒性 50%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2002)	317
8.11.2.3	TF-2.3 (GLP)	急性毒性 50%WG 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸 入 4 時間 (ダスト)	♂ 5.36 mg/L ♀ 5.36 mg/L	♂ >5.36 mg/L ♀ >5.36 mg/L	(2002)	318
8.11.2.4	TF-2.4 (GLP)	皮膚刺激 50%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	3	貼 付	0.5g/ 背部 4 時間貼 付	刺激性なし	(2001)	320
8.11.2.5	TF-2.5 (GLP)	眼刺激性 50%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 3	点 眼	0.1g/左眼 結膜囊	中等度～重度刺 激性	(2001)	321
8.11.2.6	TF-2.6 (GLP)	眼刺激性 50%WG 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 3	点 眼	500 倍希釈液 0.1mL/左眼 結膜囊	刺激性なし	(2002)	323
8.11.2.7	TF-2.7 (GLP)	皮膚感作性 50%WG 剤 Buehler 法	モルモ ット	♀ 20/刺激対照 10 陽性対照 ♀ 10/刺激対照 5		経皮感作：15% 惹 起：1%	感作性なし	(2002)	325

・製剤 (1%粒剤)

抄録 番号	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
8.11.3.1	TF-3.1 (GLP)	急性毒性 1%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 3 ♀ 3	経口	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2005)	327
8.11.3.2	TF-3.2 (GLP)	急性毒性 1%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2005)	328
8.11.3.3	TF-3.3 (GLP)	皮膚刺激 1%粒剤 72時間観察	ウサギ	3	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	(2005)	329
8.11.3.4	TF-3.4 (GLP)	眼刺激性 1%粒剤 7日間観察	ウサギ	非洗眼 3 洗眼 3	点眼	0.1g/左眼 結膜囊	最小の刺激性 洗眼効果あり	(2005)	330
8.11.3.5	TF-3.5 (GLP)	皮膚感作性 1%粒剤 Buehler法	モルモ ット	♀ 20/刺激対照 10 陽性対照 ♀ 10/刺激対照 5		経皮感作：50% 惹起：50%	感作性なし	(2006)	331

・製剤 (14%くん煙剤)

抄録 番号	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
8.11.4.1	TF-4.1 (GLP)	急性毒性 14%くん煙剤 14日間観察	ラット	♂ 3	経口	♂ 2000	♂ >2000	(2005)	333
8.11.4.2	TF-4.2 (GLP)	急性毒性 14%くん煙剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2005)	334
8.11.4.3	TF-4.3 (GLP)	急性毒性 くん煙剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 4時間 (9'ス)	♂ 4.28, 1.76, 2.17 mg/L ♀ 4.28, 2.14 mg/L	♂ 3.03 mg/L ♀ >4.28 mg/L	(2006)	335
8.11.4.4	TF-4.4 (GLP)	皮膚刺激性 くん煙剤 72時間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	刺激性なし	(2005)	337
8.11.4.5	TF-4.5 (GLP)	眼刺激性 くん煙剤 7日間観察	ウサギ	非洗眼 ♀ 3 洗眼 ♀ 3	点眼	0.1g/左眼 結膜囊	軽度～中等度の 刺激性 洗眼効果あり	(2005)	338
8.11.4.6	TF-4.6 (GLP)	皮膚感作性 くん煙剤 Buehler法	モルモ ット	♀ 20/陰性対照: 10 陽性対照 ♀ 10/陰性対照 5		感作：50% 惹起：50%	感作性なし	(2006)	340

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD系ラット、投与時9週齢、体重雄 260～290 g 雌 193～227 g、1群雌雄5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 0.5%メチルセルロース水溶液を媒体として用い、10 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共	625、1250、2500、及び5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄	884
	雌	1768
死亡開始時間及び終了時間	雄	投与2.5時間後から48時間後
	雌	投与24時間後から48時間後
症状発現時間及び消失時間	雌雄共	投与1時間後から3日後
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄	< 625
	雌	625
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	625

死亡

投与量 (mg/kg)		625	1250	2500	5000
死亡数	雄	0/5	5/5	5/5	5/5
	雌	0/5	1/5	4/5	5/5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臨床症状；投与4時間後以内に死亡した全動物において運動活性低下、運動消失、努力呼吸、全身衰弱、痙攣、体温低下及び音に対する過敏等が認められた。雌には運動失調が一般的な所見として観察された。観察期間を通じて、雌には、呼吸困難、ラッセル音、全身衰弱、体温低下、振戦、肛門周囲の汚染及び糞の減少ないし無便等が認められた。これら症状は、生存例では3日目までに回復した。

14日後に体重減少した2500及び625 mg/kg投与群の雌各1匹を除いて、7日後及び14日後に生存した全群の動物の体重は増加が認められた。

剖検所見；投与14日後の剖検において、5000及び2500 mg/kg群の雌各2匹及び1250 mg/kg群の雄1匹に胃漿膜表面の暗赤-黒色斑点が認められ、主要な臓器所見であった。また、5000 mg/kg群の雌1匹の肺において瀰漫性の暗赤色の所見が認められた。2500 mg/kg群の雌1匹及び1250 mg/kg群の雌1匹の肛門周囲域に赤色の分泌物及び/または染色が見られた。2500 mg/kg群の雌1匹に胸腺の小さな暗赤-黒色斑点が見られた。その他の雌雄ラットでは異常な所見は観察されなかった。これらの所見の全てが被験物質に特有なもの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石原産業株式会社にある。

8.1.2 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD系ラット、投与時9週齢、体重雄 288~333 g 雌 212~239 g、1群雌雄5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 検体を蒸留水で湿らせて剃毛した背部中央 (総体表面積の約10%、雄 6×8 cm、雌 5×7 cm)に24時間閉塞貼付した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	処理1時間後~3日後
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

臨床症状；観察期間中に死亡例は発生しなかった。

殆どの雌雄において鼻及び眼周辺の着色物質並びに肛門生殖器付近の汚染が処理1時間後から処理3日後まで観察された。雄の1例に左腹側部域の脱毛が投与10日後から14日後まで観察されたが、自然発生的なものと考えられた。

何れの動物も体重及び体重増加量に明確な影響は認められなかった。

剖検所見；主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。雄の1例が左腹部域に脱毛を有していたが、自然発生的なものと考えられた。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.1.3 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 2000 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、投与時雄 8 週齢、雌 9 週齢、
体重 雄 274～295 g、雌 229～244 g

試験期間： 単回 (4 時間)暴露後 14 日間観察

試験方法： 超遠心粉碎装置で微粉碎した検体を用い、実測濃度 4.90 mg/L の濃度でダストを発生させ、4 時間に亘り鼻部暴露した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	20.9
実測濃度 (mg/L)	4.90
粒子径分布 (μm) ¹⁾	(%)
21.30 以上	1.1
21.30 ～ 14.80	3.5
14.80 ～ 9.80	24.8
9.80 ～ 6.00	34.0
6.00 ～ 3.50	17.0
3.50 ～ 1.55	13.3
1.55 ～ 0.93	2.5
0.93 ～ 0.52	1.9
0.52 以下	1.9
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	4.8
吸入可能な粒子 (7 μm 以下)の割合 (%)	66
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	2
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

¹⁾ 分級捕集装置を用い 3 回測定した平均

試験項目： 空気中の検体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、同粉体の空気力学的質量中位径 (MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死；暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 時間後、翌日から 14 日後までは毎日観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体 重； 暴露開始前、暴露 7 及び 14 日後に測定した。
剖 検； 全例について暴露 14 日後に屠殺して観察した。

試験結果：

死亡率 (死亡数/供試数)	雌雄共	0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共	>4.90
LC ₀ (mg/L)	雌雄共	4.90

一般状態；暴露期間中、投与ラットの雄で 5 匹中 2 匹、雌では 5 匹中 1 匹で暴露 30 分以内に過呼吸が初見され、暴露後 3 時間以内には全ての投与ラットで過呼吸が認められた。暴露終了時から観察 2 日目まで、雌雄全ての投与ラットで過呼吸が認められた。鼻及び口周囲の褐色着色が投与終了後に全ての投与ラットで認められた。雄の鼻及び口周囲の褐色着色は観察 1 日目に 5 匹中 4 匹が回復し、観察 2 日目に残りの 1 匹も回復した。雌は 5 匹全ての投与動物で観察 2 日目まで継続した。投与 3 日目以降、雌雄全ての投与ラットの外観および行動は正常であった。

体 重； 投与に起因する影響は認められなかった。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径は 4.8 μm であり吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は雌雄共 4.90 mg/L 以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2 皮膚及び眼に対する刺激性並びに皮膚感作性

8.2.1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-1.4)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、10～12 週齢、体重 2631～2843 g、1 群 6 匹

試験期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 四方) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で湿らせたペーパータオルで拭き取った。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計		0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

*：判定基準の最高評点

何れの観察時間、何れの動物にも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、フロニカミド原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.2 ウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-1.5)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄ウサギ、10～12週齢、体重 2622～2826 g、1群 6匹

試験期間： 72時間観察

投与方法： 検体 0.1 mL (約 70 mg) を右眼に適用した。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目		最高 採点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹の平均)	角膜混濁	程度(E)	4	0	0	0	0
		面積(F)	4	0	0	0	0
	加重採点 (E×F)×5		80	0	0	0	0
	虹彩 (D)	2	0	0	0	0	
	加重採点 (D×5)		10	0	0	0	0
	結膜	発赤(A)	3	2.0	0.8	0.3	0
		浮腫(B)	4	1.8	0.2	0	0
		分泌物(C)	3	2.0	0	0	0
	加重採点 (A+B+C)×2		20	11.6	2	0.6	0
	合計加重採点		110	11.6	2.0	0.6	0

注) 加重採点及び合計加重採点は申請者計算及び記載

角膜及び虹彩の刺激性変化はいずれの動物にも認められなかった。結膜の刺激性変化は、軽度の発赤及び浮腫ならびに分泌物が適用 1 時間後に全ての動物に認められたが、これらの変化は適用後 72 時間までに完全に消失した。

以上の結果から、フロニカミド原体はウサギの眼粘膜に対して弱い刺激性があるものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.3 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関

報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ハートレー系雄モルモット、5週齢、体重441~620g、1群20匹 (媒体対照群10匹)

観察期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで24日間

試験操作： Maximization法に準じて行った。

投与量設定根拠；検体の0.1, 1, 5及び10%を皮内注射した結果、10%で軽度の刺激反応が認められたので10%を皮内感作濃度とした。また、検体の10, 25, 50及び75%を貼付した結果、最小の刺激反応が認められた50%を貼付感作濃度とし、刺激反応が認められなかった10%を惹起濃度とした。

感 作； モルモットの肩背部を刈毛し、検体試験群 (20匹)には10%鉍物油液0.1 mLを Freund 完全アジュバント (FCA)とともに皮内注射した。その1週間後、検体の50%鉍物油液0.4 mLを48時間閉塞貼付した。一方、陽性対照群 (20匹)には DNCB の0.1%鉍物油液0.1 mLを FCA とともに皮内注射し、その1週間後 DNCB の0.1%鉍物油液0.4 mLを48時間閉塞貼付した。検体及び DNCB の媒体対照群 (各10匹)には、それぞれの媒体及び FCA を同様に投与した。

惹 起； 貼付感作の2週間後に刈毛した腹側部に、検体試験群およびその媒体対照群には検体の10%鉍物油液0.4 mLを、DNCB 陽性対照群及びその媒体対照群には DNCB の0.08%鉍物油液0.4 mLを24時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従って採点した。

肉眼的に変化なし	0
軽度のまばらな紅斑.....	1
中等度の瀰漫性紅斑	2
重度の紅斑、浮腫の有無を問わない.....	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石原産業株式会社にある。

試験結果： 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

検体試験群において、一部の動物に軽度のまばらな紅斑が認められたが、媒体対照群の動物にも 48 時間後の観察において同様の皮膚反応が同頻度で認められた。一方、陽性対照群においては、全動物に紅斑が認められ、その大部分は浮腫を伴った中等度から重度の紅斑であった。

以上の結果から、フロニカミド原体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験結果

	群		供試 動物数	皮膚 反応 評点	反応動物数		反応 動物数		陽性率 (%)	
					惹起後の時間		24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
	感作	惹起			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間
検 体	(検体試験群) 皮内： 10%検体+FCA+媒体 貼付：50%検体	10% 検体	20	0 1 2 3	18 2 0 0	18 2 0 0	2/20	2/20	0	0
	(媒体対照群) 皮内：媒体+FCA 貼付：媒体	10% 検体	20	0 1 2 3	20 0 0 0	18 2 0 0	0/20	2/20		
陽 性 対 照	(陽性対照群) 皮内： 0.1%DNCB+FCA+媒体 貼付：0.1% DNCB	0.08% DNCB	10	0 1 2 3	1 3 4 2	0 3 3 4	9/10	10/10	90	100
	(媒体対照群) 皮内：媒体+FCA 貼付：媒体	0.08% DNCB	10	0 1 2 3	10 0 0 0	10 0 0 0	0/10	0/10		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.3 急性神経毒性

8.3.1 ラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、1群雌雄10匹 (雄の最高投与群のみ衛星群として5匹)、
投与時6週齢

試験期間： 1回投与後14日間観察

投与方法： 0.5%メチルセルロース水溶液を媒体として用い、5 mL/kgの容量で一晩絶食後に100、
300、600 (雄のみ)、および1000 mg/kgの用量で経口投与を実施。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	100	300	600	1000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	20*
	雌	0	0	0	—	0

*：1000 mg/kg/day 群の雄の1匹が投与翌日に死後発見された。

一般状態；一般状態を毎日観察した。投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与前、投与直前、投与1週間後および投与2週間後に全ての動物の体重を測定した。
その結果、投与に起因する体重の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

摂餌量； 投与前1週間前、投与1週間後および投与2週間後に摂餌量を個体別に測定した。投与に起因する変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与30～60分後、7日後および14日後に全ての生存動物について、以下の項目の観察を盲検法にて行った。

- ホームケージ観察 (姿勢、不随意運動、咬癖、眼瞼下垂、発声)
- 動物処置時の観察 (取り出し易さ、扱い易さ、流涙、涙色、流涎、立毛、毛並み、眼瞼下垂、眼瞼突出、呼吸)
- オープンフィールド観察 (運動能、姿勢、不随意運動、歩行異常、常同行動、奇怪行動、起立回数、糞便回数、尿回数、発声)
- 処置観察 (接近反応、接触反応、驚愕反応、尾痛反応、瞬目反応、正向反射、後肢進展反応、瞳孔検査、前肢と後肢握力、着地開脚度、体重)
- 運動能テスト (歩行移動距離、休息时间)

対照群と比較して毒性的に有意な統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌		
投与量 (mg/kg)	100	300	600	1000	100	300	1000
検査時期				30～60分後			30～60分後
着地開脚度 (%)				147*			119*
歩行移動距離 (%)				37*			

Bartlett's test, * : p<0.05、** : p<0.01

1000 mg/kgを投与した衛星群の雄1匹が、FOB観察30～60分に伏臥位および振顫を示した。この動物は投与翌朝に死後発見された。1000 mg/kg群の雄において、FOB観察30～60分に平均移動距離の減少ならびに休息时间および着地時後肢開脚距離の増加が認められた。その他にはいずれの観察時点においても投与に関連した変化は認められなかった。1000 mg/kg投与後に雄1匹が死亡しており、この投与量は雄のLD₅₀値である884 mg/kgを超える量であることから、歩行移動距離及び30～60分後の着地時後肢開脚距離の変化等の所見は、全身性の毒性によるものであり、神経毒性を示すものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全ての剖検動物を対象に検査した。剖検時に各群6匹(雄1000 mg/kg/dayは4匹)をMcDowell-Trumps固定液を用いて灌流固定した。その結果、投与に起因する肉眼的病理変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群と雄の600 mg/kg/day群及び雌の1000 mg/kg/day群の動物を対象に、以下の組織について病理標本作製し鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄(頸部、胸部、腰部)、骨格筋(腓腹筋)、視神経、網膜を含む眼球はパラフィン包埋し、薄切してHE染色を施した。ガッセル小体、背側根を伴う頸髄神経節、腹側根を伴う頸髄神経節、背側根を伴う腰髄神経節、腹側根を伴う腰髄神経節、坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経に関しては、GMA樹脂に包埋し、薄切してHE染色を実施した。

その結果、検体投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、全身毒性として、雄の1000 mg/kg群において死亡ならびに機能的な軽度の影響が認められ、同群雌において軽度の機能的影響が見られたので、全身毒性の無毒性量 (NOAEL)は雄で600 mg/kg、雌で300 mg/kgと判断された。神経病理学的検査では、雌雄ともに病理組織検査を実施した最高投与群 (雄600 mg/kg、雌1000 mg/kg)において投与に起因する変化が認められなかったことから、これらの投与量が無毒性量 (NOAEL)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石原産業株式会社にある。

8.4 亜急性毒性試験

8.4.1 イヌを用いたカプセル経口投与における 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-2.1)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、試験開始時 6 ヶ月齢、1 群雌雄各 4 匹

試験期間： 投与期間 13 週 (2000 年 1 月 6 日～2000 年 4 月 5 日)

投与方法： 0、3、8、20 (雌雄)及び 50 mg/kg/day (雌)の用量で、検体をゼラチンカプセルに封入して 13 週間毎日 1 回経口投与し、下記の項目について観察又は検査を行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

50 mg/kg/day 投与群の雌において、嘔吐、虚脱、疲弊、痙攣などの症状が認められた。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	3	8	20	50
死亡率(%)	雄	0	0	0	0	—
	雌	0	0	0	0	25 ^{a)}

a) 1 例は投与 9 週目に虚脱、疲弊症状がみられ投与中止としたが、その後回復が確認された。この群の別の 1 例は、投与 4 週目に切迫屠殺した。

体重変化；個体別に毎週 1 回及び剖検の直前に絶食後体重値を測定した。有意な変化を下表に示す。

性別	雄			雌			
	3	8	20	3	8	20	50
週\投与量 (mg/kg/day)							
1			↓92				↓94
2			↓93				↓90
3			↓93				↓83
4							↓82
5						↓86	↓83
6							↓85
7							↓83
8							↓82
9							↓78

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05； ↓, p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雄の 20 mg/kg/day 群において、有意な体重増加量の抑制が、投与第 1 週目から第 3 週目まで一過性に認められた。雌の 20 mg/kg/day 群においても、投与第 5 週目に有意な体重増加量の抑制が、一過性に認められた。雌の 50 mg/kg/day 群では、投与第 1 週目から第 9 週目まで、有意な体重増加量の抑制が連続的に認められた。

摂餌量； 固形飼料の所定量 (400 g/匹)を毎日与え、食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日摂餌量を求めた。有意な低下を以下に示す。

性別	雄			雌			
	3	8	20	3	8	20	50
週\投与量 (mg/kg/day)							
3							↓69
4							↓68
5						↓82	↓64
6							↓69
7						↓73	↓58
8							↓70
9							↓63

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05 ; ↓↓, p<0.01

雌の 20 mg/kg/day 群において、投与第 5 週目と第 7 週目に一過性の摂餌量の有意な低下が認められた。また、雌の 50 mg/kg/day 群において、投与第 3 週目から第 9 週目まで、連続して、有意な摂餌量の低下が認められた。

眼科学的検査；投与開始前と 13 週間投与終了時に全例について行った。投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査；投与開始 1 週間前、投与開始 7 週目および最終解剖時に全例について頸静脈から採血し、赤血球数(RBC)、白血球数、血小板数、網状赤血球数(Retics)、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、赤血球形態、プロトロビン時間を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	3	8	20	3	8	20	50
投与量 (mg/kg/day)							
検査時期 (週)							7
RBC							↓86
Retics							↑120

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑, ↓: p<0.05, ↑↑, ↓↓: p<0.01)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与に起因すると考えられる血液学的検査項目の異常は、50 mg/kg/day (雌)の投与7週目の検査において認められた赤血球数の有意な低下及び網状赤血球数の有意な増加であった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同様に採血した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を実施した。

アルカリホスファターゼ、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 -グルタミントランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白(T. Protein)、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、塩素。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	3	8	20	3	8	20	50
投与量 (mg/kg/day)	3	8	20	3	8	20	50
検査時期 (週)			7				
T. Protein			↑108				

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑、↓：p<0.05)

雄の20 mg/kg/day群の、投与7週間後の中間検査において、総蛋白の統計学的に有意な上昇が認められた。しかし、この変化は軽微な上昇であり、用量との関連性が明らかではなく、投与13週の最終解剖時にはその上昇が認められなかったため、投与に起因するものではないと考えられた。

尿検査；投与開始1週間前、投与開始7週目および最終解剖時に全例について行った。

尿量、比重、潜血、タンパク、pH、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、色調、状態および沈渣を検査した。

投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量；投与13週後に全動物の副腎、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、精巣(左右)又は卵巣(左右)、精巣上体又は子宮、前立腺、胸腺、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、下垂体の重量を秤量し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌			
投与量 (mg/kg/day)		3	8	20	3	8	20	50
体重 (kg)		9.46	8.74	7.88	7.45	7.06	6.45	6.65
副腎	重量 対体重比	↑163		↑167				
精巣上体	重量 対体重比	↑135						
前立腺	重量 対体重比	↑178	↑207 ↑206					
胸腺	重量 対体重比			↓33 ↓37				
肺	重量 対体重比							↑127

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑、↓：p<0.05、↓：p<0.01)

雄の副腎、精巣上体および前立腺重量の有意な変化が認められた。しかし、いずれも用量との関連性が明らかなものではなく、病理組織学的検査においても変化は認められなかったため、この差は生物学的意義のないものと考えられた。雄の 20 mg/kg/day 群で認められた胸腺重量の低下は、用量との関連性が明らかではなく、背景データの範囲 (max~min : 15.18 g~1.30 g) 内の変動であり、関連する病理組織所見もなかったため、偶発的な変化と考えられた。雌の 50 mg/kg/day 群における、肺の相対重量の増加所見も、用量との関連性が明らかなものではなく、病理組織変化も認められなかったため偶発的な所見と考えられた。

肉眼的病理検査；切迫殺した動物及び 90 日間投与後の全生存動物を常法に従って解剖した。

50 mg/kg/day の雌の 1 例の切迫殺例に、幽門部における褐色斑点の散在が認められた。

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、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋/延髄)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、鼻、気管、肺、唾液腺(両側顎下腺)、心臓、大動脈、肝臓、胆のう、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、乳腺(雌のみ)、膈、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、胸骨(骨髄を含む)、脊髄(頸髄、胸髄、腰髄)、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、リンパ節(頸部、腸間膜)、眼球(視神経を含む)、咽頭、喉頭、耳介および肉眼的異常部位。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌の 50 mg/kg/day の切迫殺した動物において、脾臓の浮腫と胸腺の退縮が認められた。

また、この動物及び同じ投与群の他の 1 例に腎臓尿管の空胞化が認められた。この群の別の 1 例では、回盲弁部に出血が認められた。20 mg/kg/day 以下の投与群には、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

結 論： 検体投与に起因すると考えられる変化は、雌の 50 mg/kg/day 群において認められた。それらの所見は、動物の切迫殺症例、嘔吐、虚脱、疲弊などの臨床症状、体重及び摂餌量低下、貧血および腎臓の病理所見や消化管内の出血所見であった。雌雄共に本試験における無毒性量 (NOAEL) は 20 mg/kg/day 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石原産業株式会社にある。

8.4.2 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : Wistar 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時 6 週齢

試験期間 : 13 週間 (雄 : 1999 年 4 月 15 日~7 月 15 日、雌 : 1999 年 4 月 29 日~7 月 29 日)

試験方法 : 検体を雄に対しては 0、50、200、1000 及び 2000 ppm、雌に対しては 0、200、1000 及び 5000 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。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	50	200	1000	2000	5000
死亡率(%)	雄	0	0	0	0	0	—
	雌	0	—	0	0	—	0

Fisher の直接確率計算法

いずれの投与群においても、死亡は発生しなかった。

一般状態； 一般状態を毎日観察した。

認められた所見を下表に示す。

性別	雄					雌			
	0	50	200	1000	2000	0	200	1000	5000
投与量 (ppm)	0	50	200	1000	2000	0	200	1000	5000
症状\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
眼：白濁	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼周囲：赤色物付着	1	2	4	1	6*	2	1	3	3
皮膚：脱毛	0	1	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 *： p<0.05

雄の 2000 ppm 群で眼周囲の赤色物付着の頻度が統計学的有意に高かった。しかし病理学的検査で本変化に関連付けられる異常は認められなかったことから、検体投与に関連するとは考えず、他の所見も偶発性のものと判断した。

詳細な状態の観察； 投与開始前と投与期間中 1 週間に 1 回、全例を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ (興奮、鎮静、異常体位、異常行動)

ハンドリング (困難度、筋緊張変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温変化、異常呼吸音、被毛の変化、皮膚の変化、可視粘膜の変化)

オープンフィールド (跳躍、旋回、痙攣、歩行異常、自発運動亢進、自発運動低下、身づくろい、立ち上がり、頻呼吸、緩徐呼吸、異常発声、立毛、排尿、脱糞、異常体位、異常行動)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌		
	50	200	1000	2000			200	1000	5000
投与量 (ppm)	50	200	1000	2000			200	1000	5000
検査時期 (週)	3		6	3	4	6		2	7
身づくろい	↓			↓	↑			↑	↑
排尿			↓			↓			

Dunnett の順位和検定 ↑↓, p<0.05 ; ↑↓, p<0.01

雌の 5000 ppm 群では 7 週時に身づくろいのスコアが増加した。雄の 2000 ppm 群で身づくろいのスコアが 3 週時に減少し、4 週時には増加した。1000 ppm 群では雄で排尿のスコアが 6 週時に減少し、雌で 2 週時に身づくろいのスコアが増加した。雄の 50 ppm 群では 3 週時に身づくろいのスコアが減少した。これらはいずれも単発性のもので、検体投与による影響とは考えられない。

機能検査 ; 12 週時に、全例を対象として、以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応、握力、自発運動量 (10 分ごとに 1 時間まで)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌					
	50	200	1000	2000	200	1000			5000	
投与量 (ppm)	50	200	1000	2000	200	1000			5000	
検査時期 (分)			0-10	30-40		20-30	30-40	総計	10-20	20-30
自発運動量			↓	↑		↓	↓	↓	↓	↓

Dunnett の多重比較法 ↑↓, p<0.05 ; ↓, p<0.01

対照群と比較して検体投与群の自発運動量に有意な変動が散見された。雌の 5000 ppm 群では 10 分~30 分で減少し、1000 ppm 群の雌では 20 分~40 分、ならびに 1 時間の総計が減少した。しかし、毎週実施したオープンフィールドでの自発運動観察及び行動量に関連する観察項目に異常がなかったところから、本所見増加の毒性学的意義はない、と判断される。1000 ppm 群の雄では 10 分で減少したが 40 分には増加した。この変化は一貫性がないことから偶発性のもと考えられる。

体重変化 : 投与開始時および 1 週間毎に、すべての動物の体重を測定した。

いずれの群においても、対照群の体重と同等の値で推移した。

摂餌量 : 全ケージについて、毎週 1 回、連続 3 日分または 4 日分のケージ別摂餌量を測定した。

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

週\投与量 (ppm)	雄				雌		
	50	200	1000	2000	200	1000	5000
1							↓78
4							↓91
8							↓89
10				↓91			↓87
11				↓89			↓85
13						↓90	↓89
総平均	97	98	98	94	97	94	89

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnettの多重比較法 ↓, p<0.05; ↓↓, p<0.01

雌の5000 ppm群で、投与1、4、8、10、11及び13週時に摂餌量の有意な減少が認められ、全投与期間を通算した総平均摂餌量は対照群より11%低かった。2000 ppm群の雄および1000 ppm群の雌でも摂餌量の有意な減少が散見され、投与期間を通じた平均摂餌量が対照群よりそれぞれ約6%低下した。

摂餌効率；各週毎に、群平均体重増加量をそれぞれの群平均摂餌量で除して算出した。

全投与期間を通算した総平均摂餌効率は、いずれの群においても同等であった。

検体摂取量；検体の設定混餌濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。

投与期間中(13週間)の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		50	200	1000	2000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.079	12.11	60.0	119.4	—
	雌	—	14.52	72.3	—	340.1

眼検査： 馴化期間中に全動物について、また試験開始後13週時に対照群と最高投与量(雄2000 ppm、雌5000 ppm)群の動物について、ハロゲン検眼鏡による以下の部位の検査を実施した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、光彩、水晶体/硝子体、眼底

試験開始後13週時の検査において、最高投与量群に眼の異常は全く認められなかった。

尿検査； 投与開始後13週時に全動物について、以下の項目を検査した。

尿量、尿色、尿沈渣、比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、タンパク質、ウロビリノーゲン

いずれの用量群の雌雄においても有意に変動した尿検査項目はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液学的検査；投与終了時に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	雄				雌		
	50	200	1000	2000	200	1000	5000
Ht							↓97
MCHC							↑102

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓, p<0.05

5000 ppm 群の雌において、ヘマトクリット値(Ht)が有意に減少し、平均赤血球血色素濃度(MCHC)が有意に増加した。

血液生化学的検査；投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	雄				雌		
	50	200	1000	2000	200	1000	5000
GPT				↓ 87			↓ 88
CPK				↓ 83			
TG				↓ 80			↓ 59
P						↓ 86	

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05 ; ↓↓, p<0.01

5000 ppm 群の雌および 2000 ppm 群の雄においてトリグリセライド(TG)の有意な減少が認められ、検体投与の影響と考えた。その他の統計学的有意な変動は、用量関連性あるいは変動の方向が毒性学的意義を欠くことから、偶発的なものと考えられた。

臓器重量；試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓(両側)、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、卵巣(両側)、子宮、胸腺、脾臓、心臓、脳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器	用量群 (ppm)						
	雄				雌		
	50	200	1000	2000	200	1000	5000
肝臓	絶対重量						↑ 113
	相対重量						↑ 119
腎臓	絶対重量			↑ 110	↑ 115		↑ 107
	相対重量			↑ 110	↑ 121		↑ 113
精巣上体	相対重量	↑ 111				-	-

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnettの多重比較法 ↑, p<0.05 ; ↑, p<0.01

5000 ppm 群の雌において肝臓の絶対および相対重量が有意に増加し、病理組織学的検査で観察された肝臓の小葉中心性肝細胞肥大に伴うものと判断した。1000 ppm 以上の投与群の雄ならびに 5000 ppm 群の雌において、腎臓の絶対および相対重量の有意な増加が認められた。これらの変化は、病理学的検査において腎臓に観察された所見を反映するものと考えられた。50 ppm 群の雄で観察された精巣上体相対重量の有意な増加は、用量関連性を欠くことから偶発的なものと考えられた。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

以下の表に統計学的有意差の認められた所見を示す。

性別	雄					雌			
	0	50	200	1000	2000	0	200	1000	5000
投与量 (ppm)	0	50	200	1000	2000	0	200	1000	5000
所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓 退色	0	0	0	1	11*	0	0	0	0

Fisherの直接確率計算法 * : P<0.05

2000 ppm 群の雄において腎臓の退色の発生頻度が有意に増加した。同じ所見が 1000 ppm 群の雄 1 例においても認められた。これらの変化は病理学的検査において腎臓に観察された所見を反映するものと考えられた。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨および骨髓(胸骨、片側大腿骨および椎骨 3 カ所)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部(鼻腔および副鼻腔を含む)、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精のう(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部および頸部)、膈、眼球(網膜および視神経を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

含む、両側)、ハーダー腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部、
雌のみ)、肉眼的異常部位

以下の表に統計学的有意差の認められた所見を表す。

		性別		雄					雌			
		投与量 (ppm)		0	50	200	1000	2000	0	200	1000	5000
肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	12**	0	0	0	12**		
腎臓	尿細管好塩基性変化	0	0	0	11**	12**	0	0	0	0		
	顆粒状尿円柱	0	0	0	5*	12**	0	0	0	0		
	近位尿細管硝子滴沈着	0	0	8**	12**	12**	0	0	0	0		
	近位尿細管細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	12**		

Fisher の直接確率計算法 *: P<0.05 **: P<0.01

肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が雌の 5000 ppm 群および雄の 2000 ppm 群の全動物に観察された。1000 ppm および 2000 ppm 群の雄において尿細管好塩基性変化や顆粒状尿円柱が観察された。200 ppm 以上の投与群の雄において腎臓の近位尿細管硝子滴沈着の発生頻度が有意に増加した。この硝子滴は $\alpha 2\mu$ グロブリンについて抗 $\alpha 2\mu$ グロブリン抗体を用いた免疫染色により確認している。一方、5000 ppm 群の雌で観察された腎臓の近位尿細管細胞の空胞化はそれとは異なる毒性メカニズムによって持たされたものであると考えた。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、5000 ppm 群の雌における摂餌量の減少、ヘマトクリット値の減少、平均赤血球血色素濃度の増加、トリグリセライドの減少、肝臓ならびに腎臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および腎臓の近位尿細管細胞空胞化が、また 2000 ppm 群の雄における腎臓重量の増加と退色、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、腎臓近位尿細管硝子滴沈着、尿細管好塩基性変化および顆粒状尿円柱、1000 ppm 群の雄における腎臓重量の増加と腎臓近位尿細管硝子滴沈着、尿細管好塩基性変化および顆粒状尿円柱が認められた。200 ppm 群の雄でも腎臓近位尿細管硝子滴沈着の発生頻度が有意に増加した。硝子滴沈着の増加は $\alpha 2\mu$ グロブリン腎症の一部であることから雄ラットにとっては毒性と見なすべきものと考えた (申請者の見解)。

従って、本試験の無毒性量 (NOAEL)は雄では 50 ppm (3.079 mg/kg/day)、雌では 1000 ppm (72.3 mg/kg/day)であると判断された。

ただし、 $\alpha 2\mu$ グロブリンの沈着 (硝子滴沈着)は雄ラットに特異的な毒性変化であるため、ヒトにおけるリスク評価には外挿されないものとする。

尚、 $\alpha 2\mu$ グロブリンの沈着 (硝子滴沈着)の所見を除いた場合の無毒性量 (NOAEL)は雄では 200 ppm (12.11 mg/kg/day)、雌では 1000 ppm (72.3 mg/kg/day)である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.3 マウス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-2.3)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ICR 系 CD-1 マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 7 週齢

試験期間： 13 週間 (1999 年 8 月 24 日～11 月 24 日)

試験方法： 検体を雌雄マウスに対して 0、100、1000 及び 7000 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。検体を混入した飼料は、毎週調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	100	1000	7000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	10*

*： 雌の最高投与量群において、投与 2 週目に 1 匹がケージから脱走したので、この動物は発見後、殺処分した。

一般状態；一般状態を毎日観察した。雄においては、対照群を含めて全投与群で下腹部腫瘍がみられた動物が散在したが、解剖時に包皮腺の腫大である事が確認され、検体投与に起因するものではないと考えられた。7000 ppm 群雄雌で認められた運動能低下は、検体投与に起因するものであるとみなされた。

体重変化；試験開始 1 週間前から、試験終了時まで、1 週間に 1 度、個体別に測定した。体重増加量に関する有意な変化を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

週\投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	7000	100	1000	7000
2						↓31
4			↓6			↓24
5			↓16			↓42

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05 ; ↓↓, p<0.01

7000 ppm 投与群の雌雄マウスにおいて、有意な体重増加量の減少が認められた。雌では第2, 4 および 5 週に体重増加量の有意な減少がみられ、雄では第4 および 5 週に有意な体重増加量の低下が認められた。その他の投与群には検体投与に起因する体重の変動は認められなかった。

摂餌量； 被験物質の投与開始 1 週間前から投与期間中、毎週 1 回個体別に摂餌量を記録した。以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

週\投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	7000	100	1000	7000
3						90↓
4						84↓
5						87↓
6						89↓
7						88↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05 ; ↓↓, p<0.01

雌の 7000 ppm 投与群は、第 3~7 週で摂餌量の有意な低下が認められた。この摂餌量の低下は、検体投与によるものであると考えられた。

検体摂取量； 被験物質の設定濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。

投与期間中 (13 週間)の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		100	1000	7000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	15.25	153.9	1069
	雌	20.10	191.5	1248

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液学的検査：投与終了時に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球の百分率、網赤血球数(Retics)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目 \ 投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	7000	100	1000	7000
RBC			77↓			82↓
Hb			89↓			90↓
Ht			88↓			91↓
MCV			115↑			112↑
MCH			116↑			111↑
PLT			87↓			
Retics			511↑			367↑

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓, $p < 0.05$, ↑↓, $p < 0.01$

7000 ppm 群の雌雄において、RBC、Hb および Ht が有意に低下し、MCV、MCH および Retics が有意に増加した。PLT は雄の 7000 ppm 群において有意に低下した。

血液生化学的検査；投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

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)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、総コレステロール(T.Chol)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、グルコース(Glue)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目 \ 投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	7000	100	1000	7000
Creat			122↑			
T.Bil			150↑			
Alb				115↑		
Glue						124↑
Na			106↑			
K			84↓			
Cl			104↑			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓, $p < 0.05$; ↑↓, $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌の 7000 ppm 群で認められた T. Bil の増加は、RBC の減少に関連するものと考えられる。またこの群の Glue の増加は、肝臓の変化に関連するものと考えられる。その他の有意な変動のうち、雄の 7000 ppm 群における Creat の増加や、Na や Cl の増加および K の低下に関しては、腎臓への影響が示唆されるが、病理組織学的な変化は認められなかった。雌の 100 ppm 群における Alb の有意な増加に関しては、用量との関連性がなく偶発的なものと考えられた。

臓器重量；試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し対体重比 (相対重量)も算出した。

肝臓、腎臓(両側)および脾臓

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器		用量群 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	7000	100	1000	7000
肝臓	絶対重量			121↑			
	相対重量			129↑			121↑
脾臓	絶対重量			146↑			163↑
	相対重量			159↑			174↑

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑, p<0.05 ; ↑, p<0.01

7000 ppm 群の雌雄マウスにおいて、肝臓の絶対および相対重量が有意に増加し、病理組織学的検査で観察された肝臓の小葉中心性肝細胞肥大に関連するものと判断された。7000 ppm 群の雌雄マウスにおける脾臓の重量増加は、病理組織学的検査で認められた髄外性造血の亢進や色素沈着に関連するものと判断された。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

統計学的有意差の認められた解剖所見はなかった。

以下の表に解剖所見を表す。

組織・所見\ 投与量 (ppm)		性別				性別			
		雄				雌			
		0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
包皮腺	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	肥大	1	2	0	2	—	—	—	—
卵巢	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	嚢胞	—	—	—	—	3	3	1	0
子宮	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	肥大	—	—	—	—	1	3	2	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雄においては、包皮腺の肥大が投与に関係なく全群で見られた。雌においては、卵巣嚢胞および子宮の肥大が 100 及び 1000ppm 投与群に認められた。これらの変化は投与量との関連性がなく、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作製し鏡検した。

脾臓、骨および骨髓(胸骨)、肝臓、腎臓(両側)、および肉眼的異常部位

以下の表に統計学的有意差の認められた所見を表す。

性別		雄				雌			
組織・所見\ 投与量 (ppm)		0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
胸骨髄	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	低形性	0	0	0	8↑	0	0	0	6↑
	色素沈着亢進	0	0	0	7↑	0	0	0	5↑
肝臓	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	3	10↑	0	0	0	5
脾臓	所見\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
	髓外性造血亢進	2	2	5	10↑	3	4	7	9↑
	色素沈着亢進	0	0	0	10↑	0	0	0	9↑

Fisher の直接確率計算法 ↑, p<0.05 ; ↑↑, p<0.01

肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の頻度の増加が、雄では 1000 ppm 群および 7000 ppm 群で認められ、雌では 7000 ppm 群で認められた。骨髄の低形性所見の増加は、雌雄の 7000 ppm 群で認められた。脾臓の髓外性造血亢進の増加は、雌雄ともに 1000 ppm 以上の群で認められ、色素沈着の亢進の増加は 7000 ppm 群で認められた。脾臓および骨髄の病理組織学的所見は、血液学的検査でみられた貧血データと関連する、薬剤投与に起因したものであると考えられた。肝細胞の肥大所見は、肝臓における代謝酵素の誘導によるものと考えられた。

結論：本試験で認められた投与に起因すると考えられる変化は、7000 ppm 群の雌雄に見られた体重及び摂餌量の低下、貧血所見、血液生化学的検査項目の変動、肝臓及び脾臓の重量増加および骨髄、肝臓並びに脾臓の組織学的変化と 1000 ppm 群の雄及び、又は雌における肝臓および脾臓の組織学的変化であった。以上の結果から、本試験条件下における最大無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 100 ppm (雄：15.25 mg/ kg/日、雌：20.10 mg/ kg/日) 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石原産業株式会社にある。

8.4.4 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No.T-2.4)

試験機関

報告書作成年 2003 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢

試験期間： 13 週間 (2002 年 6 月 25 日～9 月 27 日)

試験方法： 検体を 0、200、1000 及び 10000 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。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。いずれの投与群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。試験期間中、投与に関連した臨床症状は認められなかった。一部の動物に一時的に、脱毛、生殖器周囲の汚染、鼻部周囲の赤色物付着、糞量減少、軟便等の所見が認められた。これらの所見は、低頻度であり、1 匹のみの発生であった。あるいは対照群にも同様に認められたことから、投与に起因したものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始前の週から 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

10000 ppm 群において、統計学的に有意 ($p < 0.05$ または $p < 0.01$) な平均体重の低下が、雄の 1～13 週と雌の 1、2、11、12 及び 13 週で認められた。試験終了までに 10000 ppm 群の平均体重は、対照群に比較し、雄で 32%、雌で 12%低下した。平均体重増加量の低値 (時折統計学的に有意： $p < 0.05$ または $p < 0.01$) が、概ね試験期間を通して 10000 ppm 群の雌雄で認められた。累積体重増加量の低下は、試験終了時の 10000 ppm 群の雄で 51%、雌で 26%であった。その他の群においては、投与に関連すると考えられ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石原産業株式会社にある。

摂餌量； 個体別摂餌量を投与開始の1週間前から試験期間を通じ毎週測定した。

10000 ppm 群の雌雄で、試験期間を通じて平均摂餌量の低下（概ね対照群と比較して統計学的に有意： $p < 0.05$ または $p < 0.01$ ）が認められた。これらの低値は、平均体重及び平均体重増加量の低値と関連していた。その他の投与群においては、投与によると考えられる変化は認められなかった。

検体摂取量； 検体の設定混餌濃度、摂餌量及び体重から毎週算出した。

投与期間中（13週間）の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		200	1000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	13	67	625
	雌	16	81	722

機能観察バッテリー (FOB)； 投与開始前と投与第3、7及び12週目に、全例を対象として、ケージ内観察：姿勢、痙攣／震顫、糞の硬さ、嘔み付き、眼瞼閉鎖の項目の観察を行った。

触診観察； ケージからの取り出し易さ、流涙／血涙、立毛、眼瞼閉鎖、眼球突出、赤色／痲皮付着、手での動物取り扱い易さ、流涎、毛の状態、呼吸音／特徴、粘膜／眼／皮膚色、筋肉の状態オープンフィールド観察：運動、後肢立ち回数、痙攣／振戦、毛づくろい、奇矯な行動／定型的行動、最初のステップまでの時間(秒)、歩様、覚醒、排尿／排便、歩行スコア、後ずさり

感覚観察； 近接反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、正向反射、接触反応、瞬き反応、後肢伸展、臭覚順応

神経筋肉観察； 後肢伸筋強度、後肢開脚、握力ー前肢及び後肢、回転棒運動

生理学的観察； カタレプシー体温、体重

FOBの結果； ケージ内観察、触診観察、感覚観察においては、対照群と投与群の間に明確な差異は認められなかった。生理学的観察では、10000 ppm群雌雄で体重減少が認められた(前述)。その他の観察で認められた所見は以下の通りである。

オープンフィールド観察； 後肢立ちの平均回数が、試験第3、7及び12週の1000及び10000 ppm群雌において、対照群に比較して低値であった。後肢立ち回数は、1000及び10000 ppm群の検体投与開始前でも減少していた。下表に示した背景対照データは、後肢立ち回数データには大きなばらつきがあることを示しており、また、本試験の対照値が例外的に高かったことを示している。本試験の高用量2群に見られた後肢立ち回数は、背景対照範囲内にあり、検体に関連した影響ではないと判断される。さらに、後肢立ち回数減少について同様の傾向は、雌では認められなかった。その他の項目では、対照群と投与群の間に明確な差異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石原産業株式会社にある。

表：後肢立ちスコアの要約

群	1	2	3	4	背景対照データ			
					用量 (ppm)	0	200	1000
雄								
投与開始前	11.5	8.5	7.2	7.7	5.6	0	14	13
第3週	11.3	7.7	6.2+	4.5++	3.9	0	14	8
第7週	13.2	9.4	8.3+	5.5++	5.9	0	21	2
第12週	13.3	9.3	8.1+	4.5++	5.4	0	20	6
雌								
投与開始前	8.0	7.3	8.0	8.9	7.0	1	18	13
第3週	9.5	13.1	10.1	9.5	6.8	0	18	8
第7週	12.6	13.3	13.9	9.6	8.7	0	22	2
第12週	10.2	13.6	12.2	11.1	9.9	1	19	6

+ : 統計学的に有意 p<0.05、++ : 統計学的に有意 p<0.01

神経筋肉観察：試験期間中、検体投与に関連した変化は認められなかった。平均後肢開脚は、試験第12週の検査で、10000ppm群雄で増加した（統計学的に有意:p<0.05）。下表に示した本系統ラットの背景対照データは、後肢開脚データに大きなばらつきがあることを示している。10000 ppmの試験第12週目の雄の82.8という平均値は、他の6試験における対照動物にみられた36~137という範囲に入っていた。更に、10000 ppm群雌では、同様の増加は認められず、FOBで握力や歩様にも影響は認められなかった。

従って、12週目の後肢開脚における変化は、検体投与に関連するものとは考えられなかった。その他の項目では、対照群と投与群の間に明確な差異は認められなかった。

表：後肢開脚データの要約

群	1	2	3	4	背景対照データ			
					用量 (ppm)	0	200	1000
雄								
投与開始前	57.5	57.3	66.8	69.7	74.3	41	108	13
第3週	61.9	66.2	70.5	82.0	76.9	32	111	8
第7週	71.9	76.2	71.1	85.8	80.6	24	131	2
第12週	60.1	64.8	66.2	82.8+	75.5	36	137	6
雌								
投与開始前	58.9	55.9	59.1	55.1	62.5	21	90	13
第3週	61.4	57.1	67.2	76.7	61.4	18	91	8
第7週	80.8	68.1	79.0	82.0	67.0	35	94	2
第12週	77.9	64.7	77.0	77.8	61.2	34	104	6

+ : 統計学的に有意 p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

運動活性：投与開始前と第3、7及び12週目に、全動物についてFOB検査後に検査した。運動活性は、複数の赤外線感知器を備えたケージ内に動物を収容し、パーソナルコンピュータ制御システムで自動測定した。総運動活性は、繊細な運動（即ち、毛づくろい、赤外線1本の遮断）と移動運動活性（2本以上の連続する赤外線の遮断）の合量として示した。

10000ppm群雄において、7週目に平均総運動活性と移動運動活性の低値が認められた。しかし、これらの影響は、以下の理由により投与との関連性はないものと考えられた。

- 総数及び移動数は、この群で投与開始前の値より低かった。
- その他の検査時点で、有意差は認められなかった。
- 第12週では、飛躍的に増加した。
- 運動活性の項目は、ばらつきが大きいことが知られている。
- 対照群の値は、WILの背景対照データと比較し、通常より高かった（下表参照）。

総平均移動運動活性は、雌の10000 ppm群の試験第3週目に対照群よりも低かった。この所見は、その値が投与開始前の検査値より高く、その他の検査時点で有意差が認められなかったことから、投与に関連したものは考えられなかった。試験期間中、一般行動に検体投与に関連した影響は認められなかった。

表：運動活性データの要約

性	検査週	群	1	2	3	4	背景対照データ			
		用量 (ppm)	0	200	1000	10000	平均	最低	最大	試験数
		投与開始前								
雄	-1	総運動活性	818	667	635	600	744	508	988	8
		移動運動活性	265	204	201	174	207	117	326	8
	3	総運動活性	1148	1045	1090	651	1050	664	1468	5
		移動運動活性	372	319	336	186	287	174	444	5
	7	総運動活性	1427	1239	1133	737++	919	873	965	2
		移動運動活性	413	381	326	186++	225	214	237	2
	12	総運動活性	1431	1423	1227	1084	1068	834	1434	6
		移動運動活性	443	406	340	317	253	168	420	6
雌	-1	総運動活性	828	553	728	711	874	552	1082	8
		移動運動活性	276	171	244	214	305	187	408	8
	3	総運動活性	1100	990	1109	875	1197	964	1594	5
		移動運動活性	418	348	381	262+	420	324	617	5
	7	総運動活性	1092	1090	1174	942	980	969	991	2
		移動運動活性	405	380	410	280	304	278	330	2
	12	総運動活性	1323	1212	1306	1138	1010	792	1161	6
		移動運動活性	524	447	475	383	345	255	395	6

+：統計学的に有意 p<0.05、++：統計学的に有意 p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

病理学的検査結果：

肉眼病理検査；試験終了時に全動物を安楽死させ、緩衝亜硝酸ナトリウム水溶液の洗浄液で灌流したのち、4%パラフォルムアルデヒド/1.4%グルタルアルデヒド固定した。脳と脊髄は、変色や病変の有無について検査した。中枢及び末梢神経系を保存した。検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；検査は、計画殺した5匹/性/群について実施した。検査した組織を下記に示す。中枢神経系の切り出し組織は、パラフィンブロックに包埋し、4~8ミクロンで薄切してヘマトキシリン・エオジンで染色した。末梢神経系の切り出し組織は、プラスチックブロックに包埋して薄切し、病理学者が適切と考える染色をした。

脳	三叉神経節/神経
嗅球	腰部背根神経節 (T13-L4)
大脳皮質 (2レベル)	腰部背根神経線維 (T13-L4)
海馬/歯状回	腰部腹根神経線維 (T13-L4)
脳底神経節	頸部背根神経節 (C3-C7)
視床	頸部背根神経線維 (C3-C7)
視床下部	頸部腹根神経線維 (C3-C7)
視蓋	坐骨神経 (大腿部中央部)
大脳基	坐骨神経 (坐骨切痕の部位)
大脳灰白質	腓腹神経
小脳	脛骨神経
橋	腓骨神経
延髄	視神経
脊髄	眼球
頸膨大 (C3-C7)	骨格筋(腓腹筋)
腰膨大 (T13-L4)	その他部位 (必要に応じ)

検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。対照群動物の頸髄、腓腹神経及び脛骨神経ならびに10000 ppm群動物の坐骨神経及び腓骨神経に認められた単発的な軸索変性は、生物学的に意義のない投与と無関係の自然発生病変と考えられた。

結論：試験期間中、検体投与に関連する死亡ならびに臨床所見は認められなかった。10000 ppm群の雌雄における体重及び摂餌量の減少が認められた。機能観察バッテリー(FOB)において認められた所見は、検体投与によるものとは考えられなかった。運動活性データにおいて、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。剖検時に検体に関連する肉眼病理学的変化、及び神経病理学的変化は認められなかった。200及び1000 ppm群では、検体投与に関連した影響は認められなかった。本試験結果に基づき、検体のラットに対する13週間経口(混餌)投与における無作用量(NOEL)は、全身毒性については1000 ppm(雄：67 mg/kg/day、雌：81 mg/kg/day)、神経毒性については10000 ppm(雄：625 mg/kg/day、雌：722 mg/kg/day)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石原産業株式会社にある。

テストガイドラインとの相違点「申請者注」

- ① ガイドラインでは、詳細な状態の観察、FOB実施時期を「1) 投与開始前、2) 投与開始後第1週又は第2週に1回、3) 投与開始後1ヶ月ごと」(OECDも同じ)としているが、本試験では、投与開始前、3、7、12週目に実施されている。

申請者見解：90日間反復経口投与毒性試験成績 (T-2.2)で詳細な状態の観察を毎週実施している。FOBについては検体投与に起因する変化は認められなかった。FOB実施時期のガイドラインとの相違は試験結果には影響を与えないと考えられる。

- ② 眼科学的検査が実施されていない。

申請者見解：90日間反復経口投与毒性試験成績 (T-2.2)で実施している。異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.5 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 No.T-2.5)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD 系ラット、投与開始時 8~9 週齢、1 群雌雄 10 匹

試験期間 : 1 ヶ月間 (2000 年 11 月 23 日~12 月 22 日)

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、剃毛した背部中央 (総体表面積の約 10%) に 0、20、150 及び 1000 mg/kg/day で 1 日に 6 時間閉塞貼付した。投与は 28 日間毎日実施し、投与量は直近の測定体重に基づいて決定した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、死亡は発生しなかった。

一般状態 ; 投与前及び毎週 1 回、皮膚の状態を含む一般状態を観察した。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重 ; 投与開始時および 1 週間毎に、すべての動物の体重を測定した。

検体投与に関連する体重の増減は認められなかった。

摂餌量 ; 毎週 7 日分の摂餌量を測定した。以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		20	150	1000	20	150	1000
1 週	1 匹毎	108	102	105	104	104	104
	対体重比	115	105	108↑	104	103	101
3 週	1 匹毎	88	91	96	105	114↑	104
	対体重比	86	92	96	103	114↑	103
4 週	1 匹毎	106	106	105	99	110	105
	対体重比	112	114↑	108	97	106	105

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Welch 又は Bonferroni の t 検定 ↑↓, p<0.05 ; ↑↑↓↓, p<0.01

対体重比に有意な増加がみられたが、用量との関連性がないため、検体投与による変化ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

眼検査； 試験開始前及び試験終了直前に全動物について、検眼鏡による検査を実施した。
 検体投与に関連する眼の異常は認められなかった。

血液学的検査； 投与終了前に 16~24 時間絶食した全動物から採血し、以下の項目を検査した。

血色素量、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間、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

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	20	150	1000	20	150	1000
投与量 (mg/kg/day)	20	150	1000	20	150	1000
ヘマトクリット	100	99	101	99	94↓	95
平均赤血球血色素濃度	101	102↑	101	99	101	101

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch 又は Bonferroni の t 検定 ↓, p<0.05 ; ↑↑, p<0.01

ヘマトクリット及び平均赤血球血色素濃度で有意な増減が認められたが、雌雄の一貫性及び用量との関連性がないため、検体投与による変化ではないと判断した。

血液生化学的検査； 投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、グルタミルトランスペプチダーゼ、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	20	150	1000	20	150	1000
投与量 (mg/kg/day)	20	150	1000	20	150	1000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	77↓	80	78↓	124↑	104	100
カルシウム	104↑	100	103	101	101	100
クレアチンキナーゼ	59	73	71	200↑	117	102

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch 又は Bonferroni の t 検定 ↓, p<0.05 ; ↑↑, p<0.01

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、カルシウム及びクレアチンキナーゼで有意な増減が認められたが、雌雄の一貫性及び用量との関連性がなく、関連するその他の検査項目にも変化がないため、検体投与による変化ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、胸腺

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg/day)	20	150	1000	20	150	1000
腎臓 対脳重量比		102	104	107	99	108↑	106
肝臓 対脳重量比		105	101	107	98	111↑	106

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Welch 又は Bonferroni の t 検定 ↑↓, $p < 0.05$; ↑↑↓, $p < 0.01$

150 mg/kg/day 投与群の雌において、腎臓及び肝臓の対脳重量比が有意に増加した。これらの変化には対応する組織学的所見がなく用量との関連性も欠くことから、偶発的な変化であり投与との関連はないと判断した。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 mg/kg/day 投与群の全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

正常及び投与部位の皮膚、副腎、肉眼的異常部位、脳(大脳、小脳、橋および延髄)、骨(大腿骨)、骨髓(胸骨)、食道、眼球(視神経を含む)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、心臓及び大動脈、腎臓、肝臓、肺、咽頭、喉頭、リンパ節(頸部及び腸間膜)、乳腺、鼻、脾臓、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮(角部および頸部)、子宮頸部、膣、唾液腺(顎下腺)、骨格筋(大腿二頭筋、坐骨神経を含む)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、脾臓、胃、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、及び膀胱

その他の群の動物は、肉眼的異常部位及び投与部位の皮膚について検査した。

肝検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤はラットに対して 28 日間反復経皮投与した場合、毒性学的な影響を示さなかった。従って無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 1000 mg/kg/day 以上と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5 反復経口投与毒性及び発癌性

8.5.1 イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-3.1)

試験機関

報告書作成年

2003年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、試験開始時6ヶ月齢、1群雌雄各6匹

試験期間： 投与期間52週 (2000年12月7日～2001年12月18日)

試験方法： 雌雄共に0、3、8及び20 mg/kg/dayの用量で、検体をゼラチンカプセルに封入して52週間毎日1回経口投与し、下記の項目について観察又は検査を行った。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

8および20 mg/kg/dayにおいて、投与後に嘔吐が認められた。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	3	8	20
死亡数	雄	0	0	0	0
	雌	0	1 ^a	0	0

^a： 3 mg/kg/dayの1例が、投与3週目に疲弊、呼吸困難、運動能低下等を示し、投与4週目に死亡した。剖検の結果、死因は肺炎であり検体投与と無関係であった。

体重変化；個体別に毎週1回及び剖検の直前に絶食後体重を測定した。20 mg/kg/day群の雌において、有意な体重増加量の抑制が認められた。

摂餌量； 固形飼料の所定量 (400 g/匹)を毎日与え、食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日摂餌量を求めた。試験期間を通じて摂餌量の有意な低下は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前と投与終了前の52週時に全例について検査した。検体投与に起因するとみられる所見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石原産業株式会社にある。

血液学的検査：投与開始 1 週間前、投与開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後および最終解剖時に全例について頸静脈から採取し、以下の項目を検査した。

赤血球数、白血球数、血小板数、網状赤血球数(Retics)、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、およびプロトロビン時間

表 1 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌					
	投与量 (mg/kg/day)		20			3		8			20
検査時期 (月)	3	8	6	9	12	3	8	6	9	12	
MCV				↑106	↑106						
MCH			↑105	↑107	↑106					↑106	
Retics					↑308					↑333	

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑ : p<0.05, ↑ : p<0.01)

検体投与に起因すると考えられる血液学的検査項目の異常は、20 mg/kg/day 群の雄の投与 6 ヶ月後、9 ヶ月後および/または 12 ヶ月後における MCV、MCH 及び Retics の統計学的に有意な増加ならびに同群雌の 12 ヶ月後における MCH と Retics の有意な増加であった。

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

アルカリホスファターゼ、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フェラーゼ、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G 比、血糖、総コレステロール、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、カリウム、ナトリウム、塩素

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、潜血、タンパク、pH、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、色調、外観および沈渣

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量：投与 52 週後に全動物の脳、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、精巣(左右)、卵巣(左右)、子宮、精巣上体(左右)、副腎(左右)、甲状腺(左右、上皮小体を含む)の重量を秤量し、対体重比および対脳重量比を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表2 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		3	8	20	3	8	20
体重 (kg)		11.25	11.30	11.48	10.61	9.21	8.98
腎臓	絶対重量						
	対体重比			↑113			
	対脳重量比			↑119			
心臓	絶対重量						
	対体重比						
	対脳重量比						↑123
甲状腺	絶対重量						
	対体重比						
	対脳重量比	↑130					↑147

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑：p<0.05、↑↑：p<0.01)

雄の 3 mg/kg/day において、甲状腺の対脳重量比の増加が認められた。しかし、用量との関連性が明らかではなく、関連する組織所見も認められないので、偶発的な変化と見なされた。また雄の 20 mg/kg/day 群において、腎臓の対体重比および対脳重量比の増加が認められた。しかし、絶対重量の有意な増加は認められず、この腎臓重量の増加に用量との関連性が明らかではなく、関連する組織所見も認められなかったため、この増加は偶発的な所見と見なされた。雌の 20 mg/kg/day 群の心臓と甲状腺の対体重比の有意な増加が認められた。しかし対脳重量比の増加は認められず、これに関連する組織所見も認められなかったため、体重が低下した事に起因する偶発的な所見であると見なされた。

肉眼的病理検査；52 週間検体投与後に全動物を常法に従って剖検した。検体投与に起因すると考えられる肉眼的な病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群と 20 mg/kg/day 群の動物を対象に、以下の臓器・組織について病理標本を作製し鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋/延髄)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、鼻、気管、肺、唾液腺(両側顎下腺)、心臓、大動脈、肝臓、胆のう、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、乳腺(雌のみ)、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、胸骨(骨髄を含む)、脊髄(頸髄、胸髄、腰髄)、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、リンパ節(頸部、咽頭後部および腸間膜)、眼球(視神経を含む)、咽頭および肉眼的異常部位。

その結果、表3で示されているように、雌雄の検体投与群において、検体投与に起因する病理組織学的所見は認められなかった。

表 3 病理組織学的所見

		性別		雄				雌			
		投与量 (mg/kg/day)		0	3	8	20	0	3	8	20
胆嚢	所見\検査例数	6	0	0	6	6	1	0	6		
	単核細胞浸潤	3			3	4	0		3		
腎臓	所見\検査例数	6	0	0	6	6	1	0	6		
	蛋白円柱	1			1	0	0		0		
	尿細管鉍質物質沈着	6			6	6	0		6		
	単核細胞浸潤	1			0	0	0		0		
肝臓	所見\検査例数	6	0	0	6	6	1	0	6		
	巣状慢性炎症	5			6	6	0		6		
	多細胞浸潤	1			2	0	0		0		
肺	所見\検査例数	6	0	0	6	6	2	0	6		
	間質巣状炎症	4			2	2	0		0		
	気管支周囲単核細胞浸潤	2			1	2	0		2		
	血管周囲単核細胞浸潤	0			1	3	1		2		
鼻甲介	所見\検査例数	6	0	0	6	6	1	0	6		
	単核細胞浸潤	4			5	4	0		4		
精巣	所見\検査例数	6	1	0	6	-	-	-	-		
	精細管変性萎縮	2	1		1						
胸腺	所見\検査例数	6	0	0	6	6	1	0	6		
	嚢胞	3			2	0	0		1		
	退縮	6			6	6	0		6		
甲状腺	所見\検査例数	6	1	0	6	6	1	0	6		
	C細胞過形成	0	0		5	3	0		3		

結論： 検体投与に起因すると考えられる変化は、20 mg/kg/day 群の血液学的検査における雄の MCV、MCH および網状赤血球数の有意な増加、雌の MCH と網状赤血球の有意な増加であった。本試験における無毒性量 (NOEL)は雌雄共に、8 mg/kg/day と判断された。

テストガイドラインとの相違点「申請者注」

① 血液生化学検査において、トリグリセリドの測定が未実施。

申請者の見解：本試験のプロトコール完成が、2000年11月21日であり、新ガイドライン公布 (2000年11月24日)の前であった。イヌの90日間反復投与毒性試験 (資料No. T-2.1)において、トリグリセリドは測定されており、投与に起因する影響はなかった。

② 臓器重量測定において、前立腺と下垂体の測定が未実施。

申請者の見解：本試験のプロトコール完成が、2000年11月21日であり、新ガイドライン公布 (2000年11月24日)の前であった。イヌの90日間反復投与毒性試験 (資料No. T-2.1)において、前立腺と下垂体重量も測定されており、影響は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.2 ラットにおける2年間反復経口投与毒性／発がん性試験 (資料 No.T-3.2)

試験機関

報告書作成年 2002年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Wistar 系ラット、投与開始は雄が6週齢、雌は5週齢とし、1群雄雌各76匹 (うち52匹は主群として104週間飼育。14匹を衛星群Ⅰとし、うち10匹を52週後に、10匹を衛星群Ⅱとして26週後に、それぞれ中間屠殺した。衛星群の残余動物は廃棄した。)

試験期間： 投与期間104週 (雄：1999年6月3日～2001年6月6日)
(雌：1999年6月18日～2001年6月19日)

試験方法： 検体を、雄には0、50、100、200及び1000 ppm、雌には0、200、1000及び5000 ppmの濃度で均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに摂食させて、下記の項目について観察又は検査を行った。

用量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

衛星群Ⅰ及びⅡともに死亡はなかった。以下に主群における有意差のみられた時期の死亡率と最終死亡率を以下に示す。

主 群									
性別	雄					雌			
投与量 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
週\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52
88	3/52	5/51	11/51*	5/52	12/52**	9/52	10/52	10/52	8/52
103	9/52	11/51	22/51**	15/52	20/52*	18/52	18/52	21/52	21/52
104	9/52	11/51	24/51**	17/52	20/52*	20/52	20/52	22/52	21/52
最終死亡率	9/52	11/51	26/51	18/52	20/52	21/52	20/52	22/52	21/52

生命解析表 *：P<0.05 **：P<0.01

1000 及び 100 ppm 群の雄の死亡率が 88、103 及び 104 週時に有意に増加したが、用量との関連性を欠き(最終的に最も死亡率が高かったのは 100 ppm 群)、これらの群の死亡・切迫殺動物には特定の死因となる病変は観察されず、偶発性のものと判断した。

一般状態； 全動物について一般状態を毎日観察した。

有意差の認められた所見を下表に示す。

主 群									
性別	雄					雌			
投与量 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
症状\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52
自発運動量低下	2	5	12**	7	13**	10	12	11	12
呼吸緩徐	3	7	14**	4	13**	6	11	8	8
皮膚赤色物付着	20	20	23	20	19	6	13	16*	14*
皮膚腫瘍	23	21	29	23	23	39	35	31	30*
皮膚蒼白化	3	2	4	2	9	3	10*	4	6

Fisher の直接確率検査法 *：P<0.05 **：P<0.01

主群の 1000 及び 100 ppm 群の雄において自発運動量低下と呼吸緩徐の頻度が有意に増加したが、主に瀕死期の動物によるもので特定の死因となる病変は観察されず、偶発性のものと判断した。また、主群の 5000 及び 1000 ppm 群の雌で皮膚赤色付着物が有意に増加した。この色素はハーダー腺由来の分泌物で Wistar 系ラットに日常的に観察されるものであるが、ハーダー腺に組織学的異常は認められず、対照群における頻度が低かったことに起因する偶発性のものと考えた。5000 ppm 群の雌における皮膚腫瘍の減少については毒性学的意義はなく、200 ppm 群の雌における皮膚蒼白化の増加は用量との関連性を欠くことから偶発性のものと判断した。衛星群では雌雄ともに発生頻度が有

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

意に増減した所見は無かった。

詳細な状態の観察；主群と衛星群 I の全動物について、投与開始前と投与期間中 1 週間に 1 回、全例を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ (興奮、鎮静、異常体位、異常行動)

ハンドリング (困難度、筋緊張変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温変化、異常呼吸音、被毛の変化、皮膚の変化、可視粘膜の変化)

オープンフィールド (跳躍、旋回、痙攣、歩行異常、自発運動亢進、自発運動低下、身づくろい、立ち上がり、頻呼吸、緩徐呼吸、異常発声、立毛、排尿、脱糞、異常体位、異常行動)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目と週を下表に示す。

主 群								
性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		50	100	200	1000	200	1000	5000
身づくろい	増加	91 ^a	40	91	49,65,81,89		32,35	59
	減少		73	73		67,81	67,81	67,81
排尿	増加	12	52	5,9,16				2
	減少	64	3,64	64	64			
立ち上がり	増加	10	9,22,26,36,47,79			94	75	
	減少	53,57,72,86,104	104	24,45,46,68,72	10,12,15,16,18,20,25,27,45,53,57,59,61,104	55,66,71,73,77	66,71	5,6,8,12,71,77,82

衛星群 I								
性別		雄				雌		
投与量 (ppm)		50	100	200	1000	200	1000	5000
立ち上がり	増加		16,22,23		8	38	38	
	減少	41		7,12,14				

^a: 有意な変動がみられた週 (Dunnett の順位和検定。細字は p<0.05、太字は p<0.01)

主群では 5000 ppm 群の雌と 1000 ppm 群の雄で立ち上がりのスコアの減少が散見された。しかし、雌では 90 日間反復経口投与毒性試験において同様の所見に異常がなかったこと、衛星群では全く観察されなかったこと、雄の 1000 ppm 群については 90 日反復経口投与毒性試験で 2000 ppm まで投与したにも拘わらず同様の所見はなかったこと、本試験においても衛星群に全く見られなかったこと、本所見を裏付ける変化が病理組織学的検査になかったこと、から総合的に判断し本所見の毒性学的意義はないと考えて妥当であろう (申請者注)。

その他の変動は、用量との関連性が明かでないもの、頻発したものではないもの、あるいは変動方向が一定でないことから偶発性のものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

機能検査; 49週時に、衛星群Iから選択した10匹ずつを対象として、以下の項目の測定を行った。

感覚運動反応、握力、自発運動量 (10分ごとに1時間まで)

いずれの投与群の雌雄においても対照群に比して有意に増減した項目は見られなかった。

体重変化; 全動物について、投与開始時から13週までは毎週1回、以後投与16週から104週まで

は4週に1回の頻度、さらに剖検の直前に絶食後の体重値を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

主 群							
性 別	雄				雌		
週\投与量 (ppm)	50	100	200	1000	200	1000	5000
1							↓97
2							↓97
3							↓96
4							↓96
5							↓95
6							↓95
7							↓96
8							↓95
9							↓94
10							↓93
11							↓92
12							↓92
13							↓92
16							↓92
20							↓92
24							↓92
28							↓92
32							↓93
36							↓92
40							↓93
44							↓92
48							↓92
52							↓93
56							↓93
60							↓93
64							↓94
100		↓95		↓95			
104				↓94			
増体量	100	97	97	92	101	100	89

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, p<0.05 ; ↓↓, p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

衛星群 I 及び II							
性別	雄				雌		
週\投与量 (ppm)	50	100	200	1000	200	1000	5000
9							↓96
10							↓95
11							↓95
12							↓95
13							↓95
16							↓94
20							↓94
24							↓95
28							↓94

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↓, $p < 0.05$; ↓, $p < 0.01$

雌では主群と衛星群の 5000 ppm 群において有意な変動がみられた。主群では 1 から 64 週まで、また衛星群でも 9 から 28 週まで、対照群に比べ有意な体重増加抑制がみられ、増体量は対照群より 11%低かった。これらの変動は投与期間中、長期にわたって持続したことから、検体投与の影響と考えた。一方、主群の雄の 1000 ppm 群では 100 および 104 週時、100 ppm 群では 100 週時にそれぞれ対照群と比べ有意な低値がみられたが、試験終了期で個体差の激しい時期に限定していることから偶発性のものと考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

摂餌量； 主群の全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

主 群							
性 別	雄				雌		
週\投与量 (ppm)	50	100	200	1000	200	1000	5000
1							↓86
2							↓96
3							↓92
4							↓89
5				↓95			↓88
6				↓96			↓92
7							↓91
8							↓87
9							↓89
10							↓87
11							↓86
12							↓87
13							↓88
16							↓90
20							↓92
24							↓90
28							↓92
32							↓93
36							↓92
40							↓93
44							↓93
48					↑105		↓93
52					↑105		

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnett の多重比較法 ↑, p<0.05 ; ↓, p<0.01

5000 ppm 群の雌において、1 から 48 週時に有意な減少がみられ、検体投与による影響と考えた。1000 ppm 群の雄における 5 及び 6 週時の有意な減少はごく一時的なものであり検体投与の影響とは考えられず、また 200 ppm 群の雌における 48 及び 52 週時の有意な増加は変動方向が毒性学的に意義を持たないものであった。

主群における投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

群 (ppm)		50	100	200	1000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.84	3.68	7.32	36.5	-
	雌	-	-	8.92	44.1	219

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

食餌効率；主群の全用量群について、投与 1～13 週の平均増体量を平均摂餌量で除して各週の食餌効率を算出し、さらに 13 週までの総平均摂餌効率を求めた。その結果、5000 ppm 群の雌において総平均摂餌量が対照群の 94%に留まったが、その他の投与群は対照群と概ね同様に推移した。

眼検査； 馴化期間中に全動物について、また投与 104 週時に主群の対照群と最高用量群の生存動物全例について行った。検体投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査；13 および 26 週間投与終了後には衛星群Ⅱの全生存動物（各群各性 10 匹）について、また 52 週間投与終了後には衛星群Ⅰ、78 及び 104 週間投与終了後には主群から原則として動物番号の若い順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて、血液学的検査を実施した。一晚絶食後、動物をエーテル麻酔下で開腹、頸静脈と後大静脈から採取し、ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)を検査した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)		雄				雌		
		50	100	200	1000	200	1000	5000
Ht	26 ^a							↓ 96
	104							↓ 88
Hb	104							↓ 90
MCHC	52							↑103
	78						↑103	↑103
RBC	104							↓ 87
PLT	13							↑110
	26		↑113					
	52				↑109			

a: 検査週

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓, p<0.05 ; ↑↓, p<0.01

5000 ppm 群の雌において、貧血に関する項目に変動が散見され、検体投与の影響と考えた。1000 ppm 以下の雌雄の投与群でみられた変動は単発的であるもの、あるいは用量との関連性を欠くもので、毒性変化とは考えなかった。

血液生化学的検査；前記の採取血液から血漿を分離し、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、
ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)
以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)		雄				雌		
		50	100	200	1000	200	1000	5000
ALP	13 ^a							↓75
	26							↓78
GGTP	52							↑100
	78							↑200
	104							↑200
BUN	13							↑113
TP	13							↑103
Alb	13							↑107
	52					↓93		↓92
Glob	78							↑108
A/G ratio	52							↓90
Gluc	52							↑112
T.Chol	52							↑141
	78							↑146
	104							↑147
TG	13							↓49
	26							↓52
	52						↓75	↓55
	78							↓45
T.Bil	52							↓82
Ca	13			↓96				101
	52			↓97	↓97			99
P	52					↑117		↑114
Na	52 ^a							↓99
K	52					↑110	↑108	↑120
	78							↑112
Cl	26					↑101	↑102	↑101
	52					↑101	↑101	101
	78							↑103

a: 検査週、表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。
Dunnettの多重比較法 ↑↓, p<0.05; ↑↓, p<0.01

5000 ppm 群の雌における GGTP と T.Chol の増加ならびに TG の減少は、これらの動物で肝臓に対する検体の影響が病理学的検査において認められており、肝臓機能に対する検体の影響を示唆するものと考えられた。その他の変動は、一時的なもの、用量との関連性が明らかでないもの、変動方向が毒性学的意義を欠くもの、あるいは病理学的変化を伴わないもので、毒性作用とは考えなかった。

尿検査； 投与開始後 13 および 26 週時には衛星群 II の全生存動物について、また 52 週時には衛星群 I、77 および 103 週時には主群から原則的に動物番号の若い順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて尿検査を実施した。尿比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量及び尿沈渣を検査した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)		雄				雌		
		50	100	200	1000	200	1000	5000
尿比重	13 ^a				↓ 98			↓ 97
	26				↓ 99			
尿量	26				↑ 134			
蛋白	52				↑			
尿沈渣	赤血球	52	↑					
	白血球	77			↑		↑	
外観	暗調化	77			↑			

^a: 検査週

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

尿比重と尿量: Dunnett の多重比較法 ↑↓, p<0.05; ↓, p<0.01

その他の項目: Dunnett の順位和検定 ↑

5000 ppm 群の雌及び 1000 ppm 群の雄で尿比重が有意に減少し 1000 ppm 群の雄では尿量が有意に増加した。これらの変動は病理学的検査で認められた腎臓病変に関連するものと考えられた。その他の変動は、一時的なもので毒性作用とは考えなかった。

臓器重量: 26 週間投与終了後には衛星群 II、52 週間投与終了後には衛星群 I、104 週間投与終了後には主群から動物番号の若い順に選択した各群各性 10 匹ずつについて、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮の重量を秤量した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)		雄				雌		
		50	100	200	1000	200	1000	5000
肝臓	絶対重量	26 ^a		↑ 111	↑ 111			
		52						↑ 123
	相対重量	26		↑ 107	↑ 109	↑ 109		↑ 112
		52						↑ 122
		104					↑ 126	
腎臓	絶対重量	52						↑ 116
		26						↑ 111
	相対重量	52				↑ 109		↑ 116
		104						↑ 115
副腎	絶対重量	52						↓ 84
		104						↓ 60
	相対重量	52						↓ 86
精巣	絶対重量	104		↑ 111				-

^a: 検査週

数字は対照群値に対する百分率 (%)

Dunnett の多重比較法 ↑↓, p<0.05; ↑, p<0.01

5000 ppm 群の雌では肝臓および腎臓の絶対あるいは相対重量の有意な増加が散見され、病理組織学的検査成績と併せて、検体投与の影響と考えた。同群では副腎重量が有意に減少したものの、病理組織学的変化が観察されなかったため、毒性学的意義は不明であった。100 ppm 以上の投与群の雄で肝臓の絶対ないし相対重量が 26 週間投与終了後に有意に増加した。しかし、血液性化学的検査や病理組織学的検査で肝臓に対する検体投与の影響は認められず、かつ、ラット 90 日間反復投与試験の 2000 ppm 群及びラット

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

繁殖試験の 1800 ppm 群にも肝臓への影響は認められなかったことから、この一時的な肝臓重量の増加は毒性学的意義のないものと判断した。その他の変化は一時的あるいは用量との関連性を欠くもので、検体投与の影響とは考えなかった。

肉眼病理学的検査；主群および衛星群の全動物について常法に従って剖検を実施した。ただし、衛星群 I の動物のうち、52 週間投与終了後に臨床検査に供さなかった動物は、殺処分後、剖検せずに廃棄した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

衛星群 I										
検査時期	性別	雄					雌			
	群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
52 週後	臓器・所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	脱毛	0	2	0	0	1	0	1	4*	0

主 群										
検査時期	性別	雄					雌			
	群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
死亡・切迫殺	臓器・所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
	赤色眼脂	4	7	11	5	8	4	8	9	13**
最終屠殺	臓器・所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31
	肝臓： 斑	1	1	1	2	1	1	2	7*	5
	小葉像明瞭	0	0	1	0	0	0	1	2	6*
	総胆管： 拡張	15	5*	5	6	7	0	3	1	5*
	腎臓： 腎盂拡張	1	2	2	4	3	1	8*	4	2
	副腎： 腫瘤	0	4*	0	2	0	1	1	0	0
全動物	臓器・所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
	赤色眼脂	9	13	12	9	14	4	9	10	13*
	皮膚： 胼胝	18	21	9*	13	14	0	1	0	0
	肺： 斑	5	0*	4	1	2	2	2	1	0
	腫瘤	0	3	0	2	5*	3	2	3	3
	肝臓： 暗調化	0	0	2	1	0	0	1	0	5*
	斑	2	2	4	2	2	3	2	10*	5
	小葉像明瞭	0	0	2	1	1	0	3	2	8**
	総胆管： 拡張	15	6*	6*	8	8	2	5	1	7
	腎臓： 腎盂拡張	1	3	3	5	7*	3	13**	9	3
子宮： 腫瘤	-	-	-	-	-	7	1*	6	7	

Fisher の直接確率計算法 *：p<0.05、**：p<0.01

5000 ppm 群の雌における暗調化と小葉像明瞭の頻度の有意な増加は検体の肝臓に対する影響と考えた。一方、赤色眼脂はハーダー腺から分泌されるポルフィリンに由来し、これらの動物でみられた低体重の持続を含め様々な原因による一般状態悪化に関連した随発性所見であり、かつ、病理組織学的検査においてハーダー腺に特異的变化を認めなかったことから、検体投与の影響とは考えない。また、5000 ppm 群の雌の最終屠殺時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

に総胆管拡張の発生頻度が有意に増加したが、いずれの途中計画殺時にも認められていないことから、この変化が検体投与に関連するとは考えにくい。1000 ppm 群の雄において肺の腫瘍および腎臓の腎盂拡張の発生頻度が有意に増加したが、これらに対応する病理組織学的所見に発生頻度の増減がなかったことから、偶発性のものと判断した。その他の変動は、減少方向への変動あるいは用量との関連性を欠くものであった。

病理組織学的検査；衛星群 I の 52 週後途中計画殺例の対照群と最高用量群、主群の最終計画殺時の対照群と最高用量群、全ての死亡・切迫殺動物を対象に以下の臓器・組織について常法に従って HE 染色標本を作製し鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

衛星群 I の 52 週後途中計画殺例と主群の最終計画殺例の中間用量群については肺、肝臓、腎臓、肉眼的異常部位についてのみ実施した (雌の最終計画殺例は眼球と下腿三頭筋を追加実施)。さらに衛星群 II の 26 週後途中計画全例については肝臓と腎臓の組織学的検査を行った。

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

5000 ppm 群の雌における肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)、腎臓の近位尿細管細胞空胞化、慢性腎症および近位尿細管褐色色素 (リポフスチン)沈着の増加は検体による毒性変化と考えた。なお、肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)増加に関して、これらの動物には試験期間中体重低値が持続し、また、血液生化学的検査において GGTP が有意に増加したため肝臓への負荷も大きかったと推察される。このように発がん性試験の最大耐量を満足する用量を動物の生涯の大半にわたり投与したにも拘わらず、肝臓では肝細胞小増殖巣が軽度に増加したのみであった。したがって、本検体に肝臓への催腫瘍性効果はないと判断できる。

下腿筋の横紋筋線維萎縮、眼球の網膜萎縮と白内障が増加した。これらの病変は 26 及び 52 週後の途中計画殺動物には観察されず、また、90 日間反復経口投与毒性試験でも認められなかったところから、試験期間の後期に動物の加齢が進んだ時期に一致して増加した変化と考えられる。いずれの病変も老齢ラットでは一般的に観察される変化であり^{1,2)}、検体投与により特異的に誘発された毒性変化とは考えられない。

さらに、5000 ppm 群雌の全例に認められた横紋筋萎縮について、動物代謝試験における放射活性の推移をみると血液に比し筋肉での消失が長引くことはないところから (資料 No. M-1.3)、本検体が何らかの形で骨格筋に長期間残留し悪影響を及ぼすことはないであろう。これらの病変の増加原因は明らかでないが、前述したように本群の動物では試験期間中低体重が持続するほどの高量を投与され、生理的恒常性はかなり損なわれて

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

いたはずであり、それによる加齢性病変の進行が促進されたことも考慮すべきであろう。1000 ppm 以下の投与群に見られないところから、これらの病変増加が本検体の人へのリスクを高めるとは考えられない。

なお、眼球の網膜萎縮と白内障の増加について、肉眼病理学的検査で観察された赤色眼脂との関連が疑われるが、赤色眼脂はハーダー腺から分泌されるポルフィリンに由来し、本群の動物でみられた低体重の持続を含め種々の原因で一般状態が悪化したときにみられる非特異的变化であり、特定の毒性影響とは考えられない。したがって、それらの眼球病変と赤色眼脂との関連はないと判断した。

1000 ppm 群の雄において、腎臓の近位尿細管硝子滴沈着と尿細管好塩基性が 26 および 52 週後、顆粒状尿円柱が 26 週後に増加した。一方、最終計画殺動物ではこれらの病変は消失あるいは減少し、慢性腎症の発生頻度が増加した。これは雄ラット特異性の α_2 μ -グロブリン腎症が検体の長期暴露の結果、慢性腎症に移行したものであった。投与 26 週後に計画殺を行った衛星群 II では、雄の 100 ppm 以上の投与群で腎臓の近位尿細管硝子滴沈着の発生頻度が増加し、200 ppm 及び 1000 ppm 群においては統計学的に有意であった。

5000 ppm 群の雌および 1000 ppm 群の雄で主に試験途中の死亡・切迫殺例において前胃のびらん/潰瘍の発生頻度が増加したが、計画殺に供された動物では観察されなかったことから検体投与に関連するものではなく、瀕死期の二次的な病変と考えた。その他の変動は、減少方向へのものか、用量との関連性がないものであった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

認められた腫瘍性病変はいずれも Wistar 系ラットに自然発生するものであった。検体投与群で有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

結 論： 以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与における慢性毒性・発がん性試験における影響として、5000 ppm 群の雌の体重、肝臓および腎臓に対する作用、軽度の貧血、下腿筋横紋筋線維萎縮、眼球の白内障及び網膜萎縮の頻度の増加、1000 ppm 群の雄における α_2 μ -グロブリン沈着による腎臓の退行性変化が認められた。また、26 週後中間計画殺を行った衛星群 II では雄の 100 ppm 以上で近位尿細管硝子滴沈着が増加した。硝子滴沈着の増加は α_2 μ グロブリン腎症の一部であることから雄ラットにとっては毒性と見なすべきものと考えた (申請者の見解)。

従って、無毒性量 (NOAEL) は、雄では 50 ppm (1.84 mg/kg/day)、雌では 1000 ppm (44.1 mg/kg/day) と判断した。また、催腫瘍性はないものと判断された。

ただし、 α_2 μ グロブリンの沈着 (硝子滴沈着) は雄ラットに特異的な毒性変化であるため、ヒトにおけるリスク評価には外挿されないものとする。

尚、 α_2 μ グロブリンの沈着 (硝子滴沈着) の所見を除いた場合の無毒性量 (NOAEL) は雄では 200 ppm (7.32 mg/kg/day)、雌では 1000 ppm (44.1 mg/kg/day) である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

【参考文献】

- 1) Weisse, I.: Aging and ocular changes. In: Pathology of the Aging Rat. pp. 69-81. ILSI Press, Washington, D.C., 1994.
- 2) Schröder, J.M.: Aging of skeletal muscle. In: Pathology of the Aging Rat. pp. 492-496. ILSI Press, Washington, D.C., 1994.

テストガイドラインとの相違点「申請者注」

① 尿検査でビリルビンの検査が未実施

申請者の見解：旧ガイドラインに沿って実施されたため未実施。血液生化学的検査で総ビリルビンに検体投与による影響は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	衛星群 II									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
26 週後	肝臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	10**
	腎臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		尿細管好塩基性化	3	5	4	5	8*	0	0	0	0
		近位尿細管硝子滴沈着	0	0	2	8**	10**	0	0	0	0
		顆粒状尿円柱	0	0	0	0	5*	0	0	0	0
		近位尿細管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10**

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

表 1-2 [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	衛星群 I									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
52 週後	肝臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	9**
	腎臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		尿細管好塩基性化	4	6	6	8	10**	3	5	4	6
		近位尿細管硝子滴沈着	0	0	0	0	10**	0	0	0	0
		近位尿細管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	10*

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3-1 [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群										
		性別	雄					雌				
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000	
死亡・切迫殺	下腿筋	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		横紋筋線維萎縮	3	6	18	13	11	5	4	7	21**	
	前胃	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		びらん・潰瘍	2	2	9	7	13*	2	5	6	10**	
	肝臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	3	0	1	1	6*	4	5	
	腎臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		近位尿細管硝子滴沈着	4	3	3*	5	11	5	4	4	5	
		近位尿細管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	6*	
		腎盂炎・腎盂腎炎	1	0	3	2	4	2	2	8*	2	
	下垂体	所見\検査例数	9	11	26	17	20	21	20	22	21	
		前葉過形成	0	1	3	3	3	2	2	8*	7	
	眼球	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		白内障	2	3	10	5	6	5	2	5	12*	
		網膜萎縮	2	1	6	4	5	1	1	3	10**	
	最終屠殺	下腿筋	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	32	30	31
			横紋筋線維萎縮	41	-	-	-	32	13	17	18	31**
		肝臓	所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31
小葉中心性肝細胞肥大			0	0	0	0	0	0	0	0	20**	
胆管過形成			20	23	19*	20	17	19	25	23	25	
肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)			15	9	12	17	12	5	5	8	14*	
腎臓		所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31	
		近位尿細管硝子滴沈着	7	5	1	3	8	2	1	2	0	
		尿細管好塩基性化	25	16	11	25	9**	20	18	18	15	
		慢性腎症	18	24	13	9	23**	8	14	10	14	
		近位尿細管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	31**	
卵巣		所見\検査例数	0	0	0	0	0	31	2	3	31	
		のう胞	-	-	-	-	-	10	1	0	2*	
眼球		所見\検査例数	43	18	11	12	32	31	32	30	31	
		網膜萎縮	12	13	10	8	14	8	4	8	20**	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3-2 [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全動物	下腿筋	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	52	52	52
		横紋筋線維萎縮	44	6	18	13	43	18	21	25	52**
	肺	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
		うっ血	2	4	8*	6	1	5	1	2	3
	前胃	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		びらん・潰瘍	4	2	9	7	15**	3	5	6	12*
	肝臓	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	8	7	6	6	5	5	13*	7	8
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	20**
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)	15	9	13	17	13	6	7	10	15*
	腎臓	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
		尿管好塩基性化	30	21	24	34	20*	31	29	29	28
		慢性腎症	18	26	18	14	25	11	17	11	21*
		近位尿管硝子滴沈着	11	8	4*	8	19	7	5	6	5
		近位尿管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	37**
		近位尿管褐色色素沈着	0	0	0	0	0	6	7	5	14*
	卵巣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	52	22	25	52
		のう胞	-	-	-	-	-	13	1	3	4*
	眼球	所見\検査例数	52	29	37	30	52	52	52	52	52
		白内障	34	19	20	15	28	24	16	22	34*
網膜萎縮		14	14	16	12	19	9	5	11	30**	

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

表 2-1 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	衛星群Ⅱ										
		性別		雄					雌			
		群 (ppm)		0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
26 週 後	肝臓	検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腫瘍数	良性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腫瘍総数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	担腫瘍動物数	良性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
担腫瘍動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

表 2-2 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	衛星群Ⅰ										
		性別		雄					雌			
		群 (ppm)		0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
52 週 後	皮膚(その他)	所見\検査例数		2	2	2	0	0	0	1	4	0
		乳頭腫(B)		0	0	1	-	-	-	0	0	-
		基底細胞腫(B)		1	0	0	-	-	-	0	0	-
		線維腫(B)		1	0	1	-	-	-	0	0	-
		線維肉腫(M)		0	0	1	-	-	-	0	0	-
	肺	所見\検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査例数		10	0	0	0	10	10	1	0	10
		前葉腺腫(B)		0	-	-	-	0	0	1	-	2
	甲状腺	所見\検査例数		10	0	0	0	10	10	0	0	10
		濾胞腺癌(M)		1	-	-	-	0	0	-	-	0
	乳腺	所見\検査例数		0	0	0	0	0	10	1	0	10
		線維腺腫(B)		-	-	-	-	-	1	1	-	0
	子宮角	所見\検査例数		0	0	0	0	0	10	1	0	10
		内膜間質ポリープ(B)		-	-	-	-	-	1	0	-	1
	腫瘍数	良性	2	0	2	0	1	2	2	0	3	
		悪性	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腫瘍総数		3	0	3	0	1	2	2	0	3	
	担腫瘍動物数	良性	2	0	2	0	1	2	2	0	3	
悪性		1	0	1	0	0	2	2	0	0		
担腫瘍動物数		3	0	2	0	1	2	2	0	3		

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01 注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-1 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
死亡・切迫殺	全身	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		リンパ球型悪性リンパ腫(M)	1	1	1	1	1	0	0	0	1
		組織球性肉腫(M)	1	0	1	0	2	0	0	0	1
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		単核細胞性白血病(M)	0	0	2	1	1	0	0	0	0
	腰背部皮膚	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他の皮膚	所見\検査例数	3	5	9	9	8	8	4	5	4
		角化棘細胞腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		基底細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	1	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	0	1	4	4	5	2	1	1	1
		線維肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	1	0	1	1	0	0	0	1
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見\検査例数	0	0	1	1	0	21	20	22	21
		扁平上皮癌(M)	-	-	0	0	-	0	0	1	0
		腺腫(B)	-	-	0	0	-	3	0	1	1
		腺癌(M)	-	-	1	0	-	3	3	0	0
		線維腺腫(B)	-	-	0	0	-	9	10	10	6
	脾臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査例数	8	11	25	16	20	21	20	22	21
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、**: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-2 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
死亡・切迫殺	椎骨	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脊索腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	その他の骨	所見\検査例数	1	1	0	2	1	0	0	0	0
		骨腫(B)	0	0	-	0	1	-	-	-	-
		骨肉腫(M)	0	1	-	1	0	-	-	-	-
	鼻腔	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	2	4	2	5	0	0	0	3
	肺	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		腺腫(B)	0	0	1	0	1	0	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見\検査例数	9	11	26	18	20	0	0	0	0
		間細胞集(B)	0	0	1	1	1	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	21	20	22	21
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0
	膣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	21	20	22	21
悪性神経鞘腫(M)		-	-	-	-	-	0	0	0	1	
子宮角	所見\検査例数	0	0	0	0	0	21	20	22	21	
	内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	2	1	3	

Fisher の直接確率計算法 *; p<0.05, **: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2-3-3 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主群										
		性別	雄					雌				
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000	
死亡・切迫殺	子宮頸	所見\検査例数	0	0	0	0	0	21	20	22	21	
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	
		神経鞘腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	
	下垂体	所見\検査例数	9	11	26	17	20	21	20	22	21	
		前葉腺腫(B)	1	3	8	4	3	13	15	9	8	
		前葉腺癌(M)	0	0	1	0	0	1	0	1	3	
	甲状腺	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		C細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	1	3	0	
		C細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
		濾胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
	副腎	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		褐色細胞腫(B)	0	0	1	1	1	1	0	2	0	
		悪性褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	大脳	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		悪性細網症(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	小脳	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
	眼球	所見\検査例数	9	11	26	18	20	21	20	22	21	
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胸腔	所見\検査例数	1	0	1	2	3	0	0	0	0	
		悪性中皮腫(M)	1	-	1	1	2	-	-	-	-	
	腹腔	所見\検査例数	0	1	1	1	1	0	0	0	0	
		脂肪肉腫(M)	-	1	0	0	0	-	-	-	-	
		脊索腫(M)	-	0	0	1	0	-	-	-	-	
	腫瘍数		良性	3	6	21	14	14	30	34	31	23
			悪性	6	8	17	14	16	7	4	5	12
	腫瘍総数			9	14	38	28	30	37	38	36	35
担腫瘍動物数		良性	3	5	15	10	9	19	18	18	17	
		悪性	6	8	16	12	15	7	4	5	11	
担腫瘍動物数			8	10	24	15	18	20	18	18	20	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-4 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
最終屠殺	全身	所見\検査例数	43	40	20	34	32	31	32	30	31
		リンパ球型悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		単核細胞性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	腰背部皮膚	所見\検査例数	43	2	1	0	32	31	0	0	31
		皮脂腺腺腫(B)	1	1	0	-	0	0	-	-	0
		線維腫(B)	1	1	1	-	0	0	-	-	0
	その他の皮膚	所見\検査例数	30	28	15	21	15	5	4	6	4
		乳頭腫(B)	1	1	0	2	1	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	1	2	2	1	0	0	0	0
		基底細胞腺腫(B)	2	1	0	2	0	1	0	1	0
		皮脂腺腺腫(B)	1	1	0	2	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	6	8	2	8	5	3	3	1	1
		線維肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	2	0	1	1	0	2	0	2	1
		悪性神経鞘腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺	所見\検査例数	0	0	2	0	1	31	18	16	31
		腺腫(B)	-	-	1	-	0	4	0	2	0
		腺癌(M)	-	-	0	-	0	1	3	1	1
		線維腺腫(B)	-	-	0	-	1	14	15	14	16
	脾臓	所見\検査例数	43	6	1	2	32	31	0	2	31
		血管肉腫(M)	1	2	1	0	0	0	-	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	-	0	1
	胸腺	所見\検査例数	43	0	0	0	32	29	0	1	31
		未分化型悪性リンパ腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査例数	43	0	0	1	32	31	0	1	31
		血管肉腫(M)	0	0	-	1	0	0	-	0	0

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05, **: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-5 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
最終屠殺	椎骨	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		骨肉腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	0
		脊索腫(M)	0	-	-	-	0	0	-	-	1
	その他 の骨	所見\検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		骨腫(B)	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	鼻腔	所見\検査例数	43	1	0	0	32	31	0	0	31
		扁平上皮癌(M)	1	1	-	-	1	0	-	-	0
	肺	所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31
		腺腫(B)	2	4	0	2	1	1	1	0	0
		腺癌(M)	0	0		0	0	0	0	0	1
	心臓	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		悪性神経鞘腫(M)	1	-	-	-	1	1	-	-	1
	回腸	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		腺癌(M)	0	-	-	-	0	0	-	-	1
		平滑筋肉腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	0
	直腸	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		平滑筋肉腫(M)	0	-	-	-	0	0	-	-	1
	肝臓	所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31
		肝細胞腺腫(B)	1	2	0	2	2	0	0	1	2
		肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		島細胞癌(M)	1	-	-	-	0	0	-	-	0
	腎臓	所見\検査例数	43	40	25	34	32	31	32	30	31
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	3	0	0	1	1	0	0	1
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0
膀胱	所見\検査例数	43	2	0	0	32	30	2	0	31	
	移行上皮乳頭腫(B)	1	0	-	-	0	0	0	-	0	
精巣	所見\検査例数	43	7	7	6	32	0	0	0	0	
	間細胞集(B)	6	5	2	3	7	-	-	-	-	

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-6 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
最終屠殺	包皮腺	所見\検査例数	0	1	0	1	1	0	0	0	0
		癌(M)	-	1	-	0	0	-	-	-	-
		扁平上皮癌(M)	-	0	-	1	0	-	-	-	-
		腺腫(B)	-	0	-	0	1	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査例数	0	0	0	0	0	31	2	3	31
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	1	1
		悪性セルトリ細胞腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮角	所見\検査例数	0	0	0	0	0	31	1	8	31
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	2
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0
		内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	4	1	4	6
	子宮頸	所見\検査例数	0	0	0	0	0	31	2	0	31
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	-	1
		内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	1	-	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	-	0
	下垂体	所見\検査例数	43	12	4	10	32	31	23	19	31
		前葉腺腫(B)	19	11	3	9	6*	24	20	18	19
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		中間部腺腫(B)	0	2	1	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査例数	43	3	0	1	32	31	3	1	31
		C細胞腺腫(B)	4	2	-	0	1	2	2	0	1
		C細胞腺癌(M)	0	1	-	1	1	1	0	0	0
		濾胞腺癌(M)	1	0	-	0	0	0	1	1	0
	副腎	所見\検査例数	43	5	1	2	32	31	2	2	31
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	4	2	0	0	4	2	1	0	0
		悪性褐色細胞腫(M)	0	2	0	2	0	0	0	0	0
大脳	所見\検査例数	43	0	1	0	32	31	0	0	31	
	悪性細網症(M)	1	-	0	-	1	0	-	-	0	
	顆粒性細胞腫(B)	0	-	1	-	0	0	-	-	2	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-7 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
最終屠殺	小脳	所見\検査例数	43	0	0	0	32	31	0	0	31
		顆粒性細胞腫(B)	0	-	-	-	0	0	-	-	2
	腹腔	所見\検査例数	1	4	0	0	2	0	1	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	-	-	0	-	1	-	-
		線維肉腫(M)	0	1	-	-	0	-	0	-	-
		脊索腫(M)	0	0	-	-	1	-	0	-	-
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	-	-	0	-	0	-	-
		組織球性肉腫(M)	0	1	-	-	0	-	0	-	-
		腫瘍数	良性	53	45	14	35	32	62	48	46
	悪性		13	13	3	5	8	5	7	4	12
	腫瘍総数		66	58	17	40	40	67	55	50	64
	担腫瘍動物数	良性	31	25	11	24	24	29	28	25	28
		悪性	10	13	3	5	8	5	6	4	10
	担腫瘍動物数		33	30	12	25	27	29	28	26	30

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2-3-8 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全身	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52	
	リンパ球型悪性リンパ腫(M)	1	1	1	1	1	0	0	1	2	
	組織球性肉腫(M)	1	0	1	0	2	0	0	0	1	
	骨髄性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
	単核細胞性白血病(M)	1	0	2	1	1	0	1	0	1	
腰背部皮膚	所見\検査例数	52	13	27	18	52	52	20	22	52	
	角化棘細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮脂腺腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	線維腫(B)	2	1	2	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
全動物 その他の皮膚	所見\検査例数	33	33	24	30	23	13	8	11	8	
	乳頭腫(B)	1	1	0	2	1	0	1	0	0	
	角化棘細胞腫(B)	2	1	2	3	1	0	0	0	0	
	扁平上皮癌(M)	2	0	1	0	0	0	0	1	0	
	基底細胞腺腫(B)	2	1	1	2	0	2	1	1	0	
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	皮脂腺腺腫(B)	1	1	0	2	1	0	0	0	0	
	線維腫(B)	6	9	6	12	10	5	4	2	2	
	線維肉腫(M)	1	2	1	0	1	0	0	0	0	
	脂肪腫(B)	2	1	1	2	1	2	0	2	2	
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫(M)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性線維性組織球腫(M)	1	0	1	0	0	1	0	1	0	
乳腺	所見\検査例数	0	0	3	1	1	52	38	38	52	
	扁平上皮癌(M)	-	-	0	0	0	0	0	1	0	
	腺腫(B)	-	-	1	0	0	7	0	3	1*	
	腺癌(M)	-	-	1	0	0	4	6	1	1	
	線維腺腫(B)	-	-	0	0	1	23	25	24	22	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-9 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主 群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全動物	脾臓	所見\検査例数	52	17	27	20	52	52	20	24	52
		血管肉腫(M)	1	2	1	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	所見\検査例数	51	11	25	16	52	47	20	22	52
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		未分化型悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	所見\検査例数	52	11	26	19	52	52	20	23	52
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	椎骨	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		脊索腫(M)	0	1	1	1	0	0	0	0	2
	その他 の骨	所見\検査例数	1	1	0	3	1	0	0	0	0
		骨腫(B)	0	0	-	1	1	-	-	-	-
		骨肉腫(M)	0	1	-	1	0	-	-	-	-
	鼻腔	所見\検査例数	52	12	26	18	52	52	20	22	52
		腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	2	3	4	2	6	0	0	0	3
	肺	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
		腺腫(B)	2	4	1	2	2	1	2	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	心臓	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		悪性神経鞘腫(M)	1	1	0	0	1	1	0	1	1
	回腸	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
平滑筋肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	
直腸	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52	
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
肝臓	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52	
	肝細胞腺腫(B)	1	2	0	2	2	0	0	2	2	
	肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05, ** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-10 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全動物	膵臓	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査例数	52	51	51	52	52	52	52	52	52
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	3	1	0	1	1	0	0	1
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		膀胱	所見\検査例数	52	13	26	18	52	51	22	22
	移行上皮乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査例数	52	18	33	24	52	0	0	0	0
		間細胞集(B)	6	5	3	4	8	-	-	-	-
	包皮腺	所見\検査例数	0	1	0	1	1	0	0	0	0
		癌(M)	-	1	-	0	0	-	-	-	-
		扁平上皮癌(M)	-	0	-	1	0	-	-	-	-
		腺腫(B)	-	0	-	0	1	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	52	22	25	52
		黄体腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0
		顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	2	1	2	1
		悪性セルトリ細胞腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0
	膣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	52	20	22	52
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1
	子宮角	所見\検査例数	0	0	0	0	0	52	21	30	52
腺癌(M)		-	-	-	-	-	1	0	0	2	
平滑筋腫(B)		-	-	-	-	-	0	0	1	0	
内膜間質ポリープ(B)		-	-	-	-	-	4	3	5	9	

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05、** : p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-11 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全動物	子宮頸	所見\検査例数	0	0	0	0	0	52	22	22	52
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1
		内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0
		神経鞘腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	1
	下垂体	所見\検査例数	52	23	30	27	52	52	43	41	52
		前葉腺腫(B)	20	14	11	13	9*	37	35	27	27*
		前葉腺癌(M)	0	0	1	0	0	1	0	1	4
		中間部腺腫(B)	0	2	1	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	所見\検査例数	52	14	26	19	52	52	23	23	52
		C細胞腺腫(B)	4	3	1	1	1	2	3	3	1
		C細胞腺癌(M)	0	1	0	1	1	2	1	0	0
		濾胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	1	1
		濾胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	副腎	所見\検査例数	52	16	27	20	52	52	22	24	52
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	0	1
		褐色細胞腫(B)	4	2	1	1	5	3	1	2	0
		悪性褐色細胞腫(M)	1	2	0	2	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査例数	52	11	27	18	52	52	20	22	52
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症(M)	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	小脳	所見\検査例数	52	11	26	18	52	52	20	22	52
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	3
	眼球	所見\検査例数	52	29	37	30	52	52	52	52	52
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腔	所見\検査例数	1	0	1	2	3	0	0	0	0
		悪性中皮腫(M)	1	-	1	1	2	-	-	-	-

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、**: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-12 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	主群									
		性別	雄					雌			
		群 (ppm)	0	50	100	200	1000	0	200	1000	5000
全動物	腹腔	所見\検査例数	1	5	1	1	3	1	3	0	2
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	-	0
		脂肪肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0
		脊索腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	-	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0
		組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	-	0
	腫瘍数	良性	56	51	35	48	46	94	82	77	75
		悪性	19	21	20	20	24	12	11	9	24
	腫瘍総数		75	72	55	68	70	106	93	86	99
	担腫瘍動物数	良性	34	30	26	34	33	48	46	43	45
		悪性	16	21	19	17	23	12	10	9	21
	担腫瘍動物数		41	40	36	40	45	49	46	44	50

Fisher の直接確率計算法 *: p<0.05、 **: p<0.01

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍