

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## VIII. 毒性

### 1. 原体毒性一覧

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	2000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	54
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	2000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	55
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	イヌ	♂2♀4	経口	♂ 1000, 2000 ♀ 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(株)実医研 研究所 (1997)	56
4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Covance/UK <sup>1)</sup> (1999)	57
5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	5.09 (mg/L)	♂ > 5.09 ♀ > 5.09 (mg/L)	Covance/UK <sup>1)</sup> (2000)	58
13 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5 g	刺激性なし	Covance/UK <sup>1)</sup> (1999)	60
10 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	点眼	52 mg	極く弱い 刺激性あり	Covance/UK <sup>1)</sup> (1999)	61
15 (GLP)	皮膚感作性 2日間観察	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性 なし	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	62
	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						64
17 (GLP)	28日間反復経口 投与毒性	ラット	♂♀各5	飼料中 混入	0, 200, 2000, 20000 ppm ♂ : 0, 17.4, 172.8, 1663.4 ♀ : 0, 18.1, 179.2, 1718.8	♂ : 200 ppm ♀ : 2000 ppm ♂ : 17.4 ♀ : 179.2	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	68
18 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	ラット	♂♀ 各10	飼料中 混入	0, 80, 400, 2000, 10000 ppm ♂ : 0, 5.2, 26.6, 129.2, 675.3 ♀ : 0, 6.2, 30.2, 151.5, 739.8	♂ : 2000 ppm ♀ : 400 ppm ♂ : 129.2 ♀ : 30.2	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	73
追-9	90日間反復経口 (追加病理検査)	ラット90日間反復経口(資料No.18)の骨髄、眼球およびその付属器、坐骨神経および大腿筋についての追加観察				投与の影響なし	日本曹達(株) 小田原研究所 (2003)	78
19 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	マウス	♂♀各 15	飼料中 混入	0, 300, 1000, 3000, 7000 ppm ♂ : 0, 50, 170, 500, 1140 ♀ : 0, 70, 210, 640, 1430	7000 ppm ♂ : 1140 ♀ : 1430	CTBR <sup>2)</sup> (2000)	81
20 (GLP)	90日間反復経口 投与毒性	イヌ	♂♀各4	経口	0, 20, 150, 1000	♂ : 20 ♀ : 20	(株)実医研 (2000)	87
	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						98
21 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	♂♀各6	経口	0, 10, 100, 1000	♂ : 10 ♀ : 10	(株)実医研 (2000)	97

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
22 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性 発癌性 (24ヶ月間投与)	ラット	慢毒: ♂♀ 各20  発癌性: ♂♀ 各50	飼料中 混入	0, 125, 1000, 8000 (♂), 4000 (♀) ppm	♂: 125 ppm ♀: 1000 ppm	Covance/US <sup>4)</sup> (2000)	104
					♂: 0, 5.9, 48.8, 400.5 ♀: 0, 7.8, 61.7, 249.2	♂: 5.9 ♀: 61.7 肝腫瘍が 認められた		
23 (GLP)	発癌性 (18ヶ月間投与)	マウス	♂♀ 各50	飼料中 混入	0, 150, 1000, 7000 ppm  ♂: 0, 20, 150, 1060 ♀: 0, 30, 190, 320	150 ppm  ♂: 20 ♀: 30  腸管腫瘍が 認められた	CTBR <sup>®)</sup> (2000)	137
29 (GLP)	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀ 各26	飼料中 混入	0, 125, 1000, 8000 (♂), 4000 (♀) ppm  F0世代 ♂: 0, 8.1, 65.4, 515.6 (交配前) ♀: 0, 9.9, 78.4, 297.6 (交配前) 0, 8.6, 65.7, 257.2 (妊娠期間中) 0, 18.0, 148.2, 553.1 (哺乳期間中)  F1世代 ♂: 0, 9.9, 78.9, 665.6 (交配前) ♀: 0, 11.1, 89.2, 361.7 (交配前) 0, 9.1, 72.5, 289.2 (妊娠期間中) 0, 17.4, 142.3, 563.3 (哺乳期間中)	親動物: ♂♀共 125 ppm  ♂: 8.1-9.9 ♀: 9.9-11.1  見動物: 125 ppm  繁殖性に 影響なし	Covance/US <sup>4)</sup> (2000)	180
31 (GLP)	催奇形性 妊娠6~19日目 まで 14日間投与	ラット	♀25	経口	0, 100, 300, 1000	母動物: 300 胎児: 1000 催奇形性なし	Argus <sup>®)</sup> (1999)	209
32 (GLP)	催奇形性 妊娠6~28日目 まで 23日間投与	ウサギ	♀25	経口	0, 30, 100, 250	母動物: 30 胎児: 100 催奇形性なし	Argus <sup>®)</sup> (1999)	214
33 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537  大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 200~5000 µgプレート	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1999)	222
34 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター肺腫瘍 芽(CHL) 細胞		<i>in vitro</i>	直接法 (24時間処理): 1.25~10 µg/ml 直接法 (48時間処理): 1~2.2 µg/ml 代謝活性化法: 40~160 µg/ml	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (1996)	226

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ	
35 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	試験Ⅰ (経時的検索) : 5000 試験Ⅱ (用量依存) : 0, 1,250, 2500, 5000	陰性	(財)残留農薬 研究所 (1999)	231	
36 (GLP)	変異原性 DNA損傷 (Rec-Assey)	枯草菌 H-17 rec+, M-45 rec-		<i>in vitro</i>	直接法 : 141~4500 µg/デイカ 代謝活性化法 : 70.8~2250 µg/デイカ	陰性	(株)食品農 医薬品安全性 評価センター (2000)	234	
毒37	生体の機能に及ぼす影響	毒性 試験	マウス	♂3	腹腔内	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000	128 興奮性及び 抑制性の徴候	(財)残留農薬 研究所 (1999)	236
		中枢 神経系	ラット	♂5	経口	0, 800, 2000, 5000	5000 影響なし		
		睡眠に 対する 作用	マウス	♂8	腹腔内	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	51.2 睡眠時間の 延長		
		体温に 対する 影響	ラット	♂5	経口	0, 800, 2000, 5000	5000 影響なし		
		循環器系	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000	5000 影響なし		
		自律神経系	ラット	♂5	経口	0, 800, 2000, 5000			
		消化器系	マウス	♂8	腹腔内	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320, 800	20.5 腸管輸送能の 抑制		
		骨格筋	ラット	♂5	経口	0, 800, 2000, 5000	5000 影響なし		
		腎機能	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000	5000 影響なし		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当り の 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
-----------	-------------	------	------------------	------	----------------	--	---------------	-----------

<sup>1)</sup> Covance Laboratories Inc.

Otley Road, Harrogate, North Yorkshire HG3 1PY, United Kingdom

<sup>2)</sup> SafePharm Laboratories Ltd.

P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

<sup>3)</sup> ClinTrials BioResearch Ltd.

87 Senneville Road, Senneville, Quebec H9X 3R3, Canada

<sup>4)</sup> Covance Laboratories Inc.

9200 Leesburg Pike, Vienna, Virginia 22182, U.S.A.

<sup>5)</sup> Argus Research Laboratories, Inc.

935 Horsham Road, Horsham, Pennsylvania 19044, U.S.A

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物毒性一覧

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
38 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各35	経口	2000, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	290
39 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	300, 500, 800, 1250, 2000	♂ 1788 ♀ 1587	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	291
40 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	292
41 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	300, 500, 800, 1250, 2000	♂ >2000 ♀ 1250-2000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	293
42 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	300, 500, 800, 1250, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	294
43 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	295
44 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	250, 354, 500, 707, 1000	♂ 637 ♀ 483	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	296
45 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	297
46 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	353, 707, 1000, 1414, 2000	♂ 1356 ♀ 909	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	298
47 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	299
48 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	300
49 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	301
50 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♂ >2000 ♀ >2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	302

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
51 (GLP)	反復経口 投与毒性 (28日間投与)	ラット	♂♀ 各10	飼料中 混入	0, 200, 2000, 20000 ppm ♂: 0, 16.3, 162.5, 1547.3 ♀: 0, 16.6, 162.3, 1616.0	♂ 2000 ppm ♀ 2000 ppm ♂: 162.5 ♀: 162.3	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	303
52 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	肺炎球菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537  大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 10~5000 µg/プレート	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (1999)	303
53 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 156~5000 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	313
54 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~1250 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	316
55 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法共: 156~5000 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	319
56 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~5000 µg/プレート	陽性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	322
57 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)			マウス	♂♀各5	経口	0, 150, 300, 600, 1200 2回投与	陰性
追7	DNA 損傷性	チャイニーズ ハムスター肺繊維 芽(CHL) 細胞		<i>in vitro</i>	4.88~5000 µg/ml	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (2000)	327
58 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	肺炎球菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537  大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~5000 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	329
59 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~5000 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	332

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ	
60 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	肺炎球菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	/	<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~1250 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全性 研究所 (1999)	335	
61 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~5000 µg/プレート	陽性	(株)化合物安全性 研究所 (1999)	338	
62 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	0, 100, 200, 400	陰性	Safepharma <sup>1)</sup> (2000)	341	
追-8	DNA 損傷性	チニーズ ハリス肺繊維 芽(CHL) 細胞	/	<i>in vitro</i>	3.76~3846 µg/ml	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (2000)	343	
63 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	肺炎球菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	/	<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~5000 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	345	
64 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~1250 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	348	
65 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~1250 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	351
66 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			<i>in vitro</i>	プレインキュベーション法: 39~1250 µg/プレート	陰性	(株)化合物安全 性研究所 (1999)	354	

<sup>1)</sup> SafePharm Laboratories Ltd.

P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

### 3. 製剤毒性一覧

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
6 (GLP)	急性毒性 30%7077A (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	358
7 (GLP)	急性毒性 30%7077A (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	359
8 (GLP)	急性毒性 30%7077A (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	360
9 (GLP)	急性毒性 30%7077A (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	5.16 (mg/L)	♂ > 5.16 ♀ > 5.16 (mg/L)	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	361
11 (GLP)	眼刺激性 30%7077A (3日間観察)	ウサギ	♂2♀4 (非洗浄)	点眼	0.1 ml	弱い 刺激性あり	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	363
12 (GLP)	眼刺激性 30%7077A 2000倍希釈液 (3日間観察)	ウサギ	♂3♀3 (非洗浄)	点眼	0.1 ml	刺激性なし	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	365
14 (GLP)	皮膚刺激性 30%7077A (3日間観察)	ウサギ	♂2♀4	塗布	0.5 ml	弱い 刺激性あり	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	366
16 (GLP)	皮膚感作性 30%7077A (2日間観察)	モルモット	♂2♀0	Buehler 法		皮膚感作性 なし	Safepharma <sup>1)</sup> (1999)	367

<sup>1)</sup>Safepharma Laboratories Ltd., P.O. Box 45, Derby DE1 2BT, United Kingdom

## 1. 原体を用いた試験成績

### 1-1. 急性毒性

#### 1) 急性経口毒性 (フルアクリピリム原体)

##### (1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度 : %

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、6~7週齢  
体重：雄 206±4 g、雌 161±4 g、一群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を Tween80 および水で懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間は絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。  
試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後60分に発現 投与後2日に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 < 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、下痢、肛門周囲の汚染が観察された。

体重に異常はみられなかった(各群の雌1例に投与3日後に軽度な体重減少が観察されたが、一過性であり被験物質投与に起因するものではないと考えられた)。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 2)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度 : %  
試験動物 : Crj:ICR系マウス、6~7週齢  
体重：雄 29.7±1.1g、雌 22.9±0.8g、一群雌雄各5匹  
試験期間 : 14日間観察  
試験方法 : 検体を Tween80 および水で懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間は絶食させた。  
試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。  
試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄共に 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状は観察されなかった。

体重に異常はみられなかった(各群に体重減少が散見されたが、14日間の体重増加量に群間の差は認められず、被験物質に起因するものではないと考えられた)。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈急毒・刺激・感作〉

(3) イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 3)

試験実施機関：(株) 実医研

〔GLP対応〕

報告書作成年：1997年

検体の純度 : %  
試験動物 : ビーグル犬 (Marshall Beagle)、5ヶ月齢  
体重：雄 8.2~8.8 kg、雌 7.0~8.2 kg、一群雄 2匹、雌 4匹  
試験期間 : 14日間観察  
試験方法 : 検体をゼラチンカプセルに充填し、強制経口投与した。投与前日の午後4時から投与後3時間は絶食させた。  
試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、4、7、10および14日目に全生存動物の体重を測定した。  
試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 2000, 1000 雌 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後1日に発現 投与後8日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、嘔吐、下痢、軟便および被験物質混入便が観察された。  
体重に異常は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

2) 急性経皮毒性 (フルアクリピリム原体)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 4)

試験実施機関: Covance Laboratories Inc. (イリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度 : %  
試験動物 : Crl:Han Wist(Gix:BRL) 系ラット、9~10週齢  
体重: 雄 268~288 g、雌 184~199 g、一群雌雄各5匹  
試験期間 : 14日間観察  
試験方法 : 検体を0.2mLの水で湿らせ、剃毛した背部に24時間塗布した。  
試験項目 : 皮膚反応、中毒症状および生死を14日間観察した。投与後1、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。  
結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後2時間から発現 投与後2日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、鼻部周囲の着色および肛門性器周囲の汚れが観察された。

投与部位の皮膚に異常はみられなかった。

体重では、雌1例に体重の増加抑制(7日後)が認められたが、14日後には増加した。他の動物に異常は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

3) 急性吸入毒性 (フルアクリピリム原体)

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.5)

試験実施機関: Covance Laboratories Inc. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

検体の純度: %

試験動物: Crl:Han Wist (GLXBRI) 系ラット、10週齢

体重: 雄 243 ± 7g、雌 203 ± 13g、一群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 一定の粒径を保つために検体を粉碎後、粉塵発生装置を用いてダストとし、4時間鼻部暴露した。また、空気のみ暴露した対照群を設けた。

設定濃度: 37.57 mg/L

実際濃度: 5.09 mg/L

暴露空気はカスケードインパクターを用いて採集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露濃度:

設定濃度 (mg/L)	0, 37.57
実際濃度 (mg/L) <sup>1)</sup>	0, 5.09
粒子径分布 (%)	
> 9.80 (µm)	20.7
6.00 - 9.80	27.4
3.50 - 6.00	24.3
1.55 - 3.50	17.0
0.93 - 1.55	7.8
< 0.93	2.7
空気力学的質量中位径 (µm)	5.22
呼吸可能な粒子 (< 9.8 µm)の割合 (%)	79.3
チャンバー容積 (リットル)	40
チャンバー内通気量 (リットル/分)	20
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup> 1時間に1回 (合計4回) 測定した平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 急毒・刺激・感作 〉

試験項目 : 暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露前後、暴露後7日目および観察終了日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行うとともに肺の湿重量を測定した。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0, 5.09
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄 > 5.09 雌 > 5.09
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後1時間から開始 暴露終了1日後に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	雌雄共に 5.09

中毒症状としては、雌雄ともに嗜眠および立毛が観察された。

肺の湿重量に投与群と対照群との差は認められなかった。

体重には異常な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

4) 皮膚一次刺激性 (フルアクリピリム原体)

ウサギを用いた皮膚粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 13)

試験実施機関: Covance Laboratories Inc. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

- 検体の純度: %
- 試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、10~16週齢  
体重: 2.12 ~ 2.96 kg、雌6匹
- 試験期間: 3日間観察
- 試験方法: 検体(0.5g)を水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚(3×2 cm)に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は拭き取った。
- 試験項目: 塗布終了後1、24、48時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draizeの方法に従って評点した。
- 結果: 観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後の時間			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

被験物質の局所投与によると考えられる反応は観察されなかった。1時間後に塗布部位に点状出血が1例のみに認められたが、これは包帯を取る時に生じた傷によるものと考えられ、24時間後には正常になった。その他の動物の塗布部位にはまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア(24、48および72時間の総合平均値)は、紅斑・痂皮、浮腫ともに0.0と算出された。

以上の結果から、フルアクリピリムはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

5) 眼一次刺激性 (フルアクリピリム原体)

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 10)

試験実施機関: Covance Laboratories Inc. (イギリス)

(GLP対応)

報告書作成年: 1999年

検体の純度: %

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、11~18週齢

体重: 2.14 ~ 2.87 kg、雌6匹

試験期間: 3日間観察

試験方法: 微粉化した検体 52mg を左眼に投与した。

試験項目: 投与後 0.5、1、4、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の分類に従って評点した。

結果: 観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後の時間								
		0.5	1	4	24	48	72	24-72 の平均		
非 洗 浄 群	角膜:混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.3	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	16	0.7	0.3	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。7日以内による観察では、4例の角膜上皮にごく軽度の障害が認められたが、72時間以内に正常となった。結膜の観察では、血管の充血(3例)、わずかな浮腫(2例)および分泌物(6例)が投与日のみに観察されたが、24時間後には消失した。刺激性の平均スコア(24,48 および 72 時間の総合平均値)はいずれも 0.0 と算出された。

以上の結果から、フルアクリピリムはウサギの眼粘膜に対してわずかな一次刺激性を有するものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

6) 皮膚感作性 (フルアクリピリム原体)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 15)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1996年

検体の純度： %

試験動物： ハートレイ系モルモット (雌)、6週齢、  
体重  $365.9 \pm 15.4$  g、試験群 20 匹、対照群 10 匹

試験期間： 誘発後 48 時間観察

試験方法： [Maximization 法]

投与量設定根拠：

感作；感作は2段階で行なった。第1段階は皮内注射、第2段階は塗布によった。

①皮内注射による感作

背部を刈毛し、

A) Freund の complete adjuvant (以下 F A と略す) と生理食塩水の  
1 : 1 混合液

B) 検体調製液 (生理食塩水中に 0.5% の濃度)

C) 検体を含む生理食塩水と F A との等量混合液

以上の各 0.05 ml を 2ヶ所ずつ皮内注射した。

②増感作

皮内注射の7日後、Sodium lauryl sulfate の 10%(w/w) 白色ワセリン 0.4  
mL を皮内注射部位に開放塗布した。

③閉鎖塗布による感作

皮内注射の8日後、被験物質の 50%(w/w) 懸濁液 0.4 mL をろ紙 (2×

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

4 cm) に塗り、48 時間閉鎖塗布した。

誘発；塗布による感作終了後 11 日目に、被験物質の 50%(w/w) 懸濁液 0.2 mL をろ紙 (2×2 cm) に塗り、24 時間閉鎖塗布した。

試験項目： 誘発終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無を Magnusson, Kligman の方法に従って評点した。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおりである。

群	供試動物数	検体濃度 (%)		感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	
		感作時	誘発時	24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点				皮膚反応評点							
				0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	感作群	20	0.5 50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰性 対照群	10	—	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	感作群	10	0.1 0.5	0.3	0	0	0	10	0	0	0	10	3	3	10

検体処理の誘発部位には、皮膚感作性は認められなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑および浮腫がみられた。

以上の結果から、フルアクリピリムの皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 急毒・刺激・感作 〉

#### 7) 急性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 急毒・刺激・感作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 急毒・刺激・感作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 急 毒 ・ 刺 激 ・ 感 作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・28日間)

## 1-2. 亜急性毒性

### 1) ラットを用いた28日間の反復経口投与毒性試験

(資料No. 17)

試験実施機関: 日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

目的: 3ヶ月間投与試験の投与量設定を目的に実施し、フリアクリリム原体と (原体混在物・植物代謝物)の毒性を比較・検討すること。

検体純度: %

試験動物: Crj:SD(CD)系ラット(SPF)、1群雌雄各5匹、開始時6週齢(個別飼育)

試験期間: 4週間(1995年8月8日~1995年9月6・7日)

投与方法: 検体を溶媒を用いずに、0、200、2000および20000 ppmの濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂食させた。検体は飼料中にて冷凍保存下で5週間安定であることから、一括調製した。

投与量設定根拠:

### 試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回観察した。

20000 ppm群の雌雄に軟便が散見されたが、統計学的な有意差は認められなかった。その他には投与期間中に死亡および毒性症状の発現は認められなかった。軟便の発生数(7日毎に累積した発生数)および発生時期を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	2000	20000
症状	(観察時期)				
軟便	雄 (0-14日)	0	0	0	1
	(15-21日)	0	0	0	2
	(22-29日)	0	0	0	5
	雌 (0-14日)	0	0	0	3
	(15-21日)	0	0	0	2
	(22-30日)	0	0	0	1

体重変化; 投与開始時およびその後は1週間に1回すべての動物の体重を測定した。

20000 ppm群の雌雄の体重は実験期間を通じて低値であり、統計学的に有意な差が雄では投与1および14日目に、雌では28日目にみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・28日間)

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
体重	Day 0	100	99	98	99	99	100
	Day 1	100	98	↓95	100	99	98
	Day 14	103	97	↓91	94	97	93
	Day 28	104	95	91	94	94	↓88
	Gain(0-28)	108	91	85	86	87	↓71

Dunnett-検定 ↓: p < 0.05, ↓↓: p < 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率; 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

20000 ppm群の雌雄に摂餌量の有意な低下が投与1日目にみられた。摂餌効率でも同群雌雄の1日目の値は有意ではないが低値を示した。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	2000	20000	200	2000	20000
摂餌量	Day 0-1	101	95	↓72	103	94	↓76
摂餌効率	Day 0-1	104	91	58	126	112	60

Dunnett-検定 ↓↓: p < 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率%

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	17.4	172.8	1663.4
	雌	18.1	179.2	1716.8

尿検査; 投与21-23日目に検査した。

雄の中および高用量群では尿pHが有意に高かった。

投与量 (ppm)		0	200	2000	20000
pH	雄	7.22(100)	7.48(104)	7.79(108) ↑	8.06(112) ↑↑
	雌	7.29(100)	7.28(104)	7.62(105)	7.66(105)

Dunnett-検定 ↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01  
 表中の括弧内の数値は対照群に対する変動率%

血液学的検査; 投与29および30日目に、動物を非絶食下でネンブタール麻酔にて頸動脈から採血し、血液検査は全血を、凝固系は血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・28日間)

白血球百分比、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノーゲン濃度

2000 ppm群の雄のみにヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少が有意差を持ってみられたが、雄の20000 ppm群に有意な変化はなく、これらの変化に投与との関連はないものと判断される。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与量(ppm)	94	↓ 88	96	101	105	102
ヘマトクリット	94	↓ 86	94	101	99	100
ヘモグロビン						

Dunnett-検定 ↓: p < 0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率%

血液生化学検査; 投与29および30日目に、絶食をしていない動物をネンブタール麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、トリグリセリド、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、Ch-E

20000 ppm群の雄に総コレステロール、カリウムの増加が、雌にカルシウムの増加とGPTの低下がみられた。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
投与量 (ppm)	104	99	↑ 121	98	92	92
総コレステロール	100	100	↑ 115	104	104	104
カリウム	102	102	107	100	101	↑ 105
カルシウム	97	93	83	97	86	↓ 69
GPT						

Dunnett-検定 ↑: p < 0.05, ↓: p < 0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率%

肉眼病理検査; 投与29および30日目に、絶食をしていない動物をネンブタール麻酔下で頸動脈から放血屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

投与と関連した所見は認められなかった。

臓器重量; 肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脾臓

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
最終体重	104	94	90	94	96	91
肝臓	重量	108	97	100	90	99
	体重比	103	103	111	96	103
甲状腺	重量	100	113	113	101	104
	体重比	95	↑ 120	↑ 125	107	108
副腎(L)	重量	108	109	111	96	88
	体重比	103	↑ 115	↑ 123	103	91
副腎(R)	重量	110	105	114	89	91
	体重比	104	110	125	95	95

Dunnett-検定 ↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率%

湿重量に投与の影響は認めなかった。対体重比では、副腎(雄の左)が2000 ppm以上で、甲状腺が2000 ppm以上(雄)、または20000 ppm(雌)で有意に増加した。肝臓では、対体重比が、20000 ppm 群の雌雄で軽度に増加したが、有意差はみられなかった。副腎には組織学的な異常がないことから、対体重比の増加は同群の低体重に起因する変化で検体投与とは関連しないものと考えられる。

病理組織学的検査: 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、高用量群および対照群について下記臓器・組織のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。なお、高用量群で変化がみられた臓器・組織については、中用量群についても観察した。

脳、下垂体、甲状腺/副甲状腺、胸骨(骨髄)、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、膵臓、皮膚、乳腺、骨髄(大腿骨)

統計学的な有意差は認められなかったが、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が20000 ppm群のみにみられた。この病変は、甲状腺重量の増加などからも投与に関連したものと考えられる。他臓器の病変は本系統ラットに自然発生的に散見されるもので、統計学的有意差も認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・28日間)

臓器	投与量(ppm)		0	200	2000	20000
	所見	検査動物数	5	5	5	5
甲状腺	ろ胞上皮細胞肥大	雄	0	—	0	2
		雌	0	—	0	3

Fisher exact testで有意差なし  
 表中の数値は所見を有する動物数  
 —:観察を実施せず

以上のように、フルアクリピリムの28日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響と考えられる変化として、20000 ppm群で雌雄の軟便、体重増加抑制と摂餌量の減少、甲状腺重量の対体重比の増加と甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大、雄の尿pH値の上昇、雄の血中総コレステロールとカリウム値の増加、および雌の血中カルシウム値の増加とGPTの減少がみられた。また、2000 ppm群においても、甲状腺重量(対体重比)の増加と尿pH値の上昇がいずれも雄のみに認められた。したがって、フルアクリピリムの無毒性量 (NOAEL)は、雄が200 ppm (17.4 mg/kg/day)、雌が2000 ppm (179.2 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・90日間)

2) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 18)

試験実施機関: 日本曹達 (株) 小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体純度: %

試験動物: Crj: SD (IGS) ラット、一群雌雄各10匹、開始時6週齢 (個別飼育)

試験期間: 3ヶ月 (1996年 2月20日～1996年 5月24日)

投与方法: 検体を溶媒を用いずに、0、80、400、2000および10000 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月に1回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回観察した。

投与期間中、10000 ppm群の雄の2匹に軟便が観察されたが、何れの動物も短期間で回復した。その他の症状および死亡は認められなかった。軟便の発生数および発生時期を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	80	400	2000	10000
症状	(観察時期)					
軟便	雄 (0-35日)	0	0	0	0	0
	(42日)	0	0	0	0	1
	(49日)	0	0	0	0	1
	(56-91日)	0	0	0	0	0
	雌 (0-91日)	0	0	0	0	0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・90日間)

体重変化; 投与開始時 (投与0日目)、投与1日目およびその後は1週間に1回すべての動物の体重を測定した。

2000および10000 ppm群の雌に、投与6週 (42日) から12週 (84日) までの間に有意な体重増加抑制がみられた。10000 ppm群の雄の体重に有意な変化はみられなかったが、対照群に比べ低値を示していた。投与12週 (84日目) と終了時 (91日目) における雌雄の平均体重を以下に示す。

投与量 (ppm)		80	400	2000	10000
平均体重	雄 (84日)	97	99	96	92
	(91日)	98	99	96	92
	雌 (84日)	100	96	↓ 89	↓ 90
	(91日)	102	98	94	94

数値は対照群に対する変動率 %

多重比較法 (Dunnet's test) ↓: p < 0.05

摂餌量および摂餌効率; 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。摂餌量の軽度の減少が10000 ppm群の雌で散見された。投与に関連した摂餌効率の有意な低下が、10000 ppm群の雄で投与1日および28日目に、雌では投与1日および14日目に認められた。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		80	400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.2	26.6	129.2	675.3
	雌	6.2	30.2	151.5	739.8

血液学的検査; 投与92-94日目に各群各性10匹ずつを対象として、絶食は行わず、ネンブタール™麻酔下で頸動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比、血液凝固検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン濃度)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・90日間)

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
MCV				↓92					
血小板数				↑120					

多重比較法 (Scheffe) ↑↓: p < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

10000 ppm群の雄に平均赤血球容積 (MCV) の減少がみられ、検体投与による影響であると考えられる。

血液生化学検査; 投与92-94日目に各群各性10匹ずつを対象として、絶食は行わず、ネンブータル<sup>TM</sup>麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、コリンエステラーゼ、トリグリセリド

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

尿検査; 投与84-87日目に、全動物を給水、絶食下で24時間尿を採取し、以下の項目について分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン値、沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査; 試験開始前および投与84日目に対照群および10000 ppm群の全動物を対象として、検査を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量; 投与92-94日目に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次ページの表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・90日間)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		80	400	2000	10000	80	400	2000	10000
肝臓	重量								
	体重比							↑114	↑124
卵巣 (右)	重量					↑138	118	117	123
	体重比					↑137	121	↑126	↑132
卵巣 (左)	重量					118	99	107	↑130
	体重比					116	102	116	↑140

多重比較法 (DunnettまたはDunnett-type) ↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

2000 ppm以上の雌の投与群に肝臓 (体重比) の有意な増加がみられたが、同群に顕著な体重増加抑制があること、組織学的に変化がみられないことから、検体投与による影響とは断定できない。80 ppm以上の投与群の雌にみられた卵巣重量の増加は病理解剖および組織検査で異常がみられなかったことから偶発所見であると考えられる。

肉眼病理検査; 投与92-94日目に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下に示した組織について病理標本 (ヘマトキシリン・エオジン染色) を作製し、鏡検した。なお、対照群と10000 ppm群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺および肉眼病変部位を観察した。

脳、下垂体、唾液腺 (顎下腺、舌下腺、耳下腺)、甲状腺、上皮小体 (切片にみられた場合)、胸骨 (骨髄)、胸腺、気管、肺 (気管支)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膈、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺 (雌)、大腿骨 (骨髄) および肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を次ページの表に示す。

	性別	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	80	400	2000	10000	0	80	400	2000	10000
心臓	小肉芽巢	2/10									
リンパ節 (腸間膜)	洞拡張					1/10					1/10
胸腺	出血	1/9				2/10					
肺	リンパ球浸潤					1/10					
肝臓	出血巢					1/10					
	平均グレード					(2.0)					
	肝横隔膜ヘルニア		1/10								
	小肉芽巢						2/10		1/10		1/10
耳下腺	リンパ球浸潤					1/10					
腎臓	嚢胞					2/10	1/10		1/10		
	平均グレード					(2.0)	(2.0)		(1.0)		
	リンパ球浸潤		1/10			1/10	1/10				
	腎盂拡張	2/10	1/10	2/10	1/10	1/10	1/10		1/10		1/10
	平均グレード	(1.0)	(2.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)		(1.0)		(2.0)
	再生尿細管	1/10	2/10	1/10	2/10	1/10					
	平均グレード	(1.0)	(1.5)	(2.0)	(1.0)	(1.0)					
下垂体	嚢胞	1/10				1/10	1/10				
甲状腺	濾胞上皮細胞の肥大										1/10
	外側甲状腺残遺	1/10				3/10	3/10			5/10	3/10
眼球	出血				1/1						
皮膚	毛胞萎縮			1/1							1/1

$\chi^2$ 検定、表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

平均グレードは病変を有する動物のグレードを平均

1: 軽微、2: 軽度、3: 中程度、4: 重度、5: 極めて重度

空欄は所見なしを示す

検体投与に関連した組織所見はみられなかった。心臓の小肉芽巢、リンパ節の洞拡張、胸腺の出血、肺のリンパ球浸潤、肝臓の肝横隔膜ヘルニア、小肉芽巢および出血巢、耳下腺のリンパ球浸潤、腎臓の腎盂拡張、リンパ球浸潤、嚢胞および尿細管の再生、下垂体の嚢胞、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大および外側甲状腺残遺、眼球的出血および皮膚の毛胞萎縮が散見された。これらの病変は投与量との関連がなく、偶発所見であると考えられた。

以上のように、フルアクリピリムをラットに3ヶ月間飼料混入投与したときの検体の影響として、10000 ppm群の雌雄に体重増加抑制、雄にMCV減少および血小板数増加が認められた。また、2000 ppm群においても雌で体重増加抑制が認められた。したがって、無毒性量 (NOAEL) は雄で 2000 ppm (129.2 mg/kg/day)、雌で 400 ppm (30.2 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・90日間)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 ラット・90日間 〉

申請者考察 1)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・90日間）

申請者考察 2)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・90日間)

3) マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 19)

試験実施機関: ClinTrials BioResearch (カナダ)

[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

検体純度: %

試験動物: Swiss Crl:CD<sup>R</sup>-1(ICR)BRマウス、一群雌雄各15匹、開始時約6週齢 (個別飼育)

試験期間: 3ヶ月 (1997年7月15日～1997年10月16日)

投与方法: 検体を、溶媒を用いずに、0、300、1000、3000および7000 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヶ月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。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日2回観察した。

試験期間中の死亡、投与の影響と考えられる症状は認められなかった。

体重変化; 投与開始時およびその後は1週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

投与2週目までに7000 ppm群の雄に体重増加量の有意な減少が認められた。

7000 ppm投与群の雄における体重増加量の有意な減少は、被験物質による忌避作用のためと推察された。投与1から2週目までの体重増加量の変化を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・90日間)

投与量 (ppm)		300	1000	3000	7000
平均体重	雄				↓ 54.1
増加量 (1-2週)	雌				

多重比較法 (Dunnnett's test) ↓ :P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

摂餌量および摂餌効率; 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

3000 ppmおよび7000 ppm群の雄で投与1週目に摂餌量の減少がみられたが、その他の期間および摂餌効率に投与の影響はなかった。3000、7000 ppm投与群の雄の摂餌量の有意な減少は、被験物質による忌避作用のためと推察された。投与1週目の摂餌量の有意な変化を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		300	1000	3000	7000
摂餌量 (1週)	雄			↓ 92.1	↓ 92.3
	雌				

多重比較法 (Dunnnett's test) ↓ :P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	1000	3000	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	50	170	500	1140
	雌	70	210	640	1430

眼科検査; 投与開始前、投与6週目および13週目に、全動物を対象として検査を行なった。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

血液学的検査; 投与期間終了時に、一晩絶食した全動物を対象として、イソフルラン麻酔下で腹大動脈から採血し、以下の項目について測定した。

血液形態検査、赤血球指数であるMCV、MCH、MCHCおよびRDW (赤血球分布幅)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均血小板容積、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数および白血球百分比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・90日間)

性別	雄				雌			
	300	1000	3000	7000	300	1000	3000	7000
投与量 (ppm)								
RDW%			↑106	↑106			↑108	↑109
血小板数						↑114	↑115	↑124

多重比較法 (Dunnett's testまたはDunn's test) ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

1000 ppm以上の投与群の雌に血小板数の有意な増加がみられた。しかし、1000および3000 ppm群の雌の血小板数の増加は僅かな変化であり、多くの値は対照群の変動範囲内であることから、生物学的な意義はないと考えられる。また、7000 ppm群の雌の血小板数の増加は、同一系統、同一週齢のマウスにおける正常値の変動範囲内であり、投与との関連はないと考えられる。3000 ppm群および7000 ppm群の雌雄にみられた赤血球分布幅 (RDW) の有意な増加は、同一系統、同一週齢のマウスにおける正常値の範囲内であることから、投与との関連はないと考えられる。

血液生化学検査; 投与期間終了時に、一晚絶食した全動物を対象として、イソフルラン麻酔下で腹大動脈から採血し、以下の項目について測定した。

A/G比、ALT、アルブミン、ALP、AST、BUN、カルシウム、塩素、コレステロール、クレアチニン、 $\gamma$ -GTP、グロブリン、グルコース、無機リン、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総蛋白、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄				雌			
	300	1000	3000	7000	300	1000	3000	7000
投与量 (ppm)								
無機リン				↑126				↑129
コレステロール								↑150
アルブミン				↓86			↓90	↓86
A/G比								↓74

多重比較法 (Dunnett's testまたはDunn's test) ↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ ↓ : P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率%

7000 ppm群の雌雄に無機リンの増加が認められた。7000 ppm群の雌雄および3000 ppm群の雌にアルブミンの減少がみられた。また、7000 ppm群の雌にコレステロールの増加およびA/G比の減少がみられた。しかし、これら全ての変化は、投与による影響であることは否定できないが (申請者註)、特徴的な臨床症状および病理学的な変化を欠くことから、毒性学的意義はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・90日間)

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

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣/精巣、下垂体、前立腺、脾臓、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む)、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

性別	雄				雌			
	300	1000	3000	7000	300	1000	3000	7000
最終体重							↓ 91	
肝臓	湿重量			↑ 119				↑ 121
	対体重比			↑ 112	↑ 123			↑ 118
子宮	湿重量	—	—	—	—	↓ 74	↓ 67	
	対体重比	—	—	—	—			

多重比較法 (Dunnett's test) ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

7000 ppm 群の雌雄に肝臓の湿重量および対体重比の増加、3000 ppm 群の雌雄に肝臓の対体重比の有意な増加が認められた。1000 ppm および 3000 ppm 群の雌に子宮の湿重量の有意な減少がみられたが体重減少に起因するものであった。また、肝重量の変化は投与による影響を否定できないが (申請者註)、病理組織所見を欠くことから、毒性学的な意義はないと考えられる。

肉眼病理検査; 投与期間終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与と関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本 (ヘマトキシリン・エオジン染色) を作製し、鏡検した。なお、対照群と7000 ppm群は下記の全臓器を観察し、他の群は肉眼病変部位を観察した。

異常部位、副腎、大動脈 (胸部)、胸骨 (骨髄)、脳 (大脳、小脳、中脳、延髄)、盲腸、子宮頸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、大腿骨 (関節)、胆嚢、ハーダー腺、心臓 (大動脈を含む)、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺 (全葉)、リンパ節 (顎下および腸管膜)、乳腺 (鼠径部)、視神経、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚 (鼠径部)、脊髄 (頸部)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体

病理組織検査で認められた全所見を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 マウス・90日間 〉

臓器	性別 所見 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	300	1000	3000	7000	0	300	1000	3000	7000
副腎	紡錘形細胞過形成	1/15				2/15	7/15				5/15
精巣上体	乏/無精子	1/15									
ハゲ腺	単核細胞浸潤	1/15									
腎臓	尿細管の好塩基性化					1/15	2/15				2/15
	嚢胞						1/15				
	尿細管の空胞化		2/2								
涙腺	単核細胞浸潤	2/15				1/15					
肝臓	壊死	1/15		1/3		1/15	1/15			1/7	
	肝細胞の空胞化	2/15	3/5	1/3	2/2	1/15	5/15	5/6	5/8	7/7	1/15
	限局/多発性の炎症						1/15	1/6			
リンパ節 (腸管膜)	出血							1/1			
卵巢	嚢胞						3/15	2/2			3/15
下垂体	出血							1/1			
皮膚 (鼠径部)	皮膚炎										1/15
皮膚 (異常部)	皮膚炎		1/1	1/1							1/1
脾臓	リンパ球様細胞の 壊死/萎縮						1/15	1/2	1/2		
	髄外造血の亢進			1/1							
胃	胃炎						1/15			1/3	
	腺胃の粘膜潰瘍						1/15	1/2			
精巣	精細管上皮の変性	1/15									
	出血			1/1							
胸腺	リンパ球様細胞の 壊死/萎縮			1/1		1/15	2/15	1/1			3/15
子宮	嚢胞									1/1	1/15

Chi-square testで有意差なし

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

病理組織検査において、いずれの所見も有意な発生ではなく、全て自然発生的なものであった。

以上のように、フルアクリピリムの3ヶ月間飼料混入投与によるマウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、血液学的検査（1000 ppm以上の雌投与群の血小板数の増加、3000 ppm以上の投与群の赤血球比の増加）や血液生化学検査（7000 ppm群の雌雄に無機リンの増加、7000 ppm群の雌雄および3000 ppm群の雌にアルブミンの減少、7000 ppm群の雌にコレステロールの増加およびA/G比の減少）でみられた有意な変化は、同一系統、同一週齢のマウスにおける正常値の変動範囲内であり、また特徴的な臨床症状および

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(マウス・90日間)

病理学的な変化を欠くことから、毒性学的意義はないと考えられる。肝臓重量への影響（7000 ppm群の雌雄に肝臓の湿重量および対体重比の増加、3000 ppm群の雌雄に肝臓の対体重比の有意な増加）も、病理組織所見を欠くことから、毒性学的な意義はないと考えられる。したがって、無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも7000 ppm（雄で1.14 g/kg/day、雌で1.43 g/kg/day）と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・90日間)

4) ピーグル犬を用いた強制経口投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 20)

試験実施機関：株式会社 実医研  
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2000年

検体純度： %

被験動物： 純系ピーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6ヶ月齢

試験期間： 3ヶ月間 (1997年11月25日～1998年2月26日)

投与方法： 検体を0、20、150、1000 mg/kgの投与量になるようにカプセルに充填し、3ヶ月間にわたって毎日経口投与した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を毎日、投与前および投与後1回観察した。

150 mg/kg 群および1000 mg/kg 群の雌雄に軟便、下痢および嘔吐が、1000 mg/kg 群では加えて流涎が対照群に比べ高率に観察され、検体投与による影響であると考えられた。投与期間中に死亡は認められなかった。軟便、下痢、嘔吐および流涎の発生例数 (投与期間中の累積例数) を以下に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	20	150	1000
症状	性				
	雄	25	18	205	229
軟便	雌	20	54	190	220
	雄	0	1	23	33
下痢	雌	2	2	23	19
	雄	3	3	23	41
嘔吐	雌	6	5	11	46
	雄	0	0	0	14
流涎	雌	0	0	0	52

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・90日間)

体重；体重を投与開始前1週間より投与期間終了まで週1回測定し、1週間の体重変化量を算出した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

摂餌量及び摂餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、摂餌効率も週1回算出した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与8および13週目に、一晚絶食した各群雌雄4匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄						雌					
	20		150		1000		20		150		1000	
投与量 (mg/kg)	8	13	8	13	8	13	8	13	8	13	8	13
検査時期 (週)												
赤血球数										↑ 118		
ヘモグロビン量										↑ 121		
Ht										↑ 119		
白血球百分比												
リンパ球						↑ 129						
好酸球												
単球		↑ 157										
好塩基球												
桿状核好中球												
分葉核好中球						↓ 81						

多重比較 ↑ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg群の雄で投与8週目にリンパ球比の増加、分葉核好中球比の減少がみられたが、白血球数に変化がみられないこと、投与13週目には認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられる。150 mg/kg群の雌で投与13週目に赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の増加が認められたが、1000 mg/kg群に変化がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられる。20 mg/kg群の雄で投与13週目に単球比の増加がみられたが、150 mg/kg群および1000 mg/kg群に影響がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・90日間)

血液凝固検査；投与開始前、投与8および13週目に、一晚絶食した各群雌雄4匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与8および13週目に、一晚絶食した各群雌雄4匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、ALP、 $\gamma$ -GTP、グルコース、総タンパク、アルブミン、A/G比、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素、オルニチン・カルバミル・トランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

性別	雄						雌					
	20		150		1000		20		150		1000	
投与量 (mg/kg)												
検査時期 (週)	8	13	8	13	8	13	8	13	8	13	8	13
ALP					↑149	147						

多重比較法 ↑ :  $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg 群の雄に投与8週目にALPの増加がみられ、投与13週目において、有意差はみられなかったが、同様の傾向がみられ、検体投与による影響であると考えられる。

尿検査；投与開始前、投与8および13週目に採取した尿について、各群雌雄4匹ずつを対象として以下の項目の測定を行った。

潜血、ケトン体、ブドウ糖、タンパク、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣色調、尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科的検査；投与開始前、投与13週時に各群雌雄4匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣および子宮

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		
検査時期 (週)		13			13		
投与量 (mg/kg)		20	150	1000	20	150	1000
下垂体	湿重量			↑137			
	対体重比			↑133			
膵臓	湿重量		↑130	↑130	↑132	↑135	
	対体重比		124	129	128	137	

多重比較法 ↑: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

1000 mg/kg群の雄に下垂体の湿重量および対体重比の増加および膵臓の湿重量および対体重比の増加あるいは増加傾向が認められた。150 mg/kg群の雌雄および20 mg/kg群の雌に膵臓の湿重量および対体重比の増加または増加傾向が認められた。何れの値も背景データの範囲内（下垂体（雄 8-10ヶ月齢）Mean - 2SD~Mean + 2SD：湿重量 41.5~75.9 g、対体重比 39.1~77.9、膵臓（雄 9-11ヶ月齢）Mean - 2SD~Mean + 2SD：湿重量 9.94~32.22 g、対体重比 13.3~29.06、（雌 9-11ヶ月齢）：湿重量 12.7~26.74 g、対体重比 18.16~29.92）であること、病理組織検査で対応する所見が認められないことから、認められた変化は全て偶発的なものであると考えられる。

肉眼病理検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および投与群において認められた変化を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
検査時期 (週)		13				13			
投与量 (mg/kg)		0	20	150	1000	0	20	150	1000
臓器	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	所見								
腎臓	陥没領域	1							
脾臓	灰白色斑	1							
リンパ節 (腸間膜)	肥大								1
下垂体	嚢胞			1	1		1		
卵巣	嚢胞	—	—	—	—		1	1	

表中の数値は匹数

空欄は所見なしを示す

1000 mg/kg群の雌の1例に腸間膜リンパ節の肥大が、各投与群の雌雄に下垂体あるいは卵巣の嚢胞がみられたが、何れの所見も自然発生的にしばしば認められる変化であり、

検体投与による影響ではないと考えられる。

組織病理学的検査；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ヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、喉頭、気管、気管支、肺、唾液腺 (顎下腺、耳下腺、舌下腺)、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺 (雌のみ)、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、骨および骨髄 (大腿骨、胸骨)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋 (大腿部)、皮膚、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、大動脈、眼球 (視神経を含む)、鼻腔 (鼻甲介) および涙腺

認められた全ての病変を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
		13				13			
検査時期 (週)									
投与量 (mg/kg)									
臓器	所見 \ 検査動物数	0	20	150	1000	0	20	150	1000
肝臓	単核細胞浸潤	1		1	1				
	小肉芽腫			1			1	1	
顎下腺	単核細胞浸潤						1		
舌下腺	単核細胞浸潤	1			1		1		1
耳下腺	単核細胞浸潤						1		
十二指腸	腺の拡張		1		1				
心臓	単核細胞浸潤					1			
腎臓	尿細管の好塩基性化	3		1		1			
	単核細胞浸潤			1		1		1	1
	尿細管の拡張							1	
	硝子円柱		1						1
	線維化	1							
	乳頭部の石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	濾胞の肥厚	1							
リンパ節	リンパ球の増生								1
下垂体	前葉の嚢胞	2		3	2		1		
上皮小体	嚢胞		1	1		1			
精巣上体	粘膜の空胞化		1			—	—	—	—
	粘膜の石灰沈着	1	1			—	—	—	—
前立腺	単核細胞浸潤	1				—	—	—	—
	腺の拡張	1		1		—	—	—	—
卵巣	嚢胞	—	—	—	—			1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なしを示す

対照群を含む各投与群の雌雄に、腎臓の乳頭部に石灰沈着が高率に認められた。その他、肝臓の単核細胞浸潤、小肉芽腫、舌下腺の単核細胞浸潤、腎臓の好塩基性尿細管、単核細胞浸潤、下垂体および上皮小体の嚢胞、精巣上体の石灰沈着、前立腺の腺の拡張等が観察されたが、何れの所見も程度および発生頻度から自然発生病変であると判断さ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(イヌ・90日間)

れる。1000 mg/kg 群の雌の 1 例に腸間膜リンパ節におけるリンパ球の増生が認められたが、その他の関連する所見がないこと、本所見がイヌにおいて自然発生所見として報告されていることから、偶発所見であると考えられる。

150 mg/kg 以上の投与群の雌雄に軟便、嘔吐および下痢が認められ、1000 mg/kg 群の雌雄では更に、流涎も認められた。また、1000 mg/kg 群の雄に血清 ALP の増加が認められた。以上のことから、フルアクリピリムのイヌに対する 90 日間反復経口投与毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 20 mg/kg/day と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 反復神経 〉

5) 反復経口投与神経毒性試験

試験未実施

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 反復神経 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 反復神経 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 反復神経 〉