

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・皮膚感作性

8.2.1 フルアジホップブチルのウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1979 年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ 雄、投与時 2.5～3 ヶ月齢、一群 6 匹、
体重 2.2～2.8 kg

観察期間： 7 日間

投与方法： ウサギの背部を刈毛して、その健常な部分 2 ヶ所と擦傷をつけた部分 2 ヶ所に検体 0.5 mL を塗布したガーゼ 25×25 mm² を夫々貼布して 24 時間保持した後、取外して皮膚に残った検体を拭き取った。

観察項目： 暴露終了直後、24、72 時間及び 7 日に、処理した皮膚の反応を観察し、紅斑、痂皮及び浮腫の形成について Draize (1959) の方法によって採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は別表のとおりである。

健常な皮膚では 4 匹、擦傷をつけた皮膚では 6 匹 (全動物) が 24 時間または 72 時間後に非常に軽度またははっきりした紅斑を呈した。7 日後にはこれらの反応は認められなかったが、1 匹に健常及び擦傷の両皮膚に軽度の落屑があった。死亡はなく、全動物の健康状態は良好に推移した。

以上の結果からフルアジホップブチルはウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップチル原体ウサギにおける皮膚刺激性試験個体別表

動物 番号	項目	最高 評点	貼付除去後時間					
			24 時間		72 時間		7 日	
			健常	擦傷	健常	擦傷	健常	擦傷
809	紅斑/痂皮	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
824	紅斑/痂皮	4.0	2.0	2.0	0.0	0.0	0.0*	0.0*
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
827	紅斑/痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
830	紅斑/痂皮	4.0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
836	紅斑/痂皮	4.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
843	紅斑/痂皮	4.0	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	紅斑/痂皮	48.0	4.0	6.0	1.0	1.5	0.0	0.0
	浮腫	48.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
平均	紅斑/痂皮	4.0	0.7	1.0	0.2	0.3	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

* 軽度の落屑が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.2 フルアジホップ P ブチル原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 No. PT-2.2)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度：フルアジホップ P ブチル (原体含有率及び R 異性体の割合より申請者算出)、
以下数値は R 体換算値で示す。

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ 雌、適用時 11~17 週齢、
体重 2.66~3.12 kg、一群 6 匹

観察期間： 71 時間

投与方法： 試験には原液をそのまま用いた。
適用前日にウサギの両腹側部を剃毛して、その剃毛域の左腹部を適用部とした。検体
0.5 mL を 25 mm 角の範囲に投与し、ガーゼで覆い、外科用テープ、ゴムシート、ポ
リエチレンテープ等で固定し、適用 4 時間後に取除いた。

観察項目： 暴露終了直後、1、24、48、71 時間後に Draize の基準 (1959) に基づいて評価した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は下表および別表のとおりである。

フルアジホップ P ブチル原体ウサギ皮膚刺激性試験における反応頭数

		貼付除去後時間			
刺激性変化	最高評点	1 時間	24 時間	48 時間	71 時間
紅斑、痂皮	4.0	5/6	5/6	2/6	1/6
浮腫	4.0	3/6	5/6	0/6	0/6
合 計		8/6	10/6	2/6	1/6

表中の数字は反応頭数(匹)/検査動物数(匹)

貼付除去 1 時間後から 5/6 例に非常に軽度から十分に判別可能な紅斑及び 3/6 例に非
常に軽度から軽度な浮腫が認められた。

以上の結果から、フルアジホップ P ブチル原体はウサギの皮膚に対し軽度の刺激性を有するもの
と思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 フルアジホップPブチル原体ウサギ皮膚刺激性試験個体別表

動物番号	項目	最高 評点	貼付除去後時間			
			1時間	24時間	48時間	71時間
14	紅斑/痂皮	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	1.0	0.0	0.0
15	紅斑/痂皮	4.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	浮腫	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0
16	紅斑/痂皮	4.0	1.0	1.0	1.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	2.0	0.0	0.0
17	紅斑/痂皮	4.0	1.0	2.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	1.0	2.0	0.0	0.0
18	紅斑/痂皮	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	2.0	1.0	0.0	0.0
19	紅斑/痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	紅斑/痂皮	24.0	5.0	6.0	2.0	1.0
	浮腫	24.0	4.0	7.0	0.0	0.0
平均	紅斑/痂皮	4.0	0.8	1.0	0.3	0.2
	浮腫	4.0	0.7	1.2	0.0	0.0

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。

8.2.3 フルアジホップブチルのウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 1979 年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ 雄、投与時 2.5~3 ヶ月齢、非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹、
体重 雄 2.2~2.8 kg

観察期間： 7 日間

投与方法： ウサギの右眼結膜嚢に検体 0.1 mL を点滴し、3 匹には点滴後 20~30 秒に温水で洗眼した。残りの 6 匹については洗眼しなかった。

観察項目： 適用後 24、48、72 時間、4 日及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜等の刺激性変化を観察し、刺激性変化を Draize (1959)の基準にて採点し、Kay and Calandra (1962)の基準にて評価した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。非洗眼群個別別表は次頁に示した。

項 目		投 与 後 時 間				
		24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日
洗眼群 (3 匹平均)	角 膜	0	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0	0
	結 膜	0.7 (1.3)	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
非洗眼群 (6 匹平均)	角 膜	0	0	0	0	0
	虹 彩	0	0	0	0	0
	結 膜	0.2 (0.3)	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0

()内の数値は Kay-Calandra (1962)の基準での最高値を示す。

角膜及び虹彩の刺激性変化は全く認められなかった。結膜の刺激性変化としては、洗眼群の 2 匹及び非洗眼群の 1 匹に軽度の発赤が投与後の 24 時間に認められたが、48 時間後に消失した。結膜浮腫は両群ともに認められなかった。

以上の結果から、フルアジホップブチルはウサギの眼粘膜に対してごくわずかの刺激性を示したが、Kay-Calandra (1962)の基準でのスコアは洗眼群 1.3、非洗眼群 0.33 であったため、実質的に刺激性なし (Practically non-irritating)と判定された。また、洗眼による差は特に認められなかった。

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。

非洗眼群個別表

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間							
				24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日後			
非洗眼群	822	角膜	程度	4	0	0	0	0	0		
			面積	4	0	0	0	0	0		
		虹彩		2	0	0	0	0	0		
	823	角膜	程度	4	0	0	0	0	0		
			面積	4	0	0	0	0	0		
			虹彩		2	0	0	0	0	0	
	825	角膜	程度	4	0	0	0	0	死亡		
			面積	4	0	0	0	0			
			虹彩		2	0	0	0		0	
	826	角膜	程度	4	0	0	0	0		0	
			面積	4	0	0	0	0		0	
			虹彩		2	0	0	0		0	0
	828	角膜	程度	4	0	0	0	死亡			
			面積	4	0	0	0				
			虹彩		2	0	0		0		
		829	角膜	程度	4	0	0		0	0	0
				面積	4	0	0		0	0	0
				虹彩		2	0		0	0	0
	829	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0		
			浮腫	4	0	0	0	0	0		
			分泌物	3	0	0	0	0	0		
		合計		330	2	0	0	0	0		
		平均		110	0.33	0	0	0	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。

洗眼群

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間				
				24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日後
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.67	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	1.3	0	0	0	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。

8.2.4 フルアジホップ P ブチル原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. PT-2.4)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度：フルアジホップ P ブチル (原体含有率及び R 異性体の割合より申請者算出)、
以下数値は R 体換算値で示す。

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ 雄、適用時 11~17 週齢、
体重 2.54~2.87 kg、一群 3 匹

観察期間： 7 日間

投与方法： 試験には原液をそのまま用いた。
両眼の異常及び角膜損傷のないことを確認した 6 例の左眼結膜嚢内に原体 0.1 mL を
適用した。3 匹を非洗眼群とし、他の 3 匹を洗眼群として適用 30~60 秒後に 2 分間
温水で洗眼した。右眼はすべて無処理対照とした。

観察項目： 適用後上記試験期間に亘り眼反応を観察した。点眼直後には初期痛み反応を評価し、
また眼反応の採点は Draize (1959)の基準に従って行い、Kay and Calandra (1962)の
基準に基づいて刺激性を評価した。

結 果： 眼反応の評点を次ページの別表に示した。

非洗眼群；初期痛み反応は認められなかった。1/3 例に結膜の軽度発赤及び分泌が認められ、2/3
例には結膜の軽度浮腫及び分泌物が認められた。3 例ともに 2 日後には正常な眼に回
復した。

洗眼群； 1/3 例に軽度の初期痛み反応が認められた。2/3 例に結膜の軽度発赤及び分泌物がみら
れ、うち 1 例は結膜の軽度な浮腫をともなっていた。他の 1 例には結膜の軽度な浮腫
及び分泌物がみられた。3 例ともに 4 日後には正常な眼に回復した。

以上の結果から、フルアジホップ P ブチル原体は Kay and Calandra (1962)の評価において非洗眼
群で 6.7、洗眼群で 8.7 の最高値を示したため、ウサギの眼に対し軽度な刺激性を有するものと思
われた。また、洗眼による差は特に認められなかった。

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。

別表 眼反応の評点の平均値及び平均評点

(Draize (1959) Kay and Calandra (1962)の改良法の基準による)

動物番号	項目		最高 評点	観察期間 (適用後時間)						
				1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日	
非洗眼群	25	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			面積	4.0	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
		結膜	発赤	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			分泌物	3.0	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	26	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			面積	4.0	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
		結膜	発赤	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			分泌物	3.0	2.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	27	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			面積	4.0	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
		結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			浮腫	4.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			分泌物	3.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
非洗眼群 (3 匹)	合計*		330	20	6.0	2.0	0.0	0.0	0.0	
	平均		110	6.7	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0	
洗眼群 (3 匹)	合計*		330	26	4.0	0.0	2.0	2.0	0.0	
	平均		110	8.7	1.3	0.2	0.7	0.7	0.0	

* Kay and Calandra (1962)の基準での評価点 (最高合計 330 点、平均 110 点)

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。

8.2.5 フルアジホップブチルのモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-2.5)

試験機関

報告書作成年 1980 年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： Dunkin-Hartley 系白色モルモット、雄、試験開始時 6 週齢、体重 350~445 g、
陰性対照群 10 匹、陽性対照群 10 匹、検体処理群 20 匹

観察期間： 48 時間観察

試験操作： [Maximization 変法]

用量設定根拠；検体を 2、10、25、50、75% にアセトンを用いて調製し 0.1mL を皮内に投与した。

75% においても刺激性反応が認められなかったため、投与濃度は 100% とした。

感作； 刈毛した背部肩甲骨上の皮内に希釈しない検体を初回 0.05 mL、2 回目以降 0.1 mL を、2 日毎に合計 10 回注射した。陽性対照群には 2,4-dinitrochlorobenzene (以下 DNCB と略記) の 2% アセトン溶液を初回 0.05 mL、2 回目以降 0.1 mL 同様に合計 10 回注射した。陰性対照群には如何なる処理も施さなかった。

惹起； 最終感作の 2 週間後に検体処理群と陰性対照群に希釈しない検体 0.1 mL を、陽性対照群には DNCB の 2% ごま油溶液を同様に肩甲骨上の新しい部位に皮内注射した。

観察項目： 惹起皮内注射 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑、痂皮及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し Draize の基準で採点した。一般状態と生死を毎日観察し、体重を毎週 1 回測定した。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
				24時間後					48時間後							
感作		惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	時間		
皮内	経皮		0	1	2	3	0		1	2	3	24		48		
検体	100%	100%	100%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	0%	0%	100%	10	9	1	0	0	1/10	9	1	0	0	1/10	10	10
陽性対照群 (DNCB)	2%	2%	2%	10	0	0	5	4	9/9*	0	3	5	1	9/9*	100	100

* 切迫殺【申請者注：動物が皮膚に自ら傷をつけたので最終週に切迫殺を行った。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

惹起後の時間	24 時間	48 時間
陰性対照群 (10 匹の平均)	0.1	0.1
検体処理群 (20 匹の平均)	0	0
陽性対照群 (9 匹の平均)	2.4	1.8

惹起後の皮膚反応の採点は前頁の通りで、惹起によって陽性対照群では全動物（惹起前に 1 匹切迫殺）に紅斑の発生がみられたが、陰性対照群には極軽度の紅斑が一例に認められたが、検体処理群には皮膚反応はみられなかった。一般状態と体重については検体処理に起因するとみられる変化はみられなかった。

以上の結果から、フルアジホップブチルはモルモットに皮膚感作性を有しないと考えられる。

8.2.6 フルアジホップ P ブチル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. PT-2.6)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度：フルアジホップ P ブチル (原体含有率及び R 異性体の割合より申請者算出)、
以下数値は R 体換算値で示す。

供試動物： Dunkin-Hartley 系白色モルモット 雄、試験開始時 4~7 週齢、
体重 270~462 g、検体投与群 20 匹、陰性対照群 10 匹、陽性対照群 10 匹

試験期間： 32 日間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；検体をコーンオイルで希釈し予備試験を実施した。最高投与濃度は局所のおよ
び全身的に耐えうると考えられる 5% を選択した。経皮感作には過度の炎症が認めら
れなかった最高濃度を用いた。惹起には、刺激が認められなかった最高濃度を用いた。

【申請者注：報告書には詳細の記載はなかった。】

感作・惹起；

動物を都度事前に適用部の刈毛を行った上で、次表に示した調製液及び時間的間隔で
感作及び惹起を行った。皮内感作では各動物の正中線を中心とした対称の上肩部左右
3 対 (6ヶ所) に感作(貼付)では同領域全体に、また惹起では対象の左右各腹側部に適用
し、結果を観察、測定した。

		検体群 (20 匹)	対照群 (10 匹)
皮内感作	1	次の各調製液 0.1 mL を皮内注射 FCA コーンオイル液 ¹⁾	FCA コーンオイル液
	2	5% 検体コーンオイル懸濁液	コーンオイル
	3	5% 検体コーンオイル/FCA 液 ²⁾	FCA コーンオイル液
経皮感作 (7 日後)		次の各調製液 0.2~0.3 mL を含むろ紙で 48 時間 閉塞貼付 100% 検体	コーンオイル
惹起 I (14 日後)	左	75% 検体コーンオイル懸濁液	75% 検体コーンオイル懸濁液
惹起 II (3 日後)	左	50% 検体コーンオイル懸濁液	50% 検体コーンオイル懸濁液
	右	25% 検体コーンオイル懸濁液	25% 検体コーンオイル懸濁液
惹起 III (3 日後)	左	25% 検体コーンオイル懸濁液	25% 検体コーンオイル懸濁液
	右	10% 検体コーンオイル懸濁液	10% 検体コーンオイル懸濁液

注) 1) Freund's complete adjuvant (FCA) とコーンオイルとの 1 : 1 調製液

2) 5% (w/w) 検体コーンオイル懸濁液と FCA との 1 : 1 調製液

試験項目及び試験結果：

皮膚反応；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に Magnusson と Kligman (1970)の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して、感作反応を示す動物の有無を検討した結果は次表の通りであった。

惹起 I 及び II では対照群にも紅斑がみられたため、惹起 III を実施した。結果は、閉塞貼付の除去 24 及び 48 時間ともに 10%希釈液に対しては試験群対照群ともに 1 例に散在性の軽度の紅斑が認められただけで、他の動物及び 25%希釈液に反応を示した動物はいなかった。

以上の結果から、フルアジホップ P ブチル原体はモルモットの皮膚に対して感作性を有しないと結論された。

試験群				動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
					24時間後					48時間後						
感作		惹起	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	時間			
皮内	経皮		0	1	2	3		0	1	2	3		24	48		
惹起1	5%	100%	75%	20	20	9	1	0	10/20	17	3	0	0	3/20	50	15
	0%	0%	75%	10	7	2	1	0	3/10	8	2	0	0	2/10	30	20
惹起2	5%	100%	50%	20	11	9	0	0	9/20	16	4	0	0	4/20	45	20
			25%	20	15	4	1	0	5/20	16	4	0	0	4/20	25	20
	0%	0%	50%	10	6	3	1	0	4/10	8	2	0	0	2/10	40	20
			25%	10	9	1	0	0	1/10	9	1	0	0	1/10	10	10
惹起3	5%	100%	25%	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
			10%	20	19	1	0	0	1/20	19	1	0	0	1/20	5	5
	0%	0%	25%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
			10%	10	9	1	0	0	1/10	9	1	0	0	1/10	10	10

(参考) 陽性対照背景データ

陽性対照物質名	試験開始日	感作濃度 (%)		惹起濃度 (%)	感作率	陽性対照非感作感作率
		皮内注射	貼付			
Formaldehyde Solution 溶媒：水	1980年11月	0.05	75	50	90%	0%
Ethyl-4-Aminobenzoate 溶媒：コーンオイル	1983年11月	2.5	75	75	65%	0%
2-Mercaptobenzothiazole 溶媒：Dimethylformamide	1983年11月	5	75	75+15	100%	0%

Imperial Chemical Industries, Plc. Central Toxicology Laboratory から入手

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。

8.2.7 フルアジホップPブチル原体のマウスにおける皮膚感作性試験 (LLNA) (資料 No. PT-2.7)

試験機関

報告書作成年 2008年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップPブチル

供試動物：CBA/Ca系マウス、投与時8週齢、体重雌18~21g、1群雌5匹

試験操作：[LLNA法]

投与量設定根拠；CBA/Ca系雌マウスを3匹用いて用量設定試験を実施した。被験物質100%塗布群2匹および溶媒対照(AOO(アセトン/オリーブ油=4:1))塗布群1匹の2用量で3日間連続耳介塗布をした。その結果、一般症状および皮膚刺激性について、全ての動物に症状は認められなかった。用量設定試験の結果に基づき、本試験では0(AOO媒体)、25、50および100%の投与用量を選定した。

投与量；本試験では0(AOO媒体)、被験物質25、50および100%の投与用量群並びに陽性対照(*p*-Phenylenediamine)群を選定した。

検体塗布液の調製；

アセトンとオリーブ油を4:1(v/v)に混合した溶媒(AOO)を作製し、陰性対照群および陽性対照(1%*p*-Phenylenediamine)および検体の希釈溶媒とした。

1%*p*-Phenylenediamine、25および50%の検体はAOOで設定濃度に希釈した。

試験；1群5匹を用いて、初回塗布日を第1日として起算した第1~3日に、検体投与液、4-Phenylenediamine投与液またはAOOを両耳介背面に各々1耳介当り25μL塗布した。第6日に80μCi/mLの³H-メチルチミジンを含むリン酸緩衝液(PBS)250μLを各動物に尾静脈内投与した。投与5時間後に動物を安楽殺、各動物より耳介リンパ節を摘出、リンパ節浮遊液を調節した。翌日、シンチレーションカウンターにて、³H-メチルチミジンの取込量(dpm)を測定し、リンパ節の細胞増殖活性を評価した。

判定；測定した³H取込量(dpm)を基に、陰性対照群の取込量で、各投与群の取込量を除して刺激指数(Stimulation Index:SI)を算出し、試験したいずれかの濃度でSI値が3以上であった場合を感作性ありと判断した。また、媒体対照に対する相対応答倍率であるSI値3になる濃度(EC3値)を一次近似直線より算出した。

結果；下記表により、SI値は被験物質25、50および100%投与群でそれぞれ1.6、2.3および3.9となり、100%投与群でSI値が3以上となった。これらは投与用量に依存して、SI値が増加し、近似直線より算出したEC3値は72%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。

表) 各群の刺激指数 (SI)およびリンパ節重量

	投与量	SI 値	リンパ節重量 (mg)
陰性対照	0%	1.0	2.4
フルアジホップ P ブチル	25%	1.6	2.9
	50%	2.3	3.9
	100%	3.9	4.9
陽性対照	1%	10.1	—

陰性対照群測定値：³H-メチルチミジン取込量 (dpm)；1008.0 ±123.3

以上の結果より、局所リンパ節試験を用いた本試験条件下で、フルアジホップ P ブチル原体はマウスに対する皮膚感作性能を有すると結論付けされた。【申請者注：EC3 による感作性評価基準 (D.A. Basketter et al.)に基づいて評価すると、感作性の強度は軽度感作性物質に区分される。】

8.3 神経毒性

8.3.1 急性神経毒性（試験未実施）

フルアジホップブチル原体のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復投与神経毒性試験（資料 No. T-4.10）からの考察

フルアジホップブチル原体を投与用量0、20、200及び2000 ppmでWistar系ラット群雌雄各10匹に90日間混餌投与し、評価した。

(1) 死亡および一般状態

検体投与による死亡はなく、一般状態の変化も認められなかった。

(2) 体重変化

2000 ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められた。

(3) 摂餌量

検体投与に伴う変化はなかった。

(4) 詳細な症状の観察

外観（皮膚、被毛、眼及び粘膜、分泌物等）、体位、姿勢（円背位等）、自律神経系機能（流涙、立毛、瞳孔径、呼吸状態、糞及び尿の状態等）、運動協調性、歩行の異常、動物の取扱操作及び環境刺激に対する反応、神経系（振戦、痙攣、筋緊張等）、探索行動の変化、常同行動（身繕い、首ふり、旋回等）、異常行動（自咬、後ずさり、異常発声等）、攻撃性を検査した。

検体投与に伴う変化はなかった。

(5) 機能検査

感覚運動反応（位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射）、体温（直腸温）、握力（前肢握力、後肢握力）、着地時開脚幅、自発運動量を検査した。

検体投与に伴う変化はなかった。

(6) 眼科学的検査

検体投与に伴う変化はなかった。

(7) 肉眼的病理検査

検体投与に伴う変化はなかった。

(8) 病理組織学的検査

前脳（大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（網膜を含む）、視神経、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節（頸部及び腰部）、脊髄神経の前根及び後根（頸部及び腰部）、近位の坐骨神経（坐骨切痕部）、近位の脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋を鏡検した。

検体投与に起因する神経病変は認められなかった。

以上の通り、フルアジホップブチルには神経毒性を有するとは考えられない。

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。

8.3.2 フルアジホップブチルのニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験 (資料 No. T-3.2)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： ニワトリ (*Gallus gallus domesticus*)、雌、12ヵ月齢以上、体重 2015~2640 g、
1群 10羽

観察期間： 21日間

投与方法：

これに基づき、検体を希釈せずに 3750、7500 及び 15000 mg/kg の投与レベルで経口投与した。15000 mg/kg 投与群は 2 群設定した。保護剤は用いなかった。

陰性対照群には検体 15000 mg/kg とほぼ同容量のコーンオイル (25 mL/羽)を、また陽性対照群には tri-*o*-cresyl phosphate (以下 TOCP) 500 mg/kg をコーンオイルを溶媒として経口投与した。

観察・検査項目：投与後 21 日間、生死と神経症状を個体別に毎日検査し、以下に示す Cavanagh ら (1961)の評価に従って運動失調を 9 段階で採点した。

評点	症 状
0	異常なし
1-2	軽度の歩行異常もしくは協調性の欠如を示す。
3-4	不均等な歩行による運動失調を示すが、「千鳥足」のような協調性の重大な欠如ではない。
5-6	ほとんど起立できない状態。飛節を使った不安定な歩行、もしくは爬行による前進は可能。
7-8	起立不能あるいは歩行不能。後肢の運動性は弱い。

生存動物の体重と摂餌量を投与日、投与 3、7、10、14、17 および 21 日後に測定した。

試験途中の切迫殺例および 21 日間の観察後に全生存動物を対象に 10%中性緩衝ホルマリン固定液で全身還流固定を行った。15000 mg/kg 投与群の第 2 群を除く全動物の以下の組織についてパラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色、ルクソールファーストブルー染色 (髄鞘)、Glees Marsland 鍍銀染色 (軸索)標本を作製し病理組織学的検査を実施した。

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。

頸部脊髄（前部、後部）、胸部脊髄、腰部脊髄、坐骨神経

死亡動物は還流固定を行わず、上記組織を浸漬固定して神経組織学的検査に供した。

組織所見を以下のとおり5段階に分けて評価した。

評点	組織所見
1	異常なし
2	変性や崩壊した軸索がまれに散見される程度。髄鞘に異常なし。
3	変性や断裂、蛇行した軸索が散見される。これらの多くは正常軸索に比べ強い嗜銀性を示す。軽微な髄鞘変性も散見される。
4	質的には5と類似するが、中等度の分布にとどまる。
5	変性や断裂、蛇行した軸索が多数認められる。これらの多くは正常軸索に比べ極めて強い嗜銀性を示す。さまざまな太さに腫脹した軸索も認められる。患部には髄鞘の蛇行や断裂を示す線維が多数存在する。

結 果：

一般状態および死亡率；フルアジホップブチル投与群では、投与直後に異常は認められなかったものの、投与7日後より大半の個体が脱力と沈静を示した。7500 mg/kg 投与群では投与14日後に3羽が死後発見された。15000 mg/kg 投与群では第1群では全例が生じたが、第2群では投与10日後に2羽が死亡発見、投与17日後に1羽が切迫殺された。一方、TOCP投与群は投与20および21日後にそれぞれ1例ずつが強度の運動失調を呈し切迫殺された。各群の死亡率を下表に示す。

検 体	コーン油	TOCP	フルアジホップブチル			
			3750	7500	15000	15000
投与量 (mg/kg)	0	500	3750	7500	15000	15000
死亡率	0/10	2/10	0/10	3/10	0/10	3/10

Fisherの直接確率計算法で有意差なし【申請者実施】

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。

運動失調；運動失調の認められた個体数を評点別に下表に示す。

検 体	コーン油	TOCP	フルアジホップブチル			
			3750	7500	15000	15000
投与量 (mg/kg)	0	500	3750	7500	15000	15000
検査動物数	10	10	10	10	10	10
評点 0	10	0	10	10	10	10
評点 1	0	0	0	0	0	0
評点 2	0	0	0	0	0	0
評点 3	0	4	0	0	0	0
評点 4	0	2	0	0	0	0
評点 5	0	1	0	0	0	0
評点 6	0	0	0	0	0	0
評点 7	0	1	0	0	0	0
評点 8	0	2	0	0	0	0
評点 1 以上 の合計	0	10**	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 【申請者実施】

陰性対照群および検体投与群では運動失調は認められなかった。

一方、TOCP 投与群は投与 10 日後から運動失調が発現し始め、14 日後以降は全例で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重； 各群の平均体重を下表に示す。

検 体	コーン油	TOCP	フルアジホップブチル			
投与量 (mg/kg)	0	500	3750	7500	15000	15000
投与日	2048	2112	2055	2142	2044	2066
3日後	2079	2129	1915	1973	1897	1931
7日後	2058	2191	1818	1794	1667	1694
10日後	2029	2170	1755	1710	1554	1611
14日後	2022	2108	1949	1841	1508	1486
17日後	2047	1989	2017	1931	1475	1508
21日後	2106	1925	2021	2003	1564	1616
0-21日の 増体量	78	-187	-34	-139	-480	-450

数値は絶対値 (g)

有意差検定なし

陰性対照群の体重は試験期間中、おおむね同等であった。

フルアジホップブチル投与群は用量反応性に体重が減少したが、17日以降は回復傾向がみられた。

TOCP 投与群は 10 日以降、体重が減少した。

摂餌量； 各群の平均摂餌量を下表に示す。

検 体	コーン油	TOCP	フルアジホップブチル			
投与量 (mg/kg)	0	500	3750	7500	15000	15000
1-3日	97	87	7	13	7	10
4-7日後	80	103	40	13	0	5
8-10日後	83	117	33	23	13	7
11-14日後	53	83	145	49	40	19
15-17日後	107	53	140	100	67	27
18-21日後	108	41	113	111	75	61

数値は絶対値 (g)

有意差検定なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

陰性対照群の体重は試験期間中、おおむね同等であった。

フルアジホップブチル投与群は投与直後より用量反応性に摂餌量が減少したが、徐々に回復傾向がみられた。

TOCP 投与群は 11 日以降、摂餌量が減少した。

肉眼的病理検査；試験終了時の剖検で認められた所見を下表に示す。

【申請者注：フルアジホップブチル 15000 ppm 投与群では第 1 群の 4 羽、第 2 群の 2 羽に全身性筋肉萎縮が認められ、これらは体重や摂餌量の減少を反映する検体投与に関連するものと判断した。その他の所見は頻度が低く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。

病理組織学的検査；神経病理組織学的所見を以下の表 1 示す。

陰性対照群に病変は認められなかった。

フルアジホップブチル投与群では評点2の変化が散見されたが、統計学的有意差を伴うものではなく、用量との関連性も明瞭でないことから偶発性のものと判断された。陽性対照群には、予期された通りの運動失調に関連した軸索や髄鞘の変化が顕著に認められた。

以上の結果から、フルアジホップブチルには、ニワトリの雌に対する急性遅発神経毒性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4 亜急性毒性

8.4.1 フルアジホップブチル原体のイヌを用いたカプセル経口投与による13週間反復経口投与毒性試験 (資料No. T-4.1)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時28～31週齢

投与期間： 13週間 (1979年9月～12月)

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解しゼラチンカプセルに0、5、25及び250 mg/kg/dayとなる様に充填し、1日1回経口投与した。但し、250 mg/kg/day投与群に投与4週目において死亡がみられたことから、31日目から投与量を125 mg/kg/dayに引き下げた。個別別の投与量は最新の体重を基に計算した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

250 mg/kg/day投与群の雄2匹、雌1匹が投与4週目に体重減少および重度の角膜潰瘍を呈したため、動物愛護上の観点から殺処分した。これらの死亡例には殺処分4日前から進行性の結膜炎及び羞明がみられた。生存例には検体投与に関連した徴候はなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	5	25	250/125
死亡率 (%)	雄	0	0	0	50
	雌	0	0	0	25

体重変化；全動物について毎週体重を測定した。

結果を次表に要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性 別	体重増加量 (kg)							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	5	25	250/ 125	0	5	25	250/ 125
0-3週	0.8	0.7	0.7	0.3	0.8	0.8	0.6	0.1
0-4週	0.8	0.9	0.9	1.0	0.8	0.8	0.8	0.3
4-13週	0.9	1.0	0.9	↓0.1	0.6	0.2	0.2	0.3
5-13週	0.7	0.9	1.0	0.1	0.5	0.2	0.1	0.3
0-13週	1.7	1.9	1.8	0.9	1.4	1.0	1.0	0.6

Student の t 検定 ↓↑ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$

250 mg/kg/day 投与群の雌雄で、一般状態の悪化に伴って0-3週間の体重増加量が低値を示し、検体投与による影響と考えられた。投与量を125 mg/kg/dayに下げた後の生存動物は回復を示した。

【申請者注：250 mg/kg/day 投与群の雄で4-13週間の体重増加量が有意に低値を示したが、3-4週時の回復が顕著であったことによる見かけ上のものであると判断した。】

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定した。
結果を次表に要約する。

性 別	雄			雌		
	5	25	250/125	5	25	250/125
投与量 (mg/kg/day)						
1週	101	101	95	100	100	98
2週	100	100	98	102	104	94
3週	100	100	93	100	100	79
4週	102	102	64	95	103	74
5週	101	99	92	95	100	91
6週	104	104	94	96	102	95
7週	100	100	99	101	101	101
8週	103	103	97	99	100	99
9週	104	104	98	97	98	98
10週	101	101	101	105	98	101
11週	101	101	101	104	104	101
12週	109	109	103	103	101	98
13週	110	106	105	100	99	87
1-13週	103	102	98	100	101	95

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。
統計検定の実施なし。

250 mg/kg/day 投与群の雌雄で、一般状態の悪化に伴って摂餌量が低値を示し、投与の影響と考えられた。また、試験開始5週目から投与量を125 mg/kg/dayに下げた後の生存動物は回復を示した。

身体検査； 投与開始前及び投与開始23日後、8及び12週後に個体別を実施した。

23日後の検査において、250 mg/kg/day 投与群の切迫殺動物（雄2例、雌1例）には眼の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

角膜の剥離と水腫、うち雄1例には強膜炎が認められ、雌雄各1匹ずつに振戦、鎮静、雄1例に口腔粘膜の炎症がみられた。その他の動物には検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

眼科学的検査：投与開始前、開始3、8及び12週後に全動物について実施した。

生存例の雄にて角膜混濁、角膜潰瘍が散発的に認められたが検体投与に起因するとみられる変化はなかった。雌では投与期間中に変化は認められなかった。最高用量群の切迫殺動物では角膜潰瘍及び混濁がみられた。

*：同一個体にて投与前にも片側で角膜潰瘍が認められた。

血液学的検査：投与開始13日前、投与開始27日、55日及び84日後に全生存動物を対象に、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球沈降率(ESR)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、総白血球数(WBC)、白血球分類(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血球容積(PCV)、網状赤血球(Reti)、血小板数(plat)、正赤芽球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

250/125 mg/kg/day 投与群の雄で 27 日目から 84 日目まで、雌で 27 日目から 55 日目まで血小板数の有意な減少あるいは減少傾向が認められた。また、同群の雌雄において、投与期間を通して赤血球関連項目 (PCV、Hb および RBC) の有意な減少あるいは減少傾向が認められた。検体投与に起因すると考えられる変化は高用量群に認められた血小板数の減少のみであった。他にみられた統計学的に有意な変化には、毒性学的意義はないと考えられた。【申請者注：報告書では赤血球関連項目を影響として記述していない部分と影響と述べている記述が混在し、内容に矛盾が認められる。申請者は投与開始前の数値からの変動などを勘案し、検体投与による影響と判断した。】

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。

生化学的検査；投与開始13日前、投与開始27日、55日及び84日後に全生存動物を対象に、頸静脈から採血して血漿または血清を分離して、以下の項目の測定を行なった。

尿素、グルコース(Gluc)、アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob, α_1 , α_2 , β , γ)、直接ビリルビン(Bil)、総コレステロール(T.Ch)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)及び乳酸脱水素酵素(LDH)

また、投与開始時、投与開始後83日および91日後にプロモスルホンフタレイン(BSP)を10 mg/kg体重の用量で静脈内投与し、15分後に採血した血液から血漿を分離してBSP停滞を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検体投与に起因すると考えられる変化として、250/125 mg/kg/day投与群の27日目の雄の生存例においてALPおよびASTの上昇が、全ての検査時期で雌雄のALTの有意な上昇または上昇傾向が認められた。83日目に測定したBSP停滞において250/125 mg/kg/day投与群の雄で有意な上昇が認められ、雌では対照群の1例が異常高値と250/125 mg/kg/day投与群の1例で上昇傾向を認めたため、91日目に追加検査を実施した。その結果、250/125 mg/kg/day投与群の雌雄で有意な上昇が認められた。全測定時点で全ての投与群の雌雄でT.Chの減少あるいは減少傾向が認められたが、背景データの範囲内であり毒性学的な意義はないと考えられた。その他にみられた変化も毒性学的に意義のないものと考えられた。【申請者注：報告書にT.Chの背景データの記載はないが、投与開始13日前の傾向をそのまま反映しており、投与開始後も変動の方向性や用量との関連性は明確ではなく、他の検査項目に関連する変動もないことから偶発性のものと判断した。またUrea、Gluc、Bil、蛋白関連、Na、Kに有意な変動がみられているが、一時的なもの、用量あるいは他の検査項目との関連性を欠くものであり、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。

尿検査： 投与開始前、開始4、8及び12週後に全動物について採尿し、次のパラメーターを検査し、尿沈渣を検鏡した。

外観、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、血色素、胆汁色素、ウロビリリン、総還元物質

4または8週後に最高用量群の一部で尿の色調に淡黄色化が認められた以外に、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

肉眼的病理検査： 切迫殺及び投与終了後計画殺の全動物について常法により実施した。

投与終了後の計画殺動物では全投与群に検体投与に起因するとみられる病変は認められなかった。

臓器重量解析： 投与終了後の全計画殺動物について次の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺及び上皮小体、副腎、精巣、前立腺、卵巣、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表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。【申請者注：重量低下の認められた臓器には関連する病理組織学的変化が伴わないため、検体投与に起因する変化ではないと判断した。】

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。肝臓切片についてはオイルレッド-O染色を施した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺及び上皮小体、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮、胸腺、胆嚢、精巣上体、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、脊髄、胸骨(骨髄を含む)、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支周囲)、動脈(胸部)、気管、気管支、眼及び視神経、坐骨神経、唾液腺、涙腺、瞬膜腺、骨格筋、舌、皮膚、乳腺

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。

検体投与に起因する主な所見を以下の表に示す。

検体投与に起因する変化として、250/125 mg/kg/day投与群の切迫殺および最終計画殺動物の精巣において精上皮の成熟障害および多核巨細胞形成が認められた。また、切迫殺動物では雌雄共に角膜潰瘍を伴った角結膜炎が認められた。その他の所見は、通常ビーグル犬で認められるものであり、検体投与との関連はなかった。

以上の結果から、フルアジホップブチル原体のイヌを用いたカプセル経口投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、250/125 mg/kg/day投与群では一般状態の悪化による死亡・切迫殺の発生、体重増加抑制、摂餌量の減少、眼の角膜潰瘍を伴った炎症性変化、精巣の精上皮成熟障害および多核巨細胞形成、血小板数の減少、赤血球関連項目（PCV、HbおよびRBC）の減少、ALP（雄のみ）、ALTおよびAST（雄のみ）の増加、ならびにBSP停滞（雌雄共）が認められた。従って、本試験の無毒性量は雌雄共に25 mg/kg/dayと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.2 フルアジホップブチルのラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験
(資料 No. T-4.2)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： Wistar-Imamichi 系ラット、1群雌雄各20匹、投与開始時5週齢

投与期間： 90日間

(雄 1982年2月15日～5月20日、雌 1982年2月23日～5月28日)

試験方法： 検体を0、10、100および2000 ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって随意に摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず、死亡も発生しなかった。

体重変化；投与開始から1週間に1回すべての動物の体重を測定した。

結果を次表に要約する。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
0週	100	100	100	100	99	99
1週	101	101	100	102	102	98
2週	101	101	98	101	103	99
3週	102	100	↓95	100	103	98
4週	100	97	↓89	101	104	100
5週	101	98	↓91	101	102	99
6週	101	98	↓90	100	103	100
7週	101	99	↓89	100	102	99
8週	101	99	↓88	100	103	100
9週	101	99	↓89	100	101	99
10週	102	100	↓89	99	102	99
11週	102	100	↓89	100	101	101
12週	102	100	↓88	100	101	102
13週	102	100	↓88	100	100	100

Studentのt検定 ↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、↑↓：P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2000 ppm 投与群の雄で第3週以降、有意な低体重が認められ、検体投与の影響と考えられた。

摂餌量および飲水量；毎週ケージ毎（同性5匹／ケージ）に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた変動を下表に示す。

摂餌量

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
1週		↑110				
2週						
3週			↓85			
4週			↓89			
5週						
6週			↓87	↓91		
7週						
8週			↓93	↓90		
9週			↓85			
10週			↓85			
11週			↓88		↓89	
12週						
13週						

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

飲水量

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
1週						
2週						
3週			↓85			
4週						↓90
5週						
6週			↓86			
7週			↓86			
8週	↑103		↓91			
9週			↓84			
10週			↓86			
11週			↓86		↓86	
12週						
13週	↑109					

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

2000 ppm 投与群の雄で第3週～11週に摂餌量、飲水量ともに有意な減少が散見され、検体投与の影響が示唆された。その他の変動は散発的、あるいは用量との関連性はなく、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。

食餌効率；毎週体重増加量を摂餌量で除して算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた変動を下表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
1週						
2週			↓96			
3週						
4週						
5週			↓62			
6週						
7週					↓66	
8週						
9週						
10週		↑116				
11週						
12週						
13週						
総平均	(101)	(99)	(93)			

Student の t 検定 ↓↑ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$ 、↑↓ : $P < 0.001$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群の雄で対照群に比べて僅かに低値を示し、検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		10	100	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.9	9.0	175
	雌	0.9	9.3	188

尿検査； 投与終了時に全生存動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ビリルビンおよびウロビリノーゲン

主な変動を下表に示す。

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。

2000 ppm 投与群の雌で尿量増加が認められ、検体投与の影響が考えられた。【申請者注：100 ppm 以上の投与群の雄と 2000 ppm 投与群の雌でウロビリノーゲンの増加が認められ、病理組織学的検査における腎臓病変と関連するものと考えられ、検体投与に関連するものと判断した。】

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を麻酔して心臓採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)および白血球分類(N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

2000 ppm 投与群の雄において Hb および Ht の有意な減少、雌で WBC の減少、ならびに 100ppm 以上の投与群の雌に RBC の有意な減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。その他の変動は用量との関連性が明らかではなく検体投与に関連しない偶発性のものと考えられた。

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

トランスアミナーゼ(GOT および GPT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血糖(Glu)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、総コレステロール (TCh)、ビリルビン(Bil)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)および無機リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

2000 ppm 投与群における GOT(雄)、GPT(雌雄)および ALP(雄)の上昇、ならびに 100 ppm 以上の投与群の雄と 2000 ppm 投与群の雌における P の低下、2000 ppm 投与群の雌の K の増加は検体投与によるものと考えられた。

【申請者注：その他の変動は用量との関連性が無く、他の検査項目に関連する変動も認められないもの、あるいは変動の方向に毒性学的意義のないものなどで、いずれも偶発性のものと判断した。雌の 100 ppm 以下で認められた P の有意な低下には関連する他の検査項目に変動が認められないため、投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。】

臓器重量;試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、前立腺腹葉、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表に示す。

2000 ppm 投与群の雄において肝臓重量および対体重比の有意な増加が認められ、検体投与による特異的な変化であると考えられた。雌雄共に全投与群で心臓重量が、100 ppm 以上の投与群で脾臓重量が、2000 ppm 投与群で胸腺重量が有意な減少を示した。その他に散見された有意な臓器重量の変動は意味のないものと考えられた。【申請者注：2000 ppm 群の雌雄における腎臓重量の増加は病理組織所見における尿細管上皮壊死に関連するものと考えられる。一方、心臓の組織学的検査では 2000 ppm 投与群の雌で軽度の心筋好酸性変性の発生頻度が増加したが、この変化は対照群でも高頻度で認められているため、毒性学的には意味はないと考えられた。従って心臓重量低下は偶発性のものと判断した。胸腺および脾臓には報告書本文中に「投与群で軽度のリンパ球様細胞の軽度の減少が認められた」との記載があるが、病理組織所見表には該当する所見の記載はなかった。従って、脾臓および胸腺の重量低下は偶発的であり、毒性学的に意味のない変化であると考えられた。精巣重量が全投与群で有意な低下あるいは低下傾向を示した。しかし対応する病理組織学的所見がないため、毒性学的には意味のない変化であると考えられた。その他の有意な変化は、体重変動に伴う二次的な変化あるいは用量との関連性のないものであり偶発的な変化と考えられ、対応する病理組織学的所見や対応する生化学パラメーターの変動を伴わないため、検体投与に起因するものとは考えられなかった。】

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

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。

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ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成し、鏡検した。

脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、前立腺腹葉、子宮、食道、胃、小腸、大腸、膀胱、腸間膜リンパ節、血管、気管、神経、骨髄、下垂体、甲状腺、顎下腺、精嚢、腓腹筋、眼球、皮膚

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。

認められた主要な所見の発生頻度を次表に示す。

検体投与によると考えられる変化として、2000 ppm 投与群の雄における肝細胞変性壊死および 100 ppm 以上の投与群の雄および 2000 ppm 投与群の雌における腎尿細管上皮変性壊死が認められた。【申請者注：その他の変化には用量との関連性がないか、あるいは対照群でも高頻度で認められるものであり、偶発的で毒性学的意義のない変化と考えられた。】

以上の結果から、本検体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、100 ppm 以上の投与群の雄でウロビリノーゲンの増加と P の減少、および腎尿細管上皮変性壊死、雌で RBC の減少、2000 ppm 投与群の雄で摂餌量と飲水量、食餌効率（体重増加量／摂餌量）の低下を伴う体重増加抑制、Ht と Hb の減少、GOT、GPT、ALP の増加、肝臓と腎臓重量の増加、肝細胞変性壊死、同群の雌で尿量とウロビリノーゲンの増加、GPT と K の増加、P の低下、腎臓重量の増加と腎尿細管上皮変性壊死が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雌雄とも 0.9 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.3 フルアジホップブチルのウサギを用いた 3 週間反復経皮投与毒性試験 (資料 No. T-4.3)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： New Zealand 白色種ウサギ、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 3 ヶ月齢

投与期間： 3 週間 (1978 年 10 月 8 日～10 月 28 日)
(但し、各週最初の 5 日間連日投与後 2 日間休止)

試験方法： 各動物の肩と腰の間に体表面積の約 10%に当たる面積の皮膚を適用部位として事前に剃毛し、コーンオイルに溶解した検体を 2.0 mL/kg の定容量で各群に夫々 0、100、500 または 2000 mg/kg/day の投与量となるように、毎日 1 回、毎週最初の 5 日間、3 週間反復塗布し、塗布後 9 時間保持した。尚、各群の雌雄各 5 匹については剃毛した部位に擦傷をつけて塗布した。剃毛は投与期間中必要に応じて反復し、毎週初日の塗布前に擦傷を施した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	100	500	2000
死亡率 (%)	雄	0	0	10	40
	雌	0	0	0	50

2000 mg/kg/day 投与群では、剃毛のみの雄 1 匹と雌 2 匹(7～9 日目)、擦傷を施した雌雄 3 匹ずつ(8～9 日目)、500 mg/kg/day 投与群では剃毛のみの雄 1 匹 (21 日目)が死亡または切迫殺された。死亡または切迫殺動物では、死亡直前に外陰部汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡が認められた。これらの死亡は検体投与に起因するとみられたが、擦傷を施したこととの関連性は明らかではなかった。

皮膚反応；毎日投与前または投与と同時に観察し Draize (1959)の基準によって採点した。

コーンオイルによるごく軽度な反応 (主として紅斑および落屑)がすべての群に同程度にみられたが、検体投与または擦傷を施したことに起因する差異は認められなかった。

体重変化；毎日測定した。

500 および 2000 mg/kg/day 投与群の死亡・切迫殺動物が、死に至るまで継続して体

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。

重の低下を示したが、その他のすべての動物には、検体投与または擦傷を施したことに起因するとみられる変化は認められなかった。

摂餌量； 3 または 4 日毎にその間の摂餌量を個体別に測定した。

500 および 2000 mg/kg/day 投与群の死亡・切迫殺動物は少ないかまたは全く摂取しなかったが、その他の動物では検体投与または擦傷を施したことに起因するとみられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始 11 日目に 2000 mg/kg/day 投与群の全生存動物および対照群の半数の動物、さらに投与開始 22 日目（雄）または 23 日目（雌）に全生存動物について、耳翼の小動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行なった。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、白血球分類 (N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、血小板数 (Plat)、網状赤血球数(Retc)、正赤芽球数(Norm)、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)

また、切迫殺および最終計画殺動物の骨髓スメア標本を作成し、骨髓球／赤芽球比および細胞構成を検査した。

測定が可能であった 2000 mg/kg/day 投与群の擦傷を施した動物で 8～9 日目に切迫殺された雌雄各 1 匹ずつにおいて、RBC、Hb、Ht および Plat の低値と Norm の高値がみられた。

生存動物において、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

試験終了時まで生存した動物では、検体投与に起因する変化は認められなかった。【申請者注：生存動物では雌の 2000 mg/kg/day 投与群に Plat の有意な低下あるいは低下傾向がみられた。この変化は途中死亡動物でも認められているため、検討投与による影響と判断した。その他の変動は用量との関連性はなく偶発性のものと判断した。擦傷を施したことに起因する差異は認められなかった。】

骨髓スメアでは検体投与による影響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。

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

尿素(Urea)、血糖(Gluc)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob, α_1 , α_2 , β , γ)、アルカリホスファターゼ(ALP)、トランスアミナーゼ(GOT および GPT)、総ビリルビン、総コレステロール(TCh)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、総トリグリセライド(TG)、乳酸脱水素酵素(LDH)

測定が可能であった 2000 mg/kg/day 投与群の擦傷を施した動物で、切迫殺された雄 1 匹および雌 1 匹には、Urea(雄)、Gluc(雄)、TCh(雌雄)、TG(雌雄)の高値、ならびに TP(雌雄)、Alb(雌雄)および Ca(雌雄)の低値がみられた

生存動物において、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

11 日の検査において、2000 mg/kg/day 投与群の雄で TCh の減少、同群の雌で Alb の減少と Na の増加がみられたが、一時的な変動であり、検体投与の影響とは考えなかった。3 週後の検査でみられた変動はいずれも用量との関連性のない偶発性のものであった。擦傷を施したことに起因する差異も認められなかった。

肉眼的病理検査；投与開始 24 日目に全生存動物を屠殺し、また途中死亡または切迫殺動物についてはその都度、すべての臓器および組織について肉眼病理学的に検査した。死亡・切迫殺動物では被毛の汚れ、異常な色の消化管内容物、胃粘膜の潰瘍や諸臓器で鬱血が散見された。擦傷を施したことに起因する差異も認められなかった。投与終了後の屠殺動物では検体投与または擦傷を施したことに起因するとみられる変化は認められなかった。

臓器重量；肉眼的病理検査の際に次の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

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。

下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

2000 mg/kg/day 投与群の雌雄で、腎臓の対体重比が有意な増加または増加傾向を示した。これらはいずれも検体投与の影響と考えられた。それ以外に検体投与または擦傷をつけたことに起因するとみられる変化は認められなかった。【申請者注：対照群との比較で、擦傷をつけなかった雄は9%、雌は16%の増加、一方、擦傷を施した雄は24%、雌は15%の増加であった。腎臓重量の増加に関連する病理組織学的所見は認められなかった。】

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳皮質、小脳および延髄)、下垂体、骨髓塗抹、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、皮膚、肉眼的異常組織

統計学的に有意差の認められた所見を次ページの表に示す。

途中死亡または切迫殺動物では 500 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹(擦傷なし)、2000 mg/kg/day 投与群の雄 3 匹(擦傷あり)および雌 4 匹(擦傷なし 2 匹と擦傷あり 2 匹)に、また投与終了後屠殺動物では 2000 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹(擦傷あり)に、肝臓の門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。それ以外に検体投与または擦傷をつけたことに起因するとみられる変化は認められなかった。【申請者注：肝臓の小葉中心性肝細胞肥大に関して、発生頻度の分布と擦傷の有無の間に明らかな関係は認められなかった。】

以上の結果から、フルアジホップブチルのウサギに対する 3 週間反復経皮投与毒性試験における影響として、500 mg/kg/day 投与群では雄 1/10 例、2000 mg/kg/day 投与群では雄 4/10 例、雌 5/10 例が死亡あるいは切迫殺に供せられた。これらの動物では体重・摂餌量の低下、RBC、Hb、Ht および Plat の低値と Norm の高値、Urea、Gluc、TCh、TG の高値および TP、Alb、Ca の低値、被毛の汚れ、異常な色の消化管内容物、胃粘膜の潰瘍や諸臓器の鬱血、ならびに肝臓門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。さらに、2000 mg/kg/day 投与群の雌雄で最終屠殺に腎対体重比重量の増加傾向あるいは有意な増加と肝臓小葉中心性肝細胞肥大が認められた。従って、無毒性量は雄で 100 mg/kg/day、雌は 500 mg/kg/day と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.4 フルアジホップ P ブチル原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. PT-4.4)

試験機関

報告書作成年 1984 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル (2 ロット使用)
(ラセミ原体含有率及びその内の R 体の割合より申請者算出)

供試動物： Alpk/AP 系 (Wistar 系由来)ラット、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 4~5 週齢

投与期間： 90 日間 (1982 年 11 月~1983 年 2 月)

投与方法： 検体を 0、10、100 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時に摂食させた。

投与量設定根拠；

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。

いずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず死亡も発生しなかった。

体重変化；投与開始から 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始時からの体重増加量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
投与量 (ppm)						
1 週	(96)	(99)	↓87	(102)	(104)	(94)
2 週	(97)	↓96	↓85	(101)	(102)	(94)
3 週	(97)	↓95	↓84	(101)	(102)	(96)
4 週	(98)	↓95	↓83	(100)	(102)	↓93
5 週	(97)	↓96	↓82	(100)	(103)	(94)
6 週	(98)	(97)	↓81	(101)	(103)	(95)
7 週	(98)	(98)	↓82	(103)	(104)	(97)
8 週	(98)	(98)	↓82	(101)	(102)	(96)
9 週	(99)	(99)	↓82	(100)	(103)	(98)

次ページに続く

Student の t 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

括弧内の数値は有意差なし。

前ページ表の続き

性別	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
投与量 (ppm)						
10 週	(98)	(99)	↓82	(101)	(103)	(99)
11 週	(99)	(99)	↓82	(102)	(104)	(99)
12 週	(99)	(99)	↓81	(100)	(103)	(98)
13 週	(99)	(100)	↓82	(100)	(105)	(99)

Student の t 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群の雄で一貫して有意な低値が認められ、摂餌量の減少及び食餌効率（摂餌量／体重増加量）の増加と併せて検体投与の影響と判断した。同群の雌、ならびに 100 ppm 投与群の雄で一時的に有意な低値がみられたが、その後回復したことから有害作用とは考えなかった。

摂餌量； 毎週ケージ毎（同性 4 匹／ケージ）に測定した。摂餌量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
投与量 (ppm)						
1 週	↓94	↓95	↓90	(99)	(100)	(98)
2 週	↓95	↓95	↓88	(98)	(99)	(96)
3 週	(96)	↓94	↓88	(98)	(108)	(97)
4 週	(97)	↓94	↓89	(97)	(101)	(99)
5 週	(95)	(95)	↓86	(99)	(100)	↓95
6 週	↓95	↓94	↓88	(98)	(100)	↓96
7 週	↓94	↓95	↓86	(98)	(99)	(96)
8 週	↓94	↓95	↓88	(97)	(98)	(97)
9 週	(95)	(95)	↓87	(98)	(98)	(99)
10 週	(97)	(97)	↓86	(100)	(101)	(100)
11 週	↓95	↓95	↓86	(98)	(100)	(100)
12 週	↓95	↓95	↓88	↓95	(100)	(99)
13 週	↓94	↓94	↓88	↓95	(98)	(99)
総摂餌量	↓95	↓95	↓87	(96)	(100)	(98)

Student の t 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群の雄では投与期間を通じて有意な減少が認められ、体重増加量減少および食餌効率（摂餌量／体重増加量）の増加と併せて検体投与の影響と考えられた。一方、10 および 100 ppm 投与群の雄も有意な減少が見られたが用量との関連性が明確でなく、有害作用と考えなかった。雌においても散発的な減少が認められたが、一時的なもの、あるいは用量との関連性が明確でないことから有害作用とは考えなかった。

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。

食餌効率；毎週、摂餌量を体重増加量で除して算出した。結果を次表に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	2000	10	100	2000
投与量 (ppm)						
1-4 週	(97)	(100)	↑106	(100)	(102)	(106)
5-8 週	(96)	(93)	↑112	↓92	(98)	↓90
9-13 週	(93)	(87)	(108)	(105)	↓76	↓77
1-13 週	↓95	↓95	↑106	(98)	↓96	(99)

Student の t 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群の雄では 1~8 週まで、ならびに投与期間を通じた平均において有意な増加が認められ、体重増加量と摂餌量の減少と併せて検体投与の影響と考えられた。10 および 100 ppm 投与群の雄ならびに全投与群の雌における有意な減少は、変動の方向性から悪影響ではないと判断した。【申請者注：10 および 100 ppm 投与群の雄ならびに全投与群の雌における有意な減少は偶発的に認められた体重の低下傾向を反映したものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。】

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		10	100	2000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.84	8.4	171
	雌	0.94	9.5	191

(体重及び摂取量から申請者が算出した。)

尿検査；血液生化学的検査を実施した動物 (10 例/性/群) について、試験開始前、4 週目及び 13 週目に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体およびウロビリノーゲン。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

2000 ppm 投与群の雌雄で 13 週目に蛋白質の有意な増加が認められ、100 ppm 投与群では雄が 13 週目に増加傾向を示した。【申請者注：100 ppm 投与群の雄における蛋白質の増加傾向については、他に関連する項目において検体投与に関連する変動が認められないことから、有害作用と判断しなかった。】2000 ppm 投与群の雄で 4 及

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。

び13週目にウロビリノーゲンが検出された。これらは検体投与の影響と考えられた。

眼科学的検査；投与9週目に対照群と2000 ppm投与群の全動物について検眼鏡を用いて検査した。

投与によると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；各群雌雄各10匹ずつの動物を対象に、試験開始前および5週目には尾静脈、試験終了時には心臓から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板(PLT)、白血球数(WBC)及び白血球分類(N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

2000 ppm投与群の雄ではHb、Ht及びRBCの有意な減少が5週及び14週時に認められ、MCVとMCHCの有意な増加が14週時に追加した。100 ppm投与群の雄では、14週時にHtとRBCが減少し、MCHとMCHCが増加した。これらは検体投与によるものと考えられた。その他の変動は、本系統ラットの正常範囲内の変動あるいは用量との関連性が明確でないもので、検体投与による毒性変化とは考えなかった。

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。

【申請者注：WBC や L について背景データの提示がない。さらに雌の 2000 ppm 投与群では 20% を超える抑制率であり、検体投与の影響を否定できないと考える。】

血液生化学的検査；血液学的検査に供した動物と別個体を対象に、各群雌雄各 10 匹ずつの動物から、5 週目には尾静脈、試験終了時には心臓から採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、血糖(GLU)、尿素、窒素 (BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)及び総コレステロール(TCh)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

2000 ppm 投与群の雄において ALP、ALT、AST 及び Alb の増加ならびに TP の減少が認められた。100 ppm 投与群の雄では ALP 及び AST が増加し、2000 ppm 投与群の雌では Alb の増加と GLU の減少が認められた。これらは検体投与による作用と考えられた。一方、10 および 100 ppm 投与群の雄においても TP が有意に減少したが、他の関連する項目に変動がみられないことから毒性学的意義は不明であった。また、全ての投与群の雄で TCh の減少がみられたが、毒性学的意義のない方向への変動であり、その他の変動も用量との関連性のない偶発性のものであった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び生殖器

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次表に示す。

2000 ppm 投与群の雄において肝臓重量の有意な増加と、同群の雌雄で腎臓の対体重比の有意な増加が認められ、病理組織学的変化と併せて検体投与の影響と考えられた。100 ppm 以上の投与群の雌雄で脾臓重量の減少が認められた。

一方、雌の心臓重量と雄の精巣重量が全ての投与群で減少したが、用量との間に明らかな関連性はなく、組織学的検査において関連する異常所見も認められなかった。さらに2000 ppm 群では雄で肺と心臓重量が減少し、雌では脳重量が増加したが、組織学的検査で関連する異常所見は認められなかった。100 ppm 群の雌で副腎の対体重比が減少したが、用量との関連性はなかった。従って、これらの変化はいずれも偶発性のものと判断した。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

2000 ppm 投与群で肝臓の腫大が認められ、検体投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査；以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

対照群と2000 ppm 投与群の副腎、膀胱、骨髄、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼、心臓、空腸、回腸、腎臓、肝臓、肺、食道、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、脊椎、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、随意筋、卵巣、子宮、頸管、精巣及びその他の異常の見られた組織

10 ppm 及び100 ppm 投与群の肝臓、腎臓、心臓、肺及び肉眼的異常組織

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。

以下に認められた主要な変化を有する動物数を表に示す。

100 ppm 以上の投与群の雌において、尿細管腎症の発生頻度の有意な増加および増強傾向が認められた。2000 ppm 投与群の雄の肝臓において、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。さらに、100 ppm 以上の投与群の雄の下垂体において好塩基性細胞空胞変性の発生頻度が有意に増加した。

100 ppm 以上の投与群の雄において、尿細管腎症の発生頻度の有意な増加あるいは増強傾向が認められたが、用量との関連性は不明瞭であった。

【申請者注：尿細管腎症の組織像について試験実施機関へ確認したところ、ラットで加齢性に自然発生する慢性腎症の所見のひとつである硝子円柱を含む尿細管拡張および尿細管上皮変性であった。また、雄の腎臓尿細管腎症に関して同じ用量で再現性を確認した結果、明確な影響は認められていない。従って、雄の腎臓における尿細管腎症と検体投与の関連性は不明である（資料 No. PT-4.5、PT-4.6）。】

フルアジホップ P ブチル原体のラットにおける 90 日間混餌投与試験の結果として、100 ppm 以上の投与群の雄では赤血球関連項目の変動 (Ht および RBC の減少並びに MCH および MCHC の増加)、ALP と AST の増加、脾臓重量の減少、下垂体好塩基性細胞空胞変性の増加が認められ、2000 ppm 投与群の雄では、さらに体重増加量、摂餌量の減少とそれに伴う食餌効率(摂餌量/体重増加量)の増加、尿蛋白の増加と尿ウロビリノーゲンの検出、Hb の減少、ALT と Alb の増加、TP の減少、肝臓と腎臓重量の増加、肝臓小葉中心性肝細胞肥大が加わった。一方、雌では 100 ppm 以上の投与群で脾臓重量の減少、腎尿細管腎症の増加あるいは増強傾向が認められ、2000 ppm 群では尿蛋白の増加、WBC および L の減少、GLU の減少と Alb の増加、ならびに腎臓重量の増加が加わった。以上のことから、無毒性量は雌雄共に 10 ppm であると判断される。【申請者注：申請者にて算出した検体摂取量から、無毒性量は雄 0.84 mg/kg/day、雌 0.94 mg/kg/day と判断される。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.5 フルアジホップ P ブチル原体の雄ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. PT-4.5)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

試験の目的：ラットにおける 90 日間混餌投与試験 (資料 No. PT-4.4)において、尿細管腎症の発生頻度の増加と増強が認められた。これは雄ラットでより顕著であり、全投与群で影響が認められたが用量との関連性は明らかでなく、毒性学的意義が不明確であったため再試験した。本試験では、本病変の初期の発生率を知る目的で 4 週後に中間殺も実施した。

検体の純度：フルアジホップ P ブチル
(ラセミ原体含有率及びその内の R 体の割合より申請者算出)

供試動物：Alpk/AP 系 (Wistar 系由来)ラット、13 週間投与群：1 群雄 20 匹、4 週間投与群：1 群雄 20 匹、投与開始時 4~5 週齢。投与 4 週後に各 20 匹を中間屠殺した。

投与期間：4 週間 (1984 年 11 月~1984 年 12 月)
13 週間 (1984 年 11 月~1985 年 2 月)

投与方法：検体を 0、10、100 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、4 週間または 13 週間にわたって随時に摂食させた。用量はラットにおける 90 日間混餌投与試験 (資料 No. PT-4.4)に準じた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

100 ppm 群の 2-4 週目に退色便が 1 例、11 週目に血尿が 1 例に認められたためそれぞれ切迫殺した以外、いずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず死亡も発生しなかった。

体重変化；投与開始から 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始時からの体重増加量を次表に示す。

投与量 (ppm)	10	100	2000
1 週	(101)	(100)	↓89
2 週	(102)	(99)	↓89
3 週	(100)	(100)	↓88

次ページに続く

Student の t 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

前ページからの続き

投与量 (ppm)	10	100	2000
4 週	(100)	(99)	↓86
5 週	(99)	(98)	↓82
6 週	(99)	(98)	↓82
7 週	(100)	(99)	↓82
8 週	(101)	(100)	↓81
9 週	(101)	(101)	↓81
10 週	(101)	(100)	↓81
11 週	(102)	(100)	↓81
12 週	(102)	(100)	↓81
13 週	(102)	(100)	↓81
最終体重	(101)	(100)	↓86

Student の *t* 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群において、投与期間を通じ有意な減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

摂餌量； 毎週ケージ毎（同性 4 匹／ケージ）に測定した。
摂餌量を次表に示す。

投与量 (ppm)	10	100	2000
1 週	(101)	(99)	↓95
2 週	(101)	(99)	↓93
3 週	(99)	(98)	↓90
4 週	(104)	(99)	↓95
5 週	(100)	(97)	↓90
6 週	(100)	(98)	↓89
7 週	(100)	(98)	↓89
8 週	(101)	(100)	↓90
9 週	(100)	(99)	↓88
10 週	(101)	(98)	↓88
11 週	(101)	(98)	↓90
12 週	(102)	(99)	↓91
13 週	(104)	(101)	↓91
最終体重	(101)	(98)	↓90

Student の *t* 検定 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑ ↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群において、投与期間を通じ有意な減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

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。

食餌効率；毎週、摂餌量を体重増加量で除して算出した。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)	10	100	2000
1-4 週	(102)	(100)	↑108
5-8 週	(96)	(92)	↑116
9-13 週	(94)	(98)	(112)
1-13 週	(100)	(99)	↑112

Student の t 検定 ↑↓ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群において、投与期間を通じ有意な増加あるいは増加傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。【申請者注：体重及び摂取量から申請者が算出した。】

投与量 (ppm)	10	100	2000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	0.76	7.4	150

臓器重量；投与 4 週間後の中間屠殺群及び 13 週間後の最終計画殺時に全動物の腎臓重量を測定し、体重による補正值も算出した。

以下に結果を要約する。

2000 ppm 投与群では中間殺および最終殺とも腎臓重量の有意な増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

肉眼的病理検査；中間殺及び最終殺時に全動物を定法にしたがって剖検した。

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。

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。

病理組織学的検査；剖検したすべての動物の腎臓についてのみ病理標本を作製し、鏡検した。
以下に認められた主要な変化を有する動物数を表に示す。

いずれの検査時期においても、尿細管腎症の発生頻度に対して検体投与の影響は認められなかった。全ての投与群および検査時期において片側性の水腎症が認められたが、この所見は本系統のラットで先天的に認められるものであるため、検体投与との関連を否定した。【申請者注：水腎症について、4 週後に程度別の発生頻度で対照群と比べ有意な増加が認められたが、全て片側性のものであり、総発生頻度や増強に関する統計検定にて有意差は無く、偶発性のものと判断した。軽微な腎盂石灰沈着および腎盂上皮限局性過形成が 2000 ppm 群で有意に増加したが、これらは上記の水腎症に併発する所見で毒性学的意義はないと判断した。】

フルアジホップ P ブチル原体の雄ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の結果として、2000 ppm 投与群に体重増加量減少、摂餌量減少、食餌効率（摂餌量／体重増加量）の上昇、腎臓重量の増加が認められた。本試験では 100 ppm 【申請者注：7.4 mg/kg/day】以下の投与群には検体投与の影響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。

8.4.6 フルアジホップ P ブチル原体のラットにおける 2 件の 90 日間混餌投与試験
(資料 No. PT-4.4 及び PT-4.5) の評価 (資料 No. PT-4.6)

試験機関

報告書作成年 1985 年

ラットにおける第 1 回目の 90 日間混餌投与試験 (資料 No. PT-4.4) では、軽度または中等度の尿細管腎症が、対照群に比較して投与群において発生率で軽度に増加した。これは雄ラットでより顕著であったが、用量反応関係は明らかではなく、この所見の毒性学的意義は不明であった。このことを明らかにするために、雄ラットのみを用いた第 2 回目の試験 (資料 No. PT-4.5) を実施した。検査は、臨床症状、体重、摂餌量、腎臓重量および腎臓の病理検査に限定したが、その他すべての部分に関する計画は第 1 回目の試験と同様にした。

両試験に共通する各試験の結果は本質的に同等であった。すなわち、2000 ppm 投与群の雄の体重増加量及び摂餌量は、投与期間を通じて減少し、試験終了時の腎臓重量は体重変化で補正した場合、対照群に比較して軽度ながら統計学的に有意な増加を示した。10 及び 100 ppm 投与群の雄では、全般的にこれらの検査項目に影響は認められなかった。両試験において、非常に少数の雄ラットに軽度ないし中等度の尿細管腎症が認められた。しかし、第 2 試験の反応は第 1 試験のそれよりも幾分弱かった。第 1 回目試験では、4 匹のラットに中等度の尿細管腎症が認められたのに対し、第 2 回目試験の 90 日投与後では 2 匹に中等度の尿細管腎症が認められたに過ぎず、尿細管腎症の所見を有する動物の群発生率は投与によって影響されなかった。さらに、両試験とも 10 及び 2000 ppm 投与群の間で本病変の程度の分類において、用量反応関係があるという証拠は認められなかった。

第 2 回目の試験の対照群で認められた反応は、軽微及び軽度の尿細管腎症がこの週齢の Wistar 系雄ラットでは正常範囲内にあることを証明している。したがって、両試験の結果を合わせて上記の点を考慮した場合、検体投与群のラットの尿細管腎症は投与とは関係がないと考えられ、毒性学的に意義はない。

結論的に、両試験から考えると、ラットに対するフルアジホップ P ブチルの 90 日間混餌投与における無毒性量は以下の通りである。

無毒性量	雄	雌
	10 ppm (0.76/0.84 mg/kg/day)	10 ppm (0.94 mg/kg/day)

【申請者注：雄の無毒性量は 1 回目試験の 0.84 mg/kg/day と判断される。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.4.7 フルアジホップ P ブチル原体のハムスター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. PT-4.7)

試験機関

報告書作成年 2001 年 [GLP 対応]

【申請者注：ハムスター試験の実施理由】

検体の純度： フルアジホップ P ブチル

供試動物： Golden Syrian ハムスター、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時：29 日～33 日齢

投与期間： 13 週間 (1997 年 10 月 7 日～1998 年 1 月 6 日)

試験方法： 検体を 0、250、1000 及び 4000 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。検体混入飼料は-20℃で保存し、使用時に解凍した。

用量設定根拠；投与量は、同所で以前に同種ハムスターを用いて実施した試験を元に設定した。

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、投与期間中、死亡は発生しなかつ

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。

た。

一般状態；一般状態を毎日観察した。投与期間中、検体に起因する症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前の機能検査実施日、投与開始日、投与開始後は1週間毎に、全ての動物の体重を測定した。結果を次表に要約する。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		250	1000	4000	250	1000	4000
補正 体重 (g)	3 週	99	101	↓95	100	100	101
	4 週	98	102	↓92	99	101	97
	5 週	98	102	↓99	101	100	98
	6 週	98	103	↓96	101	100	100
	7 週	99	104	↓90	101	99	99
	8 週	99	103	↓90	102	100	99
	9 週	99	102	↓90	103	101	101
	10 週	99	102	↓89	103	101	102
	11 週	99	103	↓88	103	103	104
	12 週	98	102	↓87	104	104	104
	13 週	100	102	↓86	104	104	106
	14 週	97	103	↓86	104	103	104

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

Student の *t* 検定 ↑↓, $P < 0.05$, ↑↓, $P < 0.01$

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。

4000 ppm 投与群の雄で投与 3~14 週まで有意な体重増加の抑制が認められ、検体投与の影響と考えられた。他の群では投与期間を通じていずれも対照群と比較して有意な体重変化は認められなかった。

摂餌量； 個体別摂餌量について投与期間を通じ毎週測定した。体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率も算出した。

群 (ppm)		250	1000	4000
食餌効率 1~4 週	雄	94.8	103.1	70.2↓
	雌	103.8	101.9	94.1

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

Student の t 検定 ↑↓, $P < 0.05$

投与期間を通じていずれの群にも対照群と比較して有意な摂餌量の変化は認められなかった。しかし、食餌効率 (体重増加量/摂餌量) では雄の 4000 ppm 投与群において 1~4 週間で有意に低下した。

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)		250	1000	4000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	19.5	78.3	291.9
	雌	19.9	79.0	319.6

血液学的検査； 全ての投与終了動物を対象に心臓から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb) 平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球(L)、好中球(N)、単球(M)、好酸球(E)、好塩基球(B)、大型非染球(LUC))、血小板数(Plat)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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。

4000 ppm 投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 値の有意な低下を示し、雌で RBC の低下を示した。RBC は 1000 及び 250 ppm 投与群の雄においても有意に低下したが、その他の関連する検査項目に変化はなかった。4000 ppm 群の雄で WBC が有意に低下した。4000 ppm 投与群の雌雄で認められた変化は被験物質投与によるものと考えられる。その他に認められた統計学的に有意な変化は用量との関連性がないため、検体投与による影響ではないと判断した。【申請者注：雄の 250 及び 1000 ppm 投与群で認められた赤血球数の有意な低下には用量との関連性がなく、また関連する検査項目に影響が認められなかったため、検体投与による影響ではないと判断した。】

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

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニン (Creat)、クレアチンキナーゼ (CK)、尿素(Urea)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、血糖(Gluc)、総ビリルビン(T.Bil)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

4000 ppm 投与群の雌雄で TP が有意に低下した。同群の雄では、さらに Urea と K が有意に上昇し、Na と P は有意に低下した。一方、同群の雌雄における Creat の減少は毒性学的意義の無い方向への変動であった。4000 及び 1000 ppm 投与群の雄で Urea が有意に上昇した。1000 ppm 投与群の雌雄と 250 ppm 投与群の雌で ALP が有意に上昇したが、用量との関連性がないため、被験物質投与に起因しないと考えられた。

【申請者注：1000 ppm 投与群の雄で認められた Urea の上昇は関連する検査項目の変動を伴っていないため、毒性学的に意義のない変化と考えられた。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始後 11 週時に絶食・断水して、16～18 時間、個体別採尿ケージで尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、尿色、比重、pH、ブドウ糖、ウロビリノーゲン、蛋白質、ビリルビン、ケトン体、潜血、尿沈渣

検体投与に起因する異常は認められなかった。

臓器重量； 最終計画殺時に全ての動物について、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣及び精巣上体の重量を秤量した。両側臓器は一緒に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

4000 ppm 投与群の雌雄で腎臓重量が、雄で肝臓重量の対体重比が有意に増加した。これらは検体投与による影響と考えられた。その他いくつかの臓器で 4000 ppm 投与群で統計学的有意差が認められたが、これら臓器には対応する病理組織学的所見がないため、毒性学的に意義のない変化と判断した。【申請者注：雄の 4000 ppm 投与群で認められた腎臓及び肝臓以外の対体重比における有意差は低体重に基づく二次的な影響であり、検体投与の直接的影響ではないと判断した。また、副腎重量の低下は雌雄で認められており検体投与との関連が疑われるが、病理組織学的所見は認められていないため、その意義は不明である。】

肉眼的病理検査； 全例について常法に従って剖検を実施した。

特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び 4000 ppm 投与群を対象に以下の臓器・組織について HE 染色標本を作製し鏡検した。

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。

脳(大脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(顎下、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、食道、胃(前胃、腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺及び気管支、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮(子宮角、子宮頸)、膾、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺及び肉眼的異常部位

250 及び 1000 ppm 投与群については、以下の臓器・組織について HE 染色標本を製作し鏡検した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、精巣及び肉眼的異常部位

対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

4000 ppm投与群の雄9例と雌2例で小葉中心性肝臓細胞好酸性化／グリコーゲン消失が認められた。その他に投与に起因するような所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のハムスターに対する13週間飼料混入投与による毒性影響として、4000 ppm投与群の雄で体重増加抑制、食餌効率(体重増加量／摂餌量)の低下、Hb、Ht、RBC、WBCの減少、KとUreaの増加、TP、NaとPの減少、肝臓および腎臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞好酸性化／グリコーゲン減少が認められ、同群の雌ではRBCの減少、TPの減少、腎臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞好酸性化／グリコーゲン減少が認められた。従って、無毒性量は、雌雄共に1000 ppm(雄 78.3 mg/kg/day、雌 79.0 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。

8.4.8 フルアジホップブチルおよび のラットを用いた飼料混入投与による
30日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-4.8)

試験機関

報告書作成年 1979年

試験目的: フルアジホップブチルの毒性検索および の同等性を検討する目的
で試験を実施した。

検体の純度: フルアジホップブチル

供試動物: SD系ラット、1群雄5匹、投与開始時5週齢
試験開始時体重 平均 139.5 g

投与期間: 30日間 (1978年10月16日～11月16日)

投与方法: フルアジホップブチルは0、150および500 ppm、 は150 ppmの濃
度に均一に配合した粉末飼料を固形化し、30日間にわたって随意に摂食させた。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

両検体のいずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず、
死亡も発生しなかった。

体重変化: 投与開始から1週間に2回すべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

		フルアジホップブチル	
投与量 (ppm)	150	150	500
最終体重	(96)	↓93	♁87
増体量	(94)	↓90	♁81

Student-t検定 ↑↓: $P < 0.05$, ♁♂: $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。
括弧内の数値は有意差なし。

投与群では投与17日後頃より体重増加抑制が認められたが、有意差
は認められなかった。フルアジホップブチル投与群では投与7日後頃より体重増加抑
制傾向が認められ、最終体重および増体量が有意に低下した。

血液生化学検査: 試験終了時に全動物を対象として心臓採血し、得られた血清を用いて以下の項
目の測定を行なった。

トランスアミナーゼ(GOT及びGPT)、アルカリホスファターゼ(ALP)

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。

投与群でALPの軽度な上昇が認められた他には検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣

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。

検体投与に起因する変化として、フルアジホップブチル投与群の脾臓重量の減少が認められた。

肉眼的病理検査：投与期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

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。

検体投与に起因すると考えられる変化として両検体投与群共に肝臓の色調混濁が認められた。

以上の結果から、検体投与による主要な変化として、投与群では体重の増加抑制傾向、ALPの軽度上昇ならびに肝臓の色調混濁、フルアジホップブチル投与群では体重の増加抑制、脾臓重量の減少ならびに肝臓の色調混濁が認められた。両検体の毒性は150 ppm投与群間の比較ではほぼ同等であると考えられた。

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。

8.4.9 フルアジホップブチルおよび のマウスを用いた飼料混入投与による
30日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-4.9)

試験機関

報告書作成年 1979年

試験目的: フルアジホップブチルの毒性検索および の同等性を検討する目的
で試験を実施した。

検体の純度: フルアジホップブチル

供試動物: ICR系マウス、1群雄5匹、投与開始時5週齢
試験開始時体重 平均 28.5 g

投与期間: 30日間 (1978年10月16日～11月16日)

投与方法: 検体のフルアジホップブチルは0、50、150および500 ppm、 は150
ppmの濃度に均一に配合した粉末飼料を固形化し、30日間にわたって随意に摂食さ
せた。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

両検体のいずれの投与群においても検体投与によると考えられる症状は認められず、
死亡も発生しなかった。

体重変化: 投与開始から1週間に2回すべての生存動物の体重を測定した。

両検体の各投与群共に対照群に比べ体重増加傾向が認められた。【申請者注: これら
の変化には統計学的有意差はなく、また減少ではなく増加であるため、検体投与とは
関連のない偶発的な変化と判断される。】

血液生化学的検査: 試験終了時に全動物を対象として心臓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行なった。

トランスアミナーゼ(GOT及びGPT)、アルカリホスファターゼ(ALP)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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。

フルアジホップチルの500 ppm投与群でGPTの有意な上昇とGOTの上昇傾向が認められたほかには検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣

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。

両検体のいずれの投与群においても肝臓絶対重量及び対体重比の有意な増加が認められ、検体投与による変化であると考えられた。その他の有意差変化は偶発的変化と考えられ、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与期間終了時の全生存動物について剖検を行なった。

検体投与による影響が認められた項目を下表に示す。

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。

検体投与に起因すると考えられる変化として両検体投与群共に肝臓の色調混濁及び腫大が認められた。またフルアジホップブチル投与群では腎臓の退色または軽度腫大が散発的に認められた。【申請者注：腎臓の肉眼的所見に関して発生頻度と用量の関連性はなく、検体投与によるものではないと考える。】

以上の結果から、投与による主要な変化として、フルアジホップブチル投与群では GOT 及び GPT の上昇、肝臓重量の増加、肝臓の肉眼的腫大ならびに色調混濁、
投与群では肝臓の重量増加と肉眼的腫大ならびに色調混濁が認められた。両検体の毒性は 150 ppm 群間の比較ではほぼ同等であると考えられた。

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。

8.4.10 フルアジホップブチル原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与
神経毒性試験 (資料 No. T-4.10)

試験機関

報告書作成年 2009 年 [GLP 対応]

検体の純度:フルアジホップブチル

供試動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢

試験開始時体重 雄 143~183 g、雌 121~151 g

投与期間: 13 週間 (2008 年 7 月 8 日~10 月 9 日)

試験方法: 検体を 0、20、200 及び 2000 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 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

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。

検体投与に伴う変化はなかった。

体重変化; 投与開始前の機能検査実施日、投与開始日、投与開始後は 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

以下に結果を要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	20	200	2000	20	200	2000
1週	(103)	(102)	(99)	(101)	(99)	(100)
2週	(103)	(101)	(96)	(100)	(98)	(100)
3週	(102)	(99)	↓93	(100)	(98)	(100)
4週	(101)	(100)	↓92	(101)	(99)	(100)
5週	(101)	(101)	↓92	(101)	(98)	(100)
6週	(102)	(101)	↓92	(102)	(99)	(100)
7週	(101)	(101)	↓92	(101)	(99)	(100)
8週	(100)	(101)	↓92	(102)	(98)	(100)
9週	(99)	(101)	↓91	(102)	(99)	(102)
10週	(100)	(102)	↓92	(102)	(100)	(102)
11週	(99)	(102)	↓91	(102)	(100)	(102)
12週	(100)	(102)	↓92	(103)	(100)	(102)
13週	(100)	(102)	↓92	(103)	(100)	(102)

Dunnnett の多重比較法 ↑ ↓ : $P < 0.05$, ↑↓ : $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

2000 ppm 投与群の雄で投与後 3~13 週まで有意な体重増加の抑制が認められ、検体投与の影響と考えられた。

摂餌量； 個体別摂餌量は試験期間を通じ毎週測定した。
試験期間を通じていずれの群にも対照群と比較して有意な摂餌量の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。
投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		20	200	2000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.25	12.7	131
	雌	1.52	15.3	152

詳細な症状の観察； 投与開始 1 週前、投与後 2、4、8 及び 13 週に、全動物について次の項目を対象に観察を実施した。

外観（皮膚、被毛、眼及び粘膜、分泌物等）、体位、姿勢（円背位等）、自律神経系機能（流涙、立毛、瞳孔径、呼吸状態、糞及び尿の状態等）、運動協調性、歩行の異常、動物の取扱い操作及び環境刺激に対する反応、神経系（振戦、痙攣、筋緊張等）、探索行動の変化、常同行動（身繕い、首ふり、旋回等）、異常行動（自咬、後ずさり、異常発声等）、攻撃性

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。

200 ppm 投与群の雄において投与 8 週に流涙及び分泌物/付着物(眼)が認められ、また同群雌に立ち上がり回数の減少が投与 2 及び 4 週で認められた。これらの変化は一時的なものであり、また、用量との関連性もないことから、偶発的な変化と考えられた。

機能検査；投与開始 1 週前、投与後 2、4、8 及び 13 週に、全動物について次の項目について機能検査を実施した。

感覚運動反応： 位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、
空中立ち直り反射

体 温： 直腸温

握 力： 前肢握力、後肢握力

着地時開脚幅： 約 30 cm の高さから落下した場合の左右第 4 趾間の幅

自発運動量： 10 分間隔で計 1 時間の自発運動量

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。

200 ppm 投与群の雌に体温及び前肢握力の有意な低下が投与後 4 週に認められたが、一時的な変化であったことから、偶発的な変化であると判断した。また、自発運動の測定では、投与 2 週後に 2000 ppm 投与群の雌で 20~30 分後に有意な低下が認められ、更に、200 ppm 投与群では、20~30 分後及び 60 分後投与に自発運動の有意な低下が認められたが、これらの変化は一時的なものであり、用量との関連性もないことから、偶発的な変化であると判断した。

眼科的検査；馴化期間中は全動物について、投与後 13 週時も全生存動物について、検眼鏡による眼科的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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みられた所見を下表に示す。

200 ppm 投与群の雄で角膜混濁が統計学的有意に増加したが、用量との関連性がないことから偶発性のものと判断した。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群各性 5 匹ずつを剖検した（詳細な症状観察及び機能検査で異常が認められた動物を優先して選出した）。

2000 ppm 投与群の雄に眼球混濁及び腫大が 1 例認められ、200 ppm 投与群の雄では眼脂が 2 例に認められ、雌では眼球混濁及び視神経の細小化が 1 例認められた。これらの変化は用量との関連性がないことから検体投与に起因する変化ではないと判断した。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び2000 ppm投与群雌雄各5匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、リン酸緩衝1%グルタルアルデヒド・2%パラホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成し、病理組織学的検査を実施した。2000 ppm投与群に神経病理学的変化が観察されなかったため、200及び20 ppm投与群については検査を行わなかった。

前脳（大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（網膜を含む）、視神経、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節（頸部及び腰部）、脊髄神経の前根及び後根（頸部及び腰部）、近位の坐骨神経（坐骨切痕部）、近位の脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋

検体投与に起因する神経病変は認められなかった。

フルアジホップブチル原体の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における影響として、2000 ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められたのみであった。

従って、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における無毒性量は、雌雄共に2000 ppm（雄 131 mg/kg/day、雌 152 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。

8.5 慢性毒性及び発がん性

8.5.1 フルアジホップブチル原体のイヌを用いたカプセル投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-5.1)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時26～32週齢

投与期間： 55週間 (1980年5月27日～1981年6月26日)

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、ゼラチンカプセルに0、5、25および125 mg/kg/dayとなる様に封入し、1日1回経口投与した。個体別の投与量は最新の体重を基に計算した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に、125 mg/kg/day 投与群の雄5匹および雌2匹が運動能力低下、食欲欠乏を呈して切迫殺処分となった。これらの動物の一部には更に蒼白、脾臓の触知、振戦、散瞳、黄疸が観察され、検体投与の影響と考えられたが、同群の他の生存動物には検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	5	25	125
死亡率 (%)	雄	0	0	0	83
	雌	0	0	0	33

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。

体重変化；全動物について毎日測定した。

125 mg/kg/day 投与群の切迫殺個体では、検体投与による一般状態の悪化に伴って体重減少がみられた。しかし平均体重値は対照群と同等で、同群の生存動物では、検体投与に関連する体重の変動は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日測定し1週毎の個体別の量を算出した。

以下に結果を要約する。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	5	25	125	5	25	125
1-26 週	99	98	97	98	98	94
27-55 週	99	98	94	97	95	88
1-55 週	99	98	95	98	97	91

統計検定せず

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

125 mg/kg/day 投与群の雌で減少がみられた以外に検体投与に起因するとみられる変化は認められなかった。

身体検査；投与開始前および投与開始後ほぼ4週間隔で個体別に実施した。

125 mg/kg/day 投与群の雄1匹に42週目以降に包皮の水腫、雌3匹に51週以降に歯肉の腫脹がみられたが、いずれも検体投与との関係は不明であった。

眼科学的検査；投与開始前、4、9、10、14、18、22、27、40 および52週に全動物について実施した。

発生頻度を下表に要約する。

検体投与に関連する変化として、125 mg/kg/day 投与群の動物において9週目から水晶体の粟粒大空胞形成がみられた。所見が認められはじめた時期には個体差があった。

血液学的検査；投与開始前、4、8、13、16、21、25、38 および50週に全動物について、また10、29、34、42 および47週に対照群と125 mg/kg/day 投与群について頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球沈降速度(ESR)、ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球(Reti)、血小板数(Plat)、白血球数(WBC)、白血球分類(N, 好中球; L, リン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

パ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、正赤芽球数(Norm)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

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。

125 mg/kg/day 投与群の雌雄における Ht、Hb、RBC、MCHC および Plat の減少、ならびに雄の MCV の増加は検体投与の影響と考えられた。白血球ディファレンシャルカウントで L の減少が見られたが、白血球総数と連動する変化ではなく、毒性学的意義は不明であった。その他の変動は、一時的なものあるいは用量との関連性のないもので検体投与に起因すると考えなかった。

骨髓検査；投与開始 10 週間後に対照群と 125 mg/kg/day 群について、52 週後に全生存動物について、大腿骨頭または腸骨稜から骨髓を採取して塗沫染色標本を作製し鏡検した。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。

10週の検査で125 mg/kg/day投与群では雄5例中3例、雌6例中2例に、また52週の検査では雄2例中1例、雌の4例全例に巨核球数の減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。同群の雄ではさらに10週および52週の検査で細胞密度の増加が認められた。その他の変動は、一時的なものか、用量との関連性が不明瞭で検体投与に起因するものとは考えなかった。

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

尿素、グルコース、アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob: α_1 , α_2 , β , γ)、総ビリルビン(TBil)、直接ビリルビン、総コレステロール(TCh)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)および乳酸脱水素酵素(LDH)

また、投与開始前、投与開始後13週、25週、38週および50週後にプロモスルホフタレイン(BSP)を10 mg/kg体重の用量で静脈内投与し、15分後に採血した血液から血漿を分離してBSP停滯を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

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。

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。

125 mg/kg/day 投与群では、ALP、ALT、AST、LDH、BSP の上昇(雌雄)、Gluc の低下、Glob α_1 の低下(雌雄)、Glob β の上昇(雄)、K の低下(雌)および Ca の低下(雌雄)がみられ、検体投与に関連するものと考えた。それ以外の変動は、一時的なものか、用量との関連性が不明瞭であることから、検体投与に関連しないものと判断した。

尿検査； 投与開始前、開始 8、17、27 および 39 週後に全動物について採尿し、次の項目を検査し、沈査を鏡した。

外観、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、血色素、胆汁色素、ウロビリリン、総還元物質

125 mg/kg/day 群の切迫殺動物に時折胆汁色素がみられたが、その他には異常はなかった。

肉眼的病理検査；切迫殺および投与終了後計画殺の全動物について実施した。

125 mg/kg/day 投与群の切迫殺例では、リンパ節のうっ血・腫大や肝臓の色調異常などがみられたが、投与終了後の計画殺動物では全投与群に検体投与に起因するとみられる肉眼的所見はなかった。【申請者注：肉眼的異常の認められたリンパ節には赤血球貪食像が認められていることから、切迫殺動物で認められた貧血傾向に関連した変化であると考えられた。】

臓器重量；投与終了後の全計画殺動物について、次の臓器の重量を測定し、体重比を算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

125 mg/kg/day 投与群では雄で腎臓絶対重量、雌で腎臓対体重比が有意に増加したが、病理組織学的検査で腎臓重量の変動に関連するような所見は認められず、毒性学的意義は無いものと判断した。その他の変動はいずれも用量との関連性のない偶発性のものであった。

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。

病理組織学的検査；切迫殺および計画殺の全動物について、上記重量測定の対象臓器および次の諸臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。肝臓についてはオイルレッドO染色も施した。

胸腺、胆嚢、脾臓、精巣上体、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、脊椎、胸骨(骨髓を含む)、リンパ節(頸部、腸間膜)、動脈(胸部)、気管、気管支、眼および視神経、坐骨神経、唾液腺、涙腺、瞬膜腺、骨格筋、舌、皮膚、乳腺

主要な変化の発生頻度を下表に要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

125 mg/kg/day 投与群では、雌において副腎皮質の空胞変性と胸腺の退縮の発生頻度が有意に増加した。同群の雄では眼球の白内障が有意に増加した。発生頻度に有意差を認めなかったが、125 mg/kg/day 投与群の雄 1 例と 25 mg/kg/day 投与群の雌 1 例にそれぞれ認められた中等度の副腎皮質空胞変性、ならびに 125 mg/kg/day 群の雌 3 例に認められた白内障は、いずれも検体投与の影響と考えられた。5 mg/kg/day 投与群では、毒性学的に意義のある変化はないと判断した。【申請者注：125 mg/kg/day 群では、雄の眼球の白内障、雌の副腎の空胞変性と胸腺の退縮がそれぞれ有意な増強を示した。同群ではさらに、雌雄でリンパ節の赤血球貪食の増加傾向、雄で脾臓の髓外造血の有意な増加と骨髓(胸骨)の細胞密度増加の増強傾向、雌で肝臓のヘモジデリン貪食クッパー細胞の増強傾向が認められ、これらはいずれも血液学的検査で認められた貧血関連項目の変動に関連するものと判断した。】

以上の結果から、フルアジホップブチルのイヌを用いたカプセル投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、25 mg/kg/day 以上の投与群の雌で副腎皮質空胞変性が認められた。さらに 125 mg/kg/day 投与群では、動物の一般状態悪化による切迫殺(雌雄)、摂餌量の減少(雌)、眼科学的検査における水晶体の粟粒大空胞形成(雌雄)、血液学的検査における貧血関連項目(雌雄で Ht、Hb、RBC、MCHC、Plat の減少、MCV の増加(雄)、骨髓検査における細胞密度の増加(雄)、巨核球減少(雌雄)、血液生化学的検査における ALP、ALT、AST、LDH、BSP の上昇(雌雄)、Gluc の低下(雌雄)、Glob β の上昇(雄)、Glob α_1 (雌雄)、K(雌)および Ca(雌雄)の低下が認められた。同群の病理組織学的検査において、雌雄で眼球の白内障とリンパ節の赤血球貪食、雄では脾臓の髓外造血、骨髓(胸骨)の細胞密度増加、雌では副腎皮質空胞変性、胸腺退縮と肝臓のヘモジデリン貪食クッパー細胞が所見として認められた。したがって、無毒性量は雄が 25 mg/kg/day、雌は 5 mg/kg/day と判断される。