

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(整理番号)

農薬抄録

フェンメディファム (除草剤)

作成年月日

ユーピーエルジャパン株式会社

作成責任者・所属

連絡先 (社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
ユーピーエルジャパン株式会社			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	VIII-1
1. 原体	VIII-6
(1) 急性毒性	VIII-6
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-10
(3) 皮膚感作性	VIII-13
(4) 90日間反復経口投与毒性	VIII-29
(5) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	VIII-58
(6) 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-176
(7) 変異原性	VIII-192
(8) 生体機能影響	VIII-208
2. 製剤	VIII-215
(1) 急性毒性	VIII-215
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-217
(3) 皮膚感作性	VIII-220

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

目 次

	頁
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	IX-1
(1)動物代謝	IX-7
(2)植物代謝	IX-29
(3)土壌中動態	IX-42
(4)水中動態	IX-60
(5)土壌吸着性	IX-85
(6)生物濃縮性	IX-94
(7)代謝分解のまとめ	IX-100
X. 開発年表	X-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

I. 開発の経緯

フェンメディファムはシェーリング(現バイエルクロップサイエンス)が開発したカーバメート系の非ホルモン型茎葉処理除草剤で、日本で1969年、米国では1970年に登録された。

世界各国で
ベタナール、ビートアップ という商品で登録を保有している。

本剤の特性としては、雑草茎葉から吸収され殺草効果を発揮するが、根部からの吸収は少なく、土壌処理効果は弱い。作用は光合成阻害(ヒル反応阻害)によると考えられている。

直播てんさいの場合、本葉2葉展開期ごろに茎葉処理し、移植てんさいの場合は活着後雑草発生初期に茎葉処理する。一年生イネ科雑草および一年生広葉雑草ともに感受性が高く、シロザ、ナズナ、ハコベには特に高い除草効果を有することが確認されているが、一年生広葉雑草のうち生育の進んだイヌビユ、アオビユ、タニソバ、多年生雑草には効果が出にくい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

諸外国でのこれまでの評価結果を以下にまとめる。なお、国内、JMPR では評価されていない。

評価機関	評価年	ADI (mg/kg/day)	ADI 設定根拠データ (mg/kg/day)	安全係数 (不確実係数)	根拠試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

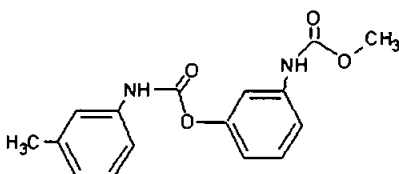
フェンメディファム(phenmedipham) (ISO名)

2) 別名

3) 化学名

	和名	英名
IUPAC	メチル=3-(3-メチルカルバニロイルオキシ)カルバニラート 3-メトキシカルボニルアミノフェニル =3-メチルカルバニラート	methyl 3-(3-methylcarbaniloxy)carbanilate 3-methoxycarbonylamino-phenyl 3-methylcarbanilate
CA	3-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル =N-(3-メチルフェニル)カルバマート	3-[(methoxycarbonyl)amino]phenyl N-(3-methylphenyl)carbamate
別名 (MAFF)	3-メトキシカルボニルアミノフェニル- N-(3'-メチルフェニル)カーバメート	3-methoxycarbonylamino-phenyl-N- (3'-methylphenyl) carbamate

4) 構造式



5) 分子式

C₁₆H₁₆N₂O₄

6) 分子量

300.3

7) CAS No.

13684-63-4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

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/GLP	
色調		白色結晶	官能法	
形状		個体(粉末)	官能法	
臭気		無臭	農薬の「臭気 EC」測定方法(9 農産第 5089 号平成 9 年 8 月 29 日)、	
密度		1359 kg/m ³ (20℃)	比重びん法、OECD 109	
融点		142.7℃	溶融顕微鏡法、OECD 102	
沸点		測定不能	DSC 法(2012 年)	
蒸気圧		7×10 ⁻¹⁰ Pa (25℃)	ガス飽和法(気体流動法)、A4 EEC directive84/449/EEC、	
溶解度	水	0.0006 g/100 mL (20℃、pH4.0)	CIPAC Method 3053/M、 カラム溶出法	
		2.03 ± 0.37 mg/L (20℃、pH3.5)	カラム溶出法、OECD105、	
	有機溶媒	イソオクタン	0.016 g/100 mL (20℃)	フラスコ法、
		メタノール	3.62 g/100 mL (20℃)	
		ジクロロメタン	1.67 g/100 mL (20℃)	
		トルエン	0.097 g/100 mL (20℃)	
		アセトン	16.56 g/100mL (20℃)	
酢酸エチル	5.63 g/100mL (20℃)			
解離定数		pH1~14 において中性分子	OECD112、 分光光度法	
オクタノール/水 分配係数 (log Pow)		3.65 ± 0.1 (20℃)	フラスコ振とう法、OECD107	
生物濃縮性			OECD 305E	
土壌吸着係数			OECD 106	
土壌吸着係数			フラスコ振とう法、	
加水分解性				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

	加水分解性	半減期 (25°C) pH 7:12 時間	91/414/EEC 及び 96/68/EC Annex I, OPPTS 835.2110
	加水分解性	pH 7 安定、50°C	91/414/EEC 及び 96/68/EC Annex I, OPPTS 835.2110
水中光分解性	緩衝液 (pH 4)	安定 25°C	OECD TG 案
	緩衝液	25±2°C	通知 12 農産第 8147 号
	自然水	半減期 0.08 日、25±2°C	
安定性	熱安定性		EEC A.16
	熱安定性		OECD 113、DSC 法
	酸化剤安定性		EEC A.17
スペクトル	紫外 (UV)	図 1、図 2、表 1	GLP
	赤外 (IR)	図 3、表 2	
	MS	図 4、表 3	
	¹ H-NMR	図 5、表 4	
	¹³ C-NMR	図 6、表 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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

UV-可視光線吸収スペクトル

供試溶液における吸収スペクトルを図 1、図 2 に示す。また、最大吸収波長、吸収、モル吸光係数を表 1 に示す。

表 1. 各条件におけるモル吸光係数

試験溶液	最大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数(ϵ) [L/mol*cm]

図 1. UV-可視光吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

図 2. UV-可視光吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

2) 赤外吸収スペクトル

スペクトルを図 3 に示した。またその帰属を表 2 にまとめた。

表 2. 赤外スペクトルの帰属

芳香環(cm^{-1})	帰属

図 3. 赤外吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

3) マススペクトル

スペクトルを図 4 に、その帰属を表 3 に示した。

表 3. マススペクトルの帰属

図 4. マススペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

4) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図 5 に、その帰属を表 4 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

図 5. $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

5) ^{13}C -NMR スペクトル

^{13}C -NMR スペクトルを図 6 に、その帰属を表 5 に示す。

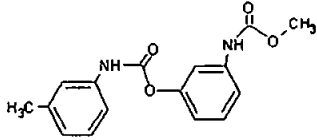
表 5. ^{13}C -NMR スペクトルの帰属

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

図 6. ^{13}C -NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名又は コード番号	化学名				規格値	通常値
有効成分	フェンメディ アム	メチル=3-(3-メチルカルバニロイル オキシ)カルバニラート		$C_{16}H_{16}N_2O_4$	300.3		
原体混在物							

(次頁につづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名又は コード番号	化学名				規格値	通常値
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ユービーエルジャパン株式会社にある。

4. 製剤の組成

- | | |
|--------------------------|-------|
| 1) 16%フロアブル
フェンメディファム | 16.0% |
|--------------------------|-------|

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

光合成阻害型でてんさいに対する選択性に優れており、茎葉処理で効果を示し、殺草作用の発現速度は中庸である。土壌処理効果がないので雑草の発生揃いが処理適期となる。直播てんさいの場合、本葉2葉展開期ごろに茎葉処理する。また移植てんさいの場合は活着後、雑草発生初期に茎葉処理する。

選択性;抵抗性作物はてんさい、いちご、また抵抗性雑草は多年性雑草およびイヌビエ、アオビユ、タニソバなどの生育の進んだものであり、感受性雑草として一年生イネ科および広葉雑草があげられる。

2. 作用機作

上述したように光合成阻害型である。光合成のメカニズムの根本は光エネルギーを化学エネルギーに変える過程である明反応と、そこから得られた高エネルギー中間体を用いて二酸化炭素を固定する暗反応と呼ばれる過程から成り立っている。

そのメカニズムの中心は光化学系Ⅱおよび光化学系Ⅰを経る電子伝達系であり、最終的にはATPやNADPHを生成、これらの生成物がカルビン回路あるいはC₄ジカルボン酸回路において二酸化炭素の固定やその後の糖や有機酸の生成に利用される。

フェンメディファムは他の光合成阻害型除草剤と同様に明反応阻害剤であり、実際の作用および結合部位の違いから三つのグループ(C1、C2、C3)に分けられており、フェンメディファムのようなカーバメート系は除草剤結合タンパク質であるD1の264番目のセリンに結合し、正常な電子の流れを阻害するとされている(C1タイプに分類)。

今回提出したてんさい代謝試験ではフェンメディファムの代謝物のHill反応抑制試験が実施され、単離された代謝物4種の抑制率は親化合物の600から1690分の1であり、以下の2つが想定されている。

- a) 代謝物への加水分解と抱合による有効成分の不活性化
- b) グルコースおよびフルコースサルフェート親化合物の直接抱合

また、抵抗性のてんさいと感受性のなたねのリーフディスクを用いてフェンメディファムの代謝を比較した試験(Weed Science、1990)によると抵抗性のてんさいでの代謝速度は明らかに早いことが証明された。この場合代謝物はフェンメディファムのN-水酸化類縁体の抱合体と推定され、水酸化、グリコリスの重要性が示唆された。

3. 作用特性と防除上の利点

てんさいは栽培期間の長い作物であり、初期のシーズン対応用の防除法では長期の雑草防除に対応するのは難しい。そこで典型的な雑草管理プログラムは、播種前混和型の除草剤、播種時における発芽前除草剤、初期播種後除草剤、非常を想定した除草剤の処理等が考えられるが、さらに付け加えられる要素としては、地域、植え付けおよび収穫の日への配慮が必要となる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

てんさいが広く栽培されている米国では、てんさい畑の95～98%で除草剤が使用されている。これはてんさいの栽培期間が長いところから、季節を超えた雑草の防除を必要とし (season-long weed control)、その防除も手取り(低コスト)から播種前における除草剤との併用、もしくは発芽後のフェンメディファム等を使用した防除(高コスト)がコストとの絡みもあり適宜必要とされている。

フェンメディファムはてんさいに対しては雑草と代謝分解能力の差に由来する選択性を有し、本葉2葉展開以降あるいは定着活性後のような初期播種後除草剤として安定した防除作用を発揮する。即ち、その選択性からてんさい生育期でも難防除雑草とされているシロザ、ハコベ等の雑草を安全に枯殺する。実際には発芽前処理剤のみでは取り残される広葉雑草、その他の雑草を発芽後の処理時期においても効果的に防除することができる。

また、フェンメディファムは低水量で使用できる(100 μ /10 a)ので作業効率が高くなる。

本剤はてんさいの茎葉では上部移行のみとされている。土壌処理による殺草効果が認められないところから、てんさいへの茎葉処理時に土壌表面に落下したフェンメディファムに由来するような後作等への影響は考えにくい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

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

作物名	適用雑草名	使用時期	薬量又は希釈倍数	使用液量	本剤の使用回数	使用方法	フェンピロキサムを含む農薬の総使用回数
てんさい (移植栽培)	一年生 広葉 雑草	移植活着後、中耕後 広葉雑草発生揃い期 但し、収穫60日前まで	400ml/10a ～ 600ml/10a	100ℓ /10 a	3回 以内	茎葉 散布	3回 以内
てんさい (直播栽培)		第2本葉展開以降、中耕後 広葉雑草発生揃い期 但し、収穫60日前まで					

2. 使用上の注意事項

- (1)本剤は、雑草の茎葉処理剤なので雑草の発生後に処理すること。ただし、雑草が大きくなると効果が劣るので適期に散布すること。
- (2)てんさい以外の作物に飛散しないように注意すること。
- (3)散布直後に降雨が予想される場合には使用を避けること。
- (4)使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。散布器具、容器の洗浄水は河川等に流さず、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (5)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。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留試験

1) 分析法の原理と操作概要

LC-MS/MS 法

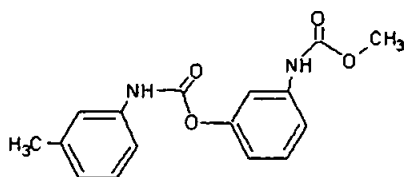
均質化した試料から分析対象化合物をアセトニトリル/水の混液で抽出する。抽出物を桐山漏斗で吸引濾過し、残渣を洗い同様に濾過する。ろ液を合わせ、減圧濃縮する。カラムクロマトグラフィー (C₁₈ ミニカラム: InterSep C₁₈-C, 1 g/6 mL) で精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計で定量する。

2) 分析対象の化合物

フェンメディファム

化学名: メチル=3-(3-メチルカルバニロイルオキシ)カルバニラート

構造式:



分子式: C₁₆H₁₆N₂O₄

分子量: 300.34

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

3) 残留試験結果

フェンメディファムの作物残留試験の一覧を表1に示した。また、試験結果を表2に取り纏めた。

表1. フェンメディファムの作物残留試験一覧

試験年度	作物名	記載頁
	てんさい	V-2

表2. フェンメディファムの作物残留試験成績

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		
										総フェン メディフ アム	最 高 値
てんさい 露地 栽培 根部	フロアブル 剤 (16%) 600mL/10 a 散布 散布液量 100 L/10a	日植調北海道試験地	0	—					<0.02		
			3	45					<0.02		
			3	60					<0.02		
			3	74					<0.02		
		日植調十勝試験地	0	—							<0.02
			3	45							<0.02
			3	60							<0.02
			3	75							<0.02

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2. 土壌残留試験

1) 分析法の原理と操作概要

フェンメディファム

塩酸/アセトニトリルを用いて抽出し、抽出液をアセトニトリルで洗浄した後、減圧濃縮してアセトニトリルを除去する。酢酸エチルで転溶し、減圧乾燥後に通風で乾固する。残留物をトルエン/アセトニトリルに溶解させてカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計で定量する。

2) 分析対象の化合物

フェンメディファム

化学名:メチル=3-(3-メチルカルバニロイルオキシ)カルバニラート

分子式: $C_{16}H_{16}N_2O_4$

分子量: 300.34

代謝経路図での記号:フェンメディファム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

3) 残留試験結果

① ほ場試験

推定半減期:総フェンメディファム	沖積	軽埴土	約 5 日
	洪積	埴壊土	約 16 日

残留試験の結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表. 土壌残留試験(ほ場)の結果

No.	試料調製及び 採取場所	被験物質の 処理方法		経過 日数	測定値(mg/kg)							
		濃度	回 数								総フェン メディフ アム	
1	日本植物調整剤研究協 会 北海道試験地 (沖積、軽埴土) 畑地	フロアブル剤(16%) 167倍希釈 600mL/10a 散布	0	—							<0.03	
			3	0							2.18	
			3	1								1.78
			3	3								1.39
			3	7								0.96
			3	14								0.63
			33	30								0.41
			3	60								0.44
			3	89								0.24
						120						
2	日本植物調整剤研究協 会 福島試験地 (洪積、埴埴土) 畑地	散布 散布液量 100L/10a	0	—							<0.03	
			3	0							0.37	
			3	1								0.41
			3	3								0.41
			3	7								0.20
			3	14								0.30
			33	30								0.08
			3	60								0.09
			3	89								0.03
						120						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

VI 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質 (純度)	供試 生物	1群当り の 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値(mg/L) ¹⁾				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	10	半 止 水 式	21.7～ 22.5						VI- 2
2 GLP	ミシノコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オホシノコ	20	半 止 水 式	20.7～ 21.8	NA ³⁾	0.029	-	-		VI- 5
3 GLP	藻類生育阻害 試験 原体	緑藻	1×10 ⁴ 細胞 /mL	振 盪 培 養	22.5～ 23.7	E _r C ₅₀ (0-72h):0.0455 NOEC:0.00944					VI- 8
4 GLP	魚類急性 毒性試験 製剤	コイ	10	半 止 水 式	21.5～ 22.9						VI- 11
5 GLP	ミシノコ類急性 遊泳阻害試験 製剤	オホシノコ	20	半 止 水 式	20.5～ 20.8						VI- 12
6 GLP	藻類生育阻害 試験 ²⁾ 製剤	緑藻	1×10 ⁴ 細胞 /mL	振 盪 培 養	23.3～ 23.5	E _r C ₅₀ (0-72h):12.4 NOEC(0-72h):3.2					VI- 13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はコーピーエルジャパン株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.1)

被験物質: フェンメディファム原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*) 1 群各 10 匹

平均体長: 43.5 mm (37.7~46.1mm)、平均体重: 0.941g (0.569~1.22g)

方 法:

用量設定試験で 20mg/L でも死亡が認められなかったことから、本試験は溶解限度である 20mg/L で、用量設定試験と同様の方法で行った。対照群として、DMF 添加区と無添加区を設けた。

曝露開始 4、24、48、72 および 96 時間後の換水前に、生死および毒性徴候について観察した。また、水温、pH および溶存酸素濃度は毎日、試験液の交換前後で記録した。希釈水の全硬度(mg CaCO₃/L)および残留塩素濃度(mg/L)は試験液の調製時に測定した。

試験液中の濃度分析は試験液の調製時および調製 24 時間後の試験液について HPLC で行った。

試験液容量: 15L 試験液/20L 容ガラス水槽

収容量: 0.627g 魚/L

試験液温: 21.7~22.5°C

pH: 7.3~7.7

溶存酸素濃度: 8.10~9.27 mg O₂/L

全硬度: 71~81CaCO₃ mg/L)

残留塩素濃度: 0.00~0.06 mg/L

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

結 果: 結果を表 1 に示す。

用量設定試験:

本試験の最高濃度である設定濃度 20mg/L で、曝露期間中、毒性症状も死亡も認められなかった。

平均実測調製時濃度は設定濃度 0.1、1.0、10 および 20 mg/L に対して、それぞれ 0.0432、0.459、4.58 および 10.5mg/L であった。

本試験:

平

均実測調製時濃度は 8.79mg/L であった。

8.79mg/L 区で死亡は認められなかった。症状として、軽微な不活発状態が認められた。しかし、症状の特性から用量関連性は明確でないことから、NOEC は 8.79mg/L と考えられる。

試験液および試験液調製原液中のフェンメディファムおよび分解物濃度(mg/L)を表 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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2. 試験液および試験液調製原液中の実測濃度(mg/L)

分析物質	設定濃度	酸性 MeCN 補正検体設定濃度 ^d	実測濃度(mg/L)および設定濃度比(%)									調製 24 時間後 平均濃度
			0 時間 (調製時)	24 時間 (経過後)	24 時間 (調製時)	48 時間 (経過後)	48 時間 (調製時)	72 時間 (経過後)	72 時間 (調製時)	96 時間 (経過後)	平均 実測濃度	
フェンメ ディ ファム	20 ^a	19									8.79 ^e (43.9)	
	2×10 ^{5b}	NA									185396 (92.7)	
分解物 ^c											0.179	
											<LOD	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No2)

被験物質: フェンメディファム原体

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 群各 5 頭×4 反復 (生後 24 時間以内の幼生)

方 法:

試験液調製時、曝露開始 24 時間後にミジンコを移す前に試験液の温度、pH、溶存酸素濃度を測定した。また曝露開始 24 および 48 時間後に死亡、遊泳阻害について観察した。

ATSMを用いて調製した試験液の全硬度(mg CaCO₃/L)およびアルカリ度は試験液の調製時および 24 時間経過後に測定した。

試験液中の濃度分析は、試験液調製時および調製 24 時間後にプールした試験液について、HPLC で実施した。

試験液容量: 試験液 100mL/150mL 蓋付血漿皿
収容量: 20mL/ミジンコ
試験液温: 20.7~21.8℃
pH: 7.3~7.6(調製時) 8.2~8.3(24 時間経過後)
溶存酸素濃度: 8.75~9.22mg O₂/L
全硬度: 148~151CaCO₃ mg/L
アルカリ度: 76~81CaCO₃ mg/L

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	
	平均実測濃度*	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 時間	NA
	48 時間	0.029 ^a
NOEC (mg/L)*	24 時間	NA
	48 時間	0.0111

遊泳阻害に用量反応関係が認められなかったため、EC₅₀を算出できなかった。

100%遊泳阻害濃度は求められなかった。

試験液中のフェンメディファムおよび分解物の濃度(mg/L)を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1. 試験液中のフェンメディファムおよび分解物の実測濃度(mg/L)

分析物質	設定濃度	酸性 MeCN 補正検体設定濃度 ^c	実測濃度(mg/L)および設定濃度比(%)				平均実測濃度 ^d
			0 時間 (調製時)	24 時間 (経過後)	24 時間 (調製時)	48 時間 (経過後)	
フェンメディ ファム							0.0111 (13.5)
							0.0193 (7.80)
							0.0331 (4.47)
							0.0569 (2.56)
							0.332 (4.98)
							6.48 (32.4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.3)

被験物質: フェンメディファム原体

供試生物: 緑藻 *Pseudokirchneriella subcapitata* (CCAP 278/4)、3 反復/濃度

方 法: 設定濃度 1.0~20mg/L の間で実施した用量設定試験の結果に基づき、本試験の用量を設定した。試験液は被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解後、藻類栄養培地を用いて希釈して調製し、最終 DMF 濃度を 100 μ l/L とした。対照群として、DMF 添加区と無添加区を設けた。

細胞を播種後、白色蛍光灯(400~700 nm)を用い、照度(6000~10000 Lux、60~120 μ E \cdot m⁻²s⁻¹)で振盪培養した。培養は曝露開始 24 時間ごとに一部試験液を採取し、細胞密度を調査した。

試験は各濃度区 3 反復、対照区 6 反復で行った。さらに、各試験区当たり 1 容器に同様に播種して、被験物質の分析に用いた。

pH は試験液調製後、緑藻細胞の播種前後および曝露終了時に測定し、温度は試験期間中連続記録した。照度は曝露開始時および曝露終了時に測定した。

試験液中の濃度分析は試験液の調製時および曝露後 24、48 および 72 時間後に HPLC で行った。

試験液容量: 試験液 100mL/250mL 容三角フラスコ

播種細胞密度: 1 \times 10⁴ 細胞

試験液温: 22.5~23.7 $^{\circ}$ C

pH: 7.8~7.9(調製時) 8.0~9.2(72 時間経過後)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度			
パラメータ		24 時間	48 時間	72 時間
増殖速度 [95%信頼限界]	ErC ₅₀ (mg/L)	NC	0.0280	0.0455
	NOEC(mg/L)	<0.00944	<0.00944	0.00944
バイオマス (95%信頼限界)	E _b C ₅₀ (mg/L)	NC	NC	0.00997
	NOEC(mg/L)			<0.00944
正味バイオマス (95%信頼限界)	E _y C ₅₀ (mg/L)			0.0133
	NOEC(mg/L)			<0.00944

NC:プロビット解析はできなかった。

試験液中のフェンメディファムおよび分解物の濃度(mg/L)を次表に示す。

対照群に比較して、被験物質処理群は>0.00944mg/L で緑藻に対して>20%の顕著な増殖抑制があった。0~72 時間 ErC₅₀、E_bC₅₀および E_yC₅₀はそれぞれ 0.0455、0.00997 および 0.0133 mg/Lであった。ErC₅₀、E_bC₅₀および E_yC₅₀の NOECはそれぞれ 0.00944mg/L、<0.00944mg/L および<0.00944mg/Lと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1. 試験水中のフェンメディファムおよび分解物の実測濃度(mg/L)

分析 物質	設定 濃度	実測濃度(mg/L)および設定濃度比(%)					平均 実測濃度 ^c
		0時間	24時間	48時間	72時間	72時間	
		(調製時)	(経過後)	(調製時)	(経過後)	(細胞無播種)	
フェンメディ ファム							0.00944 (0.57)
							0.0105 (0.42)
							0.0116 (0.31)
							0.0129 (0.23)
							0.0326 (0.39)
							0.137 (1.10)
							0.929 (4.89)

DMF 添加区および無添加区において、被験物質は検出(検出限界 LOD=0.0038mg/L)されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.4)

被験物質: フェンメディファム

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1群各 10尾、全長; 4.65 ± 0.15 cm (4.0 ± 2.0 cm の範囲内)、
体重; 平均 1.26 ± 0.08 g

方 法: 飼育水に被験物質を各設定濃度区に懸濁させ試験液とした。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式; 半止水式 (24 時間毎に換水)
- ② 暴露期間; 96 時間
- ③ 試験水量; 30 L
- ④ 試験容器; ガラス製水槽
- ⑤ 試験水温; $21.5 \sim 22.9$ °C
- ⑥ 照 明; 16 時間明/8 時間暗
- ⑦ 給 餌; 無給餌
- ⑧ 希 積 水; 水道水を脱塩素した後、フィルターろ過した水
- ⑨ pH; $6.9 \sim 7.6$
- ⑩ 溶存酸素濃度; $6.06 \sim 7.83$ mg/L (飽和酸素濃度で換算: $71.0 \sim 91.8\%$)

結 果:

試験濃度 [設定濃度] (mg/L)		
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	>1000
	48 h	750
	72 h	370
	96 h	303

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

5)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.5)

被験物質:フェンメディファム

供試生物:オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1群各 20頭(5頭4連)(生後 24時間以内齢の幼体)

方 法:Elendt M4 培地に被験物質を必要量を添加し、各濃度区の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露方式;48時間半止水式(24時間毎に換水)
- ② 暴露期間;48時間
- ③ 試験水量;100 mL/1連
- ④ 試験容器;200ml ガラス製ビーカー
- ⑤ 試験水温;20.5~20.8℃
- ⑥ 照 明;16時間明/8時間暗
- ⑦ 給 餌;無給餌
- ⑧ 希 釈 水;Elendt M4 培地
- ⑨ pH;7.6~7.8
- ⑩ 溶存酸素濃度:5.51~7.56 mg/L(飽和酸素濃度で換算:62.3~85.5%)

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)		
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 h	54.3
	48 h	20.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 No.6)

被験物質: フェンメディファム

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662 株)

初期細胞濃度 1×10^4 cells/mL (乾燥重量 0.21mg/L)

方 法: 被験物質を試験培地に懸濁させ被験物質原液 1000mg/L を調製し、さらに試験培地に無菌操作により添加して各濃度の試験液を調製した。

暴露条件及び環境条件;

- ① 暴露(培養)方式; 振とう培養法(100 r/min.)
- ② 暴露期間; 72 時間
- ③ 連 数; 3 連/1 試験区
- ④ 試験容器; 300 mL 容ガラス製三角フラスコ(通気性シリコン栓付)
- ⑤ 試験培地の量; 100 mL/1 連
- ⑥ 試験水温; 23.3~23.5°C
- ⑦ 照 明; 連続照射(フラスコ液面付近での照度; 5422~5524 Lux.)
- ⑧ 試験水の pH; 7.3~7.6

結 果:

試験濃度[設定濃度] (mg/L)	
ErC ₅₀ (mg/L)	12.4 (0~72 h)
NOECr (mg/L)	3.2(0~72 h)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当 たりの供 試数	投与方法及び 観察期間	投与量	LD ₅₀ 又 は LC ₅₀ 及び無 影響量 (48h)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	ミツバチ 影響試験 原体	セイヨウミツバチ (<i>Aphis mellifera</i>)	30 (3反 復、1反 復当り 10頭)	経口投与	($\mu\text{g}/\text{bee}$) 0、 15、 150	LD ₅₀ >100 $\mu\text{g}/\text{bee}$		
				観察期間: 48 時間				
				接触施用	($\mu\text{g}/\text{bee}$) 0、 11、 110	LD ₅₀ >100 $\mu\text{g}/\text{bee}$		
				観察期間: 96 時間				

2) 蚕

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当 たりの供 試数	投与方法及び 観察期間	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)
2	蚕影響試験 原体	蚕 (朝日× 東海) (4 齢 起 蚕) 飼料: 人工飼 料(シルク メイト 2S)	60 (3反 復、1反 復当り 20頭)	観察期間: 6 日間	0、 12000ppm (96g a.i./10a の 10 倍 濃度)	(> 12000 p pm)*		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

3) 天敵

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法及び観察期間	投与量	LD ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
3	天敵昆虫等影響試験 原体	コレマンアブラバチ (<i>Aphidius colemani</i>)	36 (3反復 1反復当たり 12～13頭)	投与方法:ドライフィルム法 暴露 96 時間後まで 調査した。	0、 9.6 μg (a.i./cm ²)	影響は小さい LD ₅₀ : > 9.6 μg (a.i./cm ²) *		
4	天敵昆虫等影響試験 原体	ナミテントウ幼虫 (<i>Harmonia axyridis</i>)	30 反復なし	投与方法:ドライフィルム法 暴露 72 時間後まで 調査した。	0、 9.6 μg (a.i./cm ²)	影響は小さい LD ₅₀ : > 9.6 μg (a.i./cm ²) *		
5	天敵昆虫等影響試験 原体	タイリクヒメハナカメムシ幼虫 (<i>Orius strigicollis</i>)	42 (4反復、 1反復当たり 9～12頭)	投与方法:ドライフィルム法 暴露 72 時間後まで 調査した。	0、 9.6 μg (a.i./cm ²)	無影響量: > 9.6 μg (a.i./cm 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ユービーエルジャパン株式会社にある。

4) 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 及び 無影響量 (mg/kg)	観察された影 響	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口毒性 原体	ニホンウズラ	雌雄各 5 羽	強制経口 投与	0、1000、 2500	> 2500	影響なし	
2 GLP	急性経口毒性 原体	マガモ	雌雄各 5 羽	強制経口 投与	0、1000、 2500	> 2500	影響なし	

5) ミミズ

No.	試験の種類 ・被験物質	供試 生物	1試験区 当たりの 供試虫数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 及び 無影響量 (mg/kg)	観察され た影響	試験機 関 (報告 年)
1	急性毒性 原体	ミミズ (<i>Eisenia foetida</i>)	10 匹/区、 4 反復	人工調 製土壌 を用い、 ミミズを 放飼。	0 1.6 4.7 15.6 46.8 156.	14 日後 LD ₅₀ : >156.0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

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

散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。作業後は直ちに身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。

2. 解毒法及び治療法

特異的な解毒剤及び解毒方法はないが、通常の特症療法が有効であると考えられる。

3. 製造時、使用時等における事故例

フェンメディファムは労働者又はその他の人々に対して有意な反応や疾病を引き起こしていないことが明らかとなった。

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)	記載頁
1 GLP	急性経口 14日間 観察	ラット	♂5 ♀5	経口		♂♀ >5000		VII-6
2 GLP	急性経皮 15日間 観察	ラット	♂5 ♀5	半閉塞塗布		♂♀ >2000		VII-7
3 GLP	急性吸入 15日間 観察	ラット	♂5 ♀5	鼻部暴露		LC ₅₀ ♂♀>7.0 (mg/L)		VII-8
4	皮膚刺激性 72時間 観察	ウサギ	♂2 ♀1	閉塞貼付		刺激性 なし		VII-10
5	眼刺激性 72時間 観察	ウサギ	♂3	点眼		刺激性 なし		VII-11
6	皮膚感作性 48時間 観察	モルモット	♀20	皮内・ 経皮		感作性 なし		VII-13
6-1 GLP	皮膚感作性 48時間 観察	モルモット	♂15 ♀15	皮内・ 経皮		感作性 なし		VII-16
7	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂20 ♀20	飼料混入		♂♀ 50 ppm		VII-20
8 GPL	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂15 ♀15	飼料混入		♂♀ 400 ppm		VII-29

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

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)	記載頁
9 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入		♂♀ 150ppm ~ 500ppm		VIII-36
10 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂10 ♀10	飼料 混入		♂♀ <400 ppm		VIII-43
11 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	強制 経口		♂♀ 100		VIII-49
12	1年間反復 経口/2年間 発がん性 104週間	ラット	♂60 ♀60	飼料 混入		♂♀ 100 ppm 催腫瘍 性なし		VIII-58
13 GLP	2年間反復 経口毒性 104週間	イヌ	♂8 ♀8	飼料 混入		♂♀ 1000 ppm		VIII-72
14 GLP	2年間反復 経口毒性/ 発がん性 104週間	ラット	♂50 ♀50	飼料 混入		♂60 ppm ♀250 ppm 催腫瘍 性なし		VIII-77
15 GLP	2年間反復 経口毒性/ 発がん性 104週間	ラット	♂50 ♀50	飼料 混入		♂250 ppm ♀60 ppm 催腫瘍 性なし		VIII-95

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

16 GLP	2年間反復 経口毒性/ 発がん性	ラット	♂20 ♀20	飼料 混入		♂♀ 100 ppm		Ⅷ-114
	24か月		♂50 ♀50			催腫瘍 性なし		
17 GLP	発がん性 78週間	マウス	♂50 ♀50	飼料 混入		♂ 500 ppm ♀ 2000 ppm		Ⅷ-137
						催腫瘍 性なし		
予備 試験 GLP (参考 資料)	発がん性 8週間	マウス	♂10 ♀10	飼料 混入		♂♀ 1000 ppm		Ⅷ-147
18 GLP	発がん性 102~ 104週間	マウス	♂52 ♀52	飼料 混入		♂♀ 1000 ppm		Ⅷ-152
						催腫瘍 性なし		
19 GLP	繁殖毒性 2世代	ラット	♂24 ♀24	飼料 混入		親動物 75 児動物 25		Ⅷ-176
20 GLP	催奇形性	ラット	♀22	強制 経口		親、胎児 共 625、 催奇形 性なし		Ⅷ-183
21 GLP	催奇形性	ウサギ	♀21	強制 経口		親 71、 胎 児 1000		Ⅷ-187
			♀16			催奇形 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ユービーエルジャパン株式会社にある。

22 GLP	変異原性 復帰突然 変異		ネisseria菌： TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、 TA100		in vitro		陰性		
22-1 GLP	変異原性 復帰突然 変異		ネisseria菌： TA1535、TA1537、 TA98、 TA100 大腸菌： WP2uvrA(Pkm101)		in vitro		陰性		
23 GLP	変異原性 染色体 異常		ヒトリン パ球	1000 細胞/ プレ ート	in vitro		陽性		
24	変異原性 小核試験		マウス	♂5 ♀5	強制 経口		陰性		
25 GLP	生体 機能 に 及 ぼ す 影 響	中枢 神経	ラット	♂6	強制 経口		2000		
26 GLP		呼吸器	ラット	♂8	強制 経口		2000		
27 GLP		腎機能	ラット	♂8	強制 経口		2000		
28 GLP		循環器	イヌ	♂2	強制 経口		1000		
急性神経 毒性			ラット						
急性遅発性神経毒 性			ニワトリ						
90日間反復吸入 毒性			ラット						
21日間反復経皮 毒性			ラット						
反復経口投与神経 毒性			ラット						
28日間反復投与遅 発性神経毒性			ニワトリ						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

2. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・被験物 質・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)	記載頁
1 GLP	急性経口 製剤 14日間 観察	ラット	♀3	経口		♀ >2000		VIII-216
2 GLP	急性経皮 製剤 14日間 観察	ラット	♂5 ♀5	閉塞 貼付		♂♀ >2000		VIII-217
3 GLP	皮膚 刺激性 製剤 72時間 観察	ウサギ	♂3	半閉塞 貼付		刺激性なし		VIII-218
4 GLP	眼 刺激性 製剤 72時間 観察	ウサギ	♂3	点眼		刺激性なし		VIII-219
5 GLP	皮膚 感作性 製剤 Buehler 法 48時間 観察	モルモッ ト	♂20 (対象 群：♂ 10)	閉塞 貼付		感作性なし		VIII-221

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.1)

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、5～8 週齢、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：限界用量試験

投与方法：検体を落花生オイルに懸濁し、容量 10 mL/kg で 1 回強制経口投与した。投与前に一晩および投与後約 2 時間絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。全試験動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	臨床症状なし

中毒症状はなく、死亡例も認められなかった。

剖検で、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.2)

供試動物：ウイスター/HsdHan:WIST (SPF)系ラット、8～10 週齢、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：粉末検体を水で湿らせた後、前日に刈毛した背部皮膚（体表面積の約 10%）に 24 時間、半閉塞被覆した。被覆除去後に適用部位に残存する検体を軽くブラシで落とした後、湿潤脱脂綿で清拭した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。刺激性について Draize 法に従い、被覆除去直後、その後毎日試験終了時まで紅班および浮腫について観察した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	臨床症状なし

中毒症状はなく、死亡例も認められなかった。また、適用部位の刺激性も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.3)

試験動物：Albino Wistar 系ラット、雄約 10～12 週齢、雌約 12～14 週齢、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：15 日間

方 法：検体は微粉化ジェットミルに供給する Piston /brush-feed エアロゾル発生装置を用いて、ダストを発生させ、暴露チャンバーに放出し、4 時間鼻部暴露させた。

実際濃度は鼻部直近の暴露空気をガラス繊維フィルターに捕集し、重量測定法により 5 回測定して求めた。相対的エアロゾル濃度は光散乱型エアロゾルモニターを用いてモニターした。粒子径は Mercer 7 段階カスケードインパクターに捕集して、ステンレススチールスリップ上の各段階で採取前後の重量を測定して求めた。

暴露条件；

実際濃度(mg/L)	7.0		
粒子径分布(累積%)；	測定 1	測定 2	平均
>4.6 (μm)	100	100	100
3.0	73.9	62.1	68.0
2.13	63.9	52.1	58.0
1.6	44.0	32.4	38.2
1.06	25.8	17.1	21.5
0.715	12.8	6.9	9.9
0.325	5.4	2.8	4.1
<0.325	2.4	1.2	1.8
呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%)	73.9	62.1	68.0
チャンバー容積(L)	1		
チャンバー内通気量(L/分)	1.7		
暴露条件	ダスト 4 時間鼻部暴露		

*：30 分～1 時間間隔で 4 回測定の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

試験項目：暴露中および暴露後 15 日間、中毒症状および生死を観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度(mg/L)	7.0
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄 >7.0
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	暴露開始1時間後から発現 暴露翌日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雌雄 <7.0
死亡の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	雌雄 7.0

雌雄いずれも死亡例はなかった。

剖検では、全動物に特記すべき異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.4)

試験動物：ニュージーランドホワイト種 KFM ウサギ、14～15 週齢、

1 群雄 2 匹 雌 1 匹

試験期間：72 時間観察

方 法：適用約 24 時間前に、刈毛した背側部の無傷皮膚(3×3 cm)に水道水で湿らせた検体 0.5 g を、4 時間、閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体は微温水で洗浄した。

観察項目：被覆除去 1、24、48 および 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮形成および浮腫)の有無等を観察し、OECD ガイドライン 404 に従って採点した。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑および痂皮形成：

0；紅斑なし

1；非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)

2；はっきりした紅斑

3；中等度～重度の紅斑

4；重度の紅斑(ビート赤色)～軽度痂皮形成(深部傷害)まで

浮腫形成：

0；浮腫なし

1；非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)

2；軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

3；中等度の浮腫(約 1 mm の膨隆)

4；重度の浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

結 果：

刺激性の変化はまったく認められなかった。

したがって、検体はウサギの皮膚に対し刺激性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験 (適用 1 時間後洗眼) (資料 No.5)

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ 雌 3 羽、11～20 週齢、

観察期間：72 時間観察

投与方法：検体約 100 mg を左眼瞼の結膜嚢に 1 回適用し、右眼を無処置対照とした。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、結膜および虹彩の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁－混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

- 0 ; 潰瘍または混濁を認めない
- 1 ; 散在性または瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能
- 2 ; 透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭
- 3 ; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる
- 4 ; 角膜混濁、虹彩が透視できない

角膜損傷域

- 1 ; $>0 \sim \leq 1/4$
- 2 ; $>1/4 \sim <1/2$
- 3 ; $>1/2 \sim <3/4$
- 4 ; $>3/4$

虹 彩

- 0 ; 正常
- 1 ; 明瞭な深いひだ、充血、腫張、中等度角膜周囲の充血(これらのいずれか、または組み合わせ)、虹彩は光にまだ反応する(反応は遅く鈍い)
- 2 ; 対光反射消失、出血、著しい組織崩壊(これらのいずれか、または全て)

結 膜

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

発 赤(眼瞼および眼球結膜)

0 ; 血管正常

1 ; 一部の血管が明らかに充血

2 ; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易に見分けられない

3 ; 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫

0 ; 腫脹なし

1 ; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)

2 ; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹

3 ; 眼瞼の 1/2 閉鎖を伴う腫脹

4 ; 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

分 泌 物

0 ; 分泌物認めず

1 ; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)

2 ; 眼瞼および眼瞼に接する被毛を湿潤

3 ; 眼瞼および眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結 果 : 刺激性の変化はまったく認められなかった。

したがって、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.6)

試験動物：Dunkin-Hartley 系アルビノモルモット雌、
群 20 匹

試験群 20 匹、対照

観察期間：48 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定

本試験；

感作皮内投与：剃毛した肩甲骨部の前方左右 2 ヶ所に 5%(w/w) 検体溶液 (50%エタノール水溶液に溶解)、中間左右 2 ヶ所にフロイント完全アジュバント、後方左右 2 ヶ所にフロイント完全アジュバント/5%検体溶液の 1:1 混合乳化液をそれぞれ 0.1 mL ずつ皮内投与した。対照群の動物には検体を含まない賦形剤を同様に投与した。皮内投与 1 および 24 時間後に刺激性の変化を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

感作経皮投与；感作皮内投与 6 日後に感作皮内投与部位を再度剃毛した後、軽度の炎症性反応を誘起させるために、10%ラウリル硫酸ナトリウムを適用した。24 時間後に、25%(w/w) 検体溶液（50%エタノール水溶液に溶解）を 2×4 cm の濾紙パッチに含浸させ、各皮内投与部位に適用し、48 時間閉塞貼付した。パッチ除去 1 および 24 時間後に刺激性の変化を観察した。

対照群の動物には、検体を含まない賦形剤のみを同様に投与した。

惹起経皮投与；最終感作の 2 週間後に、剃毛した部位に 25%検体溶液（50%エタノール水溶液に溶解）および 50%エタノール水溶液を 2×2 cm の濾紙パッチに含浸させ、適用し、24 時間閉塞貼付した。対照群も同様に検体を適用した。

観察項目：惹起適用のパッチ除去 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。適用部位の紅斑、浮腫等の判定は以下のように評点した。

- 0；肉眼的変化なし
- 1；軽度あるいははっきりした斑状
- 2；中等度および融合紅斑
- 3；重度の紅斑および浮腫

感作性陽性の判定は以下のように Magnusson および Klingmann にしたがって行った。

感作率%	程度	分類
0~8	I	軽微
9~28	II	軽度
29~64	III	中等度
65~80	IV	強度
81~100	V	重度

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		感作		惹起 経皮	試験 動物 数	観察 時間	感作反応動物数/試験動物数				陽性率 (%)
		皮内	経皮				皮膚反応評点				
				0			1	2	3		
検 体	検 体				20	24					0
						48					0
	溶 媒				20	24					0
						48					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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

したがって、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

6-1)モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.6-1)

試験動物：Dunkin-Hartley系アルビノモルモット、10～11週齢、体重：雄 386～454 g、

雌：360～470 g、被験物質群：雌雄各 10 匹、溶媒対象群：雌雄各 5 匹

観察期間：48 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠：

本試験；以下の手順で試験した。

感作皮内投与：肩甲骨領域の背部皮膚区画（約 6×8 cm）から被毛を刈り取り、刈毛した領域中の 4×4 cm 区画の境界に、以下のように 3 対の皮内注射（0.1 mL/部位）を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

感作経皮投与：注射の1週間後、肩甲骨領域から再び被毛を刈り取り剃毛した。4×4 cmのろ紙製パッチに被験物質（25%）を飽和させ、供試動物の注射部位全体に貼付した。パッチをアルミホイル片で覆い、動物の胴体周りを伸縮性絆創膏で包み、不浸透性接着テープを用いて被覆してしっかりと固定した。包帯は約48時間にわたってその位置に保ったままとした。対照群のモルモットには被験物質を処理せずに、上記のように処置した。

惹起経皮投与：局所感作誘導処理の2週間後に、試験群及び対照群のモルモットに惹起処理した。各モルモットの左脇腹上の5×5 cmの区画から、刈毛し剃毛した。2×2 cmのろ紙製パッチに、刺激性を発現しない濃度（10%）で被験物質を飽和させ、局所処理に用いた方法に類似した方法で脇腹に処理した。包帯は約24時間後に除去し、紅斑及び浮腫を評価した。対照群の動物には、溶媒のみを処理した。

再惹起経皮投与：一回目の惹起処理の2週間後に、二回目の惹起処理を実施した。その方法は、全てのモルモットの右脇腹を用いたことを除いて、一回目の惹起処理について記載した方法と同様とした。対照群の動物には、誤った結果を避けるために試験群の動物と同じ濃度で被験物質を処理した。

観察項目：体重は前処理開始、処理開始及び試験終了時点で測定した。死亡/生存の確認及び毒性症状は1日1回観察した。惹起処理部位はパッチ除去の直後、24及び48時間後に浮腫の有無等を肉眼的に観察した。適用部位の紅斑、浮腫等の判定は以下のように評価した。

紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度の紅斑	3
重度の紅斑（ビート紅斑）～非常に軽度の痂皮形成（深部にわたる傷害）	4

浮腫の形成

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫（かろうじて識別できる）	1
はっきりした浮腫（はっきりした膨隆により明確に縁が識別できる）	2
中等度の浮腫（約 1 mm の高さに膨隆）	3
重度の浮腫（1 mm を上回る高さに膨隆、暴露範囲を越えた広がり）	4

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

フェンメディファム原体の 1 回目及び 2 回目の経皮惹起処理後に紅斑または浮腫を示す感作動物は認められなかった。したがって、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

初回惹起

群		感作		惹起	試験動物数	観察時間	感作反応動物数/試験動物数試					陽性率 (%)
		皮内	経皮	経皮			皮膚反応評点					
							0	1	2	3	4	
検体	検体					24						0
						48						0
						24						0
						48						0
	溶媒	なし		溶媒		24						0
						48						0
						24						0
						48						0

2回目惹起

群		感作		惹起	試験動物数	観察時間	感作反応動物数/試験動物数					陽性率 (%)
		皮内	経皮	経皮			皮膚反応評点					
							0	1	2	3	4	
検体	検体					24						0
						48						0
						24						0
						48						0
	溶媒	なし				24						0
						48						0
						24						0
						48						0

陽性対照群の背景データ

群	感作	惹起	試験動物数	観察時間	陽性反応動物数	陰性反応動物数	陽性率 (%)
陽性対照	0.5%	1%	15	24	8	7	53

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(4) 90日間反復経口投与毒性試験

1) ラットを用いた3カ月間反復経口投与毒性試験

(資料 No.7)

供試動物：Fischer F 344系ラット(SPF)、1群雌雄各20匹、開始時5週齢

投与方法：検体の所定量を直接飼料に添加混合して、

3カ月間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態（不健康な全ての症状、行動の変化、薬理作用、投与に対する反応）および生死について、毎日観察した。

検体の投与に関連性のある一般状態の変化は認められなかった。死亡例も認められなかった。

体重変化；投与期間中、全動物の体重を毎週測定した。

対照群に比較して有意差の認められた試験終了時の体重および体重増加について次表に示す。

検査項目	性別・投与量 (ppm)					
	雄			雌		
体重						
体重増加						

Student t-検定： †： $p \leq 0.001$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

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(%)を示した。

雌雄で投与 2 週目の初めから体重および体重増加の抑制が認められた。これ以外の群は対照群と同等であった。

摂餌量及び平均食餌効率；全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群に比較して有意差の認められた摂餌量および食餌効率（群平均摂餌量/群平均体重増加）について次表に示す。

総摂餌量および食餌効率とも、また雄では食餌効率が有意に減少したが、その他の群は対照群と同等であった。

検査項目	性別・投与量 (ppm)					
	雄			雌		
総摂餌量						
食餌効率						

Student t-検定：†：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(%)を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(有効成分換算 mg/kg/日)は以下の通りであった。

	性別・投与量 (ppm)					
	雄			雌		
検体摂取量						

飲水量；投与期間中、各群の 5 匹について毎週測定した。

いずれの投与群の雌雄とも飲水量は対照群と同等であった。

血液学的検査；各群の雌雄各 10 例を対象として、投与 7 週時（絶食後）には麻酔下で後眼窩静脈叢から、13 週時には 24 時間絶食後、腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

検査 時期	検査項目	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
7 週	ヘマトクリット						
	ヘモグロビン						
	赤血球数						
	MCV						
	MCH						
	MCHC						
	白血球数						
	好中球						
	リンパ球						
13 週	ヘマトクリット						
	ヘモグロビン						
	赤血球数						
	MCV						
	MCH						
	MCHC						
	血小板数						
	白血球数						
	網状赤血球数						

血液生化学的検査；血液検査用血液採取と同時に採取した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。*印は 13 週時のみ検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GPT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、コレステロール、クレアチニン*、ナトリウム*、カルシウム*、塩素*、無機リン*、尿酸*、コリンエステラーゼ (血漿、赤血球)、さ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

らに、屠殺時に脳 ChE も測定した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

7週時の検査で、投与関連性があり、毒性学的に意義のある明確な変化は認められなかった

血漿、赤血球および脳 ChE は、試験終了時に雌雄とも全ての投与群で増加傾向にあり、ChE 活性阻害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ユービーエルジャパン株式会社にある。

検査 時期	検査項目	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
7 週	BUN						
	総蛋白						
	アルブミン						
	総ビリルビン						
	A/G 比						
	ALP						
	GOT						
	LDH						
	血漿 ChE						
	赤血球 ChE						
13 週	カルシウム						
	無機リン						
	グルコース						
	BUN						
	尿酸						
	クレアチニン						
	コレステロール						
	総蛋白						
	アルブミン						
	総ビリルビン						
	A/G 比						
	ALP						
	GPT						
	LDH						
	血漿 ChE						
	赤血球 ChE						
脳 ChE							

尿 検 査 ; 血液学的検査と同時期に、雌雄各 10 匹を対象として、絶食、絶水下で一
夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、
比重、尿量、色調、沈渣

対照群に比し、変化の認められた項目について次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

検査時期	検査項目*	性別・投与量 (ppm)							
		雄				雌			
7 週	尿量								
	比重								
	色調 淡黄色 橙黄色								
13 週	尿量								
	比重								
	色調 淡黄色 橙黄色 灰赤色								
	濁度 混濁 透明								
	pH 6								
	5								

眼科学的検査；投与開始前は全動物について、投与 13 週時には各群の雌雄各 10 例について検査した。

検査した全ての動物とも異常所見は認められなかった。

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

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脾臓、脳、心臓、肺、下垂体、甲状腺、胸腺

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

毒性学的意義は疑問

である。

臓器		性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
最終体重							
脳	重量						
	対体重比						
心臓	対体重比						
肺	重量						
肝臓	重量						
	対体重比						
腎臓	重量						
	対体重比						
脾臓	重量						
	対体重比						
副腎	重量						
	対体重比						
精巣/卵巣	重量						
	対体重比						
胸腺	重量						

Student t-検定：↑↓：p≤0.05、↑↑：p≤0.01、↑↑↑：p≤0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示した。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各 20 例）について剖検を行った。

検査時期	検査項目	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

ヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、検鏡した。

脳（大脳、小脳、脳幹）、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺（主気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、子宮（体、頸部）、前立腺、皮膚、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、リンパ節（腸間膜及び頸部）、乳腺、骨（脛大腿関節からの骨髄を含む）、大腿骨格筋、坐骨神経、脊髄、眼、肉眼的異常病変

投与関連性の病理組織学的所見を次表に示す。

所見	性別・投与量 (ppm)							
	雄				雌			

その他の所見は偶発的または自然発生で投与関連性はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

無毒性量は 雄 3.5 mg/kg/日、雌 3.7 mg/kg/日 であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

2) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.8)

供試動物：Sprague-Dawley 系 CD ラット、1 群雌雄各 15 匹、開始時 7 週齢

投与期間：13 週間

投与方法：原体は粉碎後、液剤はそのままの所定量を直接飼料に混合して、プレミックスを調製した。これに飼料を混合して、

13 週間にわたって随時

摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態（不健康な全ての症状、行動の変化、投与に対する反応）および生死について、毎日観察した。

認められた症状はこの系統および齢で通常認められる所見であり、検体投与の影響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毎週測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

対照群と比較して有意差の認められた試験終了時の体重増加について次表に示す。

所見	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
体重増加								

Student t-検定：↓： $p \leq 0.05$ 、 ↓↓： $p \leq 0.001$

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(%)を示した。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を毎週1回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して有意差の認められた摂餌量および食餌効率（群平均摂餌量/群平均体重増加）について次表に示す。

検査項目	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
総摂餌量								
平均食餌効率								

Student t-検定： ↓↓： $p \leq 0.01$

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(%)を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(有効成分換算 mg/kg/日)は以下の通りであった。

検体摂取量 (mg/kg/日)	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
製剤量								
有効成分換算量								

飲水量；飲水量の明らかな変化について、給水瓶を目視で毎日観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

平均飲水量に次表のような有意な変化が認められたが、投与に関連のある明らかな変化は認められなかった。

検査時期	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
5週	-	-						
11週	-	-						

Student t-検定：↑↓： $p \leq 0.05$ 、↑↓： $p \leq 0.01$

-：検査せず

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(%)を示した。

血液学的検査；試験4および12週時に、

全動物（各群雌雄各10例）を対象として、麻酔下で眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。これらの検査で、個体別値が異常な高値あるいは低値であると考えられたときは数日後に採血し、再検査した

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球）、凝血検査

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

雄の全ての投与群および雌
れる変化は認められなかった。

では投与の影響と考えら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

検査 時期	検査項目	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
4 週	ヘマトクリット								
	ヘモグロビン								
	赤血球数								
	MCHC								
	凝血検査								
12 週	ヘマトクリット								
	ヘモグロビン								
	赤血球数								
	MCHC								
	白血球数								
	好中球								
	リンパ球								
	血小板数								
凝血検査									
12 週 (再検査)	ヘマトクリット								
	ヘモグロビン								
	赤血球数								
	MCV								
	MCH								

統計学的方法：W=Williams 検定、その他=Student t-検定

↑↓：p≤0.05、↑↓↑：p≤0.01 ††：p≤0.001 矢印のない数値は有意差なし

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(%)を表したものである。

血液生化学的検査；試験 4 および 12 週時に、

麻酔下で眼窩洞から血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。これらの検査で、個体別値が異常であると考えられたときは数日後に採血し、再検査した。さらに、各群の雄 5 例を対象として、試験 13 週に追加の採血を行い、コレステロールの検査のみを行った。投与関連性の疑いのある検査項目については高用量群を含め中間用量群についても検査した。なお、ChE 検査用の採血時は絶食させなかった。脳 ChE は屠殺前まで自由に飼料を摂取させた動物（各群雌雄各 5 例）の、脳の中線から左半分の脳を用いて測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、グルコース、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、コリンエステラーゼ(ChE) (血漿、赤血球、脳)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

検査時期	検査項目	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
4 週	総蛋白								
	A/G 比								
	ナトリウム								
	カルシウム								
	GPT								
	コレステロール								
	血清 ChE								
12 週	総蛋白								
	アルブミン								
	BUN								
	クレアチニン								
	ナトリウム								
	カリウム								
	カルシウム								
	無機リン								
	コレステロール								
	血清 ChE								
13 週	コレステロール								
	脳 ChE								

統計学的方法：W=Williams 検定、その他=Student t-検定 ††：p≤0.05、*†：p≤0.01
††：p≤0.001

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示した。

4 および 12 週時の検査で、投与関連性のある明確な検査項目は認められなかった

再検査でも、12 週時検査結果と同様の傾向であった。

赤血球および血清ならびに脳 ChE の活性阻害は認められなかった。

その他、雌雄いずれの変化も投与関連性があると考えられるもの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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に、雌雄各5匹(絶食、絶水下で)の一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、比重、尿量、還元性物質、胆汁色素、沈渣

眼科学的検査；

観察されたいずれの所見も孤立した自然発生的なもので、検体投与に関連がないと考えられた。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、二酸化炭素麻酔下で屠殺し、以下の臓器重量を測定し、共分散として体重を用いて臓器重量を補正した

肝臓 腎臓 副腎 精巣 卵巢 子宮
脾臓 脳 心臓 下垂体 甲状腺

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表のように有意な軽度の変化が認められたが、雄あるいは雌のみの変化、用量反応関連性もないので毒性学的意義はないと考えられた。

臓器	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
最終体重								
下垂体								
甲状腺*								
肝臓*								
脾臓*								
腎臓*								
心臓*								

統計学的方法：W=Williams検定、その他=Student t-検定 †: $p \leq 0.05$, ††: $p \leq 0.01$ †††: $p \leq 0.001$

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(%)を示した。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各10例）および途中死亡動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

について剖検を行った。

投与に関連があると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、
対照群（投与終了後の生存動物雌雄各 5 例）、

全ての動物、ならびに途中死亡動物の全例の異状組織について、
ヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、検鏡した。肝臓
および腎臓については ORO および PAS 染色も行った。

脳、下垂体、甲状腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、卵
巣、子宮、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、膀胱、リン
パ節(腸間膜および頸部)、骨髄および大腿骨、眼、肉眼的異常病変

全ての所見は、偶発的または自然発生で投与関連性はないと考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混餌投与による反復経口毒性試
験における影響として、

無毒性量は雌雄とも

雌雄とも 4 mg/kg/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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

3) フェンメディファムのラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復試験

供試動物： Spraque-Dawley 系ラット、主試験：
雌雄各 10 匹、回復試験：雌雄各 10 匹（対照群及び高用量群のみ）

投与期間： 13 週間投与後 4 週間回復試験

投与方法： 検体を直接基礎飼料に13 週間
自由摂取させた。その後は検体無投与で 4 週間飼育した。対照群には基礎飼料のみを与えた。なお、試験飼料は毎週 1 回調製した。

試験区分； 試験群及び回復試験の供試動物数を次表に示す。

区 分 (試験飼料投与期間)	投与濃度 (ppm)	供試動物数			
		主試験(13 週間投与)		回復試験(4 週間無投与)	
		雄	雌	雄	雌
フェンメディファム (13 週間投与) (4 週間回復期間)		10	10	10	10
		10	10	—	—
		10	10	—	—
		10	10	10	10

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

全試験期間中に死亡例は認められなかった。

検体投与に関連した一般症状の変化はみられなかった。

体重変化； 投与開始前 1 週、投与期間及び回復期間中の週 1 回、全生存動物の個体別体重を測定した。

検体投与に関連した体重変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

試験終了時における対照群に対する各投与群の体重の比率を次表に示す。

試験群		主試験			回復試験
投与量(ppm)					
体 重	雄	102	99	101	90
	雌	97	97	102	79

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

摂餌量； 試験開始前 1 週間及び試験期間は週 1 回摂餌量を測定した。

摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

対照群の摂餌量を 100 とした場合の比率を次表に示す。

試験群		主試験			回復試験
投与量(ppm)					
摂 餌 量	雄	101	97	101	94
	雌	101	98	97	91

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

飲水量； 検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量； 試験 1、6 及び 13 週時における平均検体摂取量(mg/kg 体重/day)を次表に示す。

試験群		主試験			
性 別		雄		雌	
投与濃度(ppm)					
1~13 週時		13.0		15.7	

眼科学的検査； 試験開始前及び試験 12 週時に対照群及び全動物を対象として眼科学的検査を行った。

眼科学的検査で異常所見は認められなかった。

血液学的検査； 主試験 6、13 及び回復試験 17 週時に全生存動物を対象として、エーテルの軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。なお、血液凝固防止剤として EDTA を使用した。

試験 6 及び 17 週時；

赤血球数、ヘモグロビン濃度、PCV、白血球数、MCV、MCH、MCHC

試験 13 週時；

赤血球数、ヘモグロビン濃度、PCV、白血球数、MCV、MCH、MCHC、白血球百分比及び Hepatoquick test (血液凝固試験：無麻酔で尾端切断により採血)

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

性別		検査週	雄			雌		
検査項目\投与濃度 (ppm)								
検査動物数			10	10	10	10	10	10
主 試 験	ヘモグロビン濃度	6						
		13						
	赤血球数	6						
		13						
	PCV	6						
		13						
	MCH	6						
		13						
	MCV	6						
		13						
	白血球数	6						
		13						
	好中球	6						
		13						
	リンパ球	6						
		13						
回 復 試 験	PCV	17						
	MCH	17						
	MCV	17						
	MCHC	17						

Student t 検定 ↓: p<0.05、 ↑: p<0.01、 ↑↓: p<0.001、 - : 該当なし
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査；主試験の6及び13週時に血液学的検査で採取した血液にヘパリンを加え、得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

試験6週時；

赤血球コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ

試験13週時；

尿素窒素、グルコース、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(GOT)、アラニントランスアミナーゼ(GPT)、Na、K、Ca、Cl、クレアチニン、総蛋白質、アルブミン、P、総ビリルビン、赤血球コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ

主試験6週時の雄では、1500ppm群で血漿コリンエステラーゼの統計学的有意な上昇が認められたが、赤血球コリンエステラーゼは全群で同等であった。

一方、雌では、検体投与による影響は認められなかった。

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		検査週	雄			雌		
検査項目\投与濃度(ppm)								
検査動物数			10	10	10	10	10	10
主 試 験	血漿 コリンエステラーゼ	6						
		13						
	尿素窒素	6						
		13						
	Na	6						
		13						
	K	6						
		13						
	Ca	6						
		13						
	アルブミン	6						
		13						
	クレアチニン	6						
		13						
総ビリルビン	6							
	13							

Student t 検定 ↑↓: p<0.05、 ↓: p<0.001、 空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

尿検査；試験期間中における肉眼的尿検査で異常がみられなかったことから、詳細な

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

尿検査は実施しなかった。

肉眼的病理検査；主試験群は試験 13 週間終了時に全生存動物を対象として、屠殺し剖検した。回復試験群動物は 13 週間の投与期間終了後 4 週間の回復期間終了時に剖検した。全ての組織・臓器はその位置で観察した後、摘出して剖面を検査した。検体投与に関連する肉眼的異常所見は認められなかった。

臓器重量；主試験群は試験 13 週間終了時に全生存動物を対象として、また、回復試験群動物は 13 週間の投与期間終了後 4 週間の回復期間終了時に全生存動物を対象として、屠殺し、次の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣(輸卵管を除く)、下垂体、前立腺、精巣及び精巣上体、胸腺及び子宮

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

測定項目			雄 (投与濃度 ppm)			雌 (投与濃度 ppm)		
検査動物数			10	10	10	10	9	9
体 重			102	100	102	96	97	94
主試験	腎 臓	重量 (絶対重量)						
		対体重比						
	肝 臓	重量 (絶対重量)						
		対体重比						
	下垂体	重量 (絶対重量)						
		対体重比						
	脾 臓	重量 (絶対重量)						
		対体重比						
体 重								
回復試験	心 臓	重量 (絶対重量)						
	脳	対体重比						

共分散分析 ↑↓ : p<0.05、 ↑↑ : p<0.01、 ↑↑↑ : p<0.001、 空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

病理組織学的検査； 各試験終了時に全生存動物を対象として、次の臓器・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリンで固定した。なお、眼球は Davidson 溶液で固定し、肺は 10%中性緩衝ホルマリンで灌流固定した。

副腎、動脈、心臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、骨格筋、食道、卵巣、膵臓、膀胱、脳、眼球、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮及び肉眼的病変部

観察された主要な病理組織学的所見を次表に示す。

臓器・組織 病理組織学的所見		雄 (投与濃度 ppm)				雌 (投与濃度 ppm)			
		10	10	10	10	10	10	10	10
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
主試験	肝臓								
	腎臓								
	肺								
	脾臓								
回復試験	肝臓								
	腎臓								
	脾臓								

*:申請者が個体別表から沈着の程度別値を集計した。Fisher 検定 ↑↓: p<0.05 , ↑: p<0.01, 空欄は所見なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

本試験における無毒性量は (雄 13.0mg/kg/日、雌 15.7mg/kg/日) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

4) フェンメディファムのラットを用いた混餌投与による 13 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.10)

供試動物： Spraque-Dawley 系ラット、
各 10 匹

1 群雌雄

投与期間： 13 週間

投与方法： 検体を直接基礎飼料に
自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。

混入し、13 週間

試験区分； 試験群及び供試動物数を次表に示す。

区 分 (試験飼料投与期間)	投与濃度 (ppm)	供試動物数	
		雄	雌
フェンメディファム (13 週間投与)		10	10
		10	10
		10	10
		10	10

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与による影
響はみられなかった。また、検体投与による一般症状の変化はみられなかった。

摂餌量； 試験開始前 1 週間及び試験期間は週 1 回摂餌量を測定した。

摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始前 1 週と投与期間中は毎週 1 回、全生存動物の個体別体重を測定した。検体投与に関連した体重変化は認められなかった。

試験終了時における対照群に対する各投与群の体重の比率を次表に示す。

投与量(ppm)				
体 重	雄	95	94	94
	雌	102	97	93

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

検体摂取量； 試験 1、6 及び 13 週時における平均検体摂取量を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投与濃度(ppm)							
平均検 体 摂取量	(mg/kg 体重/週)	1 週時					
		6 週時					
		13 週時					
	(mg/kg 体重/日) ¹⁾	1 週時					
		6 週時					
		13 週時					
		1~13 週時					

血液学的検査； 試験 6 及び 13 週時に全生存動物を対象として、エーテルの軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、PCV、白血球数、白血球百分比、血小板数

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別 検査項目 \ 投与濃度(ppm)	検査週	雄			雌		
検査動物数		10	10	10	10	10	10
ヘモグロビン濃度	6						
	13						
赤血球数	6						
	13						
PCV	6						
	13						
MCH	6						
	13						
MCV	6						
	13						
MCHC	6						
	13						
白血球数	6						
	13						
リンパ球数	6						
	13						
ヘパトクイック(血液凝固時間)	6						
	13						
血小板数	6						
	13						

F 検定及び Student t 検定 ↓↑ : p<0.05、 ↑↓ : p<0.01、 ↑↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査；試験 13 週時に血液学的検査で採取した血液にヘパリンを加え、得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

尿素窒素 (BUN)、グルコース、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(GOT)、アラニントランスアミナーゼ(GPT)、Na、K、Ca、Cl、クレアチニン、総蛋白質、アルブミン、P、総ビリルビン

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別 検査項目\投与濃度(ppm)	検査 週	雄			雌		
検査動物数		10	10	10	10	10	10
BUN	13						
GPT	13						
Na	13						
アルブミン	13						
クレアチニン	13						

F 検定及び Student t 検定 ↑↓ : p<0.05、 ↓ : p<0.01、 ↓↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全生存動物を対象として、屠殺し剖検した。

検体投与に関連する肉眼的異常所見は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に全生存動物を対象として屠殺し、次の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣(輸卵管を除く)、下垂体、前立腺、

脾臓、精巣及び精巣上体、胸腺及び子宮

対照群に比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

測定項目		雄 (投与濃度 ppm)			雌 (投与濃度 ppm)		
検査動物数		10	10	10	10	9	9
体 重							
肝 臓	対体重比						
脾 臓	重 量						
	対体重比						
前立腺	対体重比						
子 宮	重 量						
	対体重比						
胸 腺	重 量						
	対体重比						

F 検定及び Student t 検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$, $\uparrow\uparrow$: $p < 0.01$,

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

病理組織学的検査； 試験終了時に全生存動物を屠殺し、次の臓器・組織を摘出し、10% 中性緩衝ホルマリンあるいは Davidson 溶液(眼球のみ)で固定した。肺は 10% 中性緩衝ホルマリンで灌流固定した。また、大腿骨の骨髓から塗抹標本を作成した。

副腎、動脈、膀胱、骨(胸骨及び肋骨)、脳、眼球、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、胸腺、乳腺、腸間膜リンパ節、骨格筋、食道、卵巣、膵臓、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髓、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎リンパ節、精巣、甲状腺及び上皮小体、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

舌、気管、子宮、及び肉眼的病変部

上記の臓器・組織の病理組織学検査は対照群及び 1200 ppm 群の全動物を対象として鏡検し、腎臓、肝臓、肺及び脾臓については対照群及び全投与群の全動物を対象として鏡検した。なお、全ての組織に H&E 染色を施し、腎臓及び脾臓については Perl's Prussian blue 染色を行った。

観察された主要な病理組織学的所見を次表に示す。

臓器・組織学的所見	雄 (投与濃度 ppm)				雌 (投与濃度 ppm)			
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓								
肝臓*								
脾臓								

Fisher 対比較検定 ↑: $p < 0.05$ 、 \uparrow : $p < 0.01$ 、空欄は所見なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

5) ビーグル犬における3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 No.11)

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時25～28週齢

投与期間：3ヵ月間

投与方法：用量は個体別体重に基づいて毎週調製し、

3ヵ月間にわたって毎日強制経口投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；健康障害あるいは明らかな毒性の徴候について毎日観察した。さらに、詳細な身体検査を毎日行った。全動物を対象として、機能観察総合検査(FOB)を投与前および投与期間中投与約2時間後に毎週、以下の項目について検査した。

未拘束での観察（行動を約1～2分間観察）：覚醒レベル、姿勢（頭部、頸部および脚部）、振戦、注視反応、活動の一般的レベル、頭部協調運動、旋回行動、歩行、異常行動、聴覚性驚愕検査

神経学的検査：固有受容四肢位置、片側飛びなおり反応、筋緊張、瞬膜、眼球位置、瞳孔径、流涙、全般的反応、立ち直り姿勢反応、手押し車姿勢反応、眼瞼閉鎖状態、眼瞼反射、眼球運動、瞳孔対光反射、流涎、一般的臨床検査（体重、心拍数、直腸温）

死亡は認められなかった。

認められた主要な所見の発生頻度を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

所見	性別・投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
口蒼白								
耳介蒼白								
体温低下								
削瘦								
口の赤色								
耳介の赤色								
オレンジ尿								
嘔吐								

注：各群雌雄各 5 例中の発生動物数

FOB および神経学的検査で、投与に関連があると考えられる悪影響は認められなかった。

体重変化；投与開始 3 週前から剖検前まで全動物を対象として毎週測定した。

次表に投与 13 週の体重の対照群に対する比率を示す。

体重変化	性別・投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
投与 13 週体重	105	109	103	103	107	95

統計学的有意差なし[Dunnett 検定]

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(%)を示したものの

体

重への投与の影響はないものと考えられる。

摂餌量；毎日、摂餌量を測定して、週当たり、個体別摂餌量を算出した。

投与期間中の平均摂餌量の対照群に対する比率%を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

平均摂餌量 %	性別・投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
1~13 週	101	100	99	105	104	83

統計学的有意差なし[Dunnett 検定]

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(%)を示したもの

摂餌量への投与の影響はないものと考えられる。

血液学的検査；投与 5 日前、投与 4 および 13 週（90 日）に、一晚絶食後の全生存動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、網赤血球数および比率、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、ヘモグロビン分布幅、赤血球分布幅、血小板数、血小板クリット値、平均血小板容積、血小板容積分布幅、白血球数および分画、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

所見	検査時期	性別・投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
ヘムoglobin	4週						
	13週						
赤血球	4週						
	13週						
網赤血球比率	4週						
	13週						
網赤血球数	4週						
	13週						
MCV	4週						
	13週						
MCHC	4週						
	13週						
ヘムoglobin分布幅	4週						
	13週						
赤血球分布幅	4週						
血小板数	4週						
	13週						
血小板クリット値	4週						
	13週						
平均血小板容積	4週						
血小板容積分布幅	4週						
好中球数	4週						
好中球比率	4週						
リンパ球比率	4週						

統計学的方法：Dunnett検定 ↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 00:p<0.001

矢印のない数値は有意差なし。

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(%)を示したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

用量関連性がないので、投与関連性はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査用の採血と同時に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(AIP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン(A/G)比、総コレステロール、グルコース、尿素、総ビリルビン、クレアチニン、アセチルコリンエステラーゼ(ChE)(赤血球および血清)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (雄/雌)	性別・投与量 (mg/kg)			
		雄		雌	
ALT	4週				
カルシウム	4週				
塩素	4週				
総蛋白	4週				
	13週				
グロブリン	4週				
	13週				
A/G比	4週				
	13週				
総コレステロール	4週				
尿素	4週				
	13週				
総ビリルビン	13週				
血清 ChE	13週				

*：用量反応検定で有意であった(p<0.05)

統計学的方法：Dunnett検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 ↑↑↑：p<0.001

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

尿検査；投与-1週前、投与5および12週に、全生存動物を対象として、絶食および絶水下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

色調、混濁度、沈渣、pH、比重、グルコース、蛋白、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、尿量

検査項目	性別・投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
尿色調								
ビリルビン								

表の xx/yy の数値は投与5週/12週の観察結果を示す。

眼科学的検査；投与開始前および投与12週に、全群の全動物を対照として検査した。

検体投与に関連のある所見は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各5例）を対象として、麻酔下で瀉血屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、胸腺、腎臓、肝臓（胆嚢を含む）、卵巣、脾臓、精巣および精巣上体、甲状腺および上皮小体、子宮

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

臓器		性別・投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
最終体重							
肝臓	調整重量*						
脳	調整重量*						
甲状腺/上皮小体	調整重量*						
脾臓	重量						
	対体重比						

*：群平均臓器重量を総平均剖検時体重に対して調整した。

統計学的方法：Dunnett検定 ↓↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 ↓↓↓：p<0.001

矢印のない数値は有意差なし。

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

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各5例）について剖検を行った。

認められた主要な所見を次表に示す。

臓器		性別・投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	腫大								
甲状腺	腫大								
脾臓	腫大								

その他の所見は全般的にこの系統および齢の動物に認められる所見のパターンであった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、鏡検した。肝臓および脾臓についてはパール鉄染色も行った。

脳、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、気管、肺（主気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（下顎腺、耳下腺、舌下腺）、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、膵臓、精巣および精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈、皮膚、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、パイエル板、リンパ節（腸間膜および顎下）、雌の乳腺、大腿骨（膝間接および骨髓を含む）、胸骨（骨髓を含む）、筋肉、坐骨神経、脊髄（頸髄、胸髄および腰髄）、眼および視神経、肉眼的異常病変

次表に主要な所見を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

主要な病理組織学的所見

臓器		性別・投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓									
脾臓									
腎臓									
胸腺									
甲状腺									
大腿骨/骨髓									
胸骨/骨髓									
結合組織									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

その他の全ての所見は一般に発生頻度が低く、軽微で、この系統および齢の動物に認められる所見のパターンであり、投与関連性はないと考えられた。

無毒性量は雌雄とも 100mg/kg と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(5) 104 週間反復投与毒性および発がん性試験

ラットを用いた 104 週間反復投与経口毒性および発がん性試験

(資料 No.12)

供試動物： Sprague-Dawley 系 CD ラット、1 群雌雄各 60 匹 (10 匹は 52 週時に中間屠殺)

投与期間：104 週間

投与方法：検体を直接基礎飼料に混合して、プレミックスを調製した。

104 週間にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は毎週調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死について、毎日観察した。

死亡の発生頻度を次表に示す。

死亡動物 数	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
合計	19/60	12/60	17/60	12/60	13/60	15/60	17/60	22/60

投与群と対照群の死亡率に有意な差は認められなかった。

一般状態にも投与関連性の影響は認められなかった。

体重変化；試験 13 週までは週 1 回、その後の 13 週間は 2 週間に 1 回、以降は 4 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定した。

体重および体重増加の推移を対照群に対する比率 (%) として次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

検査項目/ 測定時期		性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
体重	13週						
	27週						
	51週						
	79週						
	104週						
体重 増加	51週						
	104週						

統計学的方法：多重比較検定 ↓: $p \leq 0.05$

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(%)を示した。

摂餌量；試験13週までは週1回、その後の13週間は2週間に1回、以降は4週間に1回全ての生存動物の摂餌量を測定した。

摂餌量は投与期間中いずれの投与群とも対照群と同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、試験13週までは週1回、その後の7週間は2週間に1回、以降は103週間まで4週間に1回算出した。平均値は申請者が以下の通り算出した。

		投与量 (ppm)		
		雄	雌	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄		5.464	
	雌		6.815	

血液学的検査；各群雄雌各5匹を対象として、約16時間絶食後、尾切断により試験13、26、52、78および104週に採血して、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (投与週数)	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
白血球数	13週						
	52週						
赤血球数	78週						

統計学的方法：多重比較検定 ↑: $p \leq 0.05$

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(%)を示した。

上表のような変動が認められたが、偶発的で投与関連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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査；各群雌雄各 5 匹を対象として、約 16 時間絶食後、眼窩洞穿刺により試験 13、26、52 および 78 週に、腹部大動脈から試験 104 週に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。さらに、追加の検査用に尾切断により試験 13 週、眼窩洞穿刺により試験 26、52、78 および 104 週にも採血した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比

また、同じ時期に、赤血球および血清コリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。さらに、屠殺時に脳 ChE も測定した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (投与週数)	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
総ビリルビン	26 週						
尿素窒素	104 週						
赤血球 (ChE)	13 週						

統計学的方法：多重比較検定 \uparrow : $p \leq 0.05$

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(%)を示した。

上表のような変動が認められたが、偶発的で投与関連性は認められなかった。

尿検査；血液検査と同時期に、各動物を代謝ケージに移して絶食、給水下で一夜尿を採取してプールし、以下の項目について検査した。

比重、グルコース、ケトン体、蛋白、ビリルビン、pH、沈渣

投与の影響と考えられる変動は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物および切迫殺動物を対象として、臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、精巣上体、甲状腺*、副腎*、下垂体*

(*：固定後測定)

次表に示すように統計学的有意差が認められたが、いずれの変動も検体の投与に関連がないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

検査時期	臓器	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
52 週	体重						
	対体重比						
104 週	体重						
	重量						

統計学的方法：多重比較検定 ↓: $p \leq 0.05$ 矢印のない数値は有意差なし。

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(%)を示した。

肉眼的病理検査；途中死亡および切迫屠殺動物、ならびに中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物について、瀉血屠殺後、剖検を行った。

途中死亡および切迫屠殺動物、ならびに中間屠殺および最終屠殺とも投与関連性の所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を行った動物から、下記の臓器/組織を摘出し、対照群および高用量群 については全組織を、

高用量群で投与関連性のある臓器/組織、ならびに全ての肉眼的異常病変、触診腫瘤および腫瘍の疑われる臓器/組織について、ヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、鏡検した。肝臓、大腿骨骨髓および脾臓についてはパール鉄染色も行った。

脳（小脳、大脳、脳幹）、胸部脊椎、下垂体、眼、甲状腺、肺、心臓、大動脈、肝臓、食道、脾臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、上皮小体、結腸、リンパ節(腸間膜)、膀胱、膵臓、精巣（精巣上体）、精囊/前立腺、卵巣、子宮、肋骨結合部、骨髓、筋および神経、乳腺、組織腫瘍、肉眼的異常病変

12ヶ月中間屠殺群

非腫瘍性病変：主要な非腫瘍性病変について表1に示す。

いずれの所見も自然発生性の病変であり、対照群と投与群間に同等の発生頻度で投与関連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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

表1 12ヶ月中間屠殺における主要な非腫瘍性病変

所見	性別・投与量(ppm)							
	雄				雌			
検査動物数								
肉眼的所見のない動物数								
病理組織検査動物数								
肺								
腎臓								
肝臓								
心臓								
副腎								
膵臓								
前立腺								

腫瘍性病変：全ての腫瘍性病変について表2に示す。

表2 12ヶ月中間屠殺群における全ての腫瘍性病変

臓器/組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
検査動物数									
下垂体									
精巣									
胸腺									
乳腺									
子宮									

いずれの腫瘍性病変も偶発的あるいは自然発生性で投与関連性がないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群

非腫瘍性病変：主要な非腫瘍性病変について表 3 に示す。

表 3 のような主要病変およびその他の全ての非腫瘍性病変とも対照群と投与群間に同等に分布しており、認められた非腫瘍性病変は本系統の同齡のラットに通常認められる自然発生性あるいは偶発的病変であり、投与関連性がないと考えられた。

腫瘍性病変：全ての腫瘍性病変について表 4 に示す。

認められた腫瘍性病変は本系統の同齡のラットに通常認められる自然発生性あるいは偶発的病変であり、投与関連性のある所見は認められなかった。

毒性量は

雄 5.464 mg/kg/日、雌 6.815 mg/kg/日 と判断する。

無

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 発がん性（24ヶ月最終屠殺）群における主要な非腫瘍性病変

臓器/ 組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
死亡/切迫殺動物		19	12	17	12	13	15	17	22
検査動物数		19	12	15	12	13	15	17	22
心臓									
肺									
肝臓									
副腎									
脾臓									
腎臓									
精巣									
前立腺									
子宮									
乳腺									

空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 3 (つづき) 発がん性 (24 ヶ月最終屠殺) 群における主要な非腫瘍性病変

臓器/ 組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
最終屠殺動物		31	35	32	38	37	35	32	28
検査動物数		31	32	31	38	37	35	31	28
心臓									
肺									
肝臓									
副腎									
脾臓									
腎臓									
精巣									
前立腺									
子宮									
乳腺									

空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 (つづき) 発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群における主要な非腫瘍性病変

臓器/ 組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
全動物		50	47	49	50	50	50	49	50
検査動物数		50	44	46	50	50	50	48	50
心臓									
肺									
肝臓									
副腎									
脾臓									
腎臓									
精巣									
前立腺									
子宮									
乳腺									

空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 4 発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群における腫瘍性病変

臓器/組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
死亡/切迫殺動物									
死亡/切迫殺動物数		19	12	17	12	13	15	17	22
検査動物数		19	12	15	12	13	15	17	22
脳									
下垂体									
甲状腺									
副腎									
脾臓									
肝臓									
膵臓									
リンパ節									
乳腺									
精巣									
子宮									
子宮頸部									
組織腫瘍									
全身性									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 4 (つづき) 発がん性 (24 ヶ月最終屠殺) 群における腫瘍性病変

臓器/ 組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
最終屠殺									
最終屠殺動物数		31	35	32	38	37	35	32	28
検査動物数		31	35	32	38	37	35	32	28
脳									
下垂体									
甲状腺									
副腎									
肺									
脾臓									
肝臓									
腎臓									
胃									
膵臓									
腸間膜									
リンパ節									
精巣									
精巣上体									
子宮									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表4 (つづき) 発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群における腫瘍性病変

臓器/組織	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
最終屠殺 (つづき)									
乳腺									
肢									
耳 (ジンバル腺)									
盲腸									
組織 腫瘍									
全身性									
結節									
異状病変									
全動物									
検査動物数		50	44	46	50	50	50	48	50
脳									
下垂体									
甲状腺									
副腎									
肺									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表4 (つづき) 発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群における腫瘍性病変

臓器/組織	所見	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		

全動物 (つづき)

脾臓									
肝臓									
腎臓									
胃									
膵臓									
膵リンパ節									
腸間膜リンパ節									
精巣									
精巣 上体									
子宮									
子宮頸部									
乳腺									
肢									
耳 (ジンガル腺)									
盲腸									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 空欄は発生なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 (つづき) 発がん性 (24ヶ月最終屠殺) 群における腫瘍性病変

臓器/組織	所見	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
全動物 (つづき)							
組織 腫瘍							
全身性							
結節							
異状病変							
合計*							

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 空欄は発生なし。

*: 脳の下垂体腺腫(圧排性)は同じ個体の下垂体に腺腫があるので集計に含めなかった。