

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

農 薬 抄 録

ノバルロン (殺虫剤)

2001年11月28日 作成

2013年 2月18日 改訂

株式会社 エス・ディー・エス バイオテック

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

目 次

| | 頁 |
|----------------------|-----|
| I. 開発の経緯 | 1 |
| II. 物理的・化学的性状 | 4 |
| III. 生物活性 | 17 |
| IV. 適用及び使用上の注意 | 18 |
| V. 農薬残留量 | 22 |
| VI. 有用動植物等に及ぼす影響 | 31 |
| VII. 使用時安全上の注意、解毒法等 | 40 |
| VIII. 毒性 | 41 |
| 1. 原体 | |
| (1) 急性毒性 | 45 |
| (2) 皮膚及び眼に対する刺激性 | 49 |
| (3) 皮膚感作性 | 51 |
| (4) 急性神経毒性 | 53 |
| (5) 亜急性毒性 | 54 |
| (6) 慢性毒性及び発がん性 | 85 |
| (7) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性 | 125 |
| (8) 変異原性 | 142 |
| (9) 生体の機能に及ぼす影響 | 148 |
| 2. 製剤 | 160 |
| IX. 動植物及び土壌等における代謝分解 | 168 |
| [附] ノバルロンの開発年表 | 305 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1. 開発の経緯

1. 開発の経緯

ノバルロンは、1985年にイタリアのイサグロ SPA 社により発見されたジフルベンゾイルウレア系の殺虫剤である。その後、1995年にイタリアのイサグロ SPA 社は、ノバルロンの国際特許と生産に関わる権利をマクテシム社に譲渡した。

本剤は、鱗翅目(Lepidoptera)、甲虫目(Coleoptera)、半翅目(Hemiptera)及び双翅目(Diptera)に属する様々な昆虫の幼虫に対して、低薬量で高い防除効果を示す薬剤である。

本剤の開発は、諸外国で先行しており、イスラエルを始めとして既に登録を取得している国々においては、効果の高い薬剤としての位置付けにある。

日本国内におけるノバルロンの開発は、株式会社エス・ディー・エス バイオテックが担当し、1998年より(社)日本植物防疫協会を通じて、はくさい、キャベツ、だいこんのコナガ、アオムシ、ヨトウ及びなす、トマトのコナジラミ類、オオタバコガ、マメハモグリバエ等の薬効および薬害を検討するため、公的試験機関で試験が実施され、現在に至っている。

2. 諸外国での登録状況及び使用状況

ノバルロンは、単剤ではリモン 10 乳剤(ノバルロン 100gr/L)として、登録を取得している。

現在までにノバルロンが登録されている国名を以下の表に示す。なお、米国において 2001 年 9 月に花き類に対する害虫防除として登録が認可され、さらに 2004 年 5 月に核果果実類等の食用作物に登録が認可された。

| 国名 | 製剤 | 作物 | 害虫名 | 製剤 投下量 (l/ha) | 登録年 |
|---------|-----------|--------|----------|---------------------|------|
| 南アフリカ | リモン 10 乳剤 | 馬鈴薯 | ジャガイモガ | 0.35 | 1999 |
| アルゼンチン | 〃 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.075-0.1 | 1999 |
| | 〃 | トウモロコシ | アワヨトウ | 0.075-0.1 | 1999 |
| オーストラリア | リモン 10 乳剤 | 綿 | ツメクサガ類 | 0.75-1 | 1999 |
| ボリビア | リモン 10 乳剤 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.075-0.1 | 1998 |
| | 〃 | 小麦 | ヨトウムシ類 | 0.1-0.15 | 1998 |
| ブラジル | リモン 10 乳剤 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.1 | 2000 |
| | 〃 | トウモロコシ | アワヨトウ | 0.15 | 2000 |
| ブルガリア | リモン 10 乳剤 | 馬鈴薯 | コロラドハムシ | 0.25 | 2000 |
| | 〃 | りんご | シンクイムシ類 | 0.06 % | 2000 |
| チリ | リモン 10 乳剤 | 馬鈴薯 | ジャガイモガ | 0.25-0.35 | 2000 |
| | 〃 | 野菜 | モモハモグリガ | 0.25-0.35 | 2000 |
| | 〃 | 森林 | アカシムシ類 | 100-250 ml | 2000 |
| | 〃 | りんご/なし | シンクイムシ類 | 30-50 ml | 2000 |
| コロンビア | リモン 10 乳剤 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.07-0.1 | 2000 |
| | 〃 | ソルガム | アワヨトウ | 0.125-0.15 | 2000 |
| | 〃 | たばこ | ジャガイモガ | 0.3-0.4 | 2000 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 国名 | 製剤 | 作物 | 害虫名 | 製剤 投下量 (l/ha) | 登録年 |
|-------|---------|----------|-----------|------------------------|------|
| ドミニカ | リモン10乳剤 | 馬鈴薯 | ジャガイモガ | 0.3-0.4 | 1999 |
| | 〃 | 馬鈴薯 | シロイチモジヨトウ | 0.3-0.4 | 1999 |
| | 〃 | トマト | オンシツコナジラミ | 0.3-0.4 | 1999 |
| | 〃 | トウモロコシ | アワヨトウ | 0.3-0.4 | 1999 |
| | 〃 | タマネギ | モモハモグリガ | 0.3-0.4 | 1999 |
| | 〃 | 柑橘 | ミカンハモグリガ | 0.3-0.4 | 1999 |
| イスラエル | リモン10乳剤 | 綿 | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | 綿 | シロイチモジヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | 馬鈴薯 | ハスモンヨトウ | 0.4 | 1999 |
| | 〃 | 馬鈴薯 | シロイチモジヨトウ | 0.4 | 1999 |
| | 〃 | 馬鈴薯 | ジャガイモガ | 0.5-0.75 | 1999 |
| | 〃 | カリフラワー | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | ブロッコリー | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | 豆類 | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | アルファルファ | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | チョウセンアザミ | ハスモンヨトウ | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | トウモロコシ | メイガ類 | 0.75 | 1999 |
| | 〃 | りんご | シンクイムシ類 | 0.05 % | 1999 |
| | モロッコ | リモン10乳剤 | たばこ | タバココナジラミ | 0.25 |
| 〃 | | たばこ | タバコガ | 0.5 | 1999 |
| 〃 | | 柑橘 | ミカンハモグリガ | 0.05 | 1999 |
| パラグアイ | リモン10乳剤 | 綿 | ハイマダラメイガ | (/100 L水) 0.075-0.1 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | ツメクサガ類 | 0.15 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | アワヨトウ | 0.1-0.15 | 2000 |
| | 〃 | トウモロコシ | ヨトウ類 | 0.1-0.15 | 2000 |
| ペルー | リモン10乳剤 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.1 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | ツメクサガ類 | 0.2-0.25 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | チビガ類 | 0.25-0.3 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | キリバ類 | 0.1 | 2000 |
| | 〃 | キャベツ | コナガ | 0.1-0.15 | 2000 |
| | 〃 | 豆類 | シャクガ類 | 0.15 | 2000 |
| | 〃 | トウモロコシ | アワヨトウ | 0.05-0.1 | 2000 |
| ルーマニア | リモン10乳剤 | 馬鈴薯 | コロラドハムシ | 0.25 | 1999 |
| | 〃 | りんご | シンクイムシ類 | 0.06 % | 1999 |
| | 〃 | りんご | キンモンホソガ | 0.06 % | 1999 |
| | 〃 | なし | キジラミ類 | 0.075 % | 1999 |
| | 〃 | 森林 | マイマイガ | 0.2 | 1999 |
| | 〃 | 森林 | ハマキムシ類 | 0.2 | 1999 |
| | 〃 | トマト | オンシツコナジラミ | 0.05 % | 1999 |
| | 〃 | きゅうり | オンシツコナジラミ | 0.05 % | 1999 |
| スロベニア | リモン10乳剤 | りんご | シンクイムシ類 | 0.05 | 1999 |
| | 〃 | 馬鈴薯 | コロラドハムシ | 0.3 | 1999 |
| | 〃 | プラム | シンクイムシ類 | 0.5 | 1999 |
| | 〃 | 野菜 | オンシツコナジラミ | 0.5 | 1999 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 国名 | 製剤 | 作物 | 害虫名 | 製剤 投下量 (l/ha) | 登録年 |
|-------|---------|---------|-----------|---------------------|------|
| ポーランド | リモン10乳剤 | りんご | キジラミ類 | 0.075 % | 2000 |
| | 〃 | りんご | ハマキムシ類 | 0.075 % | 2000 |
| | 〃 | なし | キジラミ類 | 0.075 % | 2000 |
| | 〃 | なし | ハマキムシ類 | 0.075 % | 2000 |
| | 〃 | 森林 | アカズヒラタバチ | 0.15-0.2 % | 2000 |
| | 〃 | 森林 | マツハバチ | 0.15-0.2 % | 2000 |
| ウルグアイ | リモン10乳剤 | りんご | シンクイムシ類 | 50 ml | 2000 |
| | 〃 | もも | シンクイムシ類 | 50 ml | 2000 |
| | 〃 | カンキツ類 | ミカンハモグリガ | 50 ml | 2000 |
| | 〃 | トマト | オンシツコナジラミ | 30-50 ml | 2000 |
| | 〃 | アブラナ科野菜 | コナガ | 50 ml | 2000 |
| | 〃 | 小麦 | ツメクサガ類 | 0.1-0.15 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | ツメクサガ類 | 0.1 | 2000 |
| | 〃 | 綿 | ハイマダラメイガ | 0.1 | 2000 |
| トルコ | リモン10乳剤 | 綿 | ハスモンヨトウ | 0.4 | 2000 |
| | 〃 | カンキツ類 | ミカンハモグリガ | 0.05 | 2000 |

3. 安全性についての国際評価

ノバルロンの安全性評価は2005年にFAO/WHO合同会議において行われ、ADIが0.01 mg/kg 体重/日に設定された。急性参照量(ARfD)の設定は不要とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称および化学構造

(1) 有効成分の一般名

和名：ノバルロン

英名：novaluron (ISO名)

(2) 別名

商品名：カウンター乳剤

試験名：RIMON、GR 572 (原体)

SB-7241、RIMON 10EC (乳剤)

(3) 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

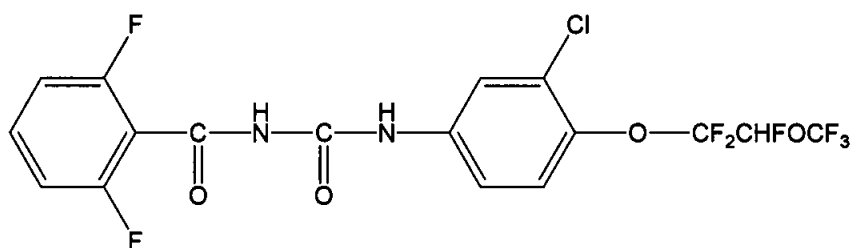
英名：(RS)-1-[3-chloro-4-(1,1,2-trifluoro-2-trifluoromethoxyethoxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

CAS

和名：N-[[[3-クロロ-4-[1,1,2-トリフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]-2,6-ジフルオロベンズアミド

英名：N-[[[3-chloro-4-[1,1,2-trifluoro-2-(trifluoromethoxy)ethoxy]phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$

(6) 分子量 492.7

(7) CAS No. 116714-46-6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

| 項目 | | 測定値(測定条件) | 測定方法/試験機関 | |
|-----------------------|---|---|---------------------------------|---------------------|
| 色調 | | 白色 (24 °C) | 官能法/ | |
| 形状 | | 固体(結晶) (24 °C) | 官能法/ | |
| 臭気 | | 無臭 (24 °C) | 官能法/ | |
| 密度 | | 1.56 g/cm ³ (22 °C) | OECD109・比重瓶法/ | |
| 融点 | | 176.5~178.0 °C | OECD102・液浴付毛細管法/ | |
| 沸点 | | 218°C(100.34 kPa) | OECD103 示差熱分析/ | |
| 蒸気圧 | | 1.6×10 ⁻⁵ Pa(25 °C) | OECD104・蒸気圧天秤法/ | |
| 解離定数(pKa) | | 水に難溶のため実施せず | 省略理由書 | |
| 溶解度 | 水 | 0.003 mg/L (20 °C、pH6.62) | OECD105・フラスコ法/ | |
| | 有機溶媒 | n-ヘプタン | | 0.00839 g/L (20 °C) |
| | | キシレン | | 1.88 g/L (20 °C) |
| | | 1,2-ジクロロエタン | | 2.85 g/L (20 °C) |
| | | アセトン | | 198 g/L (20 °C) |
| | | メタノール | | 14.5 g/L (20 °C) |
| | | 酢酸エチル | | 113 g/L (20 °C) |
| オクタノール/水分配係数(log Pow) | | 4.3 (室温) | OECD117・HPLC 法/ | |
| 生物濃縮性 | ブルーギル | BCF = 14200-17500 程度 | OECD305E/ | |
| 土壌吸着性 | 水溶解度が低く(<10mg/L) 予備試験にてすべての土壌試験系水系から検出されなかったため、高次試験実施せず | | | |
| 加水分解 | | pH5 安定 (25 °C) pH7 安定 (25 °C) pH9 t _{1/2} 101 日(25 °C) | European Directive 91/414/EEC / | |
| 水中光分解性 | 蒸留水(滅菌) | t _{1/2} 7.5 日 (25 °C、17.6~18.9 W/m ² : 280~500 nm) 4.4 日(東京春期太陽光換算) | 12農産第8147号に準拠/ | |
| | 自然水 | t _{1/2} 15.1 日 (25 °C、17.6~18.9 W/m ² : 280~500 nm) 8.8 日(東京春期太陽光換算) | | |
| 安定性 | 対熱 | 200°Cまで安定 | OECD113・熱分析法/ | |
| スペクトル | | 別添 | -/ | |

別添

① 紫外・可視吸収スペクトル

測定機器： Unicam 8755 UV-可視分光光度計

溶媒： 下記の通り

①-1 紫外・可視吸収スペクトル (酸性条件)

メタノール：0.25 M 塩酸 = 3:2 (v/v)

①-2 紫外・可視吸収スペクトル (pH 調製なし)

メタノール：精製水 = 3:2 (v/v)

①-3 紫外・可視吸収スペクトル (アルカリ条件)

メタノール：0.25 M 水酸化ナトリウム = 3:2 (v/v)

② 赤外吸収スペクトル

測定機器： Mattson Galaxy 3020 FT-IR 分光光度計

測定法： KBr 法

③-1 ¹H-核磁気共鳴スペクトル

測定機器： Bruker 270 MHz 核磁気共鳴スペクトロメーター

測定条件： 270 MHz

溶媒： 重クロロホルム

基準物質： テトラメチルシラン (TMS)

③-2 ¹³C-核磁気共鳴スペクトル

測定機器： JEOL GX400 MHz 核磁気共鳴スペクトロメーター

測定条件： 400 MHz

溶媒： 重水素化アセトン

基準物質： テトラメチルシラン (TMS)

④-1 質量スペクトル (電子衝撃法)

測定機器： VG 7070E マススペクトロメーター

導入法： 直接導入法

イオン検出法： 陽イオン

④-2 質量スペクトル (ESI 法)

測定機器： Finnigan TSQ7000

導入法： 直接導入法

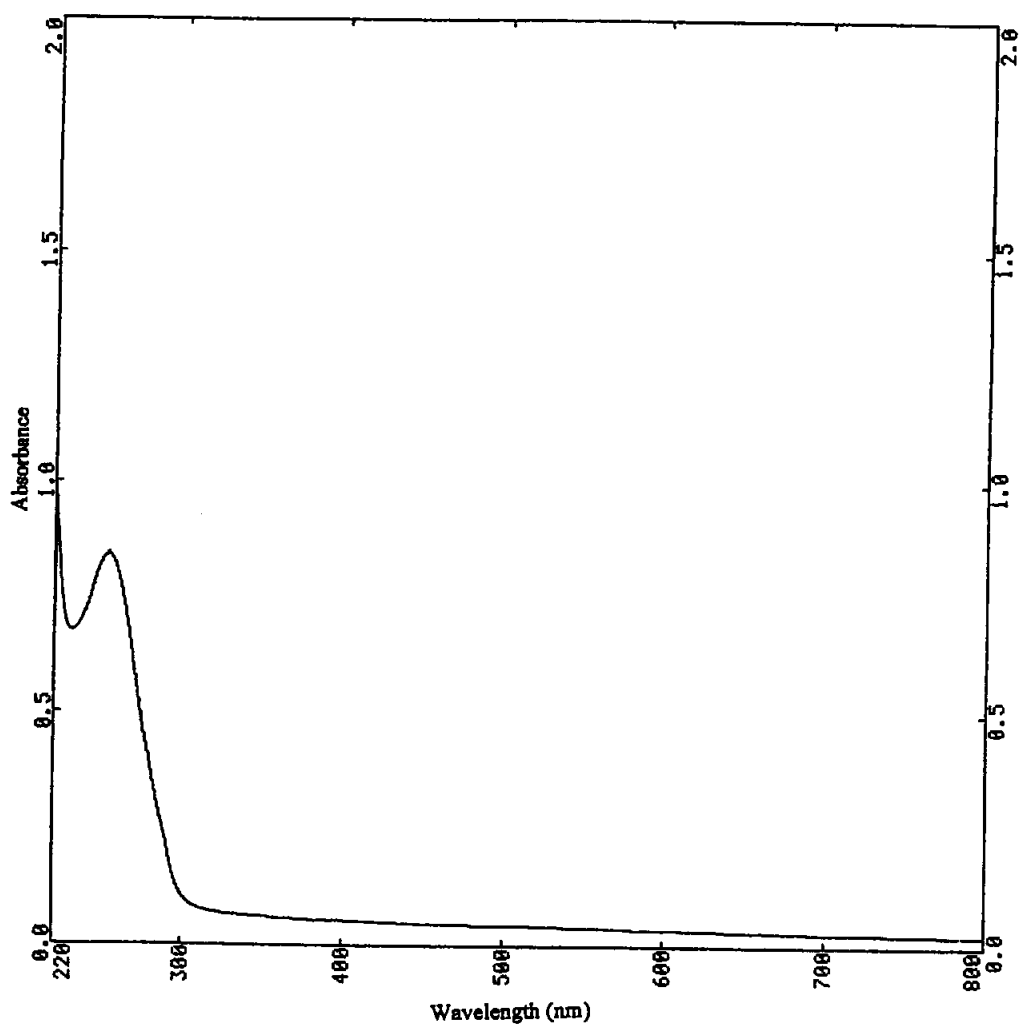
導入用溶媒： アセトニトリル：水 = 3:2 (v/v)

イオン検出法： 陰イオン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

①紫外・可視吸収スペクトル

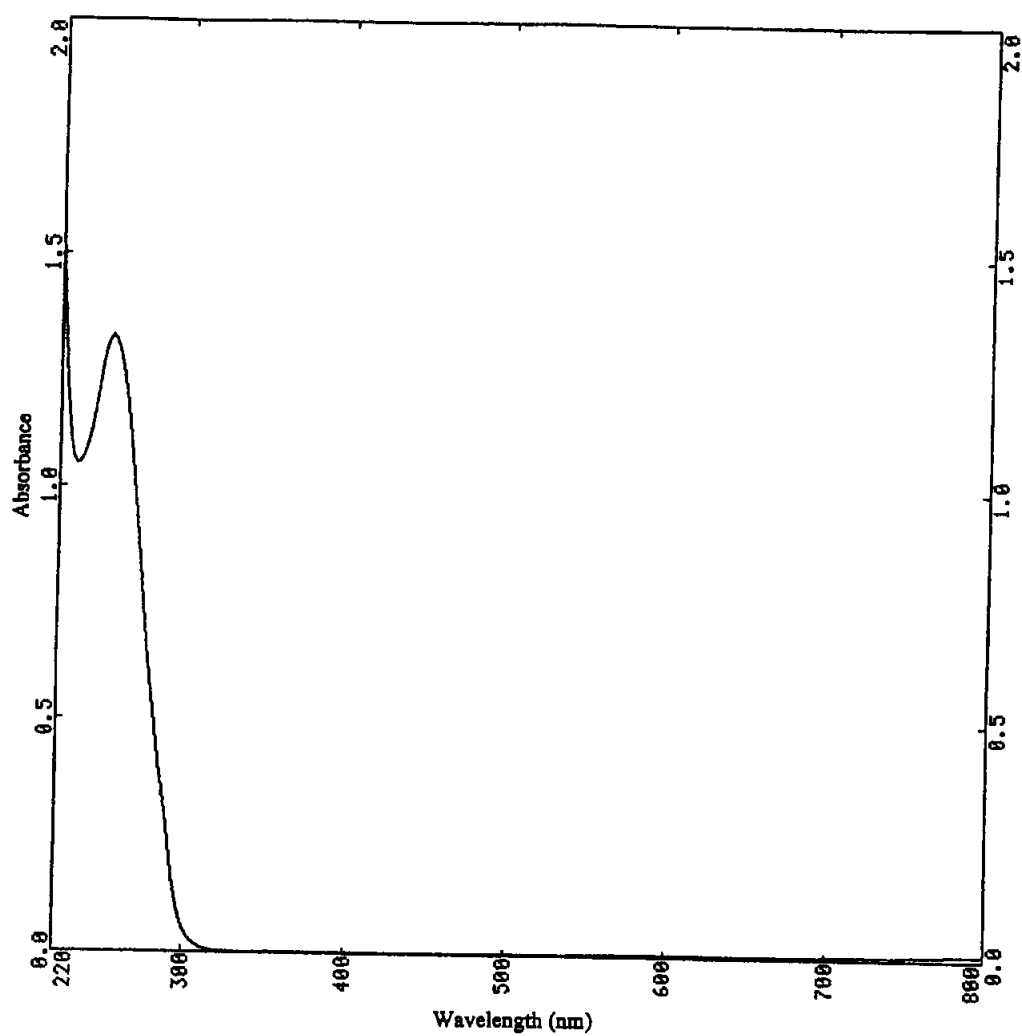
①-1 紫外・可視吸収スペクトル (酸性条件)



吸収極大波長(λ_{max}) 263 nm
モル吸光係数(ϵ) 9780 $\text{dm}^2/\text{mol}/\text{cm}$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

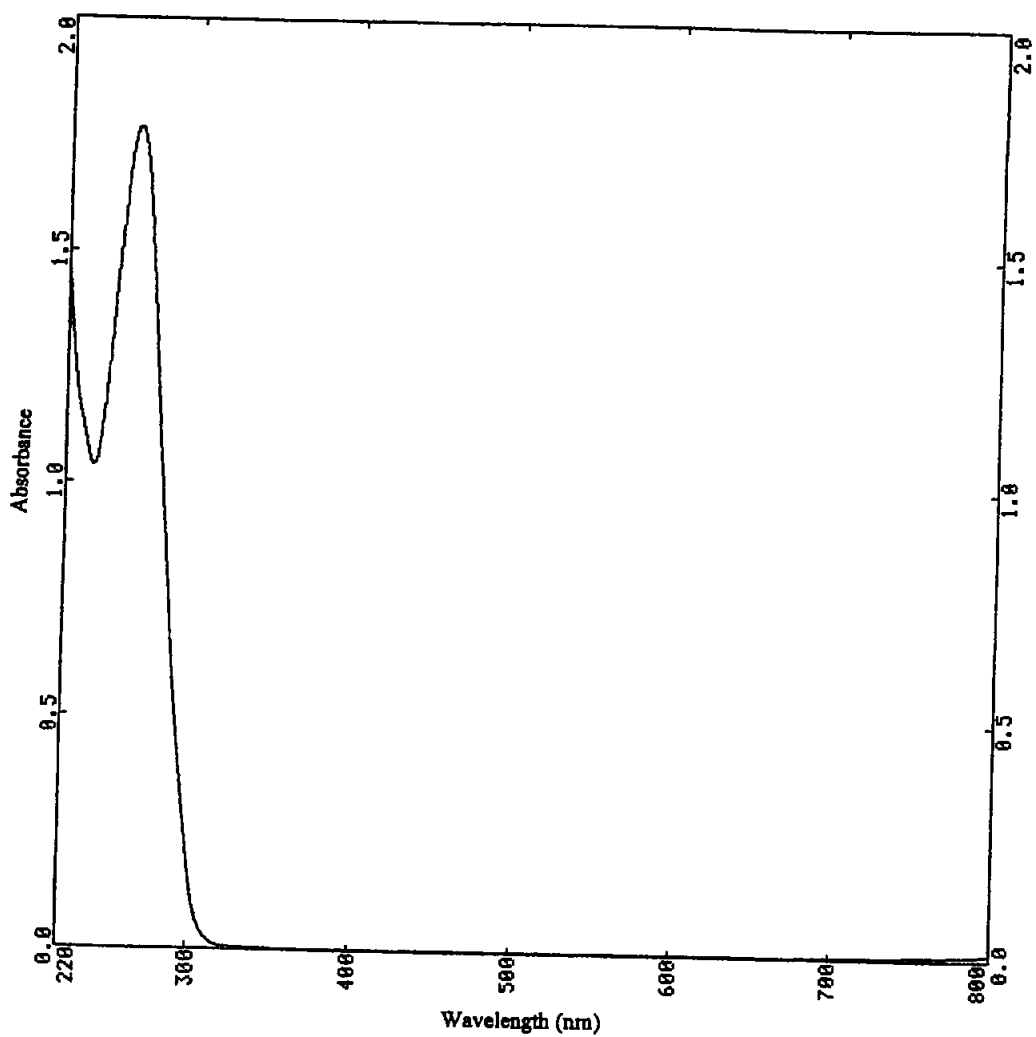
①-2 紫外・可視吸収スペクトル (pH調整なし)



吸収極大波長 (λ_{max}) 253 nm
モル吸光係数 (ϵ) 15400 $\text{dm}^3/\text{mol}/\text{cm}$

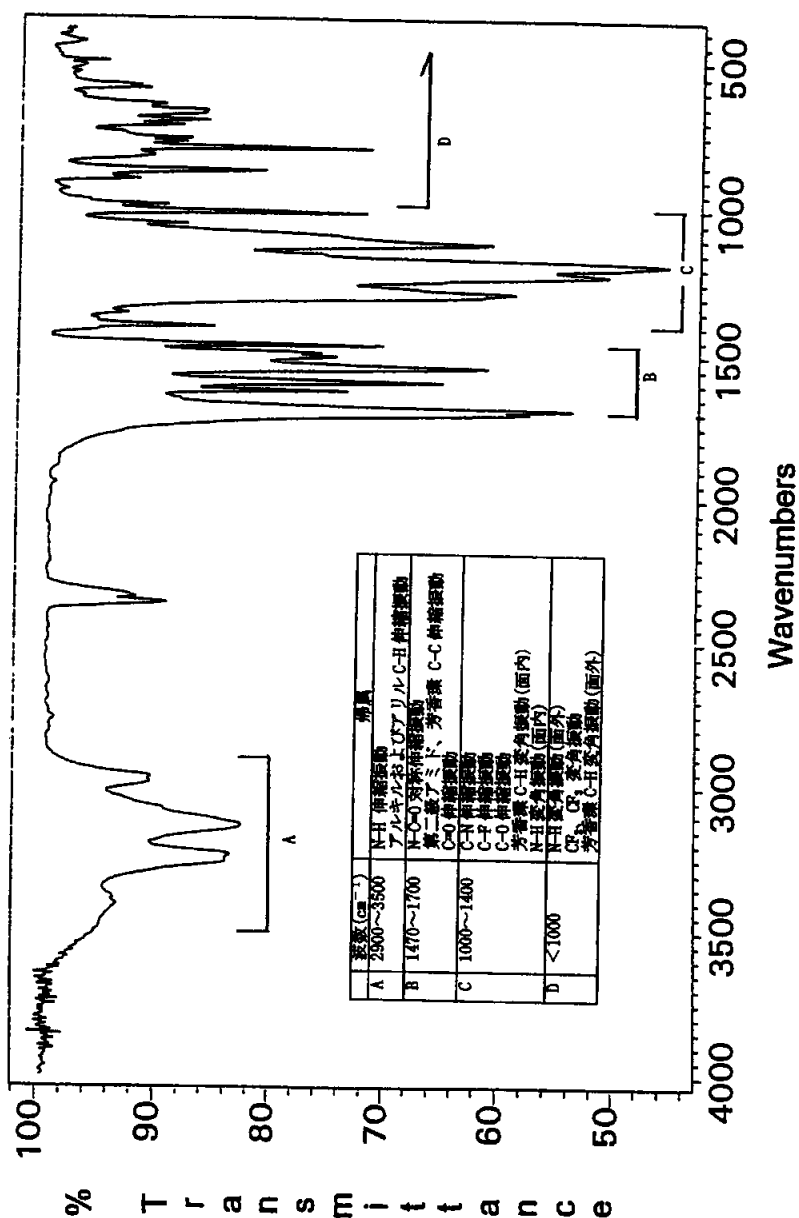
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

①-3 紫外・可視吸収スペクトル (アルカリ条件)



吸収極大波長(λ_{max}) 263 nm
モル吸光係数(ϵ) 20500 $\text{dm}^2/\text{mol}/\text{cm}$

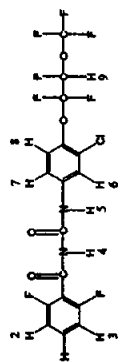
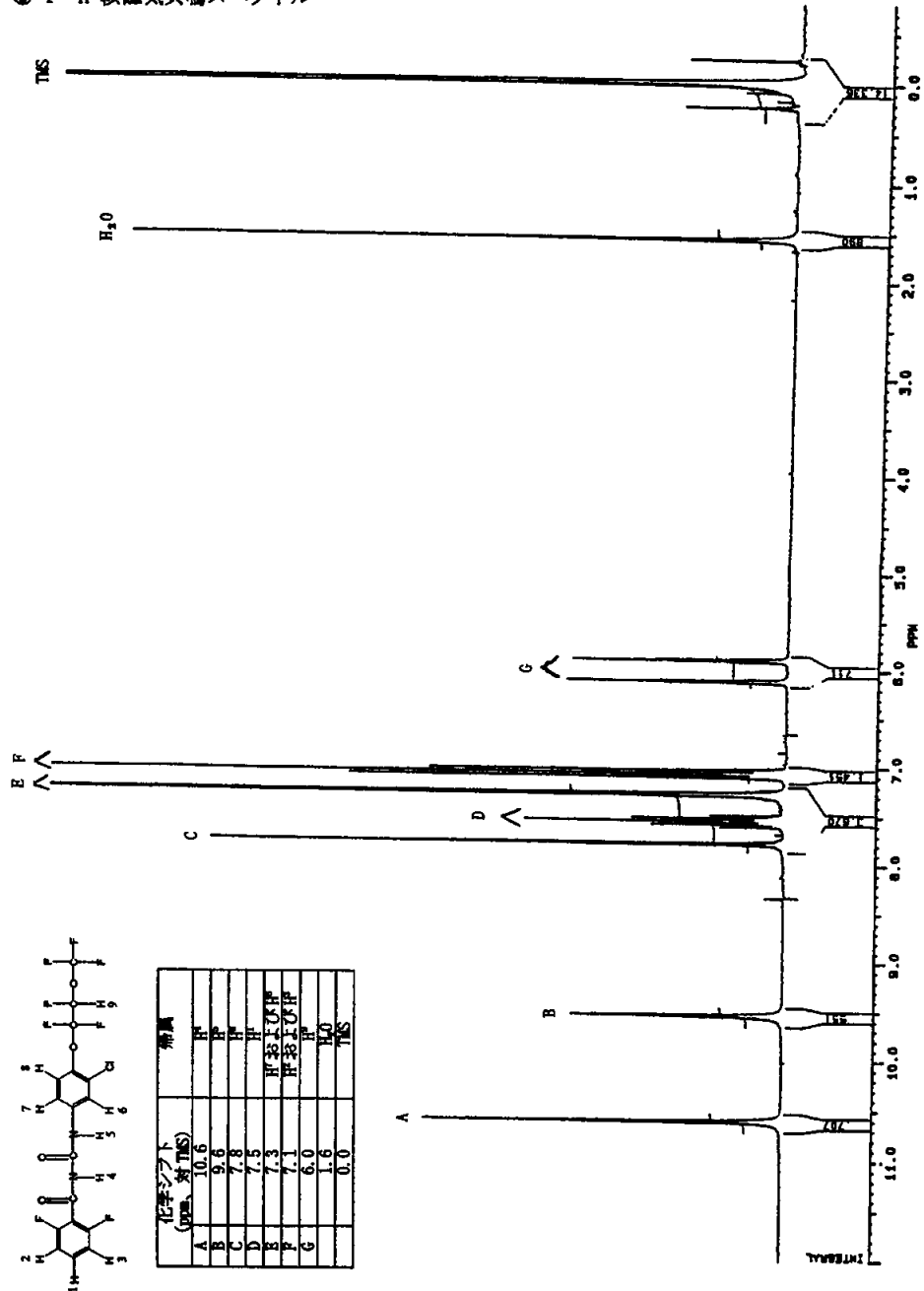
②赤外吸収スペクトル



③核磁気共鳴スペクトル

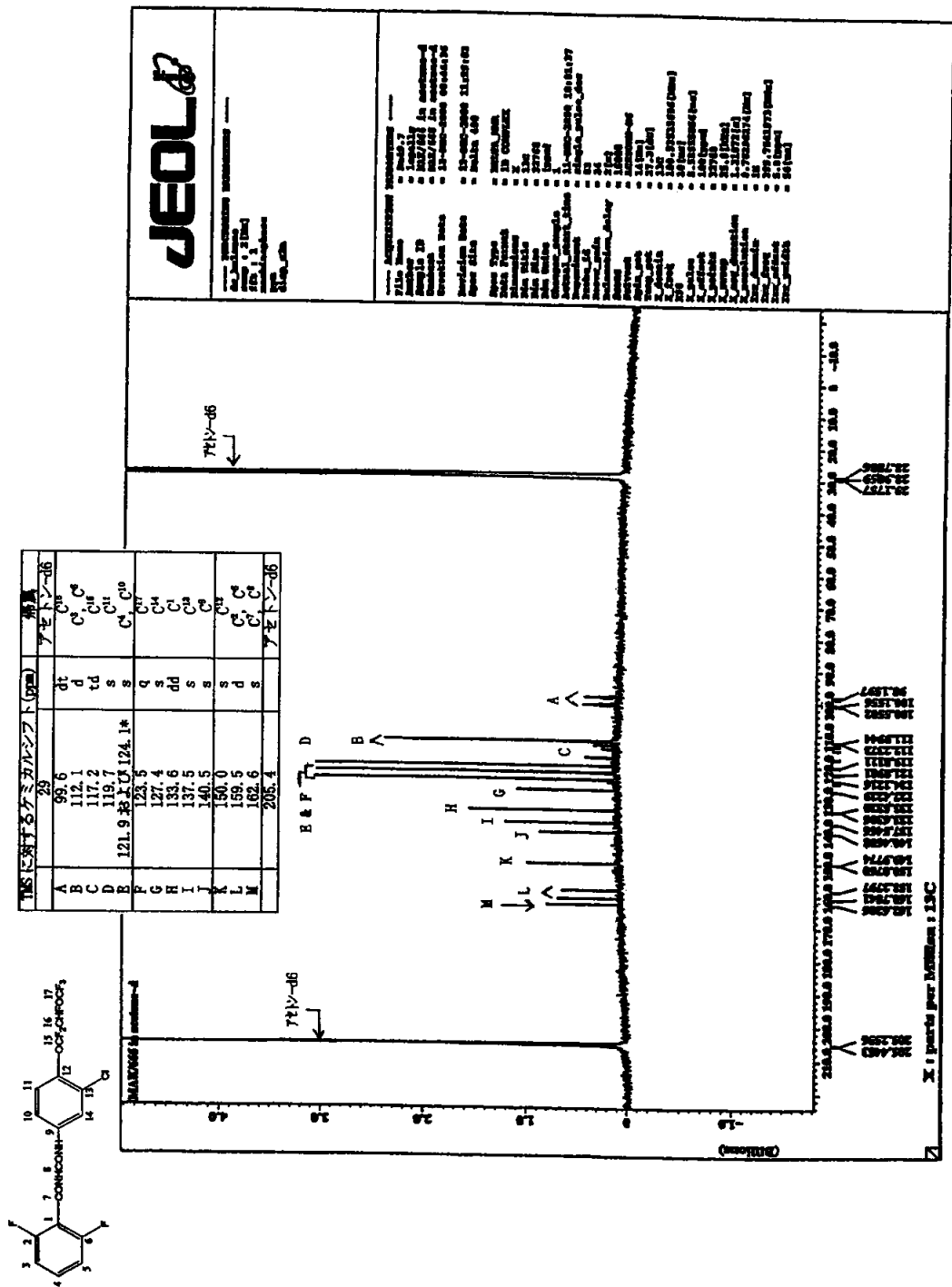
BUNSEI
 AP5905.110
 AU PNO6:
 DATE 15-4-87
 SF 250.133
 SY 250.0
 OI 4311.814
 TI 32768
 SI 3608
 SZ 5000.000
 HZ/PT .305
 PR 0.0
 PD 0.0
 RG 0.0
 NS 250
 TE 287
 FW 6300
 DS 2714.459
 DP 63.140
 LB 0.300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F2 12.0000P
 HZ/CN 91.478P
 PPM/CA 91.365
 SR 2853.68

③-1 ¹H-核磁気共鳴スペクトル



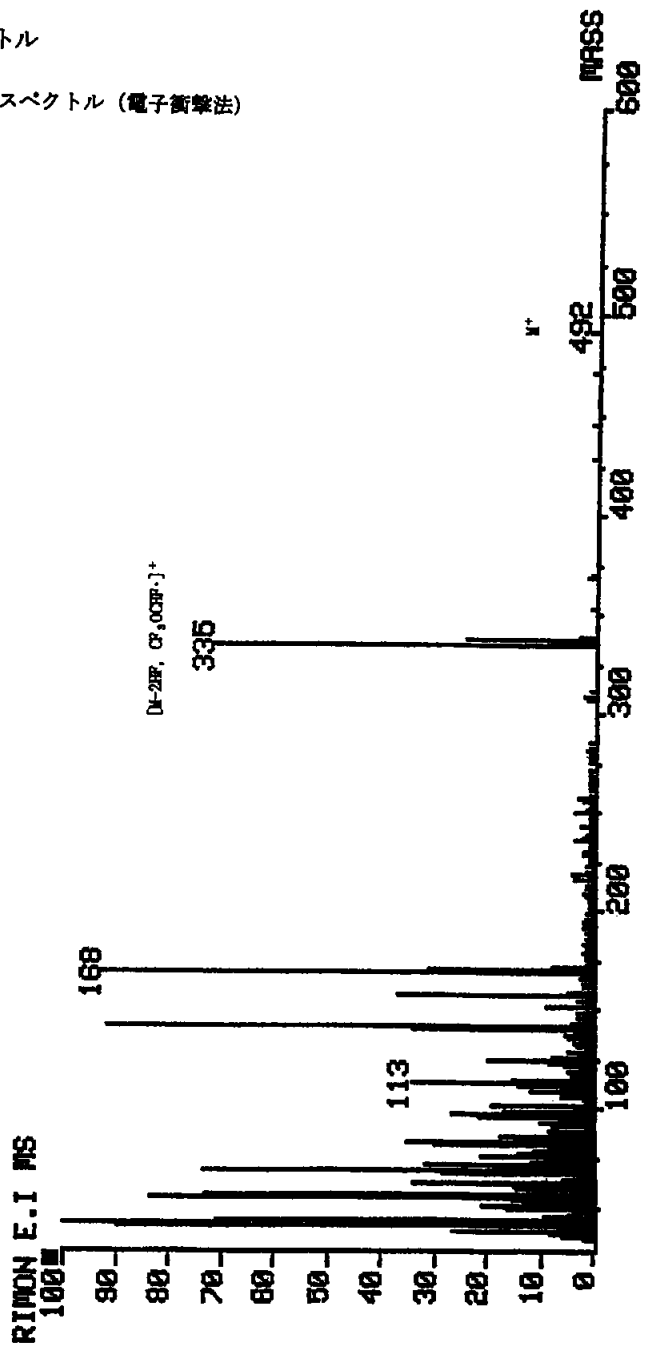
| 化学シフト (PPM, 対TMS) | 帰属 |
|-------------------|----------------|
| A 10.6 | H ^a |
| B 9.6 | H ^b |
| C 7.8 | H ^c |
| D 7.5 | H ^d |
| E 7.3 | H ^e |
| F 7.1 | H ^f |
| G 6.0 | H ^g |
| H 3.6 | H ^h |
| I 0.0 | TMS |

②-2 ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル



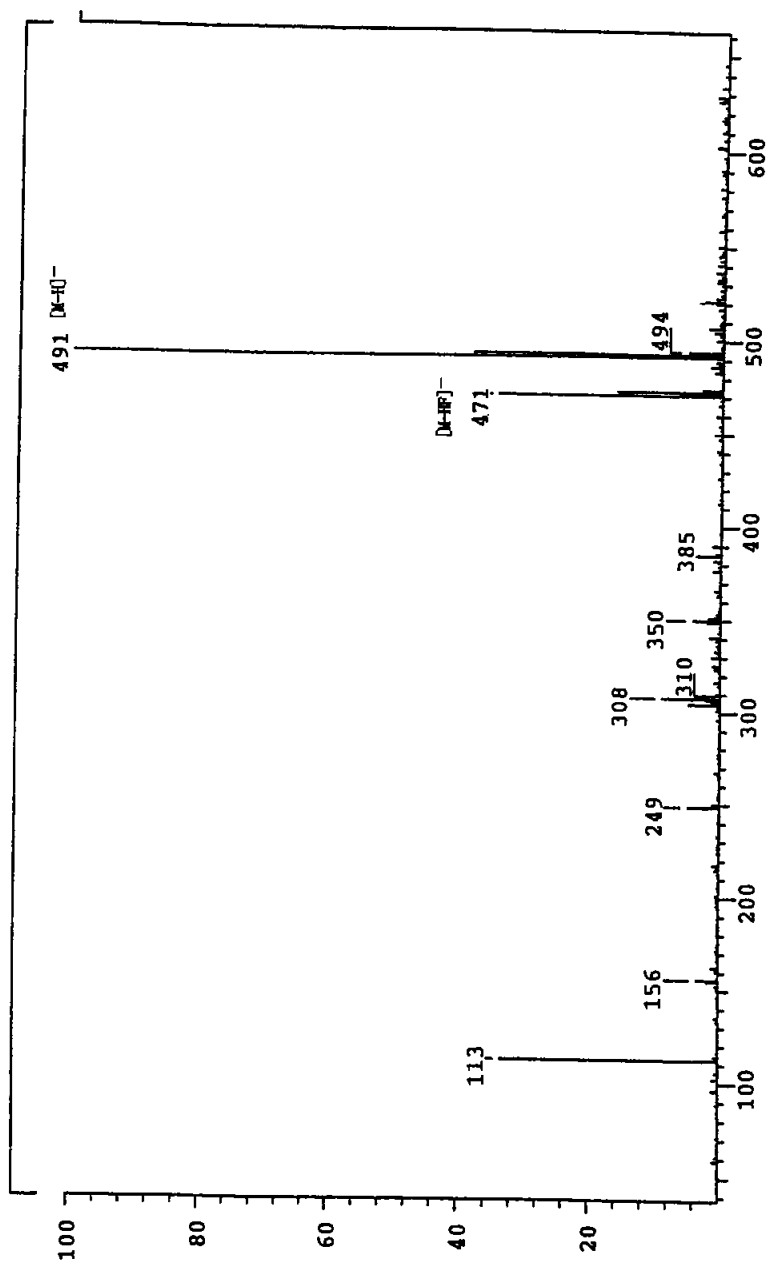
④質量スペクトル

④-1 質量スペクトル (電子衝撃法)



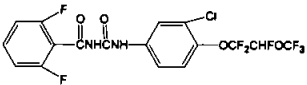
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

④-2 質量スペクトル (ESI 法)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

3. 原体の成分組成

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量(%) | |
|-------------------|--------------------------|--|---|---------------------------|-------|--------|--------------|
| | 一般名 CAS No. | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 又はレンジ |
| 有効成分 | ノバルトン 116714-4 6-6 | (RS)-1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア |  | $C_{17}H_{19}ClF_8N_2O_4$ | 492.7 | | |
| 原体 混 在 物 | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

4. 製剤の組成

(1) 8.5 %乳剤

| | |
|-------------|--------|
| ノバルロン | 8.5 % |
| 有機溶剤、界面活性剤等 | 91.5 % |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

ノバルロンは、野菜、馬鈴薯、大豆、小麦、綿などの畑作物、りんご、梨、桃、柑橘類などの果樹、森林にける鱗翅目 (Lepidoptera)、甲虫目 (Coleoptera)、半翅目 (Hemiptera)、双翅目 (Diptera) に属する様々な害虫の幼虫に対して高い活性を示す。

2. 作用機構

キチンは昆虫の脱皮に際し、新しい表皮の形成に重要な役割を果たす。本剤は、キチンの生合成を阻害することにより、新しい表皮の形成が不完全となり、死亡させるものと考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点

ノバルロンは、植物の葉を食害、葉に侵入あるいは樹液を吸収するなど、広範囲の害虫に対して高い殺虫効果が得られる。その殺虫効果は、主に食毒によるものであるが、接触による効果も認められている。

本剤は、ノックダウン効果がなく、幼虫が脱皮し成長していく過程で効果が発現する。

標的外の寄生性昆虫および捕食性昆虫 (天敵) に影響しないことから、総合防除 (IPM) プログラムに組み入れることが、推奨される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

①8.5 %乳剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈 倍数 | 使用 液量 | 使用時期 | 本剤の 使用回数 | 使用 方法 | ハルソンを含 む農薬の総 使用回数 | |
|-----------------------------|--|-----------------|----------------|----------------|-------------|----------|-------------------------|-------|
| キャベツ | コナガ アオムシ ヨトウムシ ハスモンヨトウ | 2000～ 3000 倍 | 100～300L/10a | 収穫 7 日前 まで | 3 回以内 | 散布 | 3 回以内 | |
| レタス | オオタバコガ ハスモンヨトウ | 3000 倍 | | 収穫 3 日前 まで | | | | |
| 非結球レ タス | | | | 収穫 14 日前 まで | | | | |
| なす | コナジラミ類 オオタバコガ ハモグリバエ類 ハスモンヨトウ | 2000～ 3000 倍 | | 収穫前日 まで | 4 回以内 | | 4 回以内 | |
| トマト | ハモグリバエ類 ミカンキイロアザミ ウマ | 2000 倍 | | 1 番花の 開花まで | | | | |
| | コナジラミ類 オオタバコガ ハスモンヨトウ | 2000～ 3000 倍 | | | | | | |
| ミニトマ ト | ハモグリバエ類 | 2000 倍 | | | | | | |
| ピーマン | オオタバコガ | 3000 倍 | | | | | | |
| いちご | ミカンキイロアザミ ウマ | 2000 倍 | | 収穫前日ま で | | | | |
| てんさい | ヨトウムシ | 2000～ 3000 倍 | | 収穫 7 日前 まで | | | | 2 回以内 |
| | カメノコハムシ アシグロハモグリバ エ | 3000 倍 | | | | | | |
| ブロッコ リー | ハイマダラノメイガ | 2000～ 3000 倍 | | | | | | |
| カリフラ ワー | ハスモンヨトウ | 2000 倍 | | | | | | |
| アスパラ ガス | オオタバコガ | | | | 収穫前日ま で | | | |
| にんにく | ネギコガ | | 収穫 3 日前 まで | | | | | |
| ふき | ハスモンヨトウ | | 収穫 14 日前 まで | | | | | |
| きく | アザミウマ類 オオタバコガ | | 発生初期 | | 5 回以内 | 5 回以内 | | |
| 花き類・ 観葉植物 (きくを 除く) | アザミウマ類 | | | | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

②9.0 %フロアブル剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈 倍数 | 使用 液量 | 使用時期 | 本剤の 使用回数 | 使用 方法 | ハルロンを含 む農薬の総 使用回数 |
|------|--------------------|----------|--------------|---------------|-------------|----------|-------------------------|
| かんしょ | ナカジロシタバ ハスモンヨトウ | 3000 倍 | 100～300L/10a | 収穫 7 日前 まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 |
| だいこん | ハイマダラノメイガ | | | | 3 回以内 | | 3 回以内 |
| はくさい | アオムシ コナガ | | | | | | |

2. 使用上の注意事項

①8.5 %乳剤

- 1) 本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布すること。
- 2) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけ速やかに散布すること。
- 3) 使用に当っては展着剤を加用することが望ましい。
- 4) 本剤は植物体上での浸透移行性がないため、葉裏にも十分かかるように散布すること。
- 5) 本剤は幼虫の脱皮を阻害して死亡させる性質を持つ薬剤であるので、幼虫期になるべく早く散布すること。
- 6) 蚕に対して長期間毒性があるので、散布された薬剤が飛散し付近の桑に付着するおそれのある地域では使用しないこと。
- 7) 本剤の抵抗性の発達を防ぐため、作用性の異なる他剤との体系散布を行うこと。
- 8) トマトの果実には薬害の生じるおそれがあるので、開花の始まったほ場又は施設等では散布しないこと。
- 9) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤を初めて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- 10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

②9.0 %フロアブル剤

- 1) 使用前によく振ってから使用すること。
- 2) 本剤の所定量を所定量の水にうすめ、よくかきまぜてから散布すること。
- 3) 散布液調製後はそのまま放置せず、できるだけ速やかに散布すること。
- 4) 本剤は植物体上での浸透移行性がないため、葉裏にも十分かかるように散布すること。
- 5) 本剤は幼虫の脱皮を阻害して死亡させる性質を持つ薬剤であるので、幼虫期になるべく早く散布すること。
- 6) 蚕に対して長期間毒性があるので、散布された薬剤が飛散し付近の桑に付着するおそれのある地域では使用しないこと。
- 7) 本剤の抵抗性の発達を防ぐため、作用性の異なる他剤との体系散布を行うこと。
- 8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

①8.5 %乳剤

- 1) 水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

②9.0 %フロアブル剤

- 1) 水産動植物（甲殻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を含水アセトニトリルで抽出した後、C18ミニカラム及びNH2ミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ(UV検出器)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

ノバルロン

(RS)-1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア

分子式: $C_{17}H_9ClF_8N_2O_4$ 分子量: 492.7

(3) 残留試験結果

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|--------------------------------|---|---------------------------|----------|----------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| かんしょ (露地) (塊根) 平成21年度 | フロアブル剤 (9.0%) 3000倍 散布 180~200 L/10a | 石川県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 7 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 14 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 21 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | 鹿児島県農業 環境協会・植 物防疫部会 | 0 | — | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 7 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 14 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 21 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| てんさい (露地) (根部) 平成14年度 | 乳剤 (8.5%) 2000倍 散布 150 L/10a | 北海道植物防 疫協会札幌 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 北海道植物防 疫協会音更 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | | |
|----------------------------------|--|-----------------|----------|----------|---------------|-------|--------|-------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| だいこん (露地) (根部) 平成 21 年度 | フロアブル剤 (9.0%) 3000 倍 散布 200 L/10a | 石川県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | * | * | |
| | | 3 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | 三重県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 3 | 21 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | |
| 3 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | |
| だいこん (露地) (葉部) 平成 21 年度 | フロアブル剤 (9.0%) 3000 倍 散布 200 L/10a | 石川県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 7 | 1.45 | 1.42 | 2.12 | 2.09 | |
| | | | 3 | 14 | 0.67 | 0.66 | 1.10 | 1.10 | |
| | | | 3 | 21 | 0.26 | 0.26 | * | * | |
| | | 3 | 28 | 0.14 | 0.14 | 0.23 | 0.22 | | |
| | | 三重県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 2.78 | 2.77 | 3.77 | 3.76 | |
| | | | 3 | 14 | 2.80 | 2.74 | 2.24 | 2.18 | |
| 3 | 21 | | 0.71 | 0.70 | 0.65 | 0.64 | | | |
| 3 | 28 | 0.57 | 0.57 | 0.78 | 0.75 | | | | |
| はくさい (露地) (茎葉) 平成 13 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 7 | 0.31 | 0.31 | 0.41 | 0.40 | |
| | | | 3 | 14 | 0.18 | 0.18 | 0.36 | 0.35 | |
| | | | 3 | 21 | 0.07 | 0.06 | 0.36 | 0.35 | |
| | | 長野県農業 総合試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.10 | 0.10 | 0.18 | 0.18 | |
| | | | 3 | 14 | 0.10 | 0.10 | 0.16 | 0.15 | |
| | | | 3 | 21 | 0.02 | 0.02 | 0.15 | 0.14 | |
| はくさい (露地) (茎葉) 平成 21 年度 | フロアブル剤 (9.0%) 3000 倍 散布 200~300 L/10a | 群馬県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | | 3 | 7 | 0.34 | 0.34 | 0.42 | 0.42 | |
| | | | 3 | 14 | 0.11 | 0.11 | 0.10 | 0.10 | |
| | | | 3 | 21 | 0.02 | 0.02 | 0.04 | 0.04 | |
| | | 福井県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.55 | 0.54 | 0.55 | 0.54 | |
| | | | 3 | 14 | 0.30 | 0.30 | 0.27 | 0.27 | |
| | | | 3 | 21 | 0.30 | 0.30 | 0.12 | 0.12 | |

*: 石川 3 回処理 21 日後試料は

欠測。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | (ppm) 分析結果 | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|----------|----------|---------------|-------|--------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| カリフラワー (露地) (花蕾) 平成 20 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 269~300 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 0.10 | 0.10 | 0.12 | 0.12 |
| | | | 2 | 14 | 0.06 | 0.06 | 0.09 | 0.09 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 徳島県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 20 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200~250 L/10a | 大分県肥料植 物防疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 0.22 | 0.22 | 0.28 | 0.28 |
| | | | 2 | 14 | 0.23 | 0.23 | 0.20 | 0.19 |
| | | | 2 | 21 | 0.10 | 0.10 | 0.12 | 0.12 |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 0.46 | 0.45 | 0.66 | 0.65 |
| | | | 2 | 14 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.04 |
| | | | 2 | 21 | 0.11 | 0.11 | 0.10 | 0.10 |
| キャベツ (露地) (葉球) 平成 13 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.01 | 0.01 | 0.29 | 0.28 |
| | | | 3 | 14 | 0.01 | 0.01 | 0.14 | 0.14 |
| | | | 3 | 21 | 0.01 | 0.01 | 0.08 | 0.08 |
| | | 新潟県農業 総合研究所 中山間試験地 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.05 | 0.05 | 0.33 | 0.32 |
| | | | 3 | 14 | 0.03 | 0.03 | 0.27 | 0.26 |
| | | | 3 | 21 | 0.02 | 0.02 | 0.21 | 0.20 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | (ppm) 分析結果 | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|----------|----------|---------------|-------|--------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| レタス (露地) (茎葉) 平成 19 年度 | 乳剤 (8.5%) 3000 倍 散布 250 L/10a | 長野県植物防 疫協会 南信研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 3 | 0.21 | 0.20 | 0.26 | 0.26 |
| | | | 3 | 7 | 0.11 | 0.11 | 0.06 | 0.06 |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | 0.04 |
| | | 和歌山県植物 防疫協会 橋本試験地 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 3 | 0.09 | 0.08 | 0.20 | 0.20 |
| | | | 3 | 7 | 0.06 | 0.06 | 0.11 | 0.11 |
| | | | 3 | 14 | 0.06 | 0.06 | 0.04 | 0.04 |
| リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 19 年度 | 乳剤 (8.5%) 3000 倍 散布 150~200 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 高知試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 3 | 3 | 2.24 | 2.22 | | |
| | | | 3 | 7 | 1.81 | 1.79 | | |
| | | | 3 | 14 | 0.49 | 0.48 | | |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 3 | 3 | 2.14 | 2.12 | | |
| | | | 3 | 7 | 1.31 | 1.30 | | |
| | | | 3 | 14 | 0.45 | 0.44 | | |
| サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 19 年度 | 乳剤 (8.5%) 3000 倍 散布 200 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 高知試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 3 | 3 | 2.28 | 2.20 | | |
| | | | 3 | 7 | 1.05 | 1.04 | | |
| | | | 3 | 14 | 0.23 | 0.23 | | |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 3 | 3 | 2.32 | 2.31 | | |
| | | | 3 | 7 | 1.05 | 1.02 | | |
| | | | 3 | 14 | 0.12 | 0.12 | | |
| ふき (施設) (葉柄) 平成 19 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 300 L/10a | 愛知県農業試 験場(東海市) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 7 | 0.50 | 0.50 | | |
| | | | 2 | 14 | 0.22 | 0.22 | | |
| | | | 2 | 21 | 0.11 | 0.10 | | |
| | | 愛知県農業試 験場(知多市) | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 7 | 0.35 | 0.35 | | |
| | | | 2 | 14 | 0.32 | 0.32 | | |
| | | | 2 | 21 | 0.16 | 0.16 | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|------------------------------------|--|--------------------------|----------|----------|------------|-------|--------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| にんにく (露地) (鱗茎) 平成 21 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200 L/10a | 青森県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 3 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | 青森県産業技 術センター 野菜研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 3 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | | |
| アスパラガス (施設) (若茎) 平成 21 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200~300 L/10a | 長野県植物防 疫協会 南信研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 1 | 0.14 | 0.14 | | |
| | | | 2 | 3 | 0.04 | 0.04 | | |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | 香川県農業試 験場 三木試験地 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 1 | 0.16 | 0.16 | | |
| | | | 2 | 3 | 0.07 | 0.06 | | |
| | | | 2 | 7 | 0.01 | 0.01 | | |
| トマト (施設) (果実) 平成 12 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200~323 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.13 | 0.12 | 0.15 | 0.15 |
| | | | 4 | 3 | 0.15 | 0.15 | 0.13 | 0.13 |
| | | | 4 | 7 | 0.17 | 0.16 | 0.14 | 0.14 |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.32 | 0.32 | 0.25 | 0.24 |
| | | | 4 | 3 | 0.33 | 0.32 | 0.24 | 0.24 |
| | | | 4 | 7 | 0.32 | 0.32 | 0.29 | 0.28 |
| ミニトマト (施設) (果実) 平成 17 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 250~300 L/10a | 群馬県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.36 | 0.36 | 0.42 | 0.42 |
| | | | 4 | 3 | 0.38 | 0.38 | 0.32 | 0.30 |
| | | | 4 | 7 | 0.26 | 0.26 | 0.32 | 0.32 |
| | | 石川県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.61 | 0.59 | 0.67 | 0.64 |
| | | | 4 | 3 | 0.61 | 0.60 | 0.73 | 0.73 |
| | | | 4 | 7 | 0.52 | 0.50 | 0.60 | 0.60 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法 | 試料調製場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 (ppm) | | | |
|----------------------------------|--|--------------------------|----------|----------|------------|-------|--------|-------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | ノバルロン | | ノバルロン | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| ピーマン (施設) (果実) 平成 16 年度 | 乳剤 (8.5%) 3000 倍 散布 200 L/10a | 岩手県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.12 | 0.12 | 0.14 | 0.14 |
| | | | 4 | 3 | 0.11 | 0.10 | 0.13 | 0.12 |
| | | | 4 | 7 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 高知試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.21 | 0.20 | 0.24 | 0.24 |
| | | | 4 | 3 | 0.18 | 0.18 | 0.18 | 0.18 |
| | | | 4 | 7 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| なす (施設) (果実) 平成 12 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 183~210 L/10a | 日本植物防疫 協会研究所 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.06 | 0.06 | 0.13 | 0.12 |
| | | | 4 | 3 | 0.05 | 0.04 | 0.06 | 0.06 |
| | | | 4 | 7 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | | 日本植物防疫 協会研究所 宮崎試験場 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.07 | 0.07 | 0.15 | 0.14 |
| | | | 4 | 3 | 0.07 | 0.07 | 0.17 | 0.16 |
| | | | 4 | 7 | 0.04 | 0.04 | 0.07 | 0.07 |
| いちご (施設) (果実) 平成 14 年度 | 乳剤 (8.5%) 2000 倍 散布 200~280 L/10a | 岐阜県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.70 | 0.66 | 0.64 | 0.62 |
| | | | 4 | 3 | 0.49 | 0.48 | 0.62 | 0.61 |
| | | | 4 | 7 | 0.44 | 0.44 | 0.54 | 0.54 |
| | | 奈良県植物防 疫協会 | 0 | — | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 4 | 1 | 0.85 | 0.83 | 0.82 | 0.80 |
| | | | 4 | 3 | 0.86 | 0.82 | 0.68 | 0.67 |
| | | | 4 | 7 | 0.72 | 0.70 | 0.65 | 0.64 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/水 = 9/1 混液で抽出し、ポリマー系ミニカラムでノバルロン分画、クロロフェニルウレア体分画及びベンズアミド体分画分ける。各分画を液/液分配後、ノバルロン分画は NH₂ミニカラム及び ENVI-Carb/LC-NH₂ミニカラム、クロロフェニルウレア体分画は NH₂ミニカラム、ベンズアミド体分画は NH₂ミニカラム及び ENVI-Carb ミニカラムで精製後、ノバルロン及びクロロフェニルウレア体は高速液体クロマトグラフ (UV 検出器)、ベンズアミド体はガスクロマトグラフ (質量検出器) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

ノバルロン

1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア
分子式: C₁₇H₉N₂O₄F₈Cl 分子量: 492.7

クロロフェニル
ウレア体

分子式: . 分子量:

ベンズアミド体

分子式: 分子量:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(3) 残留試験結果

①圃場試験

推定半減期：ノバルロン

火山灰軽殖土 約 6日

沖積殖壤土 約 25日

ノバルロン、クロロフェニルウレア体及び

火山灰軽殖土 約 6日

ベンズアミド体の合計

沖積殖壤土 約 29日

分析機関：株式会社 エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所

| 試料調製 および 採取場所 | 供試薬剤 の使用濃度 または量 | 使 用 回 数 | 経 過 日 数 | 回 数 | 分析値 (ppm) | | | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|--------|-----------|---------|-------------|---------|---------|---------|---------|
| | | | | | ノバルロン | | クロロフェニルウレア体 | | ベンズアミド体 | | 合計*) |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| 日植防 茨城 (火山灰) 軽殖土 | 乳剤 (8.5%) 2000倍 200 l/10 a | 0 | - | 2 | < 0.005 | < 0.005 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.017 |
| | | 4 | 0 | 2 | 0.214 | 0.214 | 0.025 | 0.025 | < 0.006 | < 0.006 | 0.245 |
| | | 4 | 1 | 2 | 0.331 | 0.330 | 0.029 | 0.028 | < 0.006 | < 0.006 | 0.364 |
| | | 4 | 7 | 2 | 0.149 | 0.145 | 0.020 | 0.020 | < 0.006 | < 0.006 | 0.171 |
| | | 4 | 14 | 2 | 0.127 | 0.120 | 0.031 | 0.031 | < 0.006 | < 0.006 | 0.157 |
| | | 4 | 30 | 2 | 0.048 | 0.046 | 0.018 | 0.017 | < 0.006 | < 0.006 | 0.069 |
| | | 4 | 60 | 2 | 0.024 | 0.024 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.036 |
| | | 4 | 120 | 2 | 0.012 | 0.012 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.024 |
| 日植防 高知 (沖積) 殖壤土 | 4回処理 | 0 | - | 2 | < 0.005 | < 0.005 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.017 |
| | | 4 | 0 | 2 | 0.254 | 0.240 | 0.014 | 0.014 | < 0.006 | < 0.006 | 0.260 |
| | | 4 | 1 | 2 | 0.298 | 0.286 | 0.013 | 0.013 | < 0.006 | < 0.006 | 0.305 |
| | | 4 | 7 | 2 | 0.172 | 0.164 | 0.018 | 0.017 | < 0.006 | < 0.006 | 0.187 |
| | | 4 | 14 | 2 | 0.244 | 0.240 | 0.020 | 0.020 | < 0.006 | < 0.006 | 0.266 |
| | | 4 | 30 | 2 | 0.119 | 0.118 | 0.024 | 0.022 | < 0.006 | < 0.006 | 0.147 |
| | | 4 | 57 | 2 | 0.089 | 0.087 | 0.022 | 0.021 | < 0.006 | < 0.006 | 0.114 |
| | | 4 | 120 | 2 | 0.011 | 0.010 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.022 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

②容器内試験

推定半減期：ノバルロン

| | | |
|---------------------|--------|--------|
| | 火山灰軽埴土 | 約 34 日 |
| | 沖積埴壤土 | 約 25 日 |
| ノバルロン、クロロフェニルウレア体及び | 火山灰軽埴土 | 約 43 日 |
| ベンズアミド体の合計 | 沖積埴壤土 | 約 38 日 |

分析機関：株式会社 エス・ディー・エス バイオテック つくば研究所

| 試料調製 および 採取場所 | 供試薬剤 の使用濃度 または量 | 使 用 回 数 | 経 過 日 数 | 分析値 (ppm) | | | | | | | |
|------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|-----------|---------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | | ノバルロン | | クロロフェニルウレア体 | | ベンズアミド体 | | 合計*) | |
| | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | |
| 日植防 茨城 (火山灰) 軽埴土 | 純品 (99.5 %) 5.15 µg/ 50 g 乾土 | 0 | - | 2 | < 0.005 | < 0.005 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.017 |
| | | 1 | 0 | 2 | 0.102 | 0.100 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.112 |
| | | 1 | 3 | 2 | 0.090 | 0.088 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.100 |
| | | 1 | 7 | 2 | 0.082 | 0.079 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.091 |
| | | 1 | 30 | 2 | 0.057 | 0.054 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.066 |
| | | 1 | 70 | 2 | 0.030 | 0.029 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.041 |
| | | 1 | 140 | 2 | 0.022 | 0.022 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.034 |
| | | 1 | 329 | 2 | 0.006 | 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.018 |
| 日植防 高知 (沖積) 埴壤土 | 1 回処理 | 0 | - | 2 | 0.022 | 0.021 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.033 |
| | | 1 | 0 | 2 | 0.114 | 0.111 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.123 |
| | | 1 | 3 | 2 | 0.093 | 0.090 | 0.006 | 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.102 |
| | | 1 | 7 | 2 | 0.070 | 0.069 | 0.007 | 0.007 | < 0.006 | < 0.006 | 0.082 |
| | | 1 | 30 | 2 | 0.056 | 0.053 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.065 |
| | | 1 | 70 | 2 | 0.039 | 0.038 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.050 |
| | | 1 | 140 | 2 | 0.031 | 0.030 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.042 |
| | | 1 | 329 | 2 | 0.027 | 0.026 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | < 0.006 | 0.038 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物への影響試験

水産動植物に対する急性毒性

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試生物 | 1群当 りの供 試数 | 試験 方法 | 試験 水温 (°C) | LC50 又は EC50 (mg/L) | | | | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|--|------------------------------|---------|---------|---------------|----|
| | | | | | | 24 h | 48 h | 72 h | 96 h | | |
| 有 1-1 | 魚類急性毒性 試験 原体 | コイ | 10 | 半止 水式 | 22.0 ～ 23.1 | >0.744* | >0.744* | >0.744* | >0.744* | | 32 |
| 有 1-2 | シソコ類急性 遊泳阻害試験 原体 | オオミジンコ | 20 | 止水 式 | 19.8 ～ 20.4 | — | 0.279 ×10 ⁻³ * | / | / | | 33 |
| 有 1-4 | 藻類生長阻害 試験 原体 | 緑藻 <i>P. subcapitata</i> | 初期濃度 10 ⁴ cells/mL | 振盪 培養 法 | 21.6 ～ 25.0 | ErC50(0-96 h) ErC50(0-72 h) ^b NOECr | >9.68* >9.68* 9.68* | | | 34 | |
| 有 1-8 | 魚類急性毒性 試験 乳剤(8.5%) | コイ | 7 | 半止 水式 | 23.1 ～ 23.9 | 6.58 | 5.72 | 4.27 | 4.01 | | 35 |
| 有 1-9 | シソコ類急性 遊泳阻害試験 乳剤(8.5%) | オオミジンコ | 20 | 止水 式 | 19.0 ～ 20.0 | 0.019 | 0.0034 | / | / | | 36 |
| 有 1-10 | 藻類生長阻害 試験 乳剤(8.5%) | 緑藻 <i>P. subcapitata</i> | 初期濃度 10 ⁴ cells/mL | 静置 培養 法 [#] | 24.0 ～ 24.5 | ErC50(0-72 h) NOECr | 5.59 1.3 | | | 37 | |

* : 実測値に基づく値

b : 申請者算出

: 2回/日振盪

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(1) 原体の水産動植物への影響に関する試験

(資料 有 1-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン原体

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長：平均 4.4 cm、体重：平均 1.6 g

方法：

暴露条件；半止水式、96 時間、10 匹/20 L、1 連

照明； 蛍光灯、16 時間明/8 時間暗

観察及び分析；暴露開始 0.25、2、3、4、24、48、72、及び 96 時間後に供試魚の一般症状、死亡の有無を観察した。

試験液の調製方法；必要量の被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して試験原液を調製した。試験原液の一定量 2 mL を水 20 L に加えて試験液を調製した。

試験水温：22.0~23.1 °C

結果：

| | | | |
|-------------------------|--------|---------|-----|
| 試験濃度(mg/L) | 設定 | 1 | |
| | 実測(平均) | 0.744 | |
| LC50(mg/L) [95%信頼限界] | 24h | > 0.744 | [-] |
| | 48h | > 0.744 | [-] |
| | 72h | > 0.744 | [-] |
| | 96h | > 0.744 | [-] |

-：求められなかった

死亡例は認められなかった。

症状としては、被験物質処理区において呼吸亢進が暴露開始 4 時間後に 2 匹、24~72 時間後に 1 匹認められたが、92 時間後には回復した。

被験物質濃度は設定濃度の 68~83%であった。よって、試験結果は実測濃度を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 有 1-2)

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン原体

供試生物：オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法：

暴露条件；止水式、48 時間、20 頭/0.25 L (容器)、4 連

照明； 室内灯、16 時間明/8 時間暗

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害の有無を確認した。被験物質の実測濃度(平均値)を用いて、非線形内挿法に基づき EC50 を算出した。

試験液の調製方法:被験物質 12.9 mg をアセトン 10 mL に溶解して濃厚原液を調製した。
濃厚原液をアセトンで希釈して一連の中間原液を調製した。所定の原液 200 μ L を希釈水 2 L に添加して試験液を調製した。

試験水温：19.8~20.4 $^{\circ}$ C

結果：

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------------------------------|--|
| 試験濃度(μ g/L) | 設定 | 0.1、0.167、0.279、0.464、0.774、1.29 | |
| | 実測(平均) | 0.205、0.305、0.426、0.684、0.720、1.07 | |
| EC50(μ g/L) [95%信頼限界] | 24h | - [-] | |
| | 48h | 0.279 [0.205 ~ 0.426] | |
| NOEC(μ g/L) | 0.205 | | |

-:求められなかった

症状としては、遊泳阻害が 0.305 μ g/L 以上の濃度区で 24 時間目以降に観察された。対照区については異常、死亡は認められなかった。

なお、24 時間目の遊泳阻害率は濃度との相関性が認められなかった。

48 時間後の試験液の被験物質濃度は、設定濃度の 48~96 %であった。よって、試験結果の算出には、実測濃度を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 有 1-4)

藻類生長阻害試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン原体

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, CCAP No. 278/4)

初期生物量； 1×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件；振盪培養法、96 時間、2 連

照明； 8250 Lux (推定)

観察及び分析；暴露は毎日生物量を測定した。高速液体クロマトグラフにより被験物質濃度を測定した。

試験液の調製方法；必要量の被験物質をアセトンに溶解し濃縮原液 (100 g/L) を調製した。濃縮原液 10 μ L ずつを各試験フラスコ中の OECD 培地 50 mL に添加して試験培地を調製した
培養温度：21.6 ~ 25.0 $^{\circ}$ C

結果：

| | | | |
|-------------------------|---------------------|--------|-----|
| 試験濃度 (mg/L) | 設定 | 10 | |
| | 実測 (平均) | 9.68 | |
| ErC50 (mg/L) [95 %信頼限界] | 0-96 h | > 9.68 | [-] |
| | 0-72 h ^a | > 9.68 | [-] |
| NOECr (mg/L) | 9.68 | | |

^a：試験結果を基に申請者算出

-：求められなかった

試験開始時及び試験終了時の試験溶液の被験物質濃度は、設定濃度の 109 及び 85 %であったが、試験結果の算出には実測濃度を用いた。

溶媒対照区の生物量は、暴露期間中 111 倍に増加した。暴露開始 72 時間目時点においては、65.1 倍に増加していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 製剤の水産動植物への影響に関する試験

(資料 有 1-8)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン乳剤 (8.5 %)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長：平均 5.2 ± 0.23 cm、体重：平均 1.7 ± 0.29 g

方法：

暴露条件；半止水式、96 時間、10 匹/50 L、1 連

照明； 室内灯、16 時間明/8 時間暗

観察及び分析；暴露開始 3、24、48、72、及び 96 時間後に供試魚の一般症状、死亡の有無を観察した。設定濃度を用いて、Probit 法に基づき LC50 を算出した。

試験液の調製方法；必要量の被験物質を試験用水に添加攪拌し、試験液を調製した。

試験水温：23.1 ~ 23.9 °C

結果：

| | | |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| 試験濃度* (mg/L) (設定濃度) | 7.00、5.38、4.14、3.19、2.45 | |
| LC50 [95 %信頼限界] (有効成分換算値) (mg/L) | 24h | 6.58 [5.82 ~ 8.73] |
| | 48h | 5.72 [5.07 ~ 6.57] |
| | 72h | 4.27 [3.83 ~ 4.77] |
| | 96h | 4.01 [3.60 ~ 4.48] |
| NOEC (mg/L) | - | |
| 死亡の認められなかった最高濃度 (mg/L) | 2.45 | |

-：求められなかった

死亡が 5.38 mg/L 以上の濃度区で 24 時間目から、4.14 mg/L 濃度区で 72 時間目から、3.19 mg/L 濃度区で 96 時間目に観察された。

症状としては、2.45 mg/L 区で眼球突出、活動度の低下が、3.19 mg/L 区ではそれ以外に平衡喪失、体色暗化、筋肉痙攣が認められた。4.14 mg/L 区ではさらに出血、体幹の湾曲(前湾型)が認められた。5.38 mg/L 以上の濃度区では眼球突出が認められなかった以外は 4.14 mg/L 区とほぼ同じであったが、暴露初期に表層集中が認められた。なお、3.19 mg/L 区にのみ 96 時間目に立鱗が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 有 1-9)

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン乳剤 (8.5 %)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間、20 頭/0.4 L、4 連

照明； 14 時間明/10 時間暗

観察及び分析；暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害の有無を確認した。Probit 法に基づき EC50 を算出した。

試験液の調製方法：被験物質 0.01 g に希釈水 100 mL を添加攪拌し 100 mg/L の試験原液を調製した。これを段階希釈し、各試験濃度区の 100 倍濃度の懸濁液を調製した。この懸濁液を希釈水で 100 倍希釈して試験液とした。

試験水温： 19.0 ~ 20.0 °C

結 果：

| | | |
|------------------------|--|--------------------------|
| 試験濃度* (mg/L) (設定濃度) | 0.00005、0.00025、0.0013、0.0025、0.005、0.01 | |
| EC50 [95 %信頼限界] (mg/L) | 24h | 0.019 [0.0085 ~ 0.51] |
| | 48h | 0.0034 [0.0026 ~ 0.0043] |
| NOEC (mg/L) | 0.00025 | |

死亡は、暴露開始 24 時間後には 0.01 mg/L 区のものに、48 時間後には 0.0013 mg/L 以上の濃度区で確認された。対照区では、48 時間後に 1 頭の死亡が認められた。

症状としては、暴露開始 24 時間後に 0.0013 mg/L 以上の濃度区で遊泳阻害 (水面浮上、着底 (遊泳不可能) および死亡) と過敏遊泳、遊泳姿勢不安定、自発性運動の低下、着底 (遊泳可能) などの遊泳異常が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定は、行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 有 1-10)

藻類生長阻害試験

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ノバルロン乳剤 (8.5 %)

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*、株名 NIES-35)

初期生物量; 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件； 静置培養 (2 回/日で振盪操作)、72 時間、3 連

照明； 3967 ~ 4133 Lux

観察及び分析； 暴露開始 24、48、72 時間後に生物量を測定した。濃度及び藻類生長阻害率から Probit 法に基づき EC50 を算定した。

試験液の調製方法：被験物質 0.1 g を OECD 培地 50 mL に溶解した後、段階希釈して各試験濃度の 100 倍の試験原液を調製した。ろ過滅菌した OECD 培地に必要量の試験原液を添加攪拌し、試験液とした。

培養温度：24.0 ~ 24.5

結 果：

| | | |
|-------------------------|---------------------|--------------------|
| 試験濃度 (mg/L) (設定濃度) | 0.51、1.3、3.2、8.0、20 | |
| ErC50 (mg/L) [95 %信頼限界] | 0-72 h | 5.59 [5.12 ~ 6.12] |
| NOECr (mg/L) | 1.3 | |

試験液中の被験物質濃度の測定は、行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

| 資料 No. | 供試生物 | 一試験区当たりの供試虫数 | 供試薬剤 | 試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等 | 試験結果 | 試験の実施機関及び報告年 |
|--------|-------------------------|------------------------|---------------|---|---|--------------|
| 有 2-1 | ミツバチ | 10 頭/反復 (6 反復) | 原体 | 経口毒性：原体をアセトンに溶解し 100 μ g/Bee のシロ糖溶液を調製、給餌。 | 影響なし LD50 (μ g/Bee) 24 時間：> 100 48 時間：> 100 | |
| | | 10 頭/反復 (6 反復) | | 接触毒性：原体をアセトンに溶解し、100 μ g/Bee を投与。 | 影響なし LD50 (μ g/Bee) 24 時間：> 100 48 時間：> 100 | |
| 有 2-2 | 蚕 (錦秋 × 錦和) (4 零起蚕日) | 50 頭/反復 (2 反復) | 乳剤 (8.5 %) | 残毒試験：乳剤の 2000 倍希釈液を 100 L/10a 散布後 20、30、40、50、60、74 日目の桑葉を連続給餌。 | 4 齢期間には影響なし (5 齢起蚕時に不脱皮または脱皮後の死亡) | |
| 有 2-3 | ハマグリマコハチ (成虫) | 4~6 頭/反復 (6 反復) | 乳剤 (8.5 %) | 壁面接触法：乳剤をアセトンで 2000 倍に希釈してガラス管瓶に 0.1 mL 注入、管壁に薄膜を作り放虫。 | 影響なし (24 時間後死虫率： 6.5 %) | |
| 有 2-4 | イサエヒメコハチ (成虫) | 7~9 頭/反復 (6 反復) | | 壁面接触法：乳剤をアセトンで 2000 倍に希釈してガラス管瓶に 0.1 mL 注入、管壁に薄膜を作り放虫。 | 影響なし (24 時間後死虫率： 2.1 %) | |
| | イサエヒメコハチ (幼虫) | 7~9 頭/反復 (2 反復) | | 薬剤浸漬法：乳剤をアセトンで 2000 倍に希釈して、インゲンマメ初生葉で飼育した老齢幼虫を葉ごと浸漬。羽化数調査。 | 影響なし (24 時間後羽化率： 157 %、 無処理羽化率 138 %) | |
| 有 2-5 | オンシツツヤコハチ (マミー) | 91 ~ 136 頭 / 反復 (3 反復) | 乳剤 (8.5 %) | 浸漬法：乳剤を希釈しマミーカードを浸漬・風乾。 | 影響なし (10 日後補正羽化率： 2000 倍 103.4 %、 4000 倍 92.1 %) | |
| 有 2-6 | オンシツツヤコハチ (成虫) | 10 頭/反復 (3 反復) | 乳剤 (8.5 %) | 散布法：乳剤の希釈を散布、風乾したトマト葉に放虫。 | 影響なし (14 日後補正死亡率： 2000 倍 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| No. | 供試生物 | 一試験区 当たりの 供試虫数 | 供試 薬剤 | 試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等 | 試験結果 | 試験の実施機 関及び報告年 |
|-------|------------------|------------------------|---------------|---------------------------------------|--|------------------|
| 有 2-7 | チカブリタニ | 10 頭/反 復 (5 反 復) | 乳剤 (8.5 %) | リーフディスク法：乳剤を希釈しリーフ ディスクに散布・風乾後、放虫。 | 影響ない (24 時間後補正死亡 率：2000 倍 0%、1000 倍 2.0 %) | |
| 有 2-8 | ウスキコモリクモ (成虫) | 10 頭/反 復 (3 反 復) | 乳剤 (8.5 %) | リーフディスク法：乳剤を希釈し成 虫に散布・風乾。 | 影響なし (100 倍 24 時間後補正 死虫率：0 %) | |
| | ウスキコモリクモ (卵) | 10 頭/反 復 (3 反 復) | | リーフディスク法：乳剤を希釈し抱 卵雌成虫に散布・風乾。 | 影響なし (100 倍孵化率：4 日目 13.3 %、8 日目 30 %、 無処理解孵化率：4 日目 10 %、8 日目 30 %) | |

| No. | 試験の種類・ 被験物質 | 供試 生物 | 1 群当り の供試数 | 投与方法 | 投与量 | LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び 無影 響量 | 観察された影 響等 | 試験機関 (報告年) |
|-------|----------------|------------|---------------|------------|--------------------------------|---|--------------|---------------|
| 有 3-1 | 急性経口毒性 原体 | コリン ウズラ | 雌雄 各 5 羽 | 強制経口 投与 | 500, 2000 mg/kg | 雌雄とも > 2000 mg/kg | なし | |
| 有 3-2 | 急性経口毒性 原体 | マガモ | 雌雄 各 5 羽 | 強制経口 投与 | 500, 1000, 2000 mg/kg | 雌雄とも > 2000 mg/kg | 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

①8.5 %乳剤

1) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

②9.0 %フロアブル剤

誤飲などのないよう注意すること。

2. 解毒法及び治療法

特定の解毒法はなく、本剤を体外に排除し対症治療法による治療を行う。

3. 製造時、使用時等における事故例

製造時および散布時における中毒症例はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供 試 数 | 投与方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 | |
|--|------------------------------------|-------|---------------------------|--------------|------------------------------------|---|------------------|----|----|
| 1-1 | 急性毒性試験 (14日間観察) | ラット | ♂♀各5匹 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | | 45 | |
| 1-2 | | ラット | ♂♀各5匹 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | | 46 | |
| 1-3 | | ラット | ♂♀各5匹 | 吸入 | ♂♀ 5150 mg/m ³ | ♂♀ >5150 mg/m ³ | | 47 | |
| 2-4 | 皮膚刺激性試験 (72時間観察) | ウサギ | 6匹 | 貼布 | 0.5 g | 刺激性なし | | 49 | |
| 2-1 | 眼刺激性試験 (7日間観察) | ウサギ | 非洗眼6匹 | 点眼 | 72 mg (0.1 ml) | 刺激性なし | | 50 | |
| 3-1 | 皮膚感作性試験 maximization法 | モルモット | ♂ 20匹 (対照10匹) | 皮内投与 及び貼布 | 感作:皮内10%、経皮80% 惹起:80、40% | 陰性 | | 51 | |
| Ex1-8 | 急性神経毒性 試験 | 提出除外 | | | | | | | 53 |
| 4-1 | 亜急性毒性試験 (90日間) 回復期間 (4週間) | ラット | ♂♀各10匹 (回復群: ♂♀各5匹) | 混餌 | ♂♀ 0, 50, 100, 10000, 20000 ppm | ♂♀ <50 ppm | | 54 | |
| ♂ 0, 4.2, 8.3, 818.5, 1666.9 ♀ 0, 4.7, 8.9, 871.0, 1820.6 mg/kg/日 | | | | | ♂ <4.2 ♀ <4.7 | | | | |
| 4-2 | 亜急性毒性試験 (90日間) 回復期間 (8週間) | マウス | ♂♀各12匹 (回復群: ♂♀各6匹) | 混餌 | ♂♀ 0, 30, 100, 1000, 10000 ppm | ♂♀ 30 ppm | | 61 | |
| ♂ 0, 4.2, 12.8, 135.9, 1391.9 ♀ 0, 4.7, 15.2, 135.6, 1493.1 mg/kg/日 | | | | | ♂ 4.2 ♀ 4.7 | | | | |
| 4-3 | 亜急性毒性試験 (90日間) 回復期間 (4週間) | ビーグル犬 | ♂♀各4匹 (回復群: ♂♀各2匹) | 経口 | ♂♀ 0, 100, 300, 1000 mg/kg/日 | ♂♀ <100 | | 68 | |
| 4-4 | 亜急性毒性試験 (90日間) | ビーグル犬 | ♂♀各4匹 | 経口 | ♂♀ 0, 10 mg/kg/日 | ♂♀ 10 | | 75 | |
| 4-5 | 反復経口投与神 経毒性試験 (90日間) | ラット | ♂♀各10匹 | 混餌 | ♂♀ 0, 200, 2000, 20000 ppm | ♂♀ 20000 ppm | | 80 | |
| ♂0, 17.5, 173.9, 1752.2 ♀0, 20.5, 206.9, 1999.5 mg/kg/日 | | | | | ♂ 1752.2 ♀ 1999.5 神経毒性なし | | | | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投与方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD50値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 |
|--------|----------------------------|---------------|--|------|---|--|------------------|-----|
| 5-1 | 慢性毒性/発がん性併合試験 (12/24ヵ月) | ラット | 慢性毒性 ♂♀各20匹 発がん性 ♂♀各52匹 | 混餌 | ♂♀ 0, 25, 700, 20000 ppm | ♂♀ 25 ppm | | 85 |
| | | | | | ♂ 0, 1.1, 30.6, 884.2 ♀ 0, 1.4, 39.5, 1113.5 mg/kg/日 | ♂ 1.1 ♀ 1.4 発がん性なし | | |
| 5-2 | 慢性毒性試験 (12ヵ月) | ビーグル犬 | ♂♀各4匹 | 経口 | ♂♀ 0, 10, 100, 1000 mg/kg/日 | ♂♀ 10 | | 104 |
| 5-3 | 発がん性試験 (18ヵ月) | マウス | ♂♀各51匹 (衛星群:♂ ♀各15匹) | 混餌 | ♂♀ 0, 30, 450, 7000 ppm | ♂♀ 30 ppm | | 112 |
| | | | | | ♂ 0, 3.6, 53.4, 800.0 ♀ 0, 4.3, 63.3, 913.4 mg/kg/日 | ♂ 3.6 ♀ 4.3 発がん性なし | | |
| 6-1 | 繁殖試験 (2世代) | ラット | ♂♀各28匹 | 混餌 | ♂♀ 0, 1000, 4000, 12000 ppm F0 ♂ 0, 74.2, 297.5, 894.9 ♀ 0, 90.7, 360.9, 1078.9 F1 ♂ 0, 97.8, 390.2, 1182.6 ♀ 0, 106.0, 417.9, 1254.3 | 親♂ <1000 ppm 親♀ <1000 ppm 児 <1000 ppm 親♂ <74.2 親♀ <90.7 繁殖性に対して影響なし | | 125 |
| 6-2 | 催奇形性試験 | ラット | ♀22匹 | 経口 | ♀ 0, 250, 500, 1000 | 母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし | | 134 |
| 6-3 | 催奇形性試験 | ウサギ | ♀22匹 | 経口 | ♀ 0, 100, 300, 1000 | 母体: 300 胎児: 100 催奇形性なし | | 138 |
| 7-1 | 復帰変異試験 | サルモネラ菌 大腸菌 | TA1535, TA1537, TA98, TA100 WP2 <i>uvrA</i> | | 0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/plate) | 陰性 | | 142 |
| 7-2 | 染色体異常試験 | リンパ球 | ヒト培養リンパ球 | | 直接法及び代謝活性化法 0, 40, 200, 1000 | 陰性 | | 144 |
| 7-3 | 小核試験 | マウス | ♂♀各5匹 | 経口 | 0, 1250, 2500, 5000 | 陰性 | | 146 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投与方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試 験 機 関 (報告年) | 頁 |
|-----------|--|----------------|-------------|-----------------|------------------------|---|------------------|-----|
| 8-1 | 中枢神経系 (Irwin 法) | マウス | ♂4 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 2000 | | 148 |
| 8-2 | 中枢神経系 (ヘキソバルビタル睡眠) | マウス | ♂♀各5 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 1000 | | 149 |
| 8-3 | 循環器/呼吸器 系 | ビーグル犬 (麻酔下) | ♀4 匹 | 十二指腸 内 | 0、2000 | 2000 | | 150 |
| 8-4 | 自律神経系 (節前刺激、頸動 脈閉塞、ノルアドレナ リン投与) | ネコ (麻酔下) | ♂4 匹 | 十二指腸 内 | 0、2000 | 2000 | | 151 |
| 8-5 | 消化器系 (炭末輸送能) | マウス | ♂10 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 2000 | | 152 |
| 8-6 | 消化器系 (胃液分泌) | ラット | ♂10 匹 | 十二指腸 内 | 0、500、1000、2000 | 2000 | | 153 |
| 8-7 | 協調運動 (回転棒) | マウス | ♀10 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 2000 | | 154 |
| 8-8 | 尿分泌 (量、電解質) | ラット | ♂8 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 1000 | | 155 |
| 8-9 | 溶血作用 | ヒト赤血球 | 3 人 | <i>in vitro</i> | 0、0.1、0.3、1.0 mg/ml | 0.3 mg/ml | | 156 |
| 8-10 | 血液凝固系 (Clotting time、 APTT、PT) | ラット | ♂12 匹 | 経口 | 0、500、1000、2000 | 2000 | | 157 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 製剤を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 期 間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 頁 |
|--------|---|-------|------------------|--------------|--------------------------------------|---|---------------|-----|
| 1-4 | 8.5 % 乳剤 急性毒性試験 | ラット | ♂♀各5匹 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | | 160 |
| 1-5 | (14日間観察) | ラット | ♂♀各5匹 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | | 161 |
| 2-5 | 8.5 % 乳剤 皮膚刺激性試験 (13日間観察) | ウサギ | 6匹 | 貼布 | 0.5 g | 中等度の刺激性 | | 162 |
| 2-2 | 8.5 % 乳剤 眼刺激性試験 (18日間観察) | ウサギ | 非洗眼3匹 | 点眼 | 0.1 ml | 重度の刺激性 | | 163 |
| 2-3 | 8.5 % 乳剤 100倍希釈液 眼刺激性試験 (72時間観察) | ウサギ | 非洗眼3匹 | 点眼 | 0.1 ml | 刺激性なし | | 165 |
| 3-2 | 8.5 % 乳剤 皮膚感作性試験 maximization 法 | モルモット | ♂ 20匹 (対照10匹) | 皮内投与 及び貼布 | 感作：皮内0.5 %、 経皮100 % 惹起：30、15 % | 弱い陽性 | | 166 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1. 原体

(1) 急性毒性

(資料 1-1)

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、4～7週齢、体重：雄 84～104 g 雌 98～105 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を蒸留水に懸濁して経口投与した(投与容量 2 ml/100 g)。動物は投与前に 1 夜絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

| | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 投与方法 | 経口 |
| 投与量(mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄ともに >5000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡は認められなかった |
| 症状発現時間及び消失時間 | 投与後 10 分から発現 投与後 5 時間に消失 |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg) | 5000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛及び円背位が投与当日に観察された。体重推移及び剖検において検体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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-2)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物 : SD系ラット、7~10週齢、体重：雄 227~249 g 雌 200~217 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を蒸留水で 50 %w/v としたものを刈毛した背部皮膚(5×5 cm)に均一に塗布し、処理部位をガーゼで覆い、不浸透性テープで 24 時間閉塞貼付した。その後、処理部位を温水で洗い、吸取紙で水分を除去し、観察を行った。

試験項目 : 皮膚反応を含む中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

| | |
|--------------------------|-------------|
| 投与方法 | 経皮 |
| 投与量(mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄ともに>2000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡は認められなかった |
| 症状発現時間及び消失時間 | 異常は認められなかった |
| 無毒性量(mg/kg) | 2000 |
| 死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg) | 2000 |

一般状態、体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。また、処理部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 1-3)

ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、体重：雄 184～209 g 雌 147～173 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：微粉碎した検体を Rotating Brush 粉じん発生装置にて粉末エアロゾルを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。なお、5150 mg/m³ は粉末エアロゾル発生可能な最高濃度であった。

設定濃度；32800 mg/m³ (技術的最高濃度)

実際濃度；5150 mg/m³

気中濃度は、暴露空気をガラスフィルターを用いて補集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

| | |
|-------------------------------|----------------------|
| 設定濃度 (mg/m ³) | 32800 |
| 実際濃度 (mg/m ³) | 5150 |
| 粒子径分布 ¹⁾ (μm) | (%) |
| >10.0 | 17.6 |
| 6.0 ~10.0 | 28.8 |
| 3.5 ~ 6.0 | 23.5 |
| 2.0 ~ 3.5 | 20.2 |
| 0.9 ~ 2.0 | 5.3 |
| 0.5 ~ 0.9 | 2.3 |
| 0.25 ~ 0.5 | 2.3 |
| 空気力学的質量中位径 (μm) ²⁾ | 4.6 |
| 吸収可能な粒子 (<10 μm) の割合 (%) | 82.4 |
| チャンバー容積 (λ) | 45 |
| チャンバー内通気量 (λ/分) | 25 |
| 暴露条件 | 粉末エアロゾル 4 時間 鼻部暴露 |

¹⁾：重量測定法により 2 回測定した平均

²⁾：10 μm 未満の粒子径分布より申請者が算出

試験項目：暴露中、暴露後 1～2 時間及びその後の 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重、摂餌量及び摂水量は試験終了日まで毎日測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査及び肺の重量測定を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 :

| | |
|---|------------------------------|
| 投与方法 | 吸入 |
| 暴露濃度 (mg/m ³) | 5150 |
| LC ₅₀ (mg/m ³) | 雌雄ともに >5150 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡は認められなかった |
| 症状発現時間及び消失時間 | 暴露期間中から発現 暴露終了後 1~2 時間で消失 |
| 死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³) | 5150 |

体重増加は順調であった。一般状態において、暴露期間中に緩慢な努力性呼吸が認められ、また、暴露終了後に粗毛及び鼻部の赤色汚れが観察されたが、これらの変化は高濃度の粉塵に暴露したときの非特異的な反応である。剖検及び肺の重量測定において、検体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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

(資料 2-4)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種雌雄ウサギ、10～13 週齢、体重 2.2～3.0 kg、一群 6 匹

試験期間：72 時間観察

方法：検体の 0.5 g を蒸留水 0.5 ml で湿らせたガーゼ (2.5 cm²) に均一にのせ、刈毛した動物の背部皮膚に閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、貼付終了後に皮膚に残った検体を水で洗い流した。

観察項目：貼付終了後 30 分、24 時間、48 時間及び 72 時間に処理部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。また、刺激性の分類も Draize 法によって行った。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

| 項目 | 最高 評点 | 投 与 後 時 間 | | | |
|-------|----------|-----------|-------|-------|-------|
| | | 30 分 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 紅斑・痂皮 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 浮腫 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 合計 | 8 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

表の点数は 6 匹の平均点である。

観察したいずれの時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

2) 眼刺激性

(資料 2-1)

ウサギを用いた眼刺激性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、10～13 週齢、体重 2.4～3.3 kg、非洗眼群 6 匹

試験期間：7 日間観察

方法：検体の 0.1 ml (72 mg) を片側の目に投与した。

観察項目：投与後 1 時間、1 日、2 日、3 日、4 日及び 7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD405 に従って採点した。判定基準は日本国農林水産省の試験基準に準じた。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

| 群 | 項目 | 最高 評点 | 投 与 後 時 間 | | | | | | |
|---------------|-----|----------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | 1 時間 | 1 日 | 2 日 | 3 日 | 4 日 | 7 日 | |
| 非洗眼群 6 匹平均 | 角 膜 | 4 | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | |
| | 虹 彩 | 2 | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | |
| | 結 膜 | 発 赤 | 3 | 1.00(1) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) |
| | | 浮 腫 | 4 | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) | 0.00(0) |
| | 合計 | | | 1.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

()内は観察された変化の最大評点

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の変化は投与後 1 時間で発赤(最大評点が 1)が認められた。この変化は投与後 1 日には回復した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(3) 皮膚感作性

(資料 3-1)

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：ハートレー系雄白色モルモット、約 4~7 週齢、体重 280~383 g、一群 20 匹(陽性対照群 10 匹)

試験期間：24 日間観察

方法：Maximization 法

投与量設定根拠：

感作； 皮内感作は、検体処理群において刈毛した肩甲骨上の皮膚へ、注射用水とフロイント完全アジュバントとの等量混合エマルジョン、10%検体(溶媒として、5%アセトン-Alembicol D)溶液及び10%検体(溶媒として、フロイント完全アジュバント：5%アセトン-Alembicol Dの50：50の混合液)溶液の3種類各々0.1 mlを2カ所ずつ計6カ所に皮内投与した(皮内感作0日目)。陽性対照群は、陽性物質として10%ヘキシルシンナムアルデヒド(HCA)Alembicol D溶液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

経皮感作は、検体処理群において皮内感作6日後に皮内感作部位を剃毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンで処理し、翌日(皮内感作7日後)その部位に80%検体アセトン溶液0.4 mlをパッチ(20×40 mm)に塗布したものを48時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群はHCA原液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

惹起； 検体処理群及び検体非感作群において、経皮感作2週間後に予め左側胴部を刈毛・剃毛した動物に、80%及び40%検体アセトン溶液各々0.2 mlをパッチ(20×20 mm)に塗布したものを左側胴部へ24時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群及び陽性対照非感作群においてはHCA原液を用いて同様な方法により処理した。

試験項目： 惹起24及び48時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の評価はMaximization法により行った。

一般状態は試験期間中毎日観察した。体重は0及び24日目(皮内感作を0日目として)に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 : 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数等を下表に示す。

| 群 | | | 供試動物数 | 皮膚反応が認められた動物数 | | | | | | | | | | 感作陽性率 (%) * | | |
|------|----|-------|-------|---------------|-----|---|---|---|--------|-----|---|---|---|-------------|------|-----|
| | | | | 24 時間 | | | | | 48 時間 | | | | | | | |
| | | | | 皮膚反応評点 | | | | 計 | 皮膚反応評点 | | | | 計 | 24hr | 48hr | |
| | | | | 0 | 1-2 | 3 | 4 | | 0 | 1-2 | 3 | 4 | | | | |
| 検体処理 | 皮内 | 10 % | 40 % | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 | 0 |
| | 経皮 | 80 % | 80 % | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 | 0 |
| | 皮内 | 0 % | 40 % | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 | 0 |
| | 経皮 | 0 % | 80 % | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 | 0 |
| 陽性対照 | 皮内 | 10 % | 50 % | 10 | 1 | 6 | 2 | 1 | 9/10 | 1 | 6 | 2 | 1 | 9/10 | 90 | 90 |
| | 経皮 | 100 % | 100 % | 10 | 0 | 3 | 4 | 3 | 10/10 | 0 | 5 | 3 | 2 | 10/10 | 100 | 100 |
| | 皮内 | 0 % | 50 % | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 | 0 |
| | 経皮 | 0 % | 100 % | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 | 0 |

*感作陽性率 (%) = 皮膚反応が認められた動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、皮膚反応はなんら認められなかった。一方、陽性対照群において、紅斑及び浮腫(評点1~4)が全例に認められた。

一般状態及び体重推移において、検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はモルモットに対して、皮膚感作性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(4) 急性神経毒性

(資料 Ex1-8)

急性神経毒性試験

提出除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(5) 亜急性毒性

(資料 4-1)

ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験(含 4 週間回復試験)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、開始時 35～42 日齢、主群一群雌雄各 10 匹、回復群一群雌雄各 5 匹
体重；雄 134-177 g 雌 121-159 g

試験期間：投与期間 13 週間
回復期間 4 週間

投与方法：検体を 0、50、100、10000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡率を毎日観察し、触診を含む詳細な観察を毎週実施した。

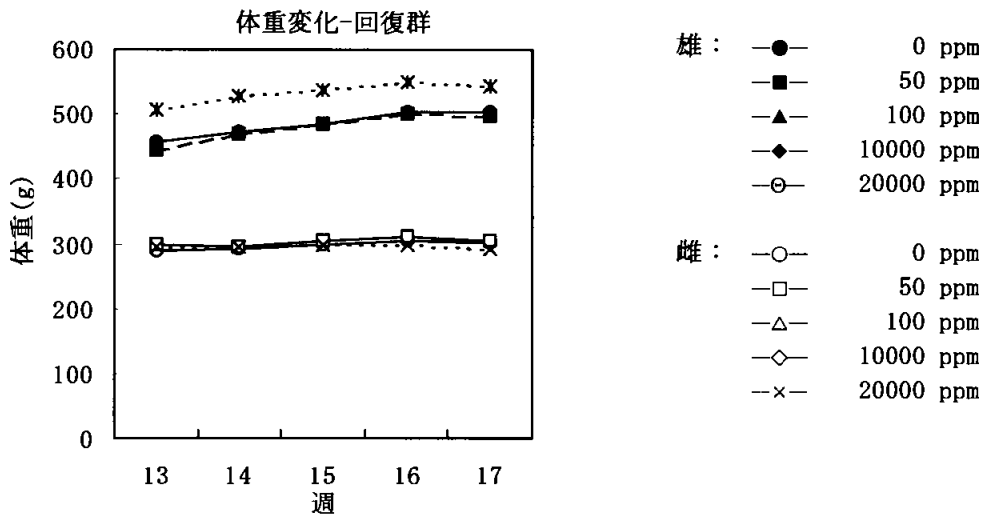
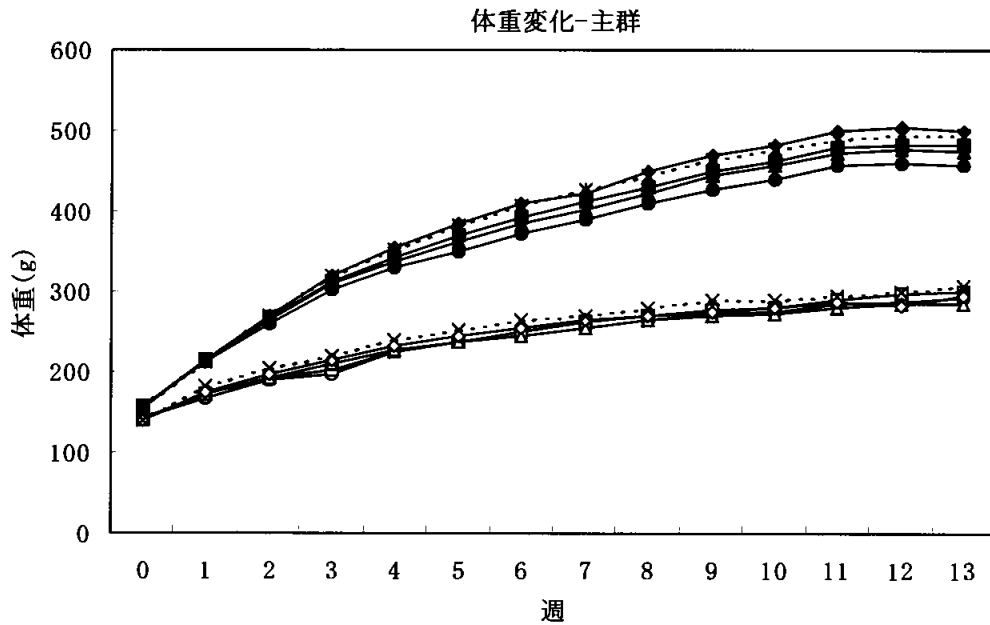
検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

試験終了時の死亡数を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|
| | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
| 投与量(ppm) | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
| 死亡数(主群) | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| 死亡数(回復群) | 0/5 | 0/5 | / | / | 0/5 | 0/5 | 0/5 | / | / | 0/5 |

体重変化；投与期間中全動物の体重を週 1 回測定した。

体重変化を次図に示す。



体重変化にはいずれの週においても有意差は認められなかった。体重増加量は、雄の10000及び20000 ppm群においてほぼ全試験期間を通して対照群と比較して有意に高く、雌においては100 ppmの第3週、10000 ppmの第1~3週及び20000 ppmのほぼ全期間で対照群と比較して有意に高かった。回復群では20000 ppm群の雌において対照群と比較して有意に減少した。これらの変化は検体投与による影響と判断した。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は、投与期間、回復期間を通して対照群と同程度であった。

食餌効率は、10000及び20000 ppm群の雌において統計学的に有意でないものの投与期間を通して対照群と比較して高く推移した。50及び100 ppm群の雌ならびに雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

の食餌効率は対照群と同程度であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
|----------------------|---|-----|-----|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 4.2 | 8.3 | 818.5 | 1666.9 |
| | 雌 | 4.7 | 8.9 | 871.0 | 1820.6 |

尿検査； 投与 12 週時に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿比重、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血

20000 ppm 群の雌において尿量が統計学的に有意に増加したものの、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査； 投与 13 週時及び回復期間 4 週時に全生存動物を対象として、後眼窩静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。供試動物は採血前に一晚絶食した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、血小板数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、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(PTTK)、白血球百分率、メトヘモグロビン(METHB)、スルフヘモグロビン、網赤血球数

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。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----------|-----|-----------|-----|-------|-------|------|------|-------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
| ヘマトクリット値 | 13 | | | | | | ↓ 93 | ↓ 93 | ↓ 93 |
| | R4 | ↑107 | | | | | | | |
| 血色素量 | 13 | | | ↓ 95 | ↓ 95 | | ↓ 94 | ↓ 91 | ↓ 90 |
| | R4 | ↑106 | | | | | | | |
| 赤血球数 | 13 | | | ↓ 93 | ↓ 95 | ↓ 96 | ↓ 92 | ↓ 85 | ↓ 85 |
| MCH | 13 | | | | | | | ↑106 | ↑106 |
| MCHC | 13 | | | ↓ 98 | ↓ 98 | | | ↓ 98 | ↓ 97 |
| MCV | 13 | | | ↑104 | | | | ↑108 | ↑109 |
| | R4 | | | | | ↑109 | | | |
| 好中球 | 13 | | | ↓ 63 | | | | | |
| 単球 | 13 | | | | | | ↓ 67 | ↓ 67 | |
| 大型不染性細胞 | 13 | | | | ↑100 | | | | |
| 血小板 | 13 | | | | | | | | ↑114 |
| PT | 13 | ↑105 | | | ↑104 | ↑104 | ↑108 | ↑104 | ↑104 |
| メトヘモグロビン | 13 | | | ↑193 | ↑198 | ↑127 | | ↑298 | ↑345 |
| | R4 | | | | ↑129 | | | | ↑149 |
| 網赤血球数 | 13 | | | ↑275 | ↑275 | | | ↑221 | ↑271 |

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01 ↑↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

R4: 回復期間 4 週

投与 13 週時における血液学的検査の結果、100 ppm 群の雌、10000 及び 20000 ppm 群の雌雄において血色素量及び赤血球数が対照群に比して有意に低下した。10000 及び 20000 ppm 群の雌雄において平均赤血球血色素濃度の低値、平均赤血球容積の高値、メトヘモグロビン濃度の高値が認められた。100 ppm 以上の投与群の雌においてヘマトクリット値が有意に低下した。さらに 10000 及び 20000 ppm 群の雌雄において網赤血球数が増加し、20000 ppm 群の雌において血小板値がわずかに増加した。平均赤血球血色素量が 10000 ppm 以上の投与群の雌においてわずかに高かった。これらは検体投与の影響と考えられた。50 ppm 群の雌において認められた赤血球数の低下はわずかなものであることから偶発的なものと考えられた。スルフヘモグロビン検査では異常は認められず、骨髓塗沫の骨髓白血球系/赤血球系細胞比に検体投与の影響は認められなかった。回復期間 4 週時では 20000 ppm 群の雌雄においてメトヘモグロビン濃度が対照群に比してまだ高かったが、その差は投与 13 週時にみられた差より小さかった。その他検体投与に関連すると思われる変化はすべて回復した。その他対照群と比して統計学的に有意差が認められた項目がいくつかあったが、その差はわずかであり通常の生物学的変動に起因するものと考えられた。

骨髓白血球系/赤血球系細胞比； 主群の 0、100、10000、20000 ppm 群及び回復群の 0、20000 ppm 群の全動物を対象にしてそれぞれ剖検時に大腿骨骨髓塗沫標本を作製し骨髓白血球系/赤血球系細胞比について観察した。

骨髓白血球系/赤血球系細胞比に検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、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ターゼ (GGT)、血糖、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----------|-----|-----------|------|-------|-------|------|------|-------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
| ALP | 13 | | | | | ↑117 | | | |
| 総ビリルビン | 13 | ↑300 | ↑300 | ↑300 | ↑200 | | | | ↑133 |
| 血糖 | 13 | ↑125 | ↑134 | ↑136 | | ↑112 | ↑122 | ↑116 | |
| 尿素 | 13 | | | | | | ↓ 82 | ↓ 80 | |
| 総コレステロール | 13 | | | | | | | | ↑113 |
| アルブミン | 13 | | | ↑103 | ↑103 | | | | |
| ナトリウム | 13 | ↑101 | | ↑101 | ↑101 | ↑101 | ↑102 | ↑102 | ↑101 |
| カリウム | 13 | | ↓ 86 | | | | | | |
| 塩素 | 13 | | | | | | ↑103 | ↑102 | |
| カルシウム | 13 | ↓ 95 | | ↓ 96 | | | | | |
| 無機リン | 13 | | | | | ↓ 90 | ↓ 85 | ↓ 86 | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01 ↑↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

雄の全投与群ならびに雌の 10000 及び 20000 ppm 群(10000 ppm 群は有意差なし)においてビリルビン濃度が有意に高くなったが、雄においては対照群の値(1 µmol/l に対して背景データは 2 µmol/l)が低かったことに起因し、雌においては変動がわずかであることから、毒性学的意義はないものと考えられた。20000 ppm 群の雌においてコレステロール値が有意に高かったが、この変動はわずかであり、片性のみで発生していることから毒性学的意義はないものと考えられた。

その他、いくつかの項目において対照群に比し統計学的に有意差の認められたものがあった。しかしながらこれらの変動は片性だけで発生したか、最高用量群ではみられなかったか、変動がわずかであるかであり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

臓器重量； 投与期間終了時に主群の全生存動物を対象として、また回復期間終了時に回復群の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定(絶対重量)し、対体重比も算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、脾臓、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮及び子宮頸部

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----------|------|-----------|------|-------|-------|------|------|-------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 50 | 100 | 10000 | 20000 |
| 脳 | 絶対重量 | 13 | | | | | | | |
| | 対体重比 | 13 | | | | | | | ↓ 92 |
| 精巣上体 | 対体重比 | 13 | | ↓ 90 | | | | | |
| 腎臓 | 絶対重量 | 13 | ↑116 | | | | | | |
| | 対体重比 | 13 | ↑111 | | | | | | |
| 脾臓 | 絶対重量 | 13 | | | ↑121 | | | ↑131 | ↑141 |
| | 対体重比 | 13 | | | | | | ↑133 | ↑134 |
| | R4 | | | | | | | | ↑119 |
| 肝臓 | 対体重比 | R4 | ↓ 79 | | | ↓ 86 | | | |
| 子宮及び子宮頸部 | 絶対重量 | 13 | | | | | ↓ 75 | | |
| | 対体重比 | 13 | | | | | ↓ 79 | | |

Behrens-Fisher 検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01 ↑↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

R4: 回復期間 4 週

投与 13 週後の臓器重量測定では 20000 ppm 群の雄、10000 及び 20000 ppm 群の雌において脾臓の絶対重量が対照群に比し有意に増加した。10000 及び 20000 ppm 群の雌においては脾臓の対体重比も対照群に比して有意に増加した。回復期間 4 週間後では 20000 ppm 群の雌において脾臓の絶対重量がまだわずかに高かったものの対照群との差はわずかであり、投与期間終了時の測定値より低かったことから回復が示唆された。雄では完全な回復が認められた。

その他、臓器重量のわずかな変動がいくつかみられたが、これらの変動は単発的で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

片性のみで認められた。これらの変動は群間の体重差に関連したもので検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； すべての動物について剖検した。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた肉眼病理学的所見はなく、観察された所見はいずれも散発的であり、検体投与によるものとは考えられない。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した対照群及び最高用量群の主群の全動物ならびに試験途中に死亡した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎(両側)、大動脈(頸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、眼(両側)、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、外涙腺(両側)、肝臓、肺及び主要気管支、リンパ節(下顎及び腸間膜)、乳腺(尾側部)、食道、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、両側)、坐骨神経(左側)、精のう、骨格筋(大腿部、左側)、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、肉眼的異常部位

また、50、100 及び 10000 ppm 群の主群の全動物を対象として、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び肉眼的異常部位について、また、回復群においては、肝臓、脾臓及び肉眼的異常部位について病理標本を作製し、検鏡した。

認められた主要な所見を次表に示す。

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた項目を次表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-----------|----|-------------|----|-----|-------|-------|-----|----|-----|-------|-------|-----|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 | 0 | 50 | 100 | 10000 | 20000 | |
| 主群 | 臓器 | 所見/検査例数 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| | 肝臓 | クッパー細胞の色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ↑ 5 | ↑ 8 |
| | | 髄外造血亢進 | 1 | 3 | 1 | 2 | 0 | 4 | 2 | 3 | 7 | 4 |
| | 脾臓 | 髄外造血亢進 | 4 | 8 | 7 | ↑10 | ↑10 | 4 | 7 | 9 | ↑10 | ↑10 |
| | | ヘモジデリン沈着の増加 | 1 | 2 | 2 | ↑ 9 | ↑ 9 | 0 | ↑5 | ↑ 8 | ↑10 | ↑10 |
| 回復群 | 臓器 | 所見/検査例数 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | 肝臓 | クッパー細胞の色素沈着 | 0 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 1 |
| | | 髄外造血亢進 | 0 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| | 脾臓 | 髄外造血亢進 | 0 | - | - | - | 0 | 0 | - | - | - | 0 |
| | | ヘモジデリン沈着の増加 | 0 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | ↑ 5 |

Fisher の直接確率法により統計解析を実施 ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001

投与 13 週間後、肝臓と脾臓に検体投与に起因すると考えられる病理組織学的所見が観察された。10000 及び 20000 ppm 群の雌において肝臓の髄外造血亢進及びクッパー細胞の色素沈着が観察された。4 週間の回復期間後これらの所見は回復したと考え

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

られる。10000 及び 20000 ppm 群の雌雄において脾臓の髄外造血亢進が有意に高頻度で観察された。50 及び 100 ppm 群においても統計学的な有意差はなかったものの、同様の変化が認められた。ヘモジデリン沈着の増加が 13 週間投与後の 10000 及び 20000 ppm 群の雄ならびに全投与群の雌において認められた。4 週間の回復期間後に髄外造血亢進は観察されなかったが、20000 ppm 群の雄 1 例及び雌全例にヘモジデリン沈着の増加が認められた。

以上のとおり、本検体のラットに対する 13 週間混餌投与における影響として、雄では 10000 ppm 以上、雌では主に 100 ppm 以上の投与群で赤血球の変化がみられ、肝臓や脾臓に二次的な変化をもたらした。50 ppm 群(雄: 4.2 mg/kg/日、雌: 4.7 mg/kg/日相当)においてもわずかな所見が認められ、本試験における無毒性量(NOAE)は 50 ppm 未満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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 4-2)

マウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験(含 8 週間回復試験)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物 : ICR 系マウス、開始時 33~40 日齢、主群一群雌雄各 12 匹、回復群一群雌雄各 6 匹
体重; 雄 25.8-35.7 g 雌 21.3-28.8 g

試験期間 : 投与期間 13 週間
回復期間 8 週間

投与方法 : 検体を 0、30、100、1000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。回復群は対照群、30 及び 10000 ppm 群に設定し、期間は 8 週間とした。検体を混入した飼料は 2 週間間隔で調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び死亡率を毎日観察し、触診を含むより詳細な観察を毎週実施した。

統計学的に有意差の認められた所見を下表に示す。

| 性別 投与量(mg/kg) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|
| | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 所見 (評価数) | (18) | (18) | (12) | (12) | (18) | (18) | (18) | (12) | (12) | (18) |
| 立毛 | 1 | 1 | 1 | 1 | ↑ 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 被毛粗剛 | 2 | 1 | 3 | 5 | ↑ 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 ↑: P<0.05 ↑↑: p<0.01 (申請者実施)

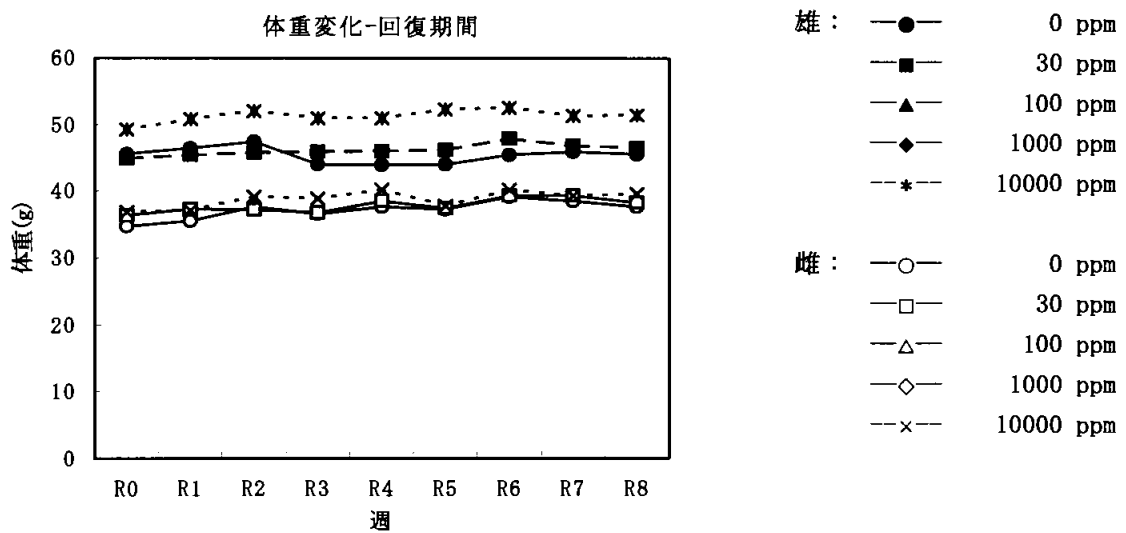
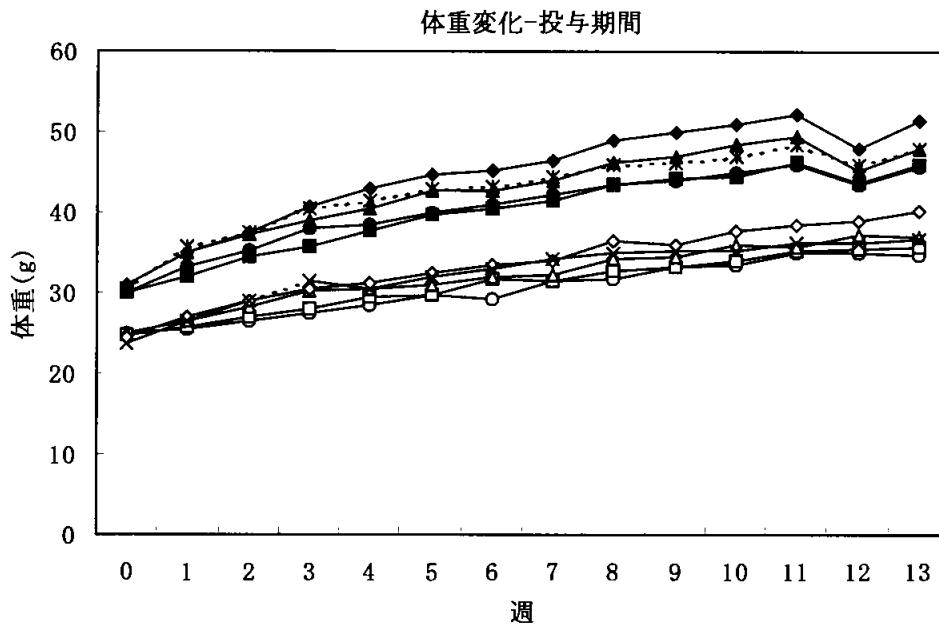
10000 ppm 群の雄において立毛及び被毛粗剛が対照群と比べて統計学的に有意に増加した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|
| 投与量(ppm) | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 死亡数 | 0/18 | 1/18 | 0/12 | 0/12 | 0/18 | 0/18 | 0/18 | 0/12 | 0/12 | 1/18 |

検体による死亡は認められなかった。

体重変化； 投与期間中全動物の体重を週1回測定した。
 体重変化を次図に示す。



体重増加量は 1000 及び 10000 ppm 群の雄及び全投与群の雌において投与期間を通して対照群と比較して高く推移した。雌雄とも 1000 ppm 群の体重が一番増加した。回復期間においても 30 及び 1000 ppm 群の雄において対照群と比べて高い体重増加量を示したが、雌では対照群より低い体重増加を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量に投与による影響は認められなかった。

投与群の雌雄における食餌効率は対照群と比較してわずかに高かった。

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) | | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
|----------------------|---|-----|------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 4.2 | 12.8 | 135.9 | 1391.9 |
| | 雌 | 4.7 | 15.2 | 135.6 | 1493.1 |

眼科学的検査； 投与 12 週時に対照群及び 10000 ppm 群の全動物について眼科学的検査を実施した。

投与に起因するような変化は認められなかった。

尿検査； 投与 12 週時に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿比重、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査； 投与 13 週時、回復期間 4 週及び 8 週時に全生存動物を対象として、後眼窩静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、血小板数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、メトヘモグロビン(METHB)、スルフヘモグロビン、網赤血球数、白血球百分率、網赤血球数

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。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|----------|-----|-----------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| ヘマトクリット値 | 13 | | | ↓ 95 | ↓ 95 | | ↓ 93 | ↓ 95 | ↓ 90 |
| | R4 | | | | | | | | ↓ 93 |
| 血色素量 | 13 | | | | | | | | ↓ 96 |
| | R4 | | | | | | | | ↓ 92 |
| | R8 | | | | | ↓ 94 | | | |
| 赤血球数 | 13 | | | ↓ 94 | ↓ 94 | | ↓ 92 | | ↓ 89 |
| | R4 | | | | | | | | ↓ 90 |
| MCH | 13 | | | | ↑105 | | | | ↑108 |
| MCHC | 13 | | | | ↑104 | | | | ↑105 |
| 好中球 | R4 | | | | | ↓ 50 | | | |
| 好酸球 | 13 | | | | ↑150 | | | | |
| リンパ球 | R4 | | | | ↑174 | | | | |
| 単球 | 13 | | | ↑150 | ↑200 | | | ↑300 | ↑400 |
| | R8 | | | | ↑300 | | | | |
| 大型不染性細胞 | R8 | | | | ↑- | | | | |
| メトヘモグロビン | 13 | | ↓ 35 | ↓ 34 | a) | | | | a) |
| | R4 | | | | ↓ 42 | | | | |

血液学的検査(続き)

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-------|-----|-----------|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 網赤血球数 | 13 | | | | | | | ↑150 | ↑208 |
| | R4 | ↑189 | | | ↑200 | | | | ↑327 |
| | R8 | ↑229 | | | | | | | |

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ⇕: p<0.01 ↑↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの、ただし、R8 雄の大型不染色細胞は対照群が 0 で算出できないため“-”とした。

R4 あるいは R8: 回復期間 4 あるいは 8 週

a): 試料混濁のため評価から除外した。

投与 13 週時の検査の結果、雌では 100 ppm 以上、雄では 1000 及び 10000 ppm 群においてヘマトクリット値の低下が認められた。また、赤血球数の低下が 100、1000、10000 ppm 群の雌雄に認められた。回復期間 4 週時には 10000 ppm 群の雌においてヘマトクリット値及び赤血球数の低下が認められた。投与 13 週時に平均赤血球血色素濃度及び平均赤血球血色素量が 10000 ppm 群の雌雄において対照群に比べて増加したが、回復期間 4 及び 8 週間後には回復していた。投与 13 週時にメトヘモグロビン濃度が 100 及び 1000 ppm の群の雄において対照群に比べて有意に低下した。回復期間 4 週間後においても 10000 ppm 群の雄にメトヘモグロビンの低値が認められた。雌においては対照群と同程度であった。1000 及び 10000 ppm 投与群の雌において投与 13 週時に網赤血球数の増加が認められ、回復期間 4 週時においても増加が認められた。投与 13 週時にスルフヘモグロビンの高値が 100 ppm 以上の雄及び 1000 ppm 群の雌において認められた。スルフヘモグロビンの結果を次表に示す。

| 性別 | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|-----------|----|----|-----|------|-------|----|----|-----|------|-------|
| | | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| スルフヘモグロビン | 高 | 0 | 0 | 6 | 7 | 11 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 低 | 18 | 17 | 6 | 5 | 7 | 18 | 18 | 12 | 10 | 16 |
| 供試動物数 | | 18 | 17 | 12 | 12 | 18 | 18 | 18 | 12 | 12 | 18 |

投与 13 週時に赤血球内に血液封入体が観察され、回復期間 4 週時にも 10000 ppm 群において観察された(次表)。

回復期間 4 週時までには回復しなかった検体投与に関連する変化は回復期間 8 週時までには回復した。その他、対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目がいくつかあったが、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 項目 | 検査週 | 程度 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----------|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 封入体 | 13 | 軽度 | 1 | 10 | 6 | 0 | 0 | 2 | 12 | 12 |
| | | 中等度 | 0 | 2 | 5 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 重度 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 合計 | 1 | 12 | 12 | 12 | 0 | 2 | 12 | 12 |
| | R4 | 軽度 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 0 |
| | | 中等度 | 0 | — | — | 6 | 0 | — | — | 5 |
| | | 重度 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 0 |
| | | 合計 | 0 | — | — | 6 | 0 | — | — | 5 |
| | R8 | 軽度 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 2 |
| | | 中等度 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 0 |
| | | 重度 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 0 |
| | | 合計 | 0 | — | — | 0 | 0 | — | — | 2 |

R4あるいはR8：回復期間4あるいは8週

血液生化学的検査； 投与13週時(投与期間終了時)に主群の全生存動物について、回復期間8週時(回復期間終了時)に回復群の全生存動物について採血を行い、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)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、血糖、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アルブミン/グロブリン比(A/G)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|--------|-----|-----------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 総ビリルビン | 13 | | ↑200 | ↑200 | ↑200 | | ↑150 | ↑200 | ↑150 |
| ALT | R8 | | / | / | ↑169 | | / | / | |
| CPK | 13 | | | | | | ↓19 | ↓26 | |
| | R8 | | | | | ↓38 | / | / | |
| アルブミン | 13 | | | ↑107 | | | | ↑109 | |
| 尿素 | R8 | | / | / | ↓78 | ↑117 | / | / | |
| クレアチニン | R8 | | / | / | | ↑113 | / | / | |
| 総蛋白 | R8 | | / | / | | | / | / | ↑106 |
| A/G | 13 | | | | | | | ↑119 | |
| ナトリウム | 13 | | ↑102 | | | | | | |
| | R8 | | / | / | | ↑102 | / | / | |
| 塩素 | 13 | | ↑103 | | | ↑102 | | ↑102 | |
| | R8 | | / | / | | ↑102 | / | / | |

Wilcoxonの順位和検定あるいはDunnett法により統計解析を実施

↓: P<0.05 ↓↓: P<0.01 ↓↓↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

R8：回復期間8週

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

投与 13 週時の検査では 100、1000、10000 ppm 群の雌雄において総ビリルビン濃度が対照群と比較して有意に高かったが、その差は小さいものであった。回復期間 8 週間後には対照群と投与群の間に差はみられなかった。

その他、対照群と比べて群間に有意差の認められたものがいくつかみられたが、正常な生物学的変動に起因したものであった。

臓器重量； 投与期間終了時に主群の全生存動物を対象として、また回復期間終了時に回復群の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定(絶対重量)し、対体重比も算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、脾臓、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮及び子宮頸部

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|-----|------|-------|------|-----|------|-------|
| | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 体重 | 13 | | | ↑112 | | | | ↑115 | |
| 脳 対体重比 | 13 | | | ↓ 86 | | | | ↓ 86 | |
| 心臓 絶対重量 | 13 | | | | | | | | ↑114 |
| 腎臓 対体重比 | 13 | | | | | | | ↓ 86 | |
| 肝臓 絶対重量 | 13 | | | ↑112 | | | | | |
| 脾臓 | 絶対重量 | 13 | | ↑146 | ↑156 | ↓ 83 | | ↑154 | ↑172 |
| | 対体重比 | 13 | | ↑129 | ↑150 | ↓ 82 | | ↑132 | ↑163 |
| 精巣上体 対体重比 | R8 | | | | ↓ 85 | | | | |
| 精巣 対体重比 | R8 | | | | ↓ 81 | | | | |

Behrens-Fisher 検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施 ↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

R8: 回復期間 8 週

1000 及び 10000 ppm の動物において対照群と比べて脾臓の絶対重量及び対体重比が有意に増加した。回復期間 8 週間後には脾臓重量に対照群と比較して有意な差は認められなかった。その他臓器重量のわずかな変動が散見されたが、これらの変動は単発的であり検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 全ての動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた所見を次表に示す。

| 性別 | | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|----|---------|----|----|-----|------|-------|----|----|-----|------|-------|
| 投与量 (ppm) | | | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 主群 | 臓器 | 所見/検査例数 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 脾臓 | 腫脹 | 6 | 6 | 7 | ↑11 | ↑11 | 6 | 2 | 4 | ↑11 | 9 |
| 回復群 | 臓器 | 所見/検査例数 | 6 | 6 | 0 | 0 | 6 | 6 | 6 | 0 | 0 | 5 |
| | 脾臓 | 腫脹 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |

Fisher の直接確率法により統計解析を実施 ↑: P<0.05(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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1000 及び 10000 ppm 群の雌雄において脾臓の腫脹が対照群と比較して有意に増加した。回復群においても 10000 ppm 群の雌雄各 2 例の脾臓に腫脹が認められた。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した対照群及び最高用量群の主群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎(両側)、大動脈(頸部)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、眼(両側)、大腿骨、心臓、胆嚢、回腸、空腸、腎臓(両側)、外涙腺(両側)、肝臓、肺及び主要気管支、リンパ節(下顎及び腸間膜)、乳腺(尾側部)、食道、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、両側)、坐骨神経(片側)、精のう、骨格筋(大腿部、片側)、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、肉眼的異常部位

また、30、100 及び 1000 ppm 群の主群の全動物を対象として、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び肉眼的異常部位について、また、回復群においては、肉眼的異常部位について病理標本を作製し、検鏡した。

統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

| 性別 | | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|----|-----------|----|----|-----|------|-------|----|----|-----|------|-------|
| 投与量(ppm) | | | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 | 0 | 30 | 100 | 1000 | 10000 |
| 主群 | 臓器 | 所見/検査例数 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | 肝臓 | 小房周囲肝細胞肥大 | 3 | 2 | 3 | 8 | ↑9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Fisher の直接確率法により統計解析を実施 ↑: P<0.05

投与 13 週間後、10000 ppm 群の雄において肝臓の小房周囲肝細胞肥大が対照群に比べて有意に高頻度で観察されたが、本所見はマウスの本系統のこの週齢で通常観察される所見であり投与された生体異物への適応反応であり、毒性学的な意義はないものと考えられた。

以上、本検体のマウスに対する 13 週間混餌投与による反復経口毒性試験及び 8 週間の回復試験の結果、100 ppm 以上の雌雄において赤血球に対する影響が認められ、また、その二次的変化として、1000 ppm 以上の雌雄で脾臓の絶対重量及び対体重比の増加、及び、1000 ppm 以上の雄及び 1000 ppm の雌で脾臓の腫脹が認められた。したがって、無毒性量は 30 ppm(雄: 4.2 mg/kg/日、雌: 4.7 mg/kg/日相当)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 4-3)

イヌにおける 90 日間反復経口カプセル投与毒性試験(含 4 週間回復試験)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物 : ビーグル犬、毒性試験群(0、100、300、1000 mg/kg/日群); 1 群雌雄各 4 匹、
回復試験群(0、100、1000 mg/kg/日群); 1 群雌雄各 2 匹
投与開始時週齢; 約 20~24 週齢
投与開始時体重範囲; 雄 10.4~13.2 kg、雌 10.1~11.7 kg

試験期間 : 投与期間 13 週間
回復期間 4 週間

投与方法 : 検体を 100、300、1000 mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに封入し、13 週間にお
たって連続して経口投与した。毎日投与する検体量は最も近い時期に測定した体重を
もとに算出した。検体は直接ゼラチンカプセルに秤量し、給餌前に投与した。対照群
には 1000 mg/kg/日群の動物と同じサイズの空のカプセルを投与した。対照群、100
及び 1000 mg/kg/日投与群の回復試験群については 13 週間投与後 4 週間の休業期間
をおいた。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

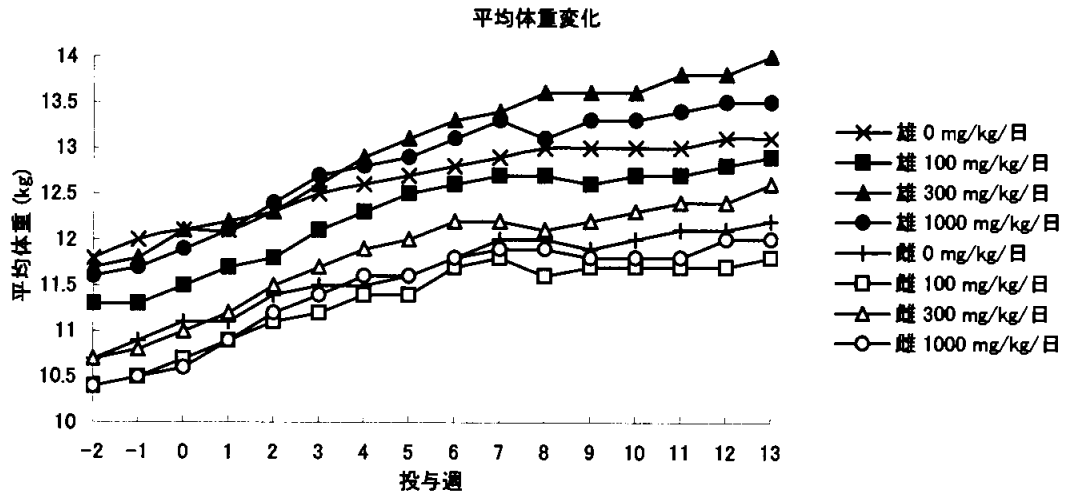
一般状態及び死亡率; 毎日症状を観察した。さらに各ケージについて一般状態の悪化を示す
跡、例えば吐物、血液あるいは軟便の有無を毎日観察した。

全試験期間を通じて死亡及び検体投与に関連すると考えられる症状は認められな
かった。

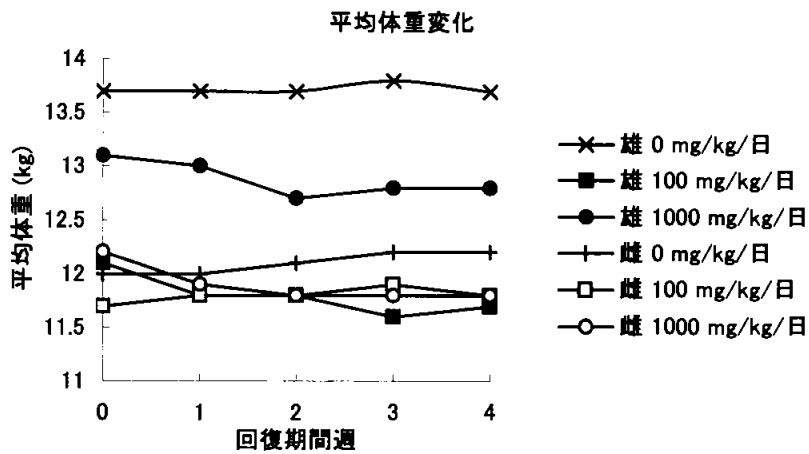
体重変化; 馴化期間中毎週 1 回、投与開始日、投与期間中毎週 1 回及び回復期間中毎週 1 回、
及び剖検前に体重を測定した。

300 及び 1000 mg/kg/日投与群の雄ならびに 300 mg/kg/日投与群の雌における総体
重増加量は対照群と比較してわずかに高かった(統計学的有意差なし)が、はっきりし
た用量相関性は認められず、群間の差はおそらく個体差によるものと考えられた。100
mg/kg/日投与群の動物の体重は対照群と同様であった。また、回復期間中の検体投与
群の体重増加量は雌雄ともに対照群と概ね同様であった。

投与期間中の体重変化を下図に示す。



回復期間中の体重変化を下図に示す。



次表に投与期間(第 1-13 週)及び回復期間中の総体重増加量を示す。

| 用量群 (mg/kg/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------|-----|------|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 投与第 1-13 週 総体重増加量(kg) | 1.0 | 1.4 | 1.9 | 1.6 | 1.1 | 1.1 | 1.6 | 1.4 |
| 回復期間 1-4 週 総体重増加量(kg) | 0.0 | -0.4 | / | -0.3 | 0.2 | 0.1 | / | -0.4 |

摂餌量； 馴化、投与及び回復期間中各 2 匹ずつペアの動物に与えた給餌量と食べ残し量及びこぼした餌の推定量を毎日記録した。これらの値から馴化期間の終わりの 2 週間、試験期間中及び回復期間中の各週の 1 匹あたりの平均摂餌量を計算した。

検体投与群の動物の総摂餌量は毒性試験期間ならびに回復期間を通じて対照群と同様であった。

次表に総摂餌量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 用量群 (mg/kg/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 投与第 1-13 週 (kg/匹) | 36.4 | 36.4 | 36.4 | 36.4 | 36.4 | 36.4 | 36.3 | 36.4 |
| 回復期間 1-4 週 (kg/匹) | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 | 11.2 |

獣医学的検査； 投与開始前、投与第 4、8、12 週及び回復期第 4 週に全動物について精密な獣医学的検査を実施した。

投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与第 12 週及び回復期第 4 週に全動物について、1.0 % tropicamide を点眼後、間接検眼鏡で眼科学的検査を実施した。

投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与第 6、13 週及び回復期第 4 週に、全ての動物について一晩絶食後頸静脈より採血し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、白血球数及び白血球百分率、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、血液塗抹 (Romanowsky 染色し正赤芽球及びハウエル ジョリー小体を含む異常の有無を検査)、網赤血球数 (ブリリアントクレシルブルー染色し、網赤血球及びハイツ小体を含む異常について検査)、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン、プロトロンビン時間

さらに、剖検数日前に、局所麻酔(塩酸リドカイン)下でバイオプシーにより腸骨稜から骨髓試料を採取し、骨髓塗抹を作製した。骨髓芽球系/赤芽球系比を求めた。

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 項目 | | 用量群 (mg/kg/日) | | | | | |
|------------|------|---------------|------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| ヘマトクリット | 13 週 | | | | | ↓84 | |
| 血色素量 | 6 週 | | | ↓86 | ↓93 | ↓85 | ↓87 |
| | 13 週 | | | ↓90 | | ↓79 | ↓89 |
| 赤血球数 | 6 週 | ↓87 | | ↓84 | ↓92 | ↓82 | ↓83 |
| | 13 週 | | | ↓88 | | ↓78 | ↓89 |
| 平均赤血球血色素量 | 6 週 | | | | | | ↑105 |
| 平均赤血球血色素濃度 | 6 週 | ↓97 | ↓94 | ↓93 | ↓95 | ↓92 | ↓93 |
| | 13 週 | ↓97 | ↓95 | ↓94 | ↓95 | ↓93 | ↓92 |
| 平均赤血球容積 | 6 週 | ↑108 | ↑111 | ↑111 | ↑105 | ↑113 | ↑113 |
| | 13 週 | | ↑107 | ↑109 | ↑104 | ↑109 | ↑110 |
| 白血球数 | 6 週 | | | | | ↑147 | |

血液学的検査成績(つづき)

| 項目 | | 用量群 (mg/kg/日) | | | | | |
|-------------|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| メトヘモグロビン | 6週 | | | ↑900 | | ↑2267 | ↑2933 |
| | 13週 | | ↑- | ↑- | | ↑1214 | ↑1400 |
| 網赤血球数 | 6週 | | ↑494 | ↑448 | | ↑327 | ↑427 |
| | 13週 | ↑216 | ↑231 | ↑299 | | | ↑297 |
| 骨髓芽球系 | 13週 | ↓90 | ↓90 | ↓87 | | | |
| 赤芽球系 | 13週 | ↑123 | ↑123 | ↑129 | | | |
| 骨髓芽球系/赤芽球系比 | 13週 | ↓70 | ↓74 | ↓70 | | | |
| ハインツ小体# | 6週 | 2/6 | 3/4* | 5/6** | 0/6 | 1/4 | 6/6** |
| | 13週 | 6/6** | 4/4** | 6/6** | 6/6** | 4/4** | 6/6** |
| スルフヘモグロビン# | 13週 | 1/6 | 0/4 | 2/6 | 0/6 | 0/4 | 1/6 |
| ハウエルジョリー小体# | 13週 | 1/6 | 3/4* | 5/6** | 0/6 | 0/4 | 3/6 |

表中の数値(除ハインツ小体)は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの、ただし、13週雄のメトヘモグロビンは対照群が0で算出できないため“-”とした。
 骨髓芽球系/赤芽球系比は Behrens-Fisher 法あるいは Dunnett 法で、その他は Wilcoxon 順位和検定あるいは Dunnett 法で統計解析を実施 ↑↓:p<0.05 ↑↑:p<0.01 ↑↓↓:p<0.001
 ハインツ小体は Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施(申請者実施) *:p<0.05 **:p<0.01
 #:観察された動物数/検査動物数(対照群は6週、13週の雌雄共に0/6)。

投与第6及び13週の血液学的検査において、投与に相関した変化が赤血球に関する項目に認められた。これらの変化は1000 mg/kg/日投与群で最も顕著であり、100 mg/kg/日投与群ではわずかであった。

300及び1000 mg/kg/日投与群においては投与第6週、第13週の雌雄とも概ね同様の変化が認められ、メトヘモグロビン濃度の上昇、ヘマトクリットの低下(雌の13週でのみ有意差)、血色素量の低下、赤血球数の減少、平均赤血球容積の上昇、平均赤血球血色素濃度の減少、網赤血球数の増加が認められた。また、網赤血球標本において多数のハインツ小体が認められた。その他、統計学的な有意差はなかったが、血小板数の軽度な上昇が認められた。第13週の検査において1000 mg/kg/日投与群の雄2例及び雌1例でスルフヘモグロビンが高かった。100 mg/kg/日投与群においては雌雄ともに軽度な赤血球数の減少(第6週)、平均赤血球容積の上昇、平均赤血球血色素濃度の減少、メトヘモグロビン濃度のわずかな上昇(統計学的有意差なし)が認められた。また、網赤血球標本においてハインツ小体が認められた。第13週の検査において雄1例でスルフヘモグロビンが高かった。骨髓のバイオプシー標本の鏡検の結果、骨髓芽球系/赤芽球系比は雄において有意差が認められるものの、予想された範囲内であった。その他に有意差が認められた項目は、用量相関性が認められないか、あるいは中間検査のみで変動していることから、偶発的なものと考えられた。

投与第6週及び第13週の血液学的検査において投与による影響が認められていた項目は4週間の回復期間後には回復した。

血液生化学的検査: 投与開始前、投与第6、13週及び回復期第4週の血液学的検査と同時に、全ての動物から採血し、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、アル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

ブミン/グロブリン比(A/G比)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 項目 | | 用量群 (mg/kg/日) | | | | | |
|----------|-----|---------------|------|------|------|------|------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 総ビリルビン | 6週 | ↑- | ↑- | ↑- | ↑300 | ↑400 | ↑400 |
| | 13週 | | ↑300 | ↑300 | ↑300 | ↑400 | ↑600 |
| 総コレステロール | 6週 | | ↑141 | | | | |
| 総蛋白 | 6週 | | ↑108 | | | | |
| | 13週 | ↑106 | ↑108 | | | | |
| アルブミン | 6週 | ↑110 | ↑116 | | | | |
| | 13週 | | ↑113 | | | | |
| A/G比 | 6週 | ↑120 | ↑120 | ↑120 | | | |
| ナトリウム | 6週 | | ↑101 | | | | |
| カルシウム | 6週 | | ↑104 | | | | |
| 無機リン | 13週 | | | | | | ↓85 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもので、ただし、6週雄の総ビリルビンは対照群が0で算出できないため“-”とした。

Wilcoxon順位和検定あるいはDunnett法で統計解析を実施 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 ↑↓:p<0.001

第6週及び第13週的全投与群では対照群に比し総ビリルビン濃度が高かったが、4週間の回復期間後には回復した。その他に有意差が認められた項目は、用量相関性が認められないか、変動が軽微であるか、あるいは中間検査のみで変動していることから、偶発的なものと考えられた。

尿検査： 投与開始前、投与第5週、第12週及び回復期第4週に全ての動物から採尿した。各動物を代謝ケージに移し飼料及び水を取り除き一晚採尿した。採取した尿試料について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿比重、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、血液、尿沈渣の顕微鏡的検査

尿検査において検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量： 剖検時に全動物について以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、対体重比を計算した。

脳、甲状腺及び上皮小体、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、子宮及び子宮頸部

次表に13週間投与終了後剖検した動物において統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

| 項目 | 用量群 (mg/kg/日) | | | | | |
|------|---------------|------|------|-----|-----|------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 100 | 300 | 1000 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終体重 | | ↑112 | ↑110 | | | |
| 絶対重量 | 肝臓 | ↑119 | | | | |
| | 脾臓 | | ↑171 | | | ↑201 |
| 体重比 | 脾臓 | | | | | ↑220 |

次表に 13 週間投与終了後 4 週間回復期間経過後に剖検した動物において統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 項目 | 用量群 (mg/kg/日) | | | |
|-----|---------------|------|-----|------|
| | 雄 | | 雌 | |
| | 100 | 1000 | 100 | 1000 |
| 体重比 | 副腎 | | | ↑122 |
| | 精巣上体 | ↑133 | | |

上 2 表とも表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの
Dunnett 法で統計解析を実施 ↑:p<0.05 ↑↑:p<0.01

第 13 週投与後に投与群で脾臓重量が雌雄ともに対照群に比しやや増加したが、統計学的な有意差は 1000 mg/kg/日投与群においてのみ認められた。4 週間の回復期間後の脾臓重量は対照群と同様であった。臓器重量においてこの他にも軽度な変化が認められたが、これらの変化は用量相関性を欠いていたりあるいは片性に限られていたことから、これらの変化は群間の体重差に関連しており、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 全ての動物を詳細に剖検した。

投与 13 週後及び回復期間 4 週後の肉眼的病理検査において投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 全ての動物について以下の組織を検鏡した。また、全群の全ての動物に認められた肉眼的異常部位についても検鏡した。

副腎、卵巣、大動脈(胸部)、脾臓、脳、下垂体、盲腸、前立腺、結腸、直腸、十二指腸、唾液腺(顎下)、精巣上体、坐骨神経、眼、骨格筋(腿)、大腿骨、皮膚、胆嚢、脊髄、心臓、脾臓、回腸、胸骨及び骨髄、空腸、胃、腎臓、精巣、肝臓、胸腺、肺、甲状腺及び上皮小体、リンパ節(顎下及び腸間膜)、気管、膀胱、乳腺(尾側部)、子宮及び子宮頸部、食道、膈、肉眼的異常部位

次表に 13 週投与後に剖検した動物において統計学的に有意差の認められた所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス パイオテックにある。

| 検査 時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|----|-------------|----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | | 投与量 (mg/kg) | 所見 | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終 解剖 | 肝臓 | (評価数) | | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) |
| | | クッパー細胞色素沈着 | | 0 | 3 | ↑4 | ↑4 | 0 | 3 | ↑4 | ↑4 |

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施 ↑:p<0.05

また、脾臓で認められた所見を次表に示す。

| 検査 時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|----|-------------|----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| | | 投与量 (mg/kg) | 所見 | 0 | 100 | 300 | 1000 | 0 | 100 | 300 | 1000 |
| 最終 解剖 | 脾臓 | (評価数) | | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) | (4) |
| | | ヘモジデリン沈着 | | 2 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 |

Fisher の直接確率計算法で統計解析を実施

投与 13 週後の検査において、投与に関連した顕微鏡的变化が肝臓に認められた。また、脾臓において、全投与群のほとんどの動物でヘモジデリン沈着の発生頻度及び程度が軽度上昇したが、対照群でもこの変化が認められたことから投与によるものとするには不十分であった。この他に観察された病理組織学的所見は本研究所において同年齢のイヌにみられる病変と同様の種類と頻度であった。

4 週間の回復期間後には肝臓のクッパー細胞における色素沈着は認められず、検体投与に関連するその他の所見も認められなかった。

以上のように、検体をビーグル犬に 100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 13 週間経口カプセル投与したが、死亡は認められなかった。赤血球が毒性の第一次の標的であり、二次的な変化が肝臓及び脾臓に認められた。即ち、300、1000 mg/kg/日 群の雌雄において赤血球に関する多くの検査項目で投与に関連した変化が認められ、100 mg/kg/日 群の雌雄ではこれらの変化は弱くなっており、いくつかの項目で有意差を示さなかった。1000 mg/kg/日 群の雌雄で脾臓の絶対重量が、雌では体重比についても、増加していた。加えて、300、1000 mg/kg/日 群の雌雄の肝臓では、クッパー細胞色素沈着が認められた。本試験からは明らかな無影響量 (NOEL) は得られなかったが、100 mg/kg/日は無毒性量 (NOAEL) に近い用量であると考えられた。100 及び 1000 mg/kg/日の用量で 13 週間投与後 4 週間の休薬期間経過後には影響を受けたすべての検査項目は回復していた。

本試験結果より、1000 mg/kg/日の用量は本動物種の 52 週間試験における高用量として適当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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 4-4)

イヌにおける 90 日間反復経口カプセル投与毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物 : ビーグル犬、雌雄各 4 匹

投与開始時週齢；約 23～25 週齢

投与開始時体重範囲；雄 7.0～9.9 kg、雌 7.9～10.0 kg

試験期間 : 投与期間 13 週間

投与方法 : 検体を 10 mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに封入し、13 週間にわたって連続して経口投与した。毎日投与する検体量は最も近い時期に測定した体重をもとに算出した。検体は直接ゼラチンカプセルに秤量し、給餌前に投与した。動物飼育期間中の対照群のデータとして同時に同じ動物室で実施したビーグル犬の 52 週間反復経口カプセル投与毒性試験における対照群のデータを用いた(動物室対照)。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 毎日症状を観察した。さらに各ケージについて一般状態の悪化を示す跡、例えば吐物、血液あるいは軟便の有無を毎日観察した。

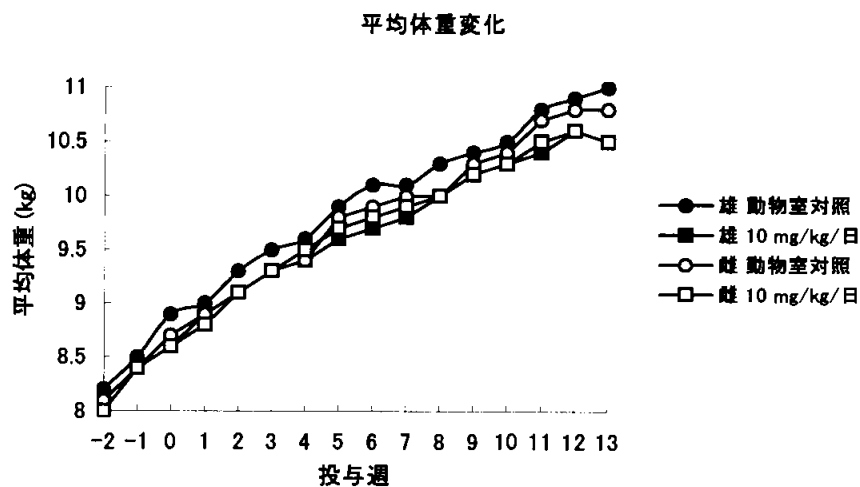
全試験期間を通じて死亡及び検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

体重変化； 馴化期間中毎週 1 回、投与開始日、投与期間中毎週 1 回及び剖検前に体重を測定した。

体重増加に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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

投与期間中の体重変化を下図に示す。



次表に投与期間中の総体重増加量を示す。

| 用量群 (mg/kg/日) | 雄 | | 雌 | |
|------------------|-------|-----|-------|-----|
| | 動物室対照 | 10 | 動物室対照 | 10 |
| 総体重増加量(kg) | 2.1 | 1.9 | 2.1 | 1.9 |

摂餌量； 馴化及び投与期間中各2匹ずつペアの動物に与えた給餌量と食べ残し量及びこぼした餌の推定量を毎日記録した。これらの値から馴化期間の終わりの2週間及び試験期間中の各週の1匹あたりの平均摂餌量を計算した。

検体を投与した動物の摂餌量は動物室対照群と同様であった。

次表に総摂餌量を示す。

| 用量群 (mg/kg/日) | 雄 | | 雌 | |
|------------------|-------|------|-------|------|
| | 動物室対照 | 10 | 動物室対照 | 10 |
| 1-13週総摂餌量(kg/匹) | 36.4 | 36.4 | 36.4 | 36.3 |

眼科学的検査； 投与開始前及び投与第12週に全動物について、1.0% tropicamide を点眼後、間接検眼鏡で眼科学的検査を実施した。

投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与第6及び第13週に一晚絶食させた後、全ての動物について頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、白血球数及び白血球百分率、血小板数、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、血液塗抹(Romanowsky染色を施し正赤芽球及びハウエルジョリー小体を含む異常の有無を検査)、手動計数網赤血球数(プリリアントクレシルブルー染色し、網赤血球及びハイツ小体を含む異常について検査)、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、網赤血球数(第6週は手動、第13週は自動計数)

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 項目 | | 用量群 (mg/kg/日) | |
|-------|------|---------------|------|
| | | 雄 | 雌 |
| | | 10 | 10 |
| 白血球数 | 13 週 | ↑134 | |
| 網赤血球数 | 13 週 | | ↑232 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の動物室対照群に対する変動率(%)を表したものの Wilcoxon 順位和検定あるいは Dunnett 法で統計解析を実施 ↑:p<0.05 ↑:p<0.01

投与第 6 及び第 13 週の血液学的検査の結果は、動物室対照群及び投与前の値と同様であった。第 13 週の投与群の雌において動物室対照群に比し網赤血球数の有意な上昇が認められたが、この網赤血球数は正常範囲内(0.1~3.2%)であり、偶発的なものと考えられた。また、雄の 1 例でスルフヘモグロビンが高かったが、他の血液学的変動は認められず、血液塗抹も正常であったことから、毒性学的な有意性はないものと考えられた。

申請者注:第 13 週の投与群の雄において、白血球数の有意な上昇が認められたが、先に実施した高用量(1000 mg/kg)群で白血球数に異常が認められていないことから、この変動は偶発的なものと判断する。

血液生化学的検査; 投与前、投与第 6 及び 13 週の血液学的検査と同時に、全ての動物から採血し、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスペプチターゼ、総ビリルビン、グルコース、尿素、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、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、無機リン、カルシウム

次表に投与期間中の検査において統計学的有意差の認められた項目を示す。

| 項目 | | 用量群 (mg/kg/日) | |
|-------------------|------|---------------|-----|
| | | 雄 | 雌 |
| | | 10 | 10 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ* | 13 週 | ↑161 | |
| グルコース | 13 週 | ↑114 | |
| 無機リン | 13 週 | | ↓87 |

表中の数値は変動の目安として群平均値の動物室対照群に対する変動率(%)を表したものの Wilcoxon 順位和検定あるいは Dunnett 法で統計解析を実施 ↑↓:p<0.05 ↑:p<0.01

有意差が認められた雄のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びグルコースの上昇、及び雌の無機リンの低下は、投与前 2 週に測定した値においても同様な傾向を示していることから、投与に関連する変化ではないと考えられた。

尿検査; 投与前、投与第 5 週及び第 12 週に全ての動物から採尿した。各動物を代謝ケージに移し飼料及び水を取り除き一晩採尿した。採取した尿試料について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、尿比重、尿蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、血液、尿沈渣の顕微鏡的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

尿検査において検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量； 剖検時に検体投与群の全動物について以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、対体重比を計算した。統計学的解析は行っていない。

脳、甲状腺及び上皮小体、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、子宮及び子宮頸部

検体投与群の臓器重量は予想された範囲内であった。

肉眼的病理検査； 全ての動物を詳細に剖検した。
投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 検体投与群の全ての動物について以下の組織を検鏡した。また、全群の全ての動物に認められた肉眼的異常部位についても検鏡した。群間差の統計学的解析は行っていない。

副腎、卵巣、大動脈(胸部)、脾臓、脳、下垂体、盲腸、前立腺、結腸、直腸、十二指腸、唾液腺、精巣上体、坐骨神経、眼、骨格筋(腿)、大腿骨、脊髄、胆嚢、脾臓、心臓、胸骨及び骨髄、回腸、胃、空腸、精巣、腎臓、胸腺、肝臓、甲状腺及び上皮小体、肺、気管、リンパ節(顎下及び腸間膜)、膀胱、子宮及び子宮頸部、乳腺(尾部)、膣、食道、肉眼的異常部位

観察されたすべての所見を次表に示す。

| 検査時期 | 組織 | 性別 | 雄 | 雌 |
|------|--------|------------|-----|-----|
| | | 投与量(mg/kg) | 10 | 10 |
| | | 所見 | | |
| 最終解剖 | 腎臓 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 尿細管上皮空胞化 | 1 | 0 |
| | 肺 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 間質性肺炎 | 3 | 2 |
| | | 胸膜巣状線維化 | 1 | 0 |
| | | 肉芽腫 | 1 | 0 |
| | 下垂体 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 頭蓋咽頭管嚢胞 | 3 | 4 |
| | 脾臓 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 出血 | 0 | 1 |
| | 甲状腺 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 傍濾胞細胞過形成 | 0 | 1 |
| | 膀胱 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 慢性炎症 | 0 | 1 |
| | 胸腺リンパ節 | (評価数) | (4) | (4) |
| | | 洞内赤血球貪食 | 2 | 2 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

観察された病理組織学的所見は本系統イヌの同年齢の動物に通常認められる病変と同様であった。検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

以上のように、検体のビーグル犬における 13 週間反復経口カプセル投与毒性試験を実施したところ、投与に関連すると考えられる症状、体重及び摂餌量に対する悪影響は認められず、また、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においても検体投与に関連する変化は認められなかったことから、本試験における無影響量(NOEL)は 10 mg/kg/日であると考えられる。

(資料 4-5)

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、開始時 42~46 日齢、一群雌雄各 10 匹
体重；雄 131~173 g 雌 119~156 g

試験期間：投与期間 90 日間

投与方法：検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

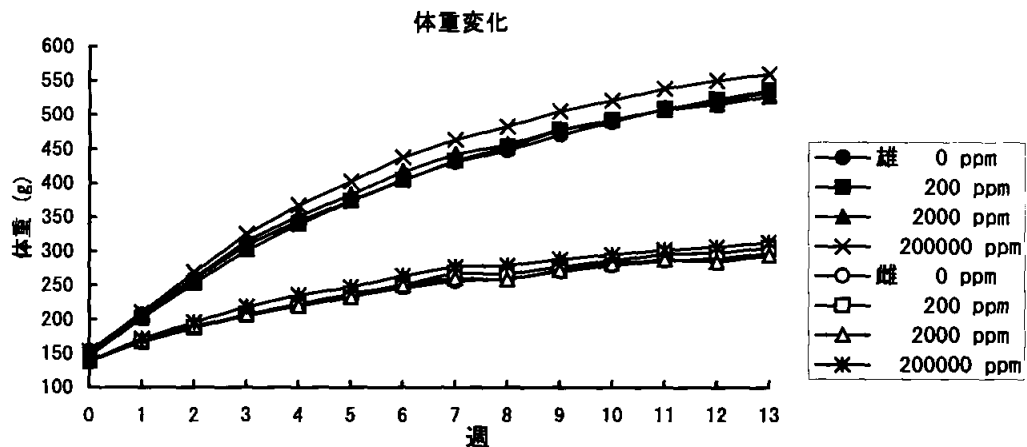
観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死についての観察を 1 日 2 回行った。

投与第 7 週に 200 ppm 群の雌 1 例が一般状態悪化のため切迫屠殺されたが、検体投与に関連したものではないと考えられた。

検体投与に関連した症状は観察されなかった。

体重変化；投与開始日ならびに投与期間中週 1 回体重を測定した。Dunnett 法で検定した。平均体重変化を次図に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

総体重増加量を次表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 200 | 2000 | 20000 |
|---------------|---|-----|-----|------|-------|
| 総体重増加量 (g) | 雄 | 383 | 391 | 378 | 408 |
| | 雌 | 160 | 166 | 156 | 175 |

体重に投与に関連した影響は認められなかった。

20000 ppm 群の体重増加量が統計学的に有意ではないものの対照群と比較してわずかに増加した。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は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 | 17.5 | 173.9 | 1752.2 |
| | 雌 | 20.5 | 206.9 | 1999.5 |

詳細な状態の観察； 投与開始前及び投与第 1、2、4、8、12 週に、全動物を対象として以下の項目について観察し、程度付けした。

ホームケージ内；眼瞼閉鎖、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、発声

ハンドリング； ケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、立毛、眼球突出、被毛、発声、ハンドリングに対する反応

観察台(3 分間)；眼瞼閉鎖、姿勢、歩行、覚醒、振戦、筋攣縮、痙攣、活動数(区切られた区画に入った回数)、立ち上がり回数、身づくろい、尿、糞

立ち上がり回数及び活動数について Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定を行った。

ホームケージ内観察及びハンドリング観察では検体投与の影響は認められなかった。観察台での観察では活動数及び立ち上がり回数に対照群と比較して統計学的有意差が認められた。以下に示す。

活動数(区切られた区画に入った回数)

| 性別 | 投与量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 0 | 200 | 2000 | 20000 | 0 | 200 | 2000 | 20000 |
| 検査時期 (週) | 0 | 27.8 | 24.8 | 26.1 | ↓20.0 | 24.4 | 23.1 | 24.7 | 22.9 |
| | 1 | 17.4 | 11.9 | 15.2 | ↓10.6 | 20.4 | 13.9 | 18.3 | 14.5 |
| | 2 | 13.1 | 11.2 | 13.4 | 11.3 | 22.6 | 19.9 | 24.2 | 20.1 |
| | 4 | 18.1 | 12.9 | 12.5 | 10.7 | 22.2 | 19.2 | 21.9 | 21.2 |
| | 8 | 23.8 | 15.9 | 16.8 | 16.7 | 29.6 | 19.6 | 30.3 | 26.9 |
| | 12 | 20.4 | 21.5 | 19.8 | 12.8 | 30.4 | 19.6 | 32.1 | 27.5 |

Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定 ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01

20000 ppm 群の雄において投与第 1 週に対照群と比較して活動数が有意に低下した。

投与開始前(投与0週)にも有意に低かったこと、特定の動物の低下によるものであったこと、また、対照群の動物にも低値がみられていることから投与に関連した影響ではないと判断した。

立ち上がり回数

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|---------|----------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | 投与量(ppm) | 0 | 200 | 2000 | 20000 | 0 | 200 | 2000 | 20000 |
| 検査時期(週) | 0 | 12.6 | 10.7 | 11.3 | 12.0 | 12.1 | 12.0 | 12.3 | 12.1 |
| | 1 | 6.6 | 5.2 | 6.8 | 7.0 | 12.9 | 8.0 | 9.3 | ↓ 5.2 |
| | 2 | 5.4 | 4.2 | 5.6 | 5.3 | 12.2 | 11.2 | 13.0 | 9.3 |
| | 4 | 9.4 | 6.7 | 7.1 | 5.1 | 11.4 | 9.8 | 13.7 | 13.2 |
| | 8 | 11.7 | 6.9 | 9.9 | 6.9 | 14.5 | 10.8 | 16.2 | 13.3 |
| | 12 | 9.9 | 8.3 | 9.8 | 4.8 | 15.4 | 10.7 | 17.6 | 13.2 |

Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定 ↑↓ : P<0.05

20000 ppm 群の雌において投与第1週に対照群と比較して立ち上がり回数が有意に低下したが、第2週以降の検査では有意な低下は認められず、運動量測定検査では一致するようなデータは得られていないことから投与に関連した影響ではないと判断した。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

機能検査； 投与開始前及び投与第1、2、4、8、12週に、全動物を対象として以下の項目について測定し、程度付けした。

感覚運動反応/反射(接近反応、触覚反応、聴覚反応、痛覚反応(テイルピンチ)、正向反射、瞳孔径、接地開脚幅、体温(直腸温)、握力(前肢及び後肢)、運動量(6分×10回)の測定を行った。

握力、接地開脚幅、体温及び運動量について Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定を行った。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

体温(℃)

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|---------|----------|------|------|------|-------|------|------|-------|-------|
| | 投与量(ppm) | 0 | 200 | 2000 | 20000 | 0 | 200 | 2000 | 20000 |
| 検査時期(週) | 0 | 37.2 | 36.9 | 37.1 | 37.1 | 37.3 | 37.3 | 37.2 | 37.1 |
| | 1 | 37.2 | 37.1 | 37.2 | 37.1 | 37.3 | 37.4 | 37.4 | 37.1 |
| | 2 | 37.1 | 37.2 | 37.3 | 37.2 | 37.6 | 37.6 | 37.6 | 37.4 |
| | 4 | 37.2 | 37.3 | 37.3 | 37.2 | 37.4 | 37.6 | ↑37.8 | 37.3 |
| | 8 | 37.6 | 37.5 | 37.2 | 37.3 | 37.8 | 37.5 | 38.1 | 37.7 |
| | 12 | 37.4 | 37.2 | 37.2 | 37.2 | 38.0 | 37.8 | 38.0 | 37.8 |

Dunnnett 検定 ↑↓ : P<0.05

申請者注：投与第4週に2000 ppm 群の雌において体温が対照群と比較して有意に高かったが、単発的な発生であることから検体投与の影響とは考えられなかった。

運動量測定^a

| 検査 時期 (週) | 測定 時間 ^b (分) | 赤 外 線 の 位 置 | 投与量(ppm) | | | | | | | |
|-----------------|------------------------------|----------------------------|----------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|
| | | | 雄 | | | | 雌 | | | |
| | | | 0 | 200 | 2000 | 20000 | 0 | 200 | 2000 | 20000 |
| 0 | 42-48 | 高 | | | | | 0.1 | ↑0.4 | ↑2.6 | ↑12.4 |
| | 計 | 高 | 89.8 | 84.6 | 73.2 | 84.6 | 86.1 | 97.5 | 91.7 | 115.4 |
| | | 低 | 551.6 | 524.9 | 501.5 | 448.1 | 512.1 | 504.0 | 596.0 | 631.0 |
| 1 | 0-6 | 低 | 181.6 | 194.8 | 180.9 | ↓146.3 | | | | |
| | 12-18 | 高 | | | | | 11.9 | ↑28.2 | 20.5 | 9.3 |
| | 計 | 高 | 114.9 | 120.8 | 99.4 | 115.3 | 110.3 | 139.0 | 129.9 | 100.9 |
| 低 | | 650.2 | 778.3 | 721.7 | 601.2 | 680.3 | 718.1 | 779.3 | 625.5 | |
| 2 | 計 | 高 | 143.5 | 164.6 | 131.3 | 142.1 | 149.2 | 160.9 | 158.7 | 130.8 |
| | | 低 | 785.5 | 968.3 | 713.2 | 679.5 | 739.5 | 643.1 | 799.1 | 768.6 |
| 4 | 12-18 | 低 | 184.1 | ↓109.2 | ↓100.0 | 103.4 | | | | |
| | 54-60 | 高 | | | | | 13.7 | 6.9 | 3.5 | ↓2.6 |
| | 計 | 高 | 279.9 | 233.2 | 221.2 | 248.8 | 228.1 | 221.7 | 227.2 | 207.9 |
| 低 | | 1028.0 | 912.6 | 933.8 | 971.5 | 1049.9 | 894.9 | 966.7 | 938.9 | |
| 8 | 0-6 | 低 | 280.5 | 254.5 | 261.6 | ↓216.4 | | | | |
| | 18-24 | 高 | | | | | 37.1 | ↓22.0 | ↓17.0 | ↓18.0 |
| | | 低 | | | | | 145.7 | ↓90.9 | ↓100.9 | ↓96.7 |
| 36-42 | 計 | 高 | | | | | 23.4 | 12.4 | ↓7.6 | ↓8.8 |
| | | 低 | 476.8 | 467.7 | 389.8 | 411.8 | 276.4 | 207.3 | 268.1 | 225.4 |
| | 低 | 1234.8 | 1218.3 | 1110.4 | 979.9 | 1341.8 | 924.1 | 1122.0 | 1087.2 | |
| 12 | 18-24 | 低 | | | | | 130.9 | 89.3 | 111.9 | ↓77.6 |
| | 54-60 | 高 | 2.4 | 6.1 | 8.3 | ↑12.5 | | | | |
| | 計 | 高 | 161.4 | 152.5 | 155.0 | 165.3 | 166.5 | 133.6 | 164.0 | 152.4 |
| 低 | | 899.3 | 931.3 | 1035.8 | 910.0 | 1228.7 | 914.4 | 1104.8 | 987.1 | |

Student の t 検定または Wilcoxon の順位和検定 ↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01

有意差の認められた測定間隔の時間および 60 分間の合計を示す。

a 赤外線ビームを遮った回数、10 匹の平均値

b 6 分間隔で 10 回測定

各用量群において運動量の変動が散発的にみられた。いずれも軽微な変動であり、60 分間の総運動量には差はなかった。これらは動物の個体差を反映したもので投与の影響とは考えられない。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前に全動物について、投与 13 週間後に対照群および 20000 ppm 群の全動物について眼科学的検査を実施した。

投与 13 週間後、投与に関連した所見は認められなかった。

脳重量； 投与終了時に全生存動物の脳重量を測定した。Dunnett 検定を行った。

検体投与に関連する変動は認められなかった。

解剖学的測定； 投与終了時に全生存動物の大脳半球の大きさ(長さ及び幅)を測定した。

検体投与に関連する変動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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

肉眼的病理検査； 全動物(途中切迫殺及び投与終了時の全生存動物)を対象として肉眼的病理検査を行った。Fisher の直接確率計算法による検定を行った。

検体投与に関連する所見は観察されなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び最高用量(20000 ppm)群の各性 5 匹の動物を対象として、以下の病理標本を作成し検鏡した。Fisher の直接確率計算法による検定を行った。

- ・ 脳(前脳横断面 3 ヲ所、中脳、橋、小脳、延髄の横断面)
- ・ 脊髄(頸膨大、腰膨大の横断面及び縦断面)
- ・ 末梢神経系(背根神経節(頸部及び腰部)、背根神経線維(頸部及び腰部)、腹根神経線維(頸部及び腰部)、坐骨神経(切痕部及び腿中部)、脛骨神経(膝部及び腓腹筋分岐部))
- ・ 視神経を含む眼球
- ・ 骨格筋

坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルー染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリンエオジン染色した。

神経に影響(神経線維変性)のみられた動物について下表に示した。

| 群/性 | 1M | 4M | 1F | 4F |
|-----------------|------|-------|------|-------|
| 用量 (ppm) | 0 | 20000 | 0 | 20000 |
| 供試動物数 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 脛骨神経* | | | | |
| 腓部－神経線維変性 | 1M11 | - | 1F54 | 4F71 |
| 膝部－神経線維変性 | - | 4M21 | 1F55 | 4F74 |
| 坐骨神経* | | | | |
| 切痕部－神経線維変性 | 1M11 | 4M25 | 1F51 | 4F74 |
| 腿部－神経線維変性 | - | 4M21 | 1F52 | 4F71 |
| | | | | 4F75 |
| 神経線維変性を有する動物数 | 1/5 | 2/5 | 4/5 | 3/5 |
| 神経線維変性を有する組織切片数 | 2/20 | 3/20 | 4/20 | 4/20 |

* 特定の変化を示した動物の識別番号

検体投与に関連する所見は観察されなかった。

対照群および 20000 ppm 群とも雌雄において脛骨神経(膝部及び腓腹筋分岐部)、坐骨神経(切痕部及び腿中部)に軸索変性が観察されたが、対照群でも発生していること、変性はいずれも軽微であることから検体投与の影響とは考えられない。

以上のとおり、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、神経行動障害や神経病理学的変化はいずれの用量においても認められなかった。したがって、本剤の本試験における無影響量は 20000 ppm(雄：1752.2 mg/kg 体重/日、雌：1999.5 mg/kg 体重/日)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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(6) 慢性毒性及び発がん性

(資料 5-1)

ラットを用いた混餌投与による 24 ヶ月間慢性毒性・発がん性併合試験

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物 : SD 系ラット、一群雌雄各 72 匹、開始時 35~39 日齢

投与開始時体重範囲(平均雄 148-151 g、雌 136-140 g)

慢性毒性試験群: 一群雌雄各 20 匹。各群雌雄 10 匹について投与 12、25 及び 52 週時に採尿し、雌雄 20 匹について投与 13、26 及び 52 週に眼窩静脈叢から採血した。これらの試料を尿検査並びに血液学的検査に供した。また、投与 26 及び 52 週に採血した血液のうち、雌雄 10 匹について血液生化学的検査を実施した。投与 52 週後に全生存例を屠殺し、病理学的検査に供した。

発がん性試験群: 一群雌雄各 52 匹。雌は投与 77 週、雄は 78 週後に各群 10 匹から採尿し、各群 20 匹について眼窩静脈叢から採血した。また、雌は 101 週、雄は 104 週に雌雄各 10 匹から同様に採尿・採血した。これらの試料により、78 週時の血液学的検査は雌雄各 20 匹、その他の時期は尿検査、血液学的検査、及び血液生化学的検査を雌雄各 10 匹について実施した。104 週後に全生存例を屠殺し、病理学的検査に供した。

試験期間 : 104 週間

投与方法 : 検体を 0、25、700 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたり投与した。検体の調製飼料は毎週作製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び死亡率を毎日観察し、触診を含むより詳細な観察を最初の52週間は4週おきに、その後は毎週の頻度で実施した。

投与による異常はなかった。検体投与群の死亡率は対照群と同程度であった。試験終了(104週)時の死亡率を次表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 25 | 700 | 20000 |
|-----------|---|----|----|-----|-------|
| 死亡率 (%) | 雄 | 62 | 52 | 50 | 60 |
| | 雌 | 75 | 73 | 69 | 73 |

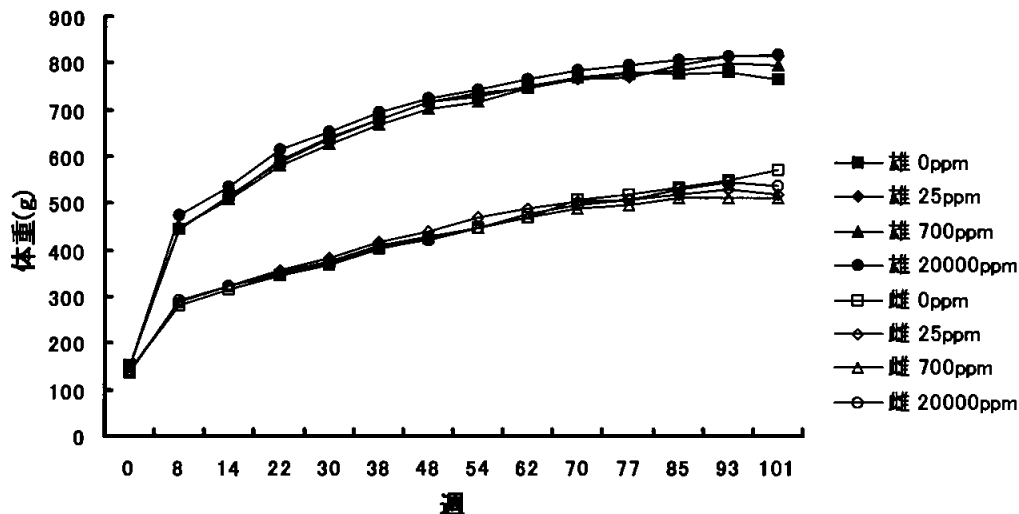
体重変化； 投与期間中全動物の体重を投与14週まで毎週、その後は4週ごとに1回(摂餌量測定週の最終日に一致)測定し、慢性毒性試験群については投与52週の最終計画殺時にも体重を測定した。発がん性試験群に供された動物は手違いから104週終了時に体重を測定されなかった。しかし、体重の成績はこの測定値がなくても評価できることから本試験の質を損なうものではない、と判断した。

20000 ppm 群の雌雄における投与開始後4週間の体重増加量は対照群に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。この傾向は慢性毒性試験群及び発がん性試験動物群ともに明らかであった。その後の体重増加に投与の明瞭な影響はなかった。

25及び700 ppm 群の体重に投与の影響は認められなかった。700 ppm 群において、慢性毒性試験群の雄及び発がん性試験群の雌における投与開始後4週間の体重増加量は、軽度であるが対照群に比べ有意に高かった。これらの群間差は僅かで、片性の試験群にしか認められなかったところから投与の影響とは考え難い。

図1に発がん性試験群雌雄の各用量群における体重変化を示す。

図1. 発がん性試験群の体重変化



摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始後14週までは毎週、その後は4週ごとに測定した。投与開始後14週までの食餌効率も算出した。

20000 ppm 群の雄の摂餌量は投与開始後8週目に対照群に比べ僅かに高かった。この傾向は慢性毒性試験及び発がん性試験動物群とともに明らかであった。20000 ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

群の雌の摂餌量及び雌雄の食餌効率に異常はなかった。

25 及び 700 ppm 群の雌雄の摂餌量及び食餌効率に異常はなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

| 投与量 (ppm) | | 25 | 700 | 20000 |
|----------------------|---|-----|------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 1.1 | 30.6 | 884.2 |
| | 雌 | 1.4 | 39.5 | 1113.5 |

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白質、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、尿沈渣鏡検

表 1 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 1. 尿検査成績

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|----|-----|-----------|-----|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 25 | 700 | 20000 | 25 | 700 | 20000 |
| 比重 | 25 | | | ↑101 | | | |
| | 77 | | | | | ↑101 | ↑101 |
| | 101 | - | - | - | ↑101 | ↑101 | ↑101 |
| 尿量 | 77 | | | | | | ↓60 |
| | 101 | - | - | - | ↓59 | ↓65 | ↓48 |

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓: P<0.05 ↑↑↓: p<0.01 ↑↓↑: P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの

20000 ppm 群の雄の投与 25 週、700 及び 20000 ppm の雌の投与 77 週及び全投与群の雌の投与 101 週で尿比重が対照群に比べ高かったが、関連する異常が他の検査で観察されていないことから、偶発的変化と判断した。また、投与最終時における尿量の群間差は老齢性変化によるものと考えられた。

眼検査； 投与開始前に全動物、投与 51 週時に慢性毒性衛星群の第 1 及び 4 群全生存動物について、また、発がん性試験群では投与 101 週(雌)及び 104 週(雄)に第 1 及び 4 群全生存動物について間接検眼鏡により眼検査を実施した。

検体投与の影響はなかった。

血液学的検査； 投与 13、26 及び 52 週に慢性毒性群の各群各性 20 例について眼窩静脈叢から採血した。また、発がん性試験群について投与 78 週に各群各性 20 匹、101 あるいは 104 週後の最終計画殺前に各群各性 10 匹を眼窩静脈叢から採血した。これらの血液について以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球及び白血球百分比、血小板数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、網赤血球数、メトヘモグロビン、プロトロンビン時間(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間(PTTK)、ハインツ(Heinz)小体及びハウエル ジョリー(Howell-Jolly)小体観察

各採血時に尾静脈血より血液塗抹標本を作製し白血球百分比及び異常細胞を検査した。

表 2 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 2. 血液学的検査成績

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|----------|-----|-----------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 25 | 700 | 20000 | 25 | 700 | 20000 |
| ヘマトクリット値 | 13 | | | ↓95 | | ↓93 | ↓90 |
| | 26 | | | ↓95 | | ↓93 | ↓93 |
| | 52 | | | | | ↓93 | ↓93 |
| | 78 | | | | | | ↓93 |
| | 104 | ↓91 | | ↓89 | - | - | - |
| 血色素量 | 13 | | | ↓95 | | ↓93 | ↓90 |
| | 26 | | | ↓95 | | ↓92 | ↓90 |
| | 52 | | | ↓95 | | ↓94 | ↓91 |
| | 78 | | | | | | ↓92 |
| | 104 | ↓93 | | ↓87 | - | - | - |
| 赤血球数 | 13 | | | ↓91 | | ↓92 | ↓86 |
| | 26 | | | ↓92 | | ↓92 | ↓87 |
| | 52 | | ↓96 | ↓92 | | ↓92 | ↓87 |
| | 78 | | | | | | ↓88 |
| | 104 | | | ↓88 | - | - | - |
| MCH | 13 | | | ↑103 | | | ↑104 |
| | 26 | | | ↑104 | | | ↑105 |
| | 52 | | | ↑103 | | | ↑104 |
| | 78 | | | | | | ↑105 |
| MCHC | 13 | | ↓99 | ↓99 | | | ↓98 |
| | 26 | | ↓99 | ↓98 | | ↓99 | ↓98 |
| | 52 | ↓99 | ↓98 | ↓98 | ↑102 | ↑101 | |
| | 101 | - | - | - | ↑102 | ↑102 | |
| | 104 | | | ↓98 | - | - | - |
| MCV | 13 | | | ↑105 | | ↑103 | ↑107 |
| | 26 | | | ↑105 | | | ↑106 |
| | 52 | | ↑104 | ↑106 | | | ↑105 |
| | 78 | | | | | | ↑106 |
| | 101 | - | - | - | ↓95 | | |
| | 104 | | ↓95 | | - | - | - |
| 血小板 | 13 | | | | | ↑111 | ↑119 |
| | 26 | | | | | | ↑115 |
| | 52 | | | | ↑111 | ↑117 | ↑123 |
| | 104 | | | ↑125 | - | - | - |
| 網赤血球 | 26 | | | ↑129 | | ↑152 | ↑221 |
| | 52 | | | ↑149 | ↑112 | ↑153 | ↑213 |
| | 78 | | | ↑143 | | ↑119 | ↑202 |
| | 104 | | | ↑156 | - | - | - |
| メトヘモグロビン | 13 | | ↑170 | ↑282 | | ↑213 | ↑337 |
| | 26 | | ↑163 | ↑233 | | ↑154 | ↑229 |
| | 52 | ↓84 | ↑123 | ↑183 | ↓79 | ↑189 | ↑251 |
| | 78 | | ↑153 | ↑202 | | ↑188 | ↑293 |
| | 101 | - | - | - | | ↑151 | ↑232 |
| | 104 | | ↑170 | ↑244 | - | - | - |
| PT | 13 | | | | | ↑106 | ↑104 |
| | 26 | | | | ↑106 | ↑105 | |
| | 52 | ↑103 | | ↑107 | ↑106 | ↑106 | |
| | 78 | | | ↑105 | | | ↑103 |
| PTTK | 13 | ↓92 | ↓90 | ↓94 | | ↓94 | |
| | 78 | | ↓84 | | ↓88 | ↓89 | ↓86 |
| 白血球数 | 101 | - | - | - | | ↓70 | |

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓ : P<0.05 ↑↑↓ : p<0.01 ↑↑↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものの

表 2. 血液学的検査成績(続き)

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-----------------|-----|-----------|------|-------|------|------|--------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 25 | 700 | 20000 | 25 | 700 | 20000 |
| Heinz 小体 | 13 | 0 | 0 | 4/20 | 0 | 0 | **8/20 |
| | 26 | 1/20 | 0 | 4/20 | 0 | 0 | *6/20 |
| | 52 | 0 | 0 | 4/20 | 0 | 0 | *5/19 |
| | 78 | 1/20 | 2/20 | *5/20 | 0 | 0 | **7/20 |
| | 101 | - | - | - | 0 | 0 | 2/10 |
| | 104 | 0 | 0 | 4/10 | - | - | - |
| Howell-Jolly 小体 | 13 | 0 | 0 | 4/20 | 0 | 1/20 | *5/20 |
| | 26 | 0 | 0 | *6/20 | 0 | 0 | *6/20 |
| | 52 | 0 | 0 | 3/20 | 1/20 | 2/20 | 2/19 |
| | 78 | 0 | 0 | 1/20 | 0 | 0 | 1/20 |
| | 101 | - | - | - | 0 | 0 | 2/10 |
| | 104 | 0 | 0 | 0 | - | - | - |

Fisher の直接確率計算法により統計解析を実施(申請者実施) * : P<0.05 ** : p<0.01
Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体は発生頻度(対照群はすべての検査時期で 0)

700 ppm 群の雌及び 20000 ppm 群の雌雄において、投与 13、26 及び 52 週にヘマトクリット、血色素量及び赤血球数が対照群に比べ低く、平均赤血球容積及び網赤血球数が常に高かった。これらの変化は 20000 ppm 群の雌において 78 週に認められたが 101 週では明らかでなかった。20000 ppm 群の雄でも 104 週に同様の変化がみられたが 78 週には認められなかった。

20000 ppm 群の雌において平均赤血球血色素量が対照群に比べ常に高く、雄においても 52 週まで同様に高かった。平均赤血球血色素濃度の低下が 700 及び 20000 ppm 群の雄において投与 13、26 及び 52 週、700 及び 20000 ppm 群の雌では 13 及び 26 週に観察された。

700 及び 20000 ppm 群の動物において全ての観察時期にメトヘモグロビン濃度が対照群に比べ高かった。

Howell-Jolly 小体及び Heinz 小体が 20000 ppm 群の雌雄において投与期間中観察されたが、雌では投与 78 及び 101 週ならびに雄では 104 週における Howell-Jolly 小体の頻度はごく僅かであった。低用量群においても Howell-Jolly 小体が 700 ppm 群の雌 1 例で 13 週に、25 ppm 群の雌 1 例及び 700 ppm 群雌 2 例で 52 週に観察され、Heinz 小体が 25 ppm 群の雄 1 例で 26 週に、25 ppm 群の雄 1 例ならびに 700 ppm 群の雄 2 例で 78 週に観察された。これらの所見に一貫性が観察されなかったことから偶発的と考えた。

対照群に比べ 700 及び 20000 ppm の雌において投与 78 週までの検査で血小板数が高かった。雄には特記すべき変化がなかった。

その他の変化の程度は軽度であり用量相関性を欠くところから正常の生物学的変動によるものと判断した。

結論として、雌雄の 25 ppm 群における変化は毒性学的に意義はないと判断した。

血液生化学的検査； 投与 26、52、78、101(雌)及び 104 週(雄)に各群各性 10 匹について血液学的検査で使用した血液の血漿を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、血糖、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニ

ン、尿素、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

表 3 に統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表 3. 血液生化学的検査成績

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|----------|-----|-----------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 25 | 700 | 20000 | 25 | 700 | 20000 |
| AST | 52 | | | | | ↓37 | ↓33 |
| CPK | 26 | ↓65 | | | ↓65 | ↓64 | |
| | 78 | | | | | ↓53 | |
| GGT | 78 | ↑200 | | ↑200 | | | |
| 総ビリルビン | 26 | | | | | | ↑150 |
| | 101 | | | | | ↑100 | |
| 血糖 | 26 | | | | ↑116 | ↑116 | |
| | 52 | | ↑130 | ↑118 | | | ↑112 |
| | 104 | | ↑116 | | | | |
| クレアチニン | 52 | | ↓93 | | | | |
| 総コレステロール | 104 | | ↓72 | | | | |
| ナトリウム | 26 | | ↑101 | | | ↑101 | |
| | 78 | ↑101 | ↑101 | | | | |
| | 104 | | ↑101 | | | | |
| カリウム | 52 | | | ↓95 | | | |
| 塩素 | 52 | | | ↑103 | | | |
| | 78 | | ↑104 | | | | |
| | 104 | ↑101 | ↑102 | | | | |
| カルシウム | 26 | | ↓96 | ↓96 | | ↓97 | |
| | 52 | ↓98 | ↓97 | | | | |
| 無機リン | 52 | | | ↑112 | ↑114 | ↑114 | |

Wilcoxon の順位和検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施

↑↓ : P<0.05 ↑↓ : p<0.01 ↑↓ : P<0.001 ↑↓

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したのもの

20000 ppm 群の雌の総ビリルビン量は時にごく軽度上昇し統計学的有意差を示した。しかし個別検査値には特に異常を示す値はなく投与の影響とは考えられない。

投与群において対照群に比べ統計学的有意差が投与期間中一部の検査項目に観察されたが、それらは軽微であり、用量相関性を欠くか各検査時期で共通していないところから偶発的変化と判断した。

結論として、血漿の血液生化学的検査には投与と関連する変化はなかった、と判断した。

臓器重量； 52 週間投与終了後に慢性毒性試験群、104 週間投与後に発がん性試験群の全生存動物について以下の臓器重量を測定し対体重比重量を算出した。

副腎(両側)、脳、精巣上体、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、前立腺、脾臓、精巣(両側)、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮及び子宮頸部

表 4 に対照群に比べ有意差の見られた臓器を示す。

表 4. 臓器重量

| 項目 | 検査週 | 投与量 (ppm) | | | | | |
|-----|-------|-----------|------|-------|------|------|-------|
| | | 雄 | | | 雌 | | |
| | | 25 | 700 | 20000 | 25 | 700 | 20000 |
| 副腎 | 体重比重量 | 104 | | ↓76 | | | |
| 心臓 | 絶対重量 | 52 | | ↑108 | ↑110 | | |
| 腎臓 | 絶対重量 | 52 | | ↑110 | ↑109 | | ↑111 |
| 肝臓 | 絶対重量 | 52 | | | ↑113 | | ↑117 |
| | 体重比重量 | 52 | | | | ↑110 | |
| 前立腺 | 絶対重量 | 52 | ↑123 | | | | |
| 脾臓 | 絶対重量 | 52 | | ↑116 | ↑113 | ↑132 | ↑147 |
| | 体重比重量 | 52 | | | | ↑131 | ↑137 |
| | 絶対重量 | 104 | | | ↑128 | | ↑149 |
| | 体重比重量 | 104 | | | ↑122 | ↑130 | ↑158 |

Behrens-Fisher 検定あるいは Dunnett 法により統計解析を実施 上下: P<0.05 上下:p<0.01
表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

20000 ppm 群の雌雄における脾臓の絶対及び体重比重量が投与 52 及び 104 週に对照群に比べ高かった。また 700 ppm 群雌においても投与 52 週に高かった。

その他にも投与 52 あるいは 104 週において臓器重量に群間差が認められたが、その程度は軽微で用量相関性を欠くか、もしくは群間の体重差を反映するもので投与の影響とは判断しなかった。

結論として、700 ppm 群の雄及び 25 ppm 群の雌雄における臓器重量に投与の影響はなかったと判断した。

肉眼的病理検査； すべての動物について剖検した。

発がん性試験群において对照群に比べ統計学的に有意に変動した所見を表 5(後出)に示したが、検体投与に関連する肉眼的変化はなかった。

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、以下の組織を採取し、注(*)をつけた組織を除き中性緩衝 10%ホルマリンで固定した。

副腎(両側)、脳、盲腸、大腸、十二指腸、精巣上体(両側)*、眼(両側)*、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、涙腺(両側)、肝臓(2葉を採取)、肺及び主要気管支、リンパ節(顎下部及び腸間膜)、乳腺部(尾部)、食道、卵巣(両側)、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(両側)、坐骨神経(片側)、精のう、骨格筋(大腿部)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣(両側)*、胸腺、甲状腺/上皮小体(両側)、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、腔、肉眼的異常部位

*: 精巣及び精巣上体は Bouin 液

眼は Davidson 液

上記の固定組織について以下の組織を病理組織学的検査に供した。

- 对照群及び 20000 ppm 群の動物全例
- 25 ppm 及び 700 ppm 群の投与期間中の死亡・屠殺動物
- 25 ppm 及び 700 ppm 群の腎臓 (両側)、肺、肝臓及び脾臓
- 全ての肉眼的異常部位

非腫瘍性病変において表 6(後出)に示すごとく、種々の病変出現頻度に对照群と投与群間に統計学的有意差が観察されたが、検体投与によると判断した変化を表 7 にま

とめて示す。

慢性毒性試験群

20000 ppm 群において、雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の頻度と程度が増加し、脾臓においてヘモジデリン沈着の頻度と程度が高かった。これらの変化を表 7-1 に示す。

表 7-1. 投与 52 週後の検体投与による非腫瘍性病変

| 群/性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------|----|----|-----|-------|----|----|-----|-------|
| | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 検査動物数 | 20 | 19 | 19 | 20 | 19 | 20 | 19 | 18 |
| 肝臓 | | | | | | | | |
| 小葉中心性肝細胞肥大 | | | | | | | | |
| 軽度 | 1 | 3 | 6 | 10 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 中等度 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 1 | 3 | 6* | 15*** | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 脾臓 | | | | | | | | |
| ヘモジデリン沈着 | | | | | | | | |
| 軽度 | 1 | 5 | 6 | 7 | 4 | 9 | 6 | 1 |
| 中等度 | 0 | 0 | 1 | 11 | 9 | 7 | 10 | 9 |
| 重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 8 |
| 合計 | 1 | 5 | 7* | 18*** | 13 | 18 | 18 | 18* |

統計学的有意差： * p<0.05 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

25 及び 700 ppm 群においても小葉中心性肝細胞肥大が一部の雄及び数例の雌で観察されたが、その程度は軽度で同程度の変化は対照群にも認められるところから、同年齢の本系統ラットの背景的病変として観察されるものと判断した。脾臓においても対照群を含め全ての用量群にヘモジデリン沈着が、雄では中等度にまた雌ではやや重度に観察された。これらの変化はヘモジデリン色素を処理する正常なレベルであると考えられる。

結論として、25 及び 700 ppm 群に検体投与の影響はなかったと判断した。

[申請者註]

脾臓におけるヘモジデリン沈着について、本検体の標的細胞が赤血球であること、低色素性・溶血性貧血を示唆する検査項目の異常（ヘマトクリット値減少/血色素量減少/赤血球数減少/MCHC 低下/網赤血球数増加/メトヘモグロビン増加、等）が 700ppm 以上の投与群の雌もしくは雄で観察されたところから、それらの動物における脾臓のヘモジデリン沈着は脆弱化した赤血球の崩壊物を食食した結果と考え検体投与の影響と判断した。一方 25 ppm では、低色素性・溶血性貧血を示唆する検査項目に本薬による異常が認められないことから、ヘモジデリン沈着についてその処理の正常なレベルと考えられた。

発がん性試験群

非腫瘍性病変

検体投与の影響と判断される変化を表 7-2 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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 7-2. 発がん性試験の検体投与による非腫瘍性病変

| 群/性 用量 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-----------------|-----|----|-----|-------|-------|----|-----|-------|----|
| | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 | |
| 脾臓 検査動物数 | 51 | 52 | 51 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | |
| ヘモジデリン沈着 | 軽度 | 24 | 23 | 23 | 14 | 19 | 17 | 6 | 1 |
| | 中等度 | 7 | 7 | 20 | 30 | 23 | 24 | 34 | 13 |
| | 重度 | 0 | 1 | 3 | 6 | 5 | 10 | 12 | 38 |
| | 合計 | 31 | 31 | 46** | 50*** | 47 | 51 | 52 | 52 |
| 腎臓 検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | |
| 皮質尿細管色素沈着 | 0 | 0 | 3 | 3 | 4 | 4 | 10 | 20*** | |
| 肝臓 検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 | |
| Kupffer 細胞色素沈着 | 4 | 0 | 4 | 6 | 6 | 4 | 6 | 17* | |

統計学的有意差：* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

700 ppm 以上の投与群の雄及び全投与群における雌の脾臓でヘモジデリン沈着の頻度あるいは程度が増加した。本変化は 25 ppm 群にも観察されたが、その程度に対照群との差は認められなかった。

腎臓皮質の尿細管色素沈着の頻度が 700 ppm 以上の投与群で増加した。肝臓において Kupffer 細胞の色素沈着の発生が 20000 ppm 群の雌で増加あるいは増加傾向を示した。これらの所見は脾臓の変化に引き続いて生じたものであり投与の間接的影響と考えられた。

結論として、雌雄の 25 ppm 群に検体投与の影響はなかったと判断した。

腫瘍性病変

発がん性試験群における腫瘍性病変を表 8(後出)に示すが、各腫瘍発生頻度に検体投与の影響はなかった。

以上の結果、検体投与による毒性は 25 ppm 群(雄 1.1 mg/kg/日、雌 1.4 mg/kg/日)には認められず、本試験における無毒性量と考えられる。発がん性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 5. 統計学的有意差を示す肉眼所見 (発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------------|-------------------|----------------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 104 週後 計画 動物 | 下垂体 リンパ節 腋窩 | (評価数) | (20) | (24) | (25) | (20) | (12) | (13) | (16) | (14) |
| | | 腫瘍 | 5 | 14* | 4 | 6 | 7 | 9 | 11 | 8 |
| | | 部分的肥大 | 1 | 10** | 5 | 2 | 2 | 5 | 5 | 2 |
| 途中 死亡 ・ 切迫 殺 動物 | 副腎 | (評価数) | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 斑(点) | 1 | 1 | 2 | 2 | 15 | 6* | 14 | 12 |
| | 脳 | 下垂体腫瘍にて陥凹 | 10 | 6 | 7 | 8 | 18 | 31** | 26* | 26* |
| | リンパ節 腸間膜 | 部分的肥大 | 4 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 4* | 4 |
| | 乳腺 | 機能亢進 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 9* | 6 |
| | | 腫瘍 | 5 | 2 | 5 | 6 | 32 | 28 | 27 | 21* |
| | リンパ節 腋窩 | 部分的肥大 | 6 | 2 | 5 | 5 | 24 | 14* | 20 | 10** |
| 皮膚 | 腫瘍 | 12 | 5 | 7 | 4* | 5 | 5 | 1 | 4 | |

統計学的有意差 : * p<0.05、** p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

表 6. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|---------|----------------|----|------|------|------|-------|------|------|-------|-------|
| | | 投与量 (ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 慢性毒性試験群 | 腎臓 | (評価数) | | (20) | (24) | (25) | (20) | (12) | (13) | (16) | (14) |
| | | 間質性腎炎 | | 4 | 3 | 7 | 2 | 0 | 8** | 3 | 0 |
| | | 皮髄境界部鈣質沈着 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 10* | 7 | 4 |
| | 肝臓 | 小葉中心性肝細胞肥大 | | 1 | 3 | 6* | 15*** | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | 脾臓 | ヘモジデリン沈着 | | 1 | 5 | 7* | 18*** | 13 | 18 | 18 | 18* |
| 発がん性試験群 / 全動物 | 腎臓 | (評価数) | | (20) | (19) | (19) | (20) | (19) | (20) | (19) | (18) |
| | | 尿細管好塩基性化 | | 24 | 33 | 29 | 22 | 16 | 22 | 35*** | 23 |
| | | 皮質尿細管色素沈着 | | 0 | 0 | 3 | 3 | 4 | 4 | 10 | 20*** |
| | | 進行性老年性腎症 | | 6 | 1 | 3 | 12 | 3 | 5 | 4 | 12* |
| | | 蛋白円柱 | | 20 | 20 | 18 | 14 | 16 | 18 | 31** | 23 |
| | 腎盂上皮過形成 | | 4 | 7 | 2 | 5 | 9 | 8 | 1* | 12 | |
| | リンパ節腸間膜 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 組織球集簇 | | 14 | 7 | 13 | 11 | 15 | 4 | 4 | 6* |
| | 肝臓 | (評価数) | | (52) | (29) | (31) | (52) | (51) | (39) | (40) | (52) |
| | | うっ血 | | 5 | 18** | 13 | 5 | 8 | 8 | 11 | 11 |
| | | Kupffer 細胞色素沈着 | | 4 | 0 | 4 | 6 | 6 | 4 | 6 | 17* |
| | 肺 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 血管周囲性リンパ球浸潤 | | 17 | 25 | 23 | 24 | 13 | 24* | 19 | 17 |
| | 脾臓 | (評価数) | | (51) | (52) | (51) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | ヘモジデリン沈着 | | 31 | 31 | 46** | 50*** | 47 | 51 | 52 | 52 |
| | | 髄外造血亢進 | | 25 | 39** | 33 | 36* | 32 | 39 | 46** | 42 |
| | 胸腺 | 白脾髄過形成 | | 7 | 4 | 2 | 0** | 3 | 1 | 3 | 0 |
| | | (評価数) | | (52) | (28) | (27) | (52) | (52) | (39) | (36) | (52) |
| | | 退縮/萎縮 | | 47 | 21 | 21 | 38* | 40 | 30 | 33 | 41 |

統計学的有意差 : * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001 (Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 8-1. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------------------|-----------|-------------|----|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量(ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 104 週 最終 計画 殺 動物 | 副腎 皮質 | (評価数) | | (20) | (8) | (6) | (20) | (12) | (9) | (11) | (14) |
| | | 皮質腺腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 副腎 髄質 | (評価数) | | (20) | (8) | (6) | (20) | (12) | (8) | (11) | (14) |
| | | 褐色細胞腫(B) | | 9 | 3 | 3 | 7 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 脳 | (評価数) | | (20) | (4) | (3) | (20) | (12) | (6) | (5) | (14) |
| | | 神経膠星状細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 空腸 | (評価数) | | (20) | (0) | (0) | (20) | (12) | (0) | (0) | (14) |
| | | 平滑筋腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | (評価数) | | (20) | (24) | (25) | (20) | (12) | (13) | (16) | (14) |
| | | 脂肪腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管上皮細胞腫(B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | (評価数) | | (20) | (24) | (25) | (20) | (12) | (13) | (16) | (14) |
| | | 肝細胞腺腫(B) | | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺 尾側部 | (評価数) | | (20) | (0) | (0) | (20) | (12) | (7) | (6) | (14) |
| | | 腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 線維腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 2 | 6 |
| | | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 膵臓 | (評価数) | | (20) | (1) | (2) | (20) | (12) | (0) | (0) | (14) |
| | | 外分泌細胞腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 島細胞腺腫(B) | | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 悪性島細胞腺腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 上皮小 体 | (評価数) | | (18) | (0) | (0) | (19) | (10) | (0) | (0) | (13) |
| | | 腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | (評価数) | | (20) | (14) | (4) | (20) | (12) | (9) | (12) | (14) |
| | | 腺腫(B) | | 8 | 14 | 4 | 7 | 8 | 8 | 9 | 9 |
| | 前立腺 | (評価数) | | (20) | (0) | (1) | (20) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 腺腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精囊 | (評価数) | | (20) | (1) | (0) | (20) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 平滑筋腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胃 | (評価数) | | (20) | (1) | (0) | (20) | (12) | (0) | (1) | (14) |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 精巣 | (評価数) | | (20) | (5) | (9) | (20) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 間細胞腫(B) | | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | (評価数) | | (20) | (2) | (5) | (20) | (12) | (1) | (1) | (14) |
| | | C-細胞腺腫(B) | | 3 | 1 | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | C-細胞癌(M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | ろ細胞腺腫(B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 8-2. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査 時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---|------------|--------------|----|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量 (ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 104 週 最 終 計 画 殺 動 物 | 膀胱 | (評価数) | | (20) | (0) | (0) | (20) | (12) | (0) | (0) | (14) |
| | | 移行上皮癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮 頸部 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (12) | (1) | (2) | (14) |
| | | 平滑筋腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 間質ポリープ (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | 子宮 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (12) | (5) | (4) | (14) |
| | | 間質ポリープ (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | 膣 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (12) | (2) | (0) | (13) |
| | | 線維腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮細胞癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹腔 | (評価数) | | (0) | (0) | (1) | (0) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 肉腫 (M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 造血器 系腫瘍 | (評価数) | | (20) | (24) | (25) | (20) | (12) | (13) | (16) | (14) |
| | | 悪性リンパ腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 組織球系細胞肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 乳腺 頭側部 | (評価数) | | (1) | (1) | (0) | (0) | (2) | (9) | (5) | (5) |
| | | 線維腺腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 9 | 3 | 2 |
| | | 腺癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (5) | (14) | (10) | (9) | (3) | (3) | (5) | (1) |
| | | 基底細胞腫 (B) | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維腫 (B) | | 0 | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化棘細胞腫 (B) | | 1 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 脂肪腫 (B) | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫 (B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 基底細胞癌 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫 (M) | | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肉腫 (M) | | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 尾 | (評価数) | | (3) | (3) | (1) | (3) | (0) | (0) | (2) | (2) |
| | | 乳頭腫 (B) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 角化棘細胞腫 (B) | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 8-3. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------|-----------|--------------|----------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量(ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 死亡・切迫殺動物 | 副腎髄質 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 神経節細胞腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色細胞腫(B) | | 3 | 2 | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫(M) | | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 顆粒細胞腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 神経膠星状細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 乏突起神経膠細胞腫(M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 十二指腸 | (評価数) | | (31) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (35) | (37) |
| | | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心臓 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 心内膜神経鞘腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 尿細管上皮細胞腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腎臓肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫(M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ節腸間膜 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 血管腫(B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 肝臓 | 肝細胞腺腫(B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺尾側部 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 線維腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 | 14 | 10 |
| | | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 6 | 3 |
| | 卵巣 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 顆粒膜細胞腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 悪性莢膜細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 脾臓 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (35) | (38) |
| | | 外分泌細胞腺腫(B) | | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 島細胞腺腫(B) | | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 悪性島細胞腺腫(M) | | | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 上皮小体 | (評価数) | | (31) | (27) | (25) | (31) | (38) | (37) | (35) | (35) | |
| | 腺腫(B) | | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 下垂体 | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) | |
| | 腺腫(B) | | 11 | 8 | 10 | 13 | 31 | 34 | 29 | 33 | |
| | 腺腫、中間葉(B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

表 8-4. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----------|-------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量(ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 死亡・切迫殺動物 | 脊髓頸部 | (評価数) | | (31) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 神経膠星状細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾臓 | (評価数) | | (31) | (28) | (26) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 血管肉腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精巣 | (評価数) | | (32) | (27) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 間細胞腫(B) | | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | (評価数) | | (32) | (28) | (26) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | C-細胞腺腫(B) | | 1 | 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 4 | 0 |
| | | C-細胞癌(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 子宮頸部 | ろ胞細胞腺腫(B) | | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 平滑筋腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 間質ポリープ(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 子宮 | 内膜間質肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 内膜腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質ポリープ(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| | 腹腔脂肪織 | 内膜間質肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (2) | (1) | (2) | (1) | (2) | (1) | (2) | (1) |
| | 足 | 脂肪腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (7) | (7) | (4) | (7) | (2) | (1) | (0) | (4) |
| | | 骨腫(B) | | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 造血器系腫瘍 | 骨肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | (評価数) | | (32) | (28) | (27) | (32) | (40) | (39) | (36) | (38) |
| | | 悪性リンパ腫(M) | | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺頭側部 | 組織球系細胞肉腫(M) | | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| | | (評価数) | | (2) | (0) | (1) | (0) | (27) | (21) | (25) | (18) |
| | | 線維腺腫(B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 21 | 9 | 14 | 10 |
| | 筋肉/骨組織 | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 4 | 4 |
| | | (評価数) | | (3) | (1) | (2) | (5) | (1) | (1) | (1) | (0) |
| 脂肪腫(B) | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 皮膚 | 骨肉腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | (評価数) | | (18) | (9) | (12) | (15) | (9) | (11) | (10) | (9) | |
| | 基底細胞腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 線維腫(B) | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 角化棘細胞腫(B) | | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脂肪腫(B) | | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 毛のう上皮腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 基底細胞癌(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 線維肉腫(M) | | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

表 8-5. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査 時期 | 組織 | 性別 投与量(ppm) 所見 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------------|------------|----------------------|------|-----|------|-------|-----|------|------|-------|
| | | | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 死亡 ・ 切迫 殺 動物 | 皮膚 (続き) | (評価数) | (18) | (9) | (12) | (15) | (9) | (11) | (10) | (9) |
| | | 血管肉腫(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性筋上皮腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉腫(M) | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | | ジンバル腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 尾 | (評価数) | (4) | (4) | (4) | (3) | (2) | (0) | (2) | (3) |
| | | 乳頭腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 角化棘細胞腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 癌肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

表 8-6. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-------------|----------------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量 (ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 全動物 | 副腎皮質 | (評価数) | | (52) | (36) | (33) | (52) | (52) | (48) | (47) | (52) |
| | | 皮質腺腫 (B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 副腎髄質 | (評価数) | | (52) | (36) | (33) | (52) | (52) | (47) | (47) | (52) |
| | | 神経節細胞腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 褐色細胞腫 (B) | | 12 | 5 | 6 | 12 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| | | 悪性褐色細胞腫 (M) | | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳 | (評価数) | | (52) | (32) | (30) | (52) | (52) | (45) | (41) | (52) |
| | | 顆粒細胞腫 (B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 神経膠星状細胞腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 乏突起神経膠細胞腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 十二指腸 | (評価数) | | (51) | (28) | (27) | (50) | (52) | (39) | (35) | (51) |
| | | 腺癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 心臓 | (評価数) | | (52) | (29) | (27) | (52) | (52) | (39) | (36) | (52) |
| | | 心内膜神経鞘腫 (M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空腸 | (評価数) | | (49) | (28) | (24) | (47) | (51) | (37) | (36) | (51) |
| | | 平滑筋腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腺癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎臓 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 脂肪腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 尿細管上皮細胞腫 (B) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腎臓肉腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 脂肪肉腫 (M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性尿細管上皮細胞腫 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | リンパ節腸間膜 | (評価数) | | (52) | (29) | (31) | (52) | (51) | (39) | (40) | (52) |
| | | 血管腫 (B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝臓 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 肝細胞腺腫 (B) | | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 乳腺尾側部 | (評価数) | | (52) | (28) | (27) | (52) | (52) | (46) | (42) | (52) |
| | | 腺腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 線維腺腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 19 | 16 | 16 |
| | | 腺癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 6 | 4 |
| | 卵巣 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (52) | (41) | (40) | (52) |
| | | 顆粒膜細胞腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 悪性莖膜細胞腫 (M) | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 膵臓 | (評価数) | | (52) | (29) | (29) | (52) | (52) | (39) | (35) | (52) | |
| | 外分泌細胞腺腫 (B) | | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 島細胞腺腫 (B) | | 3 | 1 | 4 | 5 | 0 | 1 | 2 | 1 | |
| | 悪性島細胞腺腫 (M) | | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

表 8-7. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|------|-------------|----|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量 (ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 全動物 | 上皮小体 | (評価数) | | (49) | (27) | (25) | (50) | (48) | (37) | (35) | (48) |
| | | 腺腫(B) | | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | (評価数) | | (52) | (42) | (31) | (52) | (52) | (48) | (48) | (52) |
| | | 腺腫(B) | | 19 | 22 | 14 | 20 | 39 | 42 | 38 | 42 |
| | | 腺腫、中間葉(B) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 前立腺 | (評価数) | | (52) | (28) | (28) | (28) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 腺腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 精囊 | (評価数) | | (52) | (29) | (27) | (52) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 平滑筋腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脊髓頸部 | (評価数) | | (50) | (28) | (27) | (52) | (52) | (39) | (36) | (52) |
| | | 神経膠星状細胞腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾臓 | (評価数) | | (51) | (52) | (51) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 血管肉腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胃 | (評価数) | | (52) | (29) | (27) | (52) | (52) | (39) | (37) | (52) |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 精巣 | (評価数) | | (52) | (32) | (36) | (52) | (0) | (0) | (0) | (0) |
| | | 間細胞腫(B) | | 2 | 1 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | (評価数) | | (52) | (30) | (31) | (52) | (52) | (40) | (37) | (52) |
| | | C-細胞腺腫(B) | | 4 | 5 | 4 | 7 | 4 | 2 | 5 | 1 |
| | | C-細胞癌(M) | | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | ろ胞細胞腺腫(B) | | 2 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 膀胱 | (評価数) | | (51) | (28) | (27) | (51) | (52) | (39) | (35) | (52) |
| | | 移行上皮癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮頸部 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (52) | (40) | (38) | (52) |
| | | 平滑筋腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | | 間質ポリープ(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| | | 内膜間質肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 子宮 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (52) | (44) | (40) | (52) |
| | | 内膜腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間質ポリープ(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 5 | 0 | 2 |
| | | 内膜間質肉腫(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 膣 | (評価数) | | (0) | (0) | (0) | (0) | (52) | (41) | (36) | (51) |
| | | 線維腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮細胞癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹腔 | (評価数) | | (0) | (1) | (2) | (0) | (0) | (1) | (0) | (0) |
| | | 肉腫(M) | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

表 8-8. 腫瘍性病変(発がん性試験群)

| 検査時期 | 組織 | 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------|-----------|-------------|-----|------|------|------|-------|------|------|------|-------|
| | | 投与量 (ppm) | 所見 | 0 | 25 | 700 | 20000 | 0 | 25 | 700 | 20000 |
| 全動物 | 腹腔脂肪織 | (評価数) | | (3) | (2) | (2) | (1) | (2) | (2) | (2) | (1) |
| | | 脂肪腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 足 | (評価数) | | (9) | (9) | (6) | (10) | (4) | (4) | (0) | (4) |
| | | 骨腫(B) | | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 骨肉腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 造血器系腫瘍 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | | 悪性リンパ腫(M) | | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 組織球系細胞肉腫(M) | | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 乳腺 | (評価数) | | (3) | (1) | (1) | (0) | (29) | (30) | (30) | (23) |
| | | 線維腺腫(B) | | 1 | 1 | 1 | 0 | 22 | 18 | 17 | 12 |
| | 頭側部 | 腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 | 4 | 4 |
| | 筋肉/骨組織 | (評価数) | | (5) | (2) | (2) | (5) | (1) | (1) | (1) | (0) |
| | | 脂肪腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 骨肉腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮膚 | (評価数) | | (23) | (23) | (22) | (24) | (12) | (14) | (15) | (10) |
| | | 基底細胞腫(B) | | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線維腫(B) | | 0 | 0 | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 角化棘細胞腫(B) | | 4 | 4 | 6 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 脂肪腫(B) | | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 毛のう上皮腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 基底細胞癌(M) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線維肉腫(M) | | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | | 血管肉腫(M) | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性筋上皮腫(M) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉腫(M) | | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | | ジンバル腺癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 尾 | (評価数) | | (7) | (7) | (5) | (6) | (2) | (0) | (4) | (5) | |
| | 乳頭腫(B) | | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 角化棘細胞腫(B) | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | 癌肉腫(M) | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B): 良性腫瘍, (M): 悪性腫瘍

| | | | | | | | | | | |
|--------|--------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 合計 | (評価数) | | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) | (52) |
| | 腫瘍数 | 良性 | 61 | 49 | 57 | 58 | 102 | 94 | 87 | 85 |
| | | 悪性 | 16 | 16 | 16 | 9 | 12 | 20 | 13 | 21 |
| | 腫瘍総数 | | 77 | 65 | 73 | 67 | 114 | 114 | 100 | 106 |
| | 担腫瘍動物数 | 良性 | 39 | 35 | 36 | 40 | 52 | 49 | 46 | 49 |
| | | 悪性 | 16 | 15 | 15 | 9 | 10 | 18 | 11 | 16 |
| 担腫瘍動物数 | | 44 | 41 | 40 | 41 | 52 | 50 | 47 | 50 | |