

農 薬 抄 録

(一般名) : フェンピラザミン

(殺菌剤)

(作成年月日) 平成 21 年 12 月 16 日

(改訂年月日) 平成 22 年 8 月 9 日改訂

平成 27 年 1 月 14 日改訂

平成 27 年 12 月 18 日改訂

(作成会社名) 住友化学株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	17
IV. 適用及び使用上の注意	19
V. 残留性	20
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	30
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	42
VIII. 毒性	43
A. 原体を用いた試験成績	47
1 急性毒性	47
2 皮膚及び眼に対する刺激性	51
3 皮膚感作性	54
4 急性神経毒性	57
5 亜急性毒性	61
6 反復経皮投与毒性	83
7 反復経口投与神経毒性	89
8 慢性毒性及び発がん性	94
9 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性	181
10 変異原性	206
11 生体の機能に及ぼす影響	217
B. 代謝物を用いた試験成績	220
C. 製剤を用いた試験成績	224
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	235
〔附〕フェンピラザミンの開発年表	363

I. 開発の経緯

灰色かび病は広範囲の作物で発生するが、特にその収穫部位が主要な被害対象となることから、日本国内、海外を問わず、経済的損失の大きな重要病害とされる。施設栽培におけるトマト、キュウリ、イチゴ等の果菜類のみならず、露地におけるブドウ、カンキツ等の果樹でも被害が大きく、本病の防除が安定生産に必須となっている。そのため、本病に対し高い防除効果を持つ薬剤が常に求められており、特異的作用点を阻害する各種薬剤が開発されてきた。しかしながら、灰色かび病菌は薬剤耐性の獲得が非常に早く、これまでに種々の系統の薬剤に対して耐性菌の出現が報告されている。そのため、こうした既存の耐性菌に対しても有効な薬剤の開発が必須となっている。また、高い薬効のみならず、対象作物や土壤中で残留しにくい、作物や非標的生物に対する毒性が低い等、高い安全性を有することが同時に望まれている。

かかる状況下において、住友化学株式会社では灰色かび病に対し高活性を示す化合物の探索を開始し、ピラゾリノン系化合物が高い効力を示すことを見出した。さらに検索を進め候補化合物を絞り込み、効力のみならず環境毒性にも着目し評価した結果、最終的にフェンピラザミンを選抜するに至った。

フェンピラザミンは2000年より社内での各種評価が開始され、蔬菜類等の灰色かび病の他、菌核病、灰星病などに対する高い防除効果とともに、各種作物に対する高い安全性が確認された。さらに2005年からは、S-2188の有効成分開発コードにより（社）日本植物防疫協会を通じて薬効薬害試験が進められており、これまでにトマト、ナス、キュウリの灰色かび病、菌核病、ブドウ、カンキツ、イチゴの灰色かび病に対する高い実用性が確認されている。

なお、フェンピラザミンの安全性については、2012年EFSA評価でADI 0.13mg/kg 体重/日 (12.7mg/kg 体重/日 (ラット慢性毒性試験のNOEL) × 1/100 (安全係数))、ARfD 0.3mg/kg 体重/日 (30mg/kg 体重/日 (ウサギ催奇形性試験のNOEL) × 1/100 (安全係数))、2013年米国EPA評価でADI 0.3mg/kg 体重/日 (30mg/kg 体重/日 (ウサギ催奇形性試験のNOEL) × 1/100 (安全係数))、ARfD 0.8mg/kg 体重/日 (ラット急性神経毒性試験のNOEL) × 1/100) がそれぞれ設定された。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

	和名	英名
一般名	フェンピラザミン	fenpyrazamine
化学名	<i>S</i> -アリル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(<i>o</i> -トリル)ピラゾール-1-カルボチオアト (IUPAC 名) <i>S</i> -2-プロペン-1-イル=5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-(1-メチルエチル)-4-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-カルボチオアト (CA 名)	<i>S</i> -allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(<i>o</i> -tolyl)pyrazole-1-carbothioate (IUPAC) <i>S</i> -2-propen-1-yl 5-amino-2,3-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-3-oxo-1 <i>H</i> -pyrazole-1-carbothioate (CA)
構造式		
分子式	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	
分子量	331.43	
CAS No.	473798-59-3	

2. 有効成分の物理化学的性状

項目 [住友 Ref 番号]	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
色調 [QNP-0006]	白色 (21.7℃) (マンセル法「N9.5/90%」)	目視法、OPPTS 830.6302/Ricerca /GLP (2006)
形状 [QNP-0006, -0017]	固体粉末 (25℃)	目視法、OPPTS 830.6303/Ricerca /GLP (2006)
臭気 [QNP-0006, -0017]	わずかな芳香臭 (25℃)	官能法、OPPTS 830.6304/Ricerca /GLP (2006)
密度 [QNP-0006]	1.262 g/mL (20℃)	比重びん法、OPPTS 830.7300/Ricerca /GLP (2006)
融点 [QNP-0006]	116.4℃ (389.6 K)	熱分析法、OECD 102、OPPTS 830.7200 /Ricerca/GLP (2006)

項目 [住友 Ref 番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)	
沸点 [QNP-0006]		239.8℃ (513.0 K)	キッパリ-法/OPPTS 830.7220/ Ricerca/GLP (2006)	
蒸気圧 [QNP-0004]		2.89×10^{-3} Pa (25℃)	コンピューターモリグ法 (改良 Grain 法)、 OECD 104、OPPTS 830.7950/Ricerca /GLP (2006)	
解離定数 (pKa) [QNP-0001]		pH 1~pH 13 の範囲において 解離せず。	分光光度法、OECD 112、OPPTS 830.7370/Ricerca/GLP (2005)	
溶解度	水 [QNP-0003]	20.4 mg/L (20±0.5℃、蒸留 水、pH 7.14)	フラスコ振盪法、OECD 105、OPPTS 830.7840/Ricerca/GLP (2005)	
	有機溶媒 [QNP-0006]			
	有機溶媒	n-ヘキサン	902 mg/L	フラスコ振盪法、OECD 105、OPPTS 830.7840/Ricerca/GLP (2006)
		n-オクタノール	84403 mg/L、99174 mg/kg	
		トルエン	112978 mg/L、126297 mg/kg	
		アセトン	> 250 g/L	目視法、OECD 105、OPPTS 830.7840 /Ricerca/GLP (2006)
		メタノール	> 250 g/L	
		ジクロロメタン	> 250 g/L	
酢酸エチル	> 250 g/L			
オクタノール/水分配係 数 (log Pow) [QNP-0002]		log Pow = 3.52 (25±1℃、pH 7.2)	フラスコ振盪法、OECD 107、OPPTS 830.7550/Ricerca/GLP (2005)	
生物濃縮性* [QNM-0018]		BCF _{ss} = 8~9	OECD 305、OPPTS 850.1730/Ricerca /GLP (2007)	
土壌吸着係数* [QNM-0012]		K _{F(ads)} (mL/g) (25℃) : 9.36 (英国-1)、7.87 (英国-2)、 4.27 (英国-3)、5.85 (英国-4)、 6.99 (埼玉) K _{Foc(ads)} (mL/g) (25℃) : 195 (英国-1)、292 (英国-2)、 112 (英国-3)、731 (英国-4)、 218 (埼玉)	ハッチ平衡法、OECD 106.12 農産第 8147 号 (2-9-10) /Covance/GLP (2006)	

項目 [住友 Ref 番号]		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関 /GLP (報告年)
加水分解性* [QNM-0017]		pH 4 : 50℃ : 安定 pH 7 : 20℃ : T1/2 2503 日* : 25℃ : T1/2 1145 日* : 50℃ : T1/2 32.6 日 : 60℃ : T1/2 9.4 日 : 70℃ : T1/2 2.8 日 pH 9 : 20℃ : T1/2 24 日* : 25℃ : T1/2 11 日 : 40℃ : T1/2 25 時間 : 50℃ : T1/2 7 時間 *7レニ式から求めた外挿値	12 農産第 8147 号 (2-6-1) /Covance /GLP (2007)
水中光 分解性*	自然水 (滅菌) (pH 6.9~7.2) [QNM-0021]	T1/2: 5.8~5.9 日 T1/2: 11.8~12.0 日 (東京、 春の太陽光換算) 25℃、光強度 15.8 W/m ² 、 測定波長範囲 300~400 nm、 暗条件下で分解認められず。	12 農産第 8147 号 (2-6-2) /Covance /GLP (2007)
	緩衝液 (滅菌) (pH 7.0) [QNM-0029]	T1/2 : 1.6~1.7 日 (試験系)、 T1/2 : 5.2~5.5 日 (東京、 春の太陽光換算) 25℃、光強度 25.4 W/m ² 、 測定波長範囲 300~400 nm、 暗条件下で分解認められず。	12 農産第 8147 号 (2-6-2) /Covance /GLP (2007)
熱安定性 [QNP-0015]		熱に対して安定 (≦230℃)	-
スペクトル [QNP-0006]	UV/VIS	図 1~5 および表 1~4 参照	OECD 101, OPPTS 830.7050/Ricerca /GLP (2006)
	赤外吸収		KBr 錠剤法, OECD 101, OPPTS 830.7050 /Ricerca/GLP (2006)
	¹ H-NMR, ¹³ C-NMR		OECD 101, OPPTS 830.7050/Ricerca /GLP (2006)
	質量スペクトル		電子衝撃イオン化 (EI/MS) 法, OECD 101, OPPTS 830.7050/Ricerca /GLP (2006)

* 運命試験で実施

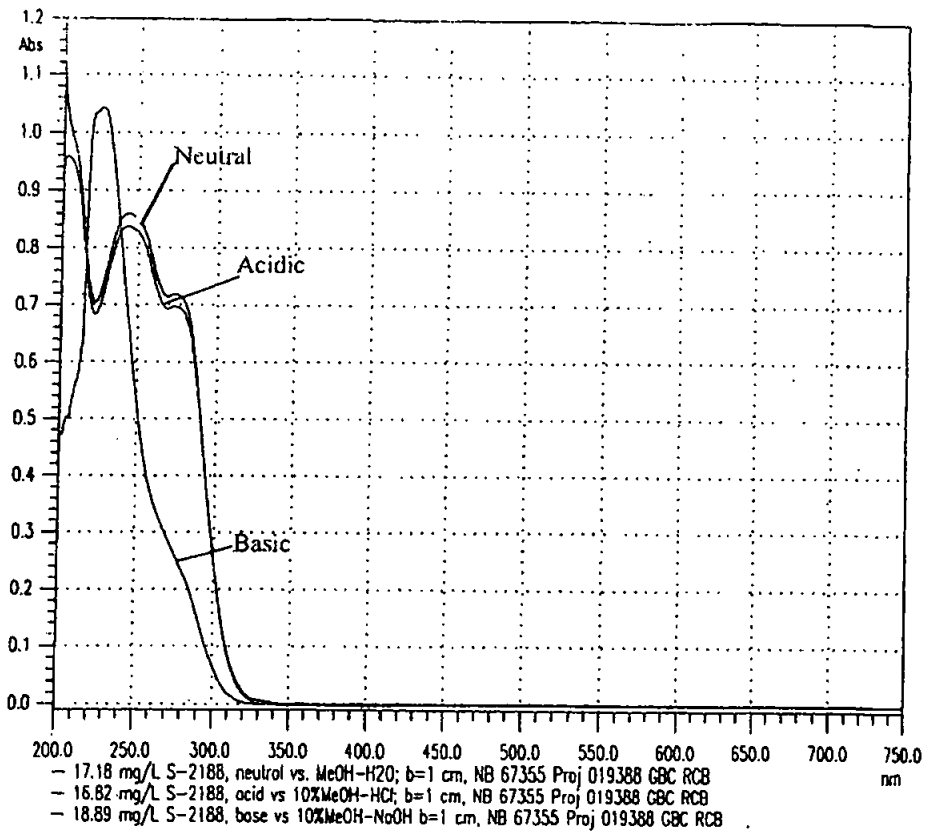
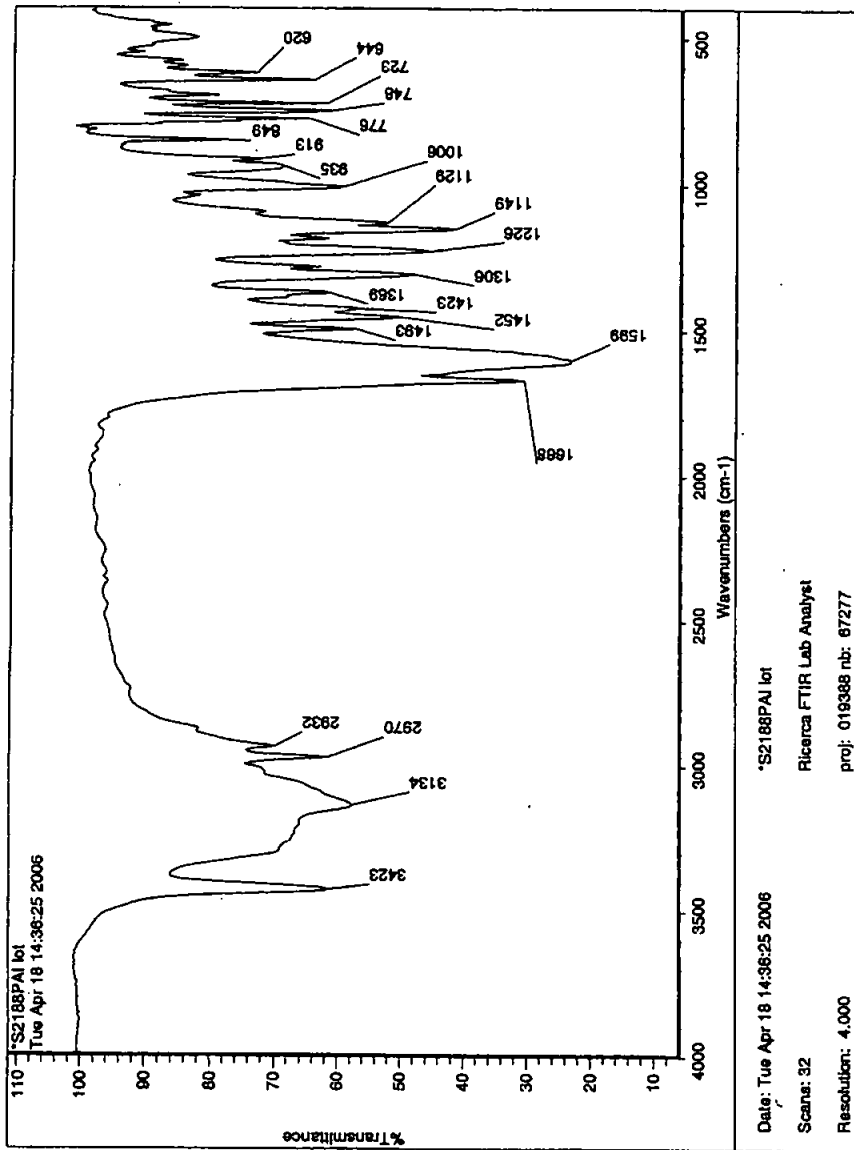


図1 酸性、中性および塩基性条件とした10%メタノール溶液中でのフェンピラザミンのUV/VIS吸収スペクトル

表1 フェンピラザミンの UV/VIS スペクトルの結果

試験溶液	溶媒比	pH	極大吸収 波長 (nm)	モル吸光係数 (ϵ , (mol/L) ⁻¹ cm ⁻¹)
酸性溶液	HCl/10%メタ ノール含有水	1.4~1.5	243	16600
			274	13800
中性溶液	10%メタノール 含有水	7.8~8.1	243	16700
			274	13900
塩基性溶液	NaOH/10%メタ ノール含有水	12.7	—	—

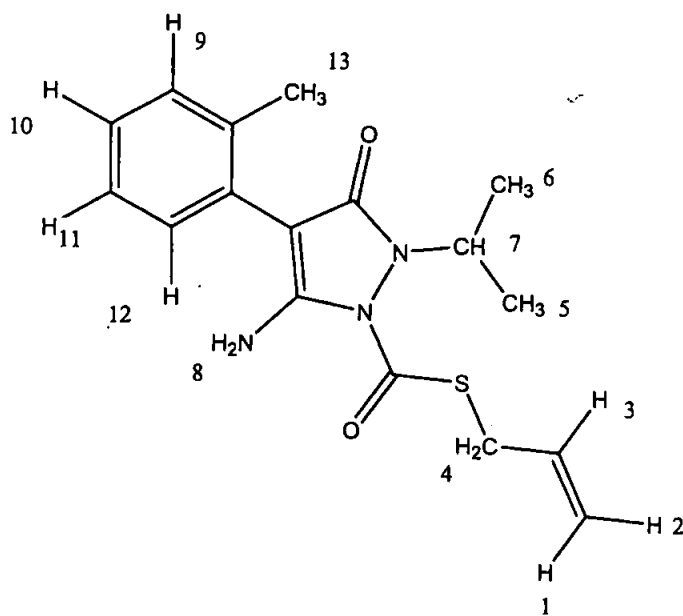


振動波数 (cm ⁻¹)	帰属
3423	N-H 伸縮
2970、2932	C-H 伸縮
1668	C=O 伸縮

図 2 フェンピラザミンの赤外吸収スペクトル及びピークの帰属

表2 フェンピラザミンの¹H-NMR スペクトルの結果

番号	δ, ppm	積分値	多重度
5, 6	1.283 ^a	6.0	dd
13	2.156	2.9	s
DMSO-d ₅	2.501	—	m
H ₂ O	3.341	—	s
4	3.603 ^b	1.9	d
7	3.754	1.0	m
2	5.168 ^c	0.9	dd
1	5.322 ^d	0.9	dd
3	5.889 ^e	0.8	m
8, 9, 10, 11, 12	7.080-7.262	5.9	m



^a (1.346 + 1.220) / 2

^b (3.614 + 3.592) / 2

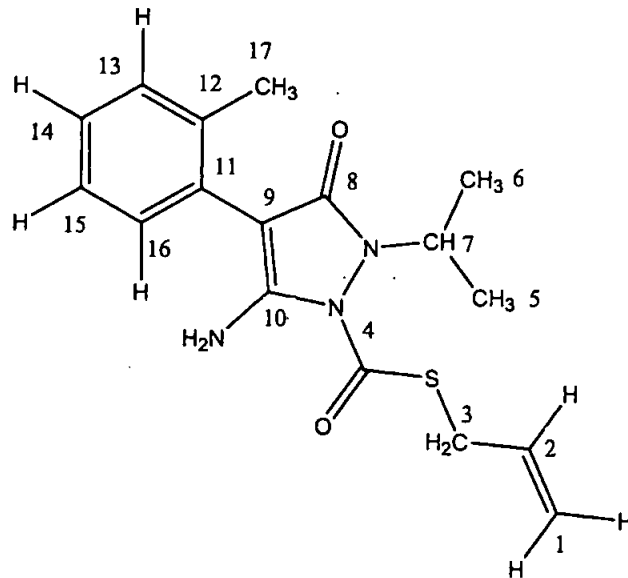
^c (5.186 + 5.149) / 2

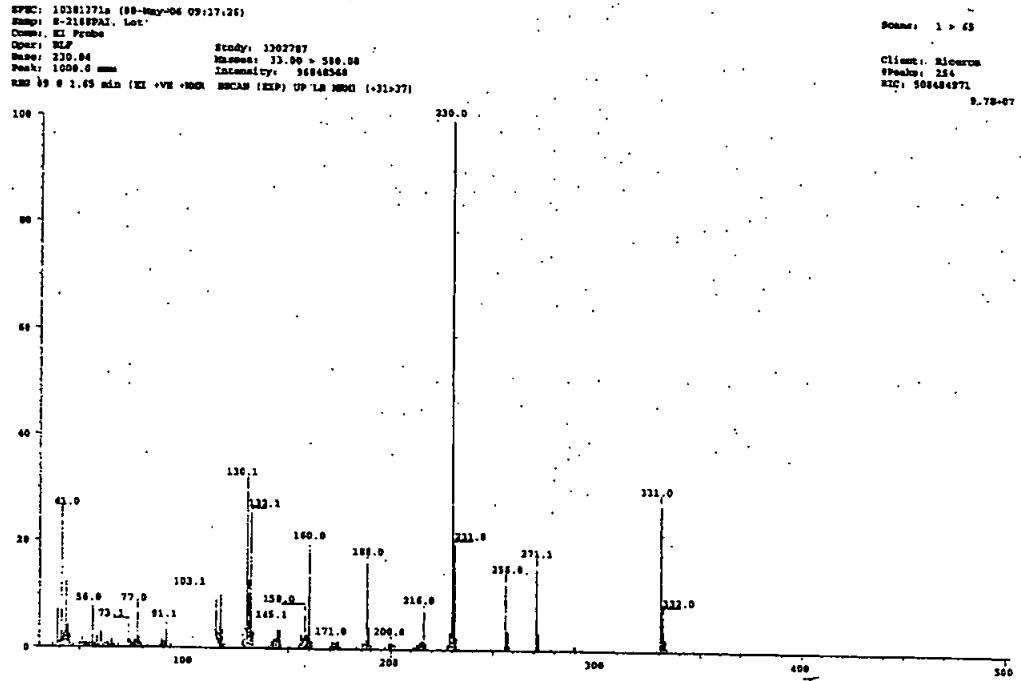
^d (5.352 + 5.291) / 2

^e (5.900 + 5.877) / 2

表3 フェンピラザミンの¹³C-NMR スペクトルの結果

番号	δ, ppm
5 and 6	17.421 and 18.370
17	19.653
3	32.768
DMSO-d6	38.946-40.355
7	56.326
9	90.093
1	118.707
2, 11, 12, 13, 14, 15 and 16	125.545, 127.199, 129.074, 129.894, 131.230, 132.975 and 137.749
10	156.367
4, 8	172.753 and 173.451





質量数	フラグメントイオンの推定構造
331	
230	

図5 フェンピラザミンの質量スペクトル (EI/MS) 及びピークの帰属

表4 各種スペクトルの測定条件

スペクトル	測定条件
UV/VIS	機器： GBC 918 UV/VIS 分光光度計 S/N V1804 光源： デュアルビーム 操作波長範囲： 200~750 nm スリット： 1.0 nm データ間隔： 1.0 nm 試料セル： 光路長 1 cm (狭幅、石英製)
赤外吸収	機器： フーリエ変換赤外分光計 (Nicolet Instruments 製 Nicolet 510M-0 型) 測定モード： 透過率モード (%T) スキャン範囲： 4000~400 cm^{-1} スキャン回数： 32 回 分解能： 4 cm^{-1}
^1H -NMR、 ^{13}C -NMR	機器： 核磁気共鳴スペクトル測定装置 (Varian 社製 Varian Gemini 300 NMR 型) 観測核： ^1H 及び ^{13}C 操作周波数： 300 MHz (^1H)、75.449 MHz (^{13}C) スペクトルウィンドウ： 4500.5 Hz (^1H)、18,761.7 Hz (^{13}C) 積算回数： 16 回 (^1H)、30000 回 (^{13}C) パルス幅： 7.0 μs (^1H)、6.5 μs (^{13}C) 化学シフトの基準： TMS のメチル基由来のピークを 0.00 ppm とした。 スペクトルの描き出し範囲： -0.5 ppm~8.0 ppm (^1H) -25.0 ppm~224 ppm (^{13}C)
質量	機器： 二重収束磁場型質量分析計 (Finnigan MAT 900XL) イオン化法式： 電子衝撃イオン化法 (EI/MS) 測定モード： スキャン (SCAN) 測定 検出モード： 二次電子増倍管 測定質量範囲： 2.4 秒間で 33~500 m/z 試料導入： 直接導入 プローブ温度： 10~300 $^{\circ}\text{C}$ イオン源電子エネルギー： 70 eV イオン源放出電流： 8 mA イオン源加速電圧： 5 kV イオン源温度： 200 $^{\circ}\text{C}$

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	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	フェンピラザミン		X				
原体 混在物							

注) 化学名、構造式、分子式、分子量は以下に示す。

	化学名	構造式	分子式	分子量
X	S-Allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(o-tolyl)pyrazole-1-carbothioate		$C_{17}H_{21}N_3O_2S$	331.43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

4. 製剤の組成

50%水和剤（ピクシオDF）

フェンピラザミン	50.0%
界面活性剤等	50.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

フェンピラザミン含有培地での各種植物病原菌に対する抗菌活性試験により、灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*)、菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、灰星病菌 (*Monilinia fructicola*)、雲形病菌 (*Rhynchosporium secalis*)、眼紋病菌 (*Pseudocercospora herpotrichoides*) に対し特に高い菌糸生育阻害活性を示すことが判明した。一方、その他の植物病原菌に対しては際立った抗菌活性は示さず、特異性の高い化合物であると判断された。

2. 作用機構

フェンピラザミンの作用点は現在のところ明確でないが、エルゴステロール生合成経路を阻害することが示唆されている。

灰色かび病菌は、植物体上の分生胞子が発芽管を伸長させた後、直接もしくは付着器を形成するなどして植物体内に侵入する。このような侵入経路を有す灰色かび病菌に対し、フェンピラザミンは分生胞子の発芽管伸長および菌糸の生育を低濃度で強く阻害する。このため、病原菌の作物への侵入が阻害され、発病を抑制することができると考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点

フェンピラザミンの主たる作用は、病原菌の胞子発芽管の伸長と菌糸生育の阻害である。これらの作用により病原菌の作物への侵入を阻害するため、特に予防的散布により高い防除効果が発揮される。また、葉裏にフェンピラザミンを散布した後、葉表に灰色かび病菌を接種した場合においても良好な防除効果を示し、高い浸透性を持つことが確認されている。このような作用特性により、実際の防除場面で懸念される均一な薬剤散布が困難となる場合でも病原菌の感染を効果的に抑制すると共に、感染初期の病害に対する広い意味での治療効果も期待できる。

また、これまでの基礎試験から、登録予定作物を含む各種作物に対して安全性が高いことも確認されている。

フェンピラザミンは新規骨格の化合物であり、これまでのところ本剤開発対象分野において、主要薬剤で確認された薬剤耐性菌との交叉耐性は確認されておらず、これらの耐性菌が存在する条件においても高い防除効果を示す。

同一作用機作の薬剤の過度な使用が耐性菌の発生を助長することは周知の事実であり、薬剤耐性の獲得が早い灰色かび病の防除においては特に耐性菌マネジメントが重要となる。本化合物の作用点は未だ特定されていないが、現在、国内で使用されている主要な灰色かび病防除薬剤とは異なる作用点である可能性が高い。そのため、フェンピラザミンを灰色かび病防除場面に投入することは、既存薬剤との体系散布の選択肢を増やし、薬剤耐性菌の発生を遅らせる効果が期待され、ひいては安定した灰色かび病防除に資するもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

であると考えられる。

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

(1) ピクシオDF (フェンピラザミン 50%水和剤)

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェンピラザミンを含む農薬の総使用回数
かんきつ ぶどう	灰色かび病	2000倍	200~700 L /10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
いちご			100~300 L /10a		4回以内		4回以内
きゅうり トマト ミニトマト なす	灰色かび病 菌核病	2000倍	100~300 L /10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
すいか メロン	菌核病	2000倍	100~300 L /10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
もも	灰星病	2000倍	200~700 L /10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内

2. 使用上の注意事項

[ピクシオDF]

- (1) 薬液の調製は、まず本剤の所定量に少量の水を加えてかき混ぜ、その後所定量となるよう水を加え十分攪拌すること。
- (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) 散布量は対象作物の生育段階、栽培形態および散布方法に合わせ調節すること。
- (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (5) 本薬剤を施設で使用したあと、施設内に臭気が残る場合には換気を行うこと。
- (6) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、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

[ピクシオDF]

この登録に係る使用方法では該当がない。

V. 残留性

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

アスコルビン酸ナトリウム溶液を加え均質化した試料にアセトン/水混液 (4:1、v/v) を加え抽出後、分配操作によりヘキサン層への転溶ならびにシリカゲルミニカラムで精製した試料をガスクロマトグラフィー (GC-NPD) もしくはガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) により定量する。

または、別分析法として同様に抽出しアセトン留去後、残留物をポリマー系固相カートリッジで精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) により定量する。

(2) 分析対象化合物

化学名: *S*-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(*o*-tolyl) pyrazole-1-carbothioate

分子式: $C_{17}H_{21}N_3O_2S$

分子量: 331.43

(3) 残留分析結果 (次頁)

フェンピラザミン		試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)			
作物名 栽培形態 分析部位 年度	剤型(成分量) 希釈倍数 使用方法 分析成分				公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財) 残留農薬研究所 QNR-0042J		住友化学株式会社 QNR-0022J	
トマト (施設) (果実) 平成18年度	トライアロアール(50%) 2000倍 (長野) 300 L/10 a (高知) 250 L/10 a 散布	長野植防 (南信研究所)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			4	1	0.67	0.64	0.40	0.38
		日植防研(高知)	4	7	0.22	0.22	0.27	0.25
			4	21	0.06	0.06	0.03	0.03
ミニトマト (施設) (果実) 平成18年度	トライアロアール(50%) 2000倍 (茨城) 250~300 L/10 a (石川) 300 L/10 a 散布	日植防研	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			4	1	2.14	2.05	1.43	1.40
		石川植防	4	7	1.19	1.18	0.98	0.98
			4	21	0.47	0.46	0.39	0.38
なす (施設) (果実) 平成18年度	トライアロアール(50%) 2000倍 (高知) 250 L/10 a (熊本) 300 L/10 a 散布	日植防研(高知)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			4	1	0.51	0.51	0.48	0.46
		熊本農研センター (生産環境研究所)	4	7	0.12	0.12	0.10	0.09
			4	14	0.02	0.02	0.01	0.01
きゅうり (施設) (果実) 平成18年度	トライアロアール(50%) 2000倍 200 L/10 a 散布	群馬植防	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			4	1	0.18	0.18	0.19	0.18
			4	3	0.12	0.12	0.19	0.16
			4	7	0.05	0.05	0.04	0.04
きゅうり (施設) (果実) 平成20年度	トライアロアール(50%) 2000倍 240 L/10 a 散布	石川植防	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			4	1	0.29	0.28	0.22	0.22
			4	3	0.06	0.06	0.10	0.09
			4	7	0.03	0.03	0.02	0.02
ずいか (施設) (果肉) 平成22年度	トライアロアール(50%) 2000倍 (茨城) 238~286 L/10 a (石川) 250 L/10 a 散布	日植防研(茨城)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		石川植防	3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	3	< 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			

注) 作物名に下線を付しているものは、平成25年10月17日申請の適用拡大申請に伴い提出した。

フェンピラザミン				分析結果 (ppm)				
作物名 栽培形態 分析部位 年度	剤型(成分量) 希釈倍数 使用方法 分析成分	試料調製場所	使用回数	経過日数	公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					-		住友化学株式会社 QNR-0114J	
すいか (施設) (果皮) 平成22年度	ドライワッフル(50%) 2000倍 (茨城) 238~286 L/10 a (石川) 250 L/10 a 散布	日植防研(茨城)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			0.45	0.43
			3	3			0.43	0.41
			3	7			0.45	0.44
		石川植防	3	14			0.41	0.40
			0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			0.67	0.64
			3	3			0.54	0.52
			3	7			0.51	0.51
			3	14			0.12	0.12
					(財) 残留農薬研究所 QNR-0084J		住友化学株式会社 QNR-0115J	
メロン (施設) (果肉) 平成22年度	ドライワッフル(50%) 2000倍 (茨城) 300 L/10 a (宮崎) 254~255 L/10 a 散布	日植防研(茨城)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	3	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
		日植防研(宮崎)	3	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	3	< 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
					-		住友化学株式会社 QNR-0117J	
メロン (施設) (果皮) 平成22年度	ドライワッフル(50%) 2000倍 (茨城) 300 L/10 a (宮崎) 254~255 L/10 a 散布	日植防研(茨城)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			2.66	2.60
			3	3			1.60	1.58
			3	7			1.64	1.62
		日植防研(宮崎)	3	14			0.89	0.85
			0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			2.49	2.48
			3	3			2.94	2.86
			3	7			1.84	1.82
			3	14			1.03	1.00
					(財) 残留農薬研究所 QNR-0050J		住友化学株式会社 QNR-0073J	
温州みかん (施設) (果肉) 平成20年度	ドライワッフル(50%) 2000倍 (徳島) 700 L/10 a (宮崎) 500 L/10 a 散布	徳島植防	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	0.01	0.01	0.02	0.02
			3	7	0.02	0.02	0.01	0.01
			3	21	0.01	0.01	< 0.01	< 0.01
		日植防研(宮崎)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			3	1	< 0.01	< 0.01	0.02	0.02
			3	7	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注) 作物名に下線を付しているものは、平成25年10月17日申請の適用拡大申請に伴い提出した。

フェンピラザミン						分析結果 (ppm)				
作物名 栽培形態 分析部位 年度	剤型(成分量) 希釈倍数 使用方法 分析成分	試料調製場所	使用回数	経過日数	公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
					(財)残留農薬研究所 QNR-0052J		住友化学株式会社 QNR-0075J			
温州みかん (施設) (果皮) 平成20年度	トライアブール(50%) 2000倍 (徳島)700 L/10 a (宮崎)500 L/10 a 散布	徳島植防	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05		
			3	1	5.49	5.26	5.64	5.62		
			3	7	4.69	4.62	4.79	4.72		
		日植防研(宮崎)	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05		
			3	1	6.58	6.52	5.88	5.80		
			3	7	3.72	3.68	4.36	4.35		
					(財)残留農薬研究所 QNR-0054J		住友化学株式会社 QNR-0077J			
夏みかん (露地) (果実) 平成20年度	トライアブール(50%) 2000倍 (徳島)700 L/10 a (大分)580 L/10 a 散布	徳島植防	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01		
			3	1	1.54	1.53	0.97	0.95		
			3	7	0.77	0.76	0.61	0.60		
		大分植防	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01		
			3	1	0.20	0.20	0.20	0.20		
			3	7	0.06	0.06	0.07	0.07		
					(財)残留農薬研究所 QNR-0036J		—			
かぼす (施設) (果実) 平成20年度	トライアブール(50%) 2000倍 500 L/10 a 散布	大分農林水産 研究センター (津久見試験地)	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	1	2.64	2.56				
			3	7	2.39	2.38				
			3	21	1.54	1.54				
					(財)残留農薬研究所 QNR-0032J		—			
すだち (施設) (果実) 平成20年度	トライアブール(50%) 2000倍 700 L/10 a 散布	徳島植防	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	1	1.42	1.38				
			3	7	0.96	0.96				
			3	21	0.59	0.57				

フェンピラザミン		試料調製場所	使用回数	経過日数	分析結果 (ppm)			
作物名 栽培形態 分析部位 年度	剤型(成分量) 希釈倍数 使用方法 分析成分				公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					住化ケイサービス株式会社 QNR-0127J			
-					-			
もも (露地) (果肉) 平成26年度 GLP試験	ドライアンプル(50%) 2000倍 (福島) 286 L/10 a (山梨) 333 L/10 a (長野) 400 L/10 a 散布	福島植防	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			0.03	0.03
			3	3			0.03	0.02
			3	7			0.02	0.02
			3	14			0.01	0.01
			3	21			0.01	0.01
		日植防(山梨)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			0.02	0.02
			3	3			0.02	0.02
			3	7			0.02	0.02
			3	14			< 0.01	< 0.01
			3	21			< 0.01	< 0.01
		長野植防(須坂)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			0.09	0.08
			3	3			0.09	0.09
3	7				0.04	0.04		
3	14				0.03	0.03		
3	21				0.02	0.02		
(果皮)		福島植防	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			9.32	9.18
			3	3			9.65	9.60
			3	7			7.15	6.78
			3	14			3.53	3.44
			3	21			3.45	3.41
		日植防(山梨)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			10.7	10.6
			3	3			6.26	6.13
			3	7			7.21	7.08
			3	14			1.82	1.76
			3	21			2.19	2.08
		長野植防(須坂)	0	-			< 0.01	< 0.01
			3	1			18.4	18.0
			3	3			23.8	23.0
3	7				12.5	12.4		
3	14				3.94	3.86		
3	21				3.60	3.54		

注) 作物名に下線を付しているものは、平成27年6月18日申請の適用拡大申請に伴い提出した。

フェンピラザミン						分析結果 (ppm)			
作物名 栽培形態 分析部位 年度	剤型(成分量) 希釈倍数 使用方法 分析成分	試料調製場所	使用回数	経過日数	公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					(財)残留農薬研究所 QNR-0038J		住友化学株式会社 QNR-0020J		
いちご (施設) (果実) 平成18年度	トライアゾルフ(50%) 2000倍 200 L/10 a 散布	日植防研	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			4	1	1.02	1.02	0.94	0.92	
			4	7	0.43	0.42	0.35	0.34	
			4	18	0.14	0.14	0.11	0.10	
		日植防研(高知)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			4	1	3.05	3.04	2.59	2.56	
			4	7	2.06	2.04	1.72	1.70	
			4	14	0.68	0.68	0.93	0.90	
					(財)残留農薬研究所 QNR-0056J		住友化学株式会社 QNR-0069J		
ぶどう (施設) (果実) 平成20年度	トライアゾルフ(50%) 2000倍 300 L/10 a 散布	福島植防 (大粒)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			3	1	1.93	1.91	2.41	2.30	
			3	7	1.64	1.62	1.98	1.98	
			3	21	1.28	1.24	1.73	1.72	
		日植防研(山梨) (小粒)	0	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			3	1	4.79	4.76	3.52	3.46	
			3	7	3.51	3.44	3.42	3.34	
			3	21	3.01	2.95	3.20	3.16	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

【参考データ】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2. 後作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

アスコルビン酸ナトリウム溶液を加え均質化した試料にアセトン/水混液 (4:1、v/v) を加え抽出後、減圧濃縮する。残留物を固相カートリッジ (Oasis HLB) で精製後、高速液体クロマトグラフ質量分析装置 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物

化学名： *S*-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(*o*-tolyl)pyrazole-1-carbothioate

分子式： $C_{17}H_{21}N_3O_2S$

分子量： 331.43

(3) 残留分析結果

(前作：トマト)

分析機関：住友化学株式会社

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 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)	
					最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) 平成 20 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 300 L/10 a 茎葉散布	日本植物防疫 協会研究所 (高知試験場)	0	—	<0.01	<0.01
			4	81	<0.01	<0.01
かぶ (施設) (葉部) 平成 20 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 300 L/10 a 茎葉散布	日本植物防疫 協会研究所 (高知試験場)	0	—	<0.01	<0.01
			4	67	<0.01	<0.01
かぶ (施設) (根部) 平成 20 年度	水和剤 (50%) 2000 倍 300 L/10 a 茎葉散布	日本植物防疫 協会研究所 (高知試験場)	0	—	<0.01	<0.01
			4	67	<0.01	<0.01

*：経過日数は前作における最終処理日を基点としている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

【参考データ】

3. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノール/0.5 M 塩酸水溶液混液 (5:1, v/v) で抽出後、減圧濃縮する。残留物は固相カートリッジ (Oasis HLB) で精製し、高速液体クロマトグラフ質量分析装置 (LC/MS/MS) を用いて定量する。

(2) 分析対象化合物

化学名: *S*-allyl 5-amino-2,3-dihydro-2-isopropyl-3-oxo-4-(*o*-tolyl) pyrazole-1-carbothioate
 分子式: $C_{17}H_{21}N_3O_2S$
 分子量: 331.43

(3) 残留試験結果

(i) 畑地土壌 (圃場試験)

半減期

(社) 日本植物防疫協会研究所 (火山灰、壤土):

30日 [近似式; 非直線一次式]

(社) 日本植物防疫協会研究所山梨試験地 (沖積、砂壤土):

31日 [近似式; Gustafson and Holden]

分析機関: 住友化学株式会社

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・量	回数		最高値	平均値
日本植物防疫協会研究所 (火山灰、壤土) 畑地 平成20年度	水和剤 (50%) 800倍、300 L/10 a (散布)	0	—	<0.01	<0.01
		3	0	8.89	8.78
		3	3	8.57	8.48
		3	6	7.50	7.46
		3	13	7.14	7.02
		3	32	4.51	4.33
		3	61	1.96	1.94
		3	90	1.11	1.10
		3	118	0.63	0.63
		3	180	0.26	0.26
		3	270	0.24	0.22
		3	361	0.10	0.10
		日本植物防疫協会研究所 山梨試験地 (沖積、砂壤土) 畑地 平成20年度	水和剤 (50%) 800倍、300 L/10 a (散布)	0	—
3	0			5.15	5.03
3	3			4.50	4.46
3	7			3.23	3.20
3	14			3.67	3.64
3	30			2.78	2.77
3	63			1.50	1.50
3	90			1.55	1.54
3	120			0.90	0.88
3	182			0.49	0.46
3	268			1.06	1.03
3	359			0.52	0.52

(ii) 畑地土壌 (容器内試験)
半減期

(社) 日本植物防疫協会研究所 (火山灰、壤土) :

11日 [近似式:非直線一次式]

(社) 日本植物防疫協会研究所山梨試験地 (沖積、砂壤土)

12日 [近似式:非直線一次式]

分析機関: 住友化学株式会社

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・量	回数		最高値	平均値	
日本植物防疫協会研究所 (火山灰、壤土) 畑地 平成20年度	標準品	0	—	<0.01	<0.01	
	200 µg/mL	1	0	1.92	1.90	
	メタノール溶液	1	3	1.65	1.64	
	0.2 mL	1	7	1.42	1.39	
		1	14	0.73	0.71	
	土壌濃度: 2 mg/kg (25°C)	1	30	0.23	0.22	
		1	59	0.07	0.07	
		1	90	0.04	0.04	
		1	120	0.03	0.03	
		1	181	0.02	0.02	
		1	274	0.01	0.01	
	日本植物防疫協会研究所 山梨試験地 (沖積、砂壤土) 畑地 平成20年度	標準品	0	—	<0.01	<0.01
		200 µg/mL	1	0	2.00	1.98
メタノール溶液		1	3	1.80	1.79	
0.2 mL		1	7	1.67	1.58	
		1	14	1.14	0.92	
土壌濃度: 2 mg/kg (25°C)		1	30	0.22	0.18	
		1	59	0.06	0.06	
		1	90	0.05	0.04	
		1	120	0.05	0.04	
		1	181	0.03	0.02	
		1	274	0.03	0.02	

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

試験番号	試験の種類 試験物質 (住友化学製)	試験生物	試験濃度	試験方法	試験期間 (日)	試験結果 (mg/L)				試験機関	備考
						24h	48h	72h	96h		
1-1 (GLP)	魚類急性毒性試験 フェニチン原体 [QNW-0017]	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	21.9 ~ 22.3	7.1	7.1	6.0	6.0	住化ラボリス 株式会社 (2007)	31
1-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 フェニチン原体 [QNW-0007]	ミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	流水式	19 ~ 22	>8.0	5.5	-	-	Springborn Smithers Laboratories (2006)	33
1-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 フェニチン原体 [QNW-0004] [QNW-0044]	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/ mL	振盪 培養	22 ~ 24	ErC ₅₀ (0-72h) : >0.92 NOECr (0-72h) : 0.22				Springborn Smithers Laboratories (2006)	35
製 1-1 (GLP)	魚類急性毒性試験 フェニチン 50%水和剤 (フェニチン 50.0%) [QNW-0036]	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	21.9 ~ 22.2	14	13	13	13	住化ラボリス 株式会社 (2009)	37
製 1-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 フェニチン 50%水和剤 (フェニチン 50.0%) [QNW-0021]	ミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20 ~ 21	8.6	6.0	-	-	Springborn Smithers Laboratories (2008)	38
製 1-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 フェニチン 50%水和剤 (フェニチン 50.0%) [QNW-0022]	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/ mL	振盪 培養	24	ErC ₅₀ (0-72h) : 1.5 NOECr (0-72h) : 0.64 [EbC ₅₀ (0-72h) : 0.62] [NOECb (0-72h) : 0.041]				Springborn Smithers Laboratories (2008)	39

*: 原体については平均実測濃度、製剤については設定濃度に基づく値

(1) フェンピラザミン原体の魚類急性毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：フェンピラザミン原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、

全長：4.0~4.5 cm (平均 4.3 cm)、体重：0.79~1.02 g (平均 0.88 g)

方 法：

暴露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製水槽 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 7.4~8.0、溶存酸素濃度は 5.8~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を助剤 (*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) /硬化ヒマシ油 (HCO-40) の 3:1 (w/w) 混合液) で定容して試験原液を調製した。この試験原液を、更に助剤で順次希釈して試験液調製用原液を調製した。これらの試験液調製用原液の必要量を希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した後、充分通気したもの) に添加して設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区と、助剤のみを助剤対照区 (助剤濃度 100 µL/L) を設けた。

試験水温：21.9~22.3℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1.0、1.8、3.2、5.6、10	
実測濃度 (平均) (mg/L)	0.85、1.4、2.7、5.0、9.1	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	7.1 (5.0~9.1) ²⁾
	48 時間	7.1 (5.0~9.1) ²⁾
	72 時間	6.0 (5.1~7.1) ³⁾
	96 時間	6.0 (5.1~7.1) ³⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	0.85	

- 1) 平均実測濃度に基づいて算出した。
- 2) 二項確率 (Binomial probability) 法により算出。
- 3) Moving average 法により算出。

試験液中の被験物質濃度は、設定濃度の 78~92% の範囲であり、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

中毒症状としては、1.4 mg/L 以上の濃度区で緩慢遊泳が認められ、5.0 mg/L 濃度区では平衡失調および横転が認められた。

調製した試験液に沈殿物や結晶などの析出は認められず、暴露期間中の試験液は全て透明であった。

(2) フェンピラザミン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 1-2)

試験機関：Springborn Smithers Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：フェンピラザミン原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件：48 時間、流水式

環境条件：試験には 1.6 L 容の角型ガラス容器を用い、試験液量を 1.4 L とした。

照明は蛍光灯で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 8.3、溶存酸素濃度は 8.2~9.1 mg/L であった。

試験液の調製方法：

被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) で希釈定容して試験原液を調製した。間欠流水式の改良型比例希釈装置を用いて、この試験原液の必要量を希釈水 (pH 8.0、総硬度 (CaCO₃ 換算) 170 mg/L、総アルカリ度 (CaCO₃ 換算) 110 mg/L、導電率 500 µmhos/cm) と混合して最高設定濃度の試験液を調製すると共に、これを比例的に希釈 (50%) して各設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみ無処理対照区と助剤 (DMF) のみの助剤対照区 (助剤濃度 0.10 mL/L) を設けた。

試験水温：19~22℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.75、1.5、3.0、6.0、12	
実測濃度 (平均) (mg/L)	0.61、1.2、2.2、3.8、8.0	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	>8.0
	48 時間	5.5 (4.7~6.5) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	<0.61	

1) 平均実測濃度に基づいて算出した。

2) プロビット (Probit) 法により算出。

試験液中の被験物質濃度は設定濃度の 63~82% の範囲であり、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

中毒症状としては、すべての暴露区で緩慢遊泳が観察された。

暴露期間を通して、希釈装置の混合容器内の試験液に不溶の被験物質が認められ、不溶の被験物質を1日に数回取り除いた。暴露容器中の試験溶液は無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

(3) フェンピラザミン原体の藻類生長阻害試験

(資料 1-3)

試験機関 : Springborn Smithers
Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

被験物質 : フェンピラザミン原体

供試生物 : 淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 1648 株)

初期生物量 1.0×10^4 cells/mL

方 法 :

暴露条件 ; 96 時間、振盪培養

環境条件 ; pH 試験開始時 6.7~7.0、暴露 72 時間後 6.8~8.6

培養器内の照度 3900~4700 lux (360~440 フート燭) で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法 ;

所定量の被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) を用いて希釈定容して試験原液を調製した。この試験原液を、更に DMF で希釈して試験液調製用原液を調製した。これらの試験液調製用原液の必要量を Algal Assay Procedure 培地 (AAP 培地) に添加して設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として AAP 培地のみが無処理対照区と、助剤 (DMF) のみの助剤対照区 (0.1 mL/L) を設けた。

試験水温 : 22~24℃

結 果 :

設定試験濃度 (mg/L)	0.063、0.13、0.25、0.50、1.0	
実測濃度 [0-72h 平均] (mg/L)	0.057、0.11、0.22、0.45、0.92	
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	>0.92
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.22 ²⁾

1) 平均実測濃度に基づき算出した。

2) 多重比較検定 (Williams 法) により算出。

試験開始時と 72 時間暴露終了時の被験物質濃度の平均値は 0.057、0.11、0.22、0.45 および 0.92 mg/L で設定濃度の 90、85、88、90 および 92% であった。試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

試験終了時、0.92 mg/L 濃度区で細胞の膨張が認められたが、その他の濃度区もしくは

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照区においては、細胞は正常であった。

調製したすべての試験液は無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

(4) フェンピラザミン 50%水和剤の魚類急性毒性試験

(資料 製 1-1)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2009 年

被験物質：50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、全長：3.5~4.3 cm (平均 3.9 cm)、体重：0.51~1.02 g (平均 0.76 g)

方 法：

暴露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製容器 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH が 7.5~8.0、溶存酸素濃度は 5.6~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を希釈水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去した後、充分通気したもの) で希釈定容して、試験原液を調製した。この試験原液の必要量を希釈水に添加して設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：21.9~22.2℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	2.1、3.8、6.8、12、22	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	14 (12~17) ²⁾
	48 時間	13 (11~16) ²⁾
	72 時間	13 (11~16) ²⁾
	96 時間	13 (11~16) ²⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) Moving average 法により算出。

中毒症状としては、6.8 mg/L 以上の濃度区で緩慢遊泳および横転が認められた。

暴露期間中の試験液の外観は、12 mg/L 以下の濃度区では透明であり、沈殿は認められなかった。22 mg/L 濃度区では、調製時に懸濁 (茶色) 状態を示したが、24 時間以降は沈殿が認められた。

(5) フェンピラザミン 50%水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験 (資料 製1-2)

試験機関：Springborn Smithers
Laboratories
[GLP 対応]
報告書作成年：2008 年

被験物質：50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群 20 頭 (生後 24 時間未満の個体)

方 法：

暴露条件：48 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製 250 mL 容ビーカーを用い、試験液量を 200 mL とした。

照明は蛍光灯 (照度 84~98 フート燭) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH が 8.1~8.2、溶存酸素濃度は 7.8~8.9 mg/L であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質を希釈水 (pH 8.0、導電率 500 μ mhos/cm、総硬度 (CaCO₃ 換算) 160 mg/L、総アルカリ度 (CaCO₃ 換算) 96 mg/L) に加えて試験原液を調製した。この試験原液の必要量を希釈水にて希釈定容して設定濃度の試験溶液を調製した。

なお、対照区として希釈水のみが無処理対照区を設けた。

試験水温：20~21℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	2.6、5.7、13、28、61	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	8.6 (5.7~13) ²⁾
	48 時間	6.0 (2.6~13) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	2.6	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) 二項確率 (Binomial probability) 法により算出。

中毒症状として、5.7 mg/L 濃度区において緩慢遊泳が観察された。

対照区を除くすべての試験溶液は、目視できる被験物質を含まず、均一で濁っており、淡黄褐色であった。試験溶液の濁度は、濃度が増すにつれて増加した。

(6) フェンピラザミン 50%水和剤の藻類生長阻害試験

(資料 製 1-3)

試験機関 : Springborn Smithers
Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

被験物質 : 50%水和剤

[組成] フェンピラザミン 50.0%
界面活性剤等 50.0%

供試生物 : 淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 1648 株)

初期生物量 1.0×10^4 cells/mL

方 法 :

暴露条件 ; 72 時間、振盪培養

環境条件 ; pH 試験開始時 7.1~7.2、暴露 72 時間後 6.8~7.8

培養器内の照度 4500~5700 lux (420~530 フート燭) で連続照明

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法 ;

所定量の被験物質を Algal Assay Procedure 培地 (AAP 培地) で希釈定容して試験原液を調製した。この試験原液の必要量を AAP 培地に添加して設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として AAP 培地のみが無処理対照区を設けた。

試験水温 : 24℃

結 果 :

設定試験濃度 (mg/L)	0.041、0.10、0.26、0.64、1.6、4.0	
EbC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	0.62 (0.53~0.74) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.041 ³⁾
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	1.5 (1.3~1.8) ²⁾
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.64 ⁴⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) TOXSTAT® Version 3.5 (Gulley, et. al, 1996) により算出。

3) 多重比較検定 (Williams 法) により算出。

4) Kruskal-Wallis の検定により算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

試験終了時、すべての濃度区において、細胞は正常であった。
調製したすべての試験液は無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。

2. ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

資料番号	試験の種類 被験物質 (住友 Ref 番号)	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	投与方法	投与量*	試験結果	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性経口 毒性試験 フェンピラジミン原体 [QNW-0018]	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫)	1 区 10 頭 3 反復	経口投与 (混餌)	6.3, 13, 25, 50, 100 µg/頭	LD ₅₀ (48 時間) : >100 µg/頭	Springborn Smithers Laboratories (2006)
2 (GLP)	急性接触 毒性試験 フェンピラジミン原体 [QNW-0015]	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫)	1 区 10 頭 3 反復	接触投与 (1.0µL/頭 を胸部 に処理)	1.9, 4.3, 9.4, 21, 45, 100 µg/頭	LD ₅₀ (72 時間) : >100 µg/頭	Springborn Smithers Laboratories (2006)
3	蚕影響試験 フェンピラジミン 50%水和剤 (フェンピラジミン 50%) [QNW-0037]	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (4 齢幼虫)	1 区 10 頭 4 反復	経口投与 (混餌)	0.686 ng ai/ 10g 飼料 (175 g a. l. / 10a 相当)	死虫率 (7 日) : 0.0% (無処理区 0.0%) 発育 (4 齢期間、4~5 齢 期間、発育齊一度、營養 率、健蛹率、摂食状態お よび繭重量) に影響なし	住化テラサービス 株式会社 (2009)
3	天敵昆虫等 影響試験 フェンピラジミン 50%水和剤 (フェンピラジミン 50%) [QNW-0037]	コマンダマンチ (<i>Aphidius colemani</i>) (成虫)	1 区 10 頭 5 反復	接触投与 (虫体散布法)	2000 倍希釈液	死虫率 (7 日) : 0% (補正死虫率) (無処理区 7.2%)	住化テラサービス 株式会社 (2009)
3	天敵昆虫等 影響試験 フェンピラジミン 50%水和剤 (フェンピラジミン 50%) [QNW-0037]	タイリクヒメカキムシ (<i>Orius strigicollis</i>) (成虫)	1 区 10 頭 5 反復	接触投与 (虫体散布法)	2000 倍希釈液	死虫率 (7 日) : 2.9% (補正死虫率) (無処理区 7.0%)	住化テラサービス 株式会社 (2009)
3	天敵昆虫等 影響試験 フェンピラジミン 50%水和剤 (フェンピラジミン 50%) [QNW-0037]	ミコカアザミ (<i>Amblyseius californicus</i>) (成虫)	1 区 5 頭 10 反復	接触投与 (虫体散布法)	2000 倍希釈液	死虫率 (7 日) : 6.0% (無処理区 8.0%) 捕食数 (7 日) : 15.2 頭/区 (無処理区 : 15.6 頭/区)	住化テラサービス 株式会社 (2009)

*: 設定濃度に基づく値

3. 鳥類に対する影響

資料番号	試験の種類 被験物質 (住友 Ref 番号)	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 および 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性経口毒性試験 フェンピラジミン原体 [QNW-0005]	コリノスラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄 各 5 羽	強制経口投与	154, 257, 429, 717, 1198, 2000 mg/kg	LD ₅₀ : > 2000 mg/kg NOEL : 2000 mg/kg	影響なし	Springborn Smithers Laboratories (2006)

*: 設定濃度に基づく値

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

[ピクシオDF]

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いには十分に注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

() 現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

<毒性一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

資料 No	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [QNT-0013]	ラット	♀3	経口	♀: 2000	♀: >2000	住友化学 (2007年)	47
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [QNT-0012]	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000	住友化学 (2007年)	48
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 [QNT-0016]	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀: 4840 (mg/m ³) 4時間鼻部曝露	♂♀: LC ₅₀ >4840 (mg/m ³)	住友化学 (2007年)	49
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 [QNT-0008]	ウサギ	♂3	皮膚貼付	0.5 g/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	刺激性なし	住友化学 (2007年)	51
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 [QNT-0007]	ウサギ	♂3	眼へ適用	0.051 g (0.1 mL 容量)	ごく軽度の刺激性 48時間以内に回復(洗浄効果あり)	住友化学 (2007年)	52
3-1 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 [QNT-0010]	モルモット	♀10, 20	GPM法	一次感作(皮内): 5% 二次感作(経皮): 50% 惹起(経皮): 25%	皮膚感作性あり	住友化学 (2007年)	54
4-1 (GLP)	急性神経毒性 14日間 [QNT-0029]	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 0, 80, 400, 2000	神経毒性 ♂♀: 2000 一般毒性 ♂400, ♀2000	RCC (2008年)	57
-	急性遅発性 神経毒性	既知の遅発性神経のりん酸エステル系でない+コリネステラーゼ阻害なし=遅発性神経毒性を有するおそれがないため						-
5-1 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [QNT-0009]	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂♀: 0, 300, 600, 1000, 3000 ppm	♂: 1000 ppm (64.0) ♀: 1000 ppm (68.6)	RCC (2006年)	61
5-2 (GLP)	亜急性毒性 90日間 [QNT-0034]	イヌ	♂♀各4	カプセル 経口	♂♀: 0, 25, 50, 150	♂: 25 ♀: 50	けいせいち (2008年)	71
6-1 (GLP)	亜急性 経皮毒性 28日間 [QNT-0027]	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀: 0, 100, 300, 1000	♂♀: 1000	三菱安科研 (2008年)	83
7-1 (GLP)	亜急性 神経毒性 90日間 [QNT-0031]	ラット	♂♀各10	飼料混入	♂♀: 0, 500, 1200, 3000 ppm	神経毒性 ♂♀: 3000 ppm (♂: 223.6, ♀: 248.4) 一般毒性 ♂♀1200ppm (♂87.6, ♀100.2)	RCC (2008年)	89
-	反復投与遅発性 神経毒性 28日間	既知の遅発性神経のりん酸エステル系でない+コリネステラーゼ阻害なし=遅発性神経毒性を有するおそれがないため						-

資料 No	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8-1 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 2年間 [QNT-0042]	ラット	慢性毒性 ♂♀各 20 発がん性 ♂♀各 50	飼料 混入	♂♀: 0, 100, 300, 1200, 2400 ppm	♂:300 ppm (12.7) ♀:300 ppm (15.6) 発がん性なし	Harlan (2009年)	94
8-2 (GLP)	発がん性 18カ月間 [QNT-0043]	マウス	主群 ♂♀各 52 衛星群 ♂♀各 12	飼料 混入	♂:0, 100, 1500, 3000ppm ♀:0, 100, 2000, 4000ppm	♂:1500 ppm (176) ♀:2000 ppm (283) 発がん性なし	Harlan (2009年)	134
8-3 (GLP)	慢性毒性 1年間 [QNT-0035]	イヌ	♂♀各 4	加味 経口	♂♀:0, 5, 25, 100	♂:25, ♀:100	住友化学 (2009年)	171
9-1 (GLP)	繁殖性 [QNT-0041]	ラット	♂♀各 24	飼料 混入	♂♀:0, 400, 1000, 3000 ppm	親動物: ♂:400 ppm (27.4) ♀:400 ppm (32.0) 子動物: ♂:400 ppm (31.6) ♀:400 ppm (34.5) 繁殖性: ♂:1000 ppm (68.6) ♀:1000 ppm (79.9)	Harlan (2009年)	181
9-2 (GLP)	催奇形性 [QNT-0039]	ラット	♀:22	経口	♀:0, 30, 125, 500	母動物:30 胎児:125 催奇形性なし	Harlan (2009年)	195
9-3 (GLP)	催奇形性 [QNT-0032]	ウサギ	♀:24	経口	♀:0, 30, 50, 90	母動物:30 胎児:90 催奇形性なし	住友化学 (2008年)	201

資料 No	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) [QNT-0004]	ネズミチフス菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>in vitro</i> (フラインク ペーション法)	±S9：156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (2006年)	206
10-2 (GLP)	変異原性 (染色体異常) [QNT-0006]	ハムスター肺由来 培養細胞 (CHL/1UD)		<i>in vitro</i> (6時間処理 および 24時間連 続処理)	6時間処理： (+S9, 試験 1, 3) 80, 120, 160 μg/mL (+S9, 試験 2) 40, 80, 120, 160 μg/mL (-S9) 105, 120, 135 μg/mL 24時間連続処理： (-S9) 22.5, 45, 90 μg/mL	陰性	住友化学 (2006年)	209
10-3 (GLP)	変異原性 (小核試験) [QNT-0015]	マウス	♂：5	経口 24および 48時間	♂：0, 500, 1000, 2000	陰性	住友化学 (2007年)	211
10-4 (GLP)	変異原性 (遺伝子突然変異) [QNT-0014]	ハムスター肺由来 培養細胞 (V79)		<i>in vitro</i> (4時間処理 および 24時間連 続処理)	4時間処理： (+S9, 試験 1) 12.5, 25, 50, 75, 100 μg/mL (+S9, 試験 2) 20, 40, 60, 80, 100 μg/mL (-S9) 10, 20, 30, 40, 50 μg/mL 24時間連続処理： (-S9) 25, 40, 55, 70, 85 μg/mL	陰性	RCC (2007年)	213
11 (GLP)	生体の機能に 及ぼす影響 [QNT-0036]	ラットの血圧および心拍数に及ぼす影響 収縮期血圧、心拍数 (♂6, 経口, 0, 200, 600, 2000mg/kg) :影響なし ラットの呼吸に及ぼす影響 1分間の呼吸数、1回換気量、1分間の換気量 (♂6-8, 経口, 0, 200, 600, 2000mg/kg) :影響なし					三菱安科研 (2009年)	217
12-1	補足試験 (肝細胞増殖性、 薬物代謝酵素誘導 および甲状腺ホルモン 変動に係わる作用 様式検討) [QNT-0048]	ラットの肝細胞増殖性、薬物代謝酵素および甲状腺ホルモンの測定。 ラット (♂：10, 混餌, 0, 2400ppm) 肝細胞増殖性：投与初期の一過性の軽微な増加 薬物代謝酵素：CYP2B 活性、UGT 活性ともに有意な高値 血清中ホルモン濃度：T3 および T4 の低下、TSH の軽微な増加					住友化学 (2010年)	219-1
12-2	補足試験 (薬物代謝酵素の mRNA 発現誘導にお ける核内受容体の 役割に関する <i>in vitro</i> 評価) [QNT-0048]	ラット初代培養肝細胞における薬物代謝酵素の mRNA 発現誘導。 RNA 干渉法により、CYP2B、UGT の mRNA 発現誘導はアロスタチン 受容体 CAR を介していることが明らかになった。					住友化学 (2010年)	219-7

B. 代謝物を用いた毒性試験成績

資料 No	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
代 1-1 (GLP)	急性毒性 (S-2188-DC) 14日間観察 [QNT-0023]	ラット	♀5	経口	♀:500	♀: >500	住友化学 (2008年)	220
代 1-2 (GLP)	変異原性 (S-2188-DC) 復帰突然変異 [QNT-0022]	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i> (フリンキ ベーション)法	±S9: 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	陰性	住友化学 (2008年)	221

C. 製剤を用いた毒性試験成績

資料 No	試験の種類・期間 [住友 Ref 番号]	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (NOAEL) (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 1-1 (GLP)	急性毒性 (50%水和剤) 14日間観察 [QNT-0025]	ラット	♀3	経口	♀: 2000	♀: >2000	RCC (2008年)	224
製 1-2 (GLP)	急性毒性 (50%水和剤) 14日間観察 [QNT-0026]	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂♀: >2000	RCC (2008年)	225
製 1-3 (GLP)	急性毒性 (50%水和剤) 14日間観察 [QNT-0033]	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀: 1974 (mg/m ³) 4時間鼻部曝露	♂♀: >1974	RCC (2008年)	226
製 1-4 (GLP)	皮膚刺激性 (50%水和剤) 72時間観察 [QNT-0021]	ウサギ	♂1♀2	皮膚貼付	0.5 g/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	軽度の刺激性あり 48時間以内に回復	RCC (2008年)	228
製 1-5 (GLP)	眼刺激性 (50%水和剤) 72時間観察 [QNT-0024]	ウサギ	♂1♀2	眼へ適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性あり 48時間以内に回復	RCC (2008年)	230
製 1-6 (GLP)	皮膚感作性 (50%水和剤) 30日間観察 [QNT-0028]	モルモット	♀: 20	Buehler 法	感作(経皮): 100%×3 惹起(経皮): 100%	皮膚感作性なし	住友化学 (2008年)	232

住友化学: 住友化学株式会社、RCC: RCC Ltd [現: Harlan Laboratories Ltd.]

イナリサーチ: 株式会社 イナリサーチ

三菱安科研: 株式会社 三菱化学安全科学研究所 [現: 三菱化学メディエンス株式会社]

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性試験

(1) フェンピラザミン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：BrlHan:WIST0Jcl (GALAS) 雌ラット、週齢：8、体重：146～153 g、1群 3匹

観察期間：14日間

試験方法：毒性等級法

スクリーニング試験において、500 mg/kg の投与量で死亡および症状の発現が認められなかったため、投与量をガイドラインでの上限である 2000 mg/kg とした。

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10 mL/kg を単回投与した。投与前の 20 時間および投与後の 4 時間は絶食させた。3 匹に投与したところ死亡動物が認められなかったため、さらに別の 3 匹に投与した。

観察・検査項目：一般症状および生死を 14 日間観察し、体重は投与前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

毒性症状、死亡例は認められず、体重および剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(2) フェンピラザミン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット、週齢：8、体重：雄 235～266 g、雌 162～183 g、雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：スクリーニング試験において、500 mg/kg の投与量で経口投与したところ、死亡および症状の発現が認められなかったため、投与量をガイドラインでの上限である 2000 mg/kg とした。

投与方法：検体を少量の注射用水で湿らせてガーゼに展延し、動物の背部を刈毛し、その皮膚 (4 × 5 cm²) へ投与した。24 時間閉塞後、投与部位を水を含ませた脱脂綿で拭いた。

観察・検査項目：一般症状および生死を 14 日間観察し、体重は投与前、投与後 7 および 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

雄の 1 例の頸背部に痂皮が投与後 5 日以降に認められたが、検体に起因する毒性症状、死亡例は認められず、体重および剖検においても検体投与の影響は認められなかった。

(3) フェンピラザミン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 1-3)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：Wistar Hannover 系ラット、8 週齢、

体重：雄 245~262 g、雌 163~188 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

曝露方法：ライトダストフィーダーを用いてダストエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部曝露させた。曝露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析により実測気中濃度を求めた。また、空気対照群を設け、空気のみを曝露させた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	5000
実測気中濃度 (mg/m ³)	4840
粒子径分布 (%) ¹⁾	
< 14.9 (μm)	78.3
< 8.9	58.7
< 5.1	34.4
< 2.1	12.7
< 1.55	3.4
< 0.75	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)	7.21
呼吸可能な粒子 (< 8.9 μm) の割合 (%)	58.7
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	50
曝露条件	ダストエアロゾル 4 時間 鼻部曝露

¹⁾ カスケードインパクターを用いて 3 回測定した平均

観察・検査項目：曝露前、曝露開始後 30 分、1、2、3 および 4 時間、曝露終了直後およびその後は 1 時間間隔で 4 時間まで、また、その後 14 日間は 1 日 1 回中毒症状および生死を観察した。

曝露直前、曝露終了後 3 日、7 日および 14 日目に体重を測定し、体重増加量も算出した。

観察期間終了時、全ての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
曝露濃度 (mg/m ³)	4840
LC50 (mg/m ³)	雌雄共 > 4840
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間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	4840
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m ³)	4840

中毒症状は認められず、体重、肉眼的病理検査でも何ら特記すべき変化は認められなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) フェンピラザミン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、15 週齢、

体重 2855.8～2871.0 g、1 群 3 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：検体 0.5 g を蒸留水で湿らせてリント布 (2.5 cm 四方) に展延し、除毛した動物の背中皮膚に閉塞貼布した。曝露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：検体除去の 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察して Draize 法に従って採点し、一次刺激率を求めて、刺激性を評価した。また、一般症状を毎日観察した。

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。

動物番号	項目	最高 採点	曝露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

検体除去後 72 時間の観察期間中、いずれの動物においても刺激反応は認められなかった。一次刺激率は 0 であった。

また、一般症状に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンピラザミン原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判定された。

(2) フェンピラザミン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：住友化学株式会社
[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雄性ウサギ、16～17 週齢、
体重 2845.7～3291.7 g、1 群各 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体をウサギの片側下眼瞼結膜嚢に 1 匹あたり 0.051 g (0.1 mL 容量) を適用し、
非洗眼群 3 匹については、適用後の洗眼を実施しなかった。洗眼群 3 匹については、
適用 30 秒後に、300 mL の水で 30 秒間洗眼した。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜等の刺激性変化を観察して
Draize 法に従って反応の強さを点数化して記録し、Kay and Calandra の方法に
より刺激性を評価した。また、一般症状を毎日観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次項の表のとおりである。

非洗眼群では、3 匹中 2 匹の結膜に発赤 (強さ 1)、浮腫 (強さ 1) および分泌物 (強さ 1) が適用 1 時間後に観察された。適用 24 時間後には、3 匹中 1 匹の結膜に発赤 (強さ 1) が観察された。これらの反応は適用 48 時間後には消失した。刺激性反応の平均合計点の最大値 (MMTS) は適用 1 時間後の 4.0 であった。

洗眼群では、3 匹中 2 匹の結膜に発赤 (強さ 1)、3 匹中 1 匹の結膜に浮腫 (強さ 1) が適用 1 時間後に観察された。適用 24 時間後には、3 匹中 1 匹の結膜に発赤 (強さ 1) および分泌物 (強さ 1) が観察された。これらの反応は適用 48 時間後には消失した。刺激性反応の平均合計点の最大値 (MMTS) は適用 1 時間後の 2.0 であった。

また、一般症状に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンピラザミン原体はウサギの眼粘膜に対してごく軽度の刺激性ありと判定された。また、洗眼効果があるものと思われた。

項 目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
合 計*			330	12	2	0	0	
平 均			110	4.0	0.7	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	0.3	0	0	
		浮腫	4	0.3	0	0	0	
		分泌物	3	0	0.3	0	0	
	合 計*			110	2.0	1.3	0	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

3. 皮膚感作性

(1) フェンピラザミン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)
(資料 3-1)

試験機関：住友化学株式会社
[GLP 対応]
報告書作成年：2007 年

検 体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重：288.6～348.9 g、
1 群 10～20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

用量設定根拠：

感作；一次感作（皮内）

背部を刈毛し、正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射（0.1 mL/箇所）を行った。

上 部：Freund's complete adjuvant (FCA) と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物

中央部：検体の 5% コーンオイル液

下 部：検体を 5% で含む FCA 液と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物

対照群には投与液に検体を含まないことを除き、上記と同様に処置した。

二次感作（経皮）

一次感作の 1 週間後、肩甲骨部に検体の 50% アセトン液 0.4 mL を含ませたリント布（2 cm × 4 cm）を 48 時間閉塞貼付した。

対照群にはアセトン 0.4 mL を含ませたリント布を用いて同様に処置した。

惹起；二次感作の 2 週間後、刈毛した右腹側部に検体の 25% アセトン液 0.2 mL を含ませたリント布（2 cm × 2 cm）を 24 時間閉塞貼付した。貼布除去時には、適用

部位をアセトンを含ませた脱脂綿で拭き取った。

観察項目：惹起貼付除去の 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て、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応（評点 1～3）を示した動物の比率（陽性率）から Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。

その他、全動物について、感作開始時および最終観察終了時に体重を測定した。

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率 (%)		
					24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	合計
					皮膚反応評点 ^{a)}				計	皮膚反応評点 ^{a)}				計			
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検	皮内： 5%フェニラザミン 経皮： 50%フェニラザミン	25% フェニラザミン	20	紅斑	18	2	0	0	2/20	18	2	0	0	2/20	10	10	10
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
体	皮内： 媒体 経皮： 媒体	25% フェニラザミン	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				
陽性 対照	皮内： 5%HCA ^{d)} 経皮： 100%HCA	10% HCA ^{d)}	5	紅斑	1	1	3	0	4/5	1	2	2	0	4/5	80	80	80
				浮腫	1	3	1	0		1	3	1	0				
陽性 対照	皮内： 媒体 ^{c)} 経皮： リト布のみ	10% HCA ^{d)}	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
				浮腫	5	0	0	0		5	0	0	0				

a) : 0 ; 変化なし、 1 ; 境界不明瞭（軽度）な反応、
2 ; 境界明瞭（中等度）な反応、 3 ; 強度な反応

b) : α-ヘキシルシンナムアルデヒド（HCA）を用い、検体の試験と同じ供給元の動物を使用して、ほぼ同時期（2006年9月5日～29日）に実施した試験結果を引用した。

c) : 媒体にコーンオイルを用いた。

d) : 媒体にアセトンを用いた。

検体感作群の25%検体アセトン液による惹起では、軽度の紅斑を2/20例に認めた。検体非感作群の25%検体アセトン液による惹起では、皮膚反応を認めなかった。従って、25%検体アセトン液による惹起の陽性率は10%であった。全動物の体重は試験期間を通じて正常に増加した。

陽性対照物質であるHCA感作群では10%HCAアセトン液による惹起で軽度から中等度の紅斑および浮腫を4/5例に認めたが、HCA非感作群では皮膚反応を認めなかった。

以上の結果から、フェニラザミン原体は本試験条件下で軽度の皮膚感作性を有すると結論した。

4. 急性神経毒性

(1) フェンピラザミン原体のラットを用いた急性神経毒性試験 (資料 4-1)

試験機関：RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

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

観察期間：2 週間 (2007 年 8 月 2 日～2007 年 8 月 17 日)

投与方法：検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して、投与量 0、80、400
または 2000 mg/kg、投与液量 5 mL/kg 体重で単回強制経口投与した。

用量設定根拠：

[申請者注]

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通して死亡は認められなかった。

一般状態；全ての動物についてケージサイドからの観察を 1 日 1 回行った。

観察期間中、検体投与に関連する臨床症状は認められなかった。

体重変化；入荷時、試験 1 日目の投与時ならびに試験 8 および 14 日に全ての動物の体重を測定した。

投与後 1 週間の 2000 mg/kg 群雄の体重増加量が減少したのを除き、体重および体重増加量への検体投与の影響は認められなかった。2000 mg/kg 群の雄では、対照群と比較して体重に 8.3%の有意な減少 (Dunnett's 検定、 $p < 0.01$)、体重増加量に 17.2%の有意な減少 (Dunnett's 検定、 $p < 0.01$) が認められた。

摂餌量；試験期間中、各動物の給餌量と残餌量を連続して記録し、週毎に 1 日平均摂餌

量 (g/匹/日) および相対摂餌量 (g/kg/日) を算出した。

投与後1週間の2000 mg/kg 群雄の摂餌量の減少を除き、摂餌量および相対摂餌量への検体投与の影響は認められなかった。2000 mg/kg 群の雄では、対照群と比較して1~8日間の摂餌量に16.0% ($p < 0.01$) の有意な減少、相対摂餌量には7.9% ($p < 0.05$) の有意な減少が認められた。しかし、2週目の同群雄の摂餌量の減少には改善がみられ、摂餌量の減少は8.7%にとどまって統計学的有意差はなく、相対摂餌量も対照群と差がなかった。全期間を通じた2000 mg/kg 群の雄の平均摂餌量は12.1%の軽度な減少、平均相対摂餌量は3.9%の軽微な減少であった。

詳細な状態の観察；投与開始前（試験1週間前）、試験1日の最大影響発現時点（投与後約2時間）、7日および14日に全動物を対象として、以下の項目について観察した。

ホームケージ内での観察（横臥、四肢のばたつき、軟便または硬糞、変色尿、立毛）

ホームケージからの取り出し時に保定しての観察（苛立ち、不安、発声、筋緊張の減少または増加、振戦）

オープンフィールドでの観察（糞塊の数、初期不活発、活動性の増加または減少、姿勢/歩行（はいずり）、横臥、四肢のばたつき、立ち上がりの増加または減少、円背姿勢、常同行動、挙尾、痙攣、振戦、筋攣縮、間代性または強直性痙攣、異常行動、異常歩行、麻痺、旋回運動、呼吸困難、呼吸音、発声、立毛、粗毛、排尿増加、反射テスト：接近反応、接触、反応性、疼痛反射、正向反射、視覚性置き直し反応、プライヤー反射（聴覚反射））

オープンフィールドからの取り出し時に保定しての観察（眼球陥没、眼球突出、眼球混濁、眼球赤色化、眼球変色、流涙、鼻汁、流涎、腹部膨満、腹部緊張、削瘦、脱水症状、蒼白化、チアノーゼ、皮温低下、脱毛、瞳孔反射異常、散瞳、縮瞳）

詳細な臨床観察において、検体投与に起因すると考えられる臨床症状は認められなかった。

機能検査；投与開始前（試験1週間前）、試験1日の最大影響発現時点（投与後2時間）、試験7および試験14日目のFOB終了後に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

直腸温

前肢および後肢握力

着地開脚幅
自発運動量 (30 分間の測定)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg)		80			400			2000		
検査時期 (日)		1	7	14	1	7	14	1	7	14
雄	自発運動量									
	総移動距離	86	↑125	92	↓77	110	93	↓62	108	89
	立ち上がり回数	74	140	94	↓53	105	82	↓38	95	80
雌	体温	100	101	101	100	↑102	↑101	100	101	100
	自発運動量									
	立ち上がり回数	89	106	107	86	111	98	↓49	83	106
	中央滞在時間	111	127	126	122	125	129	106	86	↑172

対照群との有意差検定は、Dunnnett's 検定を用いて行った (↓ ↑ : $P < 0.05$ 、↓↑ : $P < 0.01$)。

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

前肢および後肢の握力、着地開脚幅、体温ならびに自発運動量に検体投与に関連する影響は認められなかった。

投与日に 400 および 2000 mg/kg 群の雄で平均総移動距離および平均立ち上がり回数の軽度な減少がみられ、2000 mg/kg 群の雌では平均立ち上がり回数についてのみ減少がみられた。これらは生物学的変動の範囲内の変化であり、検体投与に関連するものではないと考えられた。また、14 日目に 2000 mg/kg 群の雌で中央滞在時間の増加がみられたが、これも検体投与に関連しない生物学的変動の範囲内と考えられた。

臓器重量；試験終了時 (試験 15 日) に灌流固定した各群雌雄各 5 匹を対象に、脳重量を測定し、対体重比を算出した。

いずれの群においても脳重量への検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各 5 匹を Eutha 77® 腹腔内投与で深麻酔後、生食液で固定して屠殺し肉眼的検査を行った。

肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；0 および 2000 mg/kg 群の灌流固定後剖検動物 (雌雄各 5 匹) から採取した以下の組織を病理組織学的に検査した。末梢神経系 (三叉神経節および

神経、腓腹筋は除く)は樹脂包埋して準薄切片を作製し、1%トルイジンブルーで染色した。その他の組織はパラフィン包埋後、準薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色をした。

脳(前頭葉、頭頂葉、間脳、中脳、後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄:横断面)、眼球(網膜および視神経を含む)、脊髄(頸部、胸部および腰部の横断面および縦断面)、背側および腹側脊髄神経根(頸部および腰部:縦断面)、背側根神経節(脊髄神経節、頸部および腰部)、坐骨神経(近位、坐骨切痕下部)、近位脛骨神経(膝部)、遠位脛骨神経(下腿部)、三叉神経節および神経、腓腹筋

認められた全ての病理組織学的所見を下表に示す。

性別	雄		雌	
投与量 (mg/kg)	0	2000	0	2000
所見\検査動物数	5	5	5	5
三叉神経				
単発性神経線維変性 軽微	0	0	1	0
眼				
網膜変性 軽微	1	0	1	1

対照群との有意差検定は Fisher の直接確率検定(両側検定)を用いて行った。表中の数値は所見を有する動物数を示す。

神経毒性を示唆する組織学的病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する単回強制経口投与による急性神経毒性試験において神経毒性を示唆する変化は認められなかった。よって、本剤の神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに試験した最高用量の 2000 mg/kg であると判断される。また、本剤の一般毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雄の 2000mg/kg 群で認められた体重増加抑制および摂餌量減少に基づいて、雄では 400 mg/kg、雌では 2000 mg/kg であると判断される。

申請者注: 報告書では一般毒性に関する NOAEL について記載されていなかったが、雄の 2000 mg/kg 群で認められた体重増加抑制および摂餌量減少は一般毒性と判断されるため、一般毒性の NOAEL は雄では 400 mg/kg、雌では 2000 mg/kg と記載した。

5. 亜急性毒性

(1) フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 5-1)

試験機関: RCC Ltd
[GLP 対応]
報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (HanRcc:WIST)、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時約 6 週齢

体重: 雄: 95.8~116.7 g (平均 105.6 g)、雌: 87.4~107.6 g (平均 99.4 g)

投与期間: 13 週間 (2005 年 11 月 3 日~2006 年 2 月 1、2、5 日)

投与方法: 検体を 0、300、600、1000 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 生死を 1 日 2 回観察し、ケージ外からの観察を 1 日 1 回、詳細な症状観察を試験開始前、および投与期間中は 1~12 週目に週 1 回の頻度で実施した。

途中死亡は認められなかった。また、検体投与に関連した毒性臨床所見または行動異常は認められなかった。

体重変化; 全動物の体重を週 1 回の頻度で測定した。

投与終了時の体重には、3000 ppm 群の雄で 10.1%、3000 ppm 群の雌で 8.3% の軽度な低値が認められた。体重増加には、3000 ppm 群の雄で 14.2%、3000 ppm 群の雌で 22.9% の有意な抑制が認められた。600 ppm 群の雄においても、12.9% の有意な体重増加抑制が認められたが、同様な傾向が 1000 ppm 群の雄で認められないことから毒性学的に意義のない変化であると考えられた。

摂取量；全動物の摂取量を週1回の頻度で測定した。

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

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)		300	600	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	19.12	37.69	64.00	196.11
	雌	20.54	42.04	68.56	207.32

詳細な状態の観察；投与13週目に全動物を対象として、以下の項目について観察した。

外観（立毛、流涎、円背姿勢）

運動（運動失調、振戦／筋攣縮、腹臥位、旋回、痙攣）

行動（自発運動亢進、傾眠、探索行動の亢進、身繕いの減少、発声）

呼吸（呼吸困難、頻呼吸、緩徐呼吸）

反射（眼瞼、耳介、虹彩の光反射、圧迫回避（後足）、疼痛反応、驚愕／聴覚）

その他（流涙、四肢チアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張低下）

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

機能検査；投与13週目に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

前後肢握力、自発運動量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
前肢握力								↓78
後肢握力		↑122						↓82

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った（↑↓：P<0.05、↓：P<0.01）。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

対照群と比較して有意な差が600 ppm 群雄の後肢握力および3000 ppm 群雌の前後肢握力に認められた。しかし、600 ppm 群雄の後肢握力の増加は用量反応関

係がないことから、生物学的な変動の範囲内にあると考えられ、何らかの毒性的意義のある悪化の傾向を示すものではないと考えられた。また、3000 ppm 群雌の前後肢握力の軽度な低下は、その値（前肢：527 g、後肢：396 g）が対応する対照群値の標準偏差の範囲（前肢：672 ± 111 g、後肢：485 ± 95 g）をわずかに外れているかあるいはその範囲内であることから、偶発的であり、生物学的な変動の正常範囲内であると考えられた。

血液学的検査：投与後 13 週時に全動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、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、総白血球数、白血球分類値、血小板数、網状赤血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、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 (PTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
投与量 (ppm)	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
ヘマトクリット値 [‡]	↓ 98		↓ 95			↓ 96	↓ 96	↓ 96
MCHC [‡]	102	102	↑ 102	101	↑ 102		↑ 102	
好中球数 [‡]	102	120	116	↑ 131				
リンパ球数 [‡]				↓ 93				
PT [‡]				↓ 95				↑ 109
PTT [‡]				↑ 109				

*: 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ ↓ : P < 0.01)。

‡: 対照群との有意差検定は、Steel 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

雄					
投与量 (ppm)	背景値	300	600	1000	3000
ヘマトクリット値	0.41-0.49	0.43		0.42	
リンパ球数	0.679-0.872				0.726
PT	0.67-0.95				0.80
PTT	13.1-27.7				26.7

背景値：95%許容限度

雌					
投与量 (ppm)	背景値	300	600	1000	3000
ヘマトクリット値	0.39-0.48		0.43	0.43	0.43
MCHC	20.61-23.52	22.39		22.35	
PT	0.70-1.02				0.88

背景値：95%許容限度

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

300および1000 ppm群雌のヘマトクリット値は背景値の範囲内であり、1000 ppm群雌のMCHCの増加および3000 ppm群雌の好中球数の増加は用量に対応した変化ではなかった。また、3000 ppm群雌のリンパ球数、PTおよびPTTはいずれも背景値の範囲内であった。600、1000および3000 ppm群雌のヘマトクリット値、300および1000 ppm群雌のMCHC、3000 ppm群雌のPTの変化はいずれも背景値の範囲内であった。

このように、対照群と比較した統計学的に有意な差はわずかにみられたが、偶発的かつ背景値の範囲内あるいはその範囲をごくわずかしこ逸脱しないと考えられた。

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

血糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アルカリ性ホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ、ナトリウム、カリウム、クロライド、カルシウム、リン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
投与量 (ppm)	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
総ビリルビン*	↓ 82	↓ 71	↓ 78	↓ 73			↓ 72	
トリグリセライド*								↑ 142
ASAT*								↓ 83
ALAT*				↓ 80				
ナトリウム*				↑ 101				
カリウム*			↑ 107					
クロライド*			↑ 102				↑ 102	
カルシウム*			↑ 102	↑ 103				
総蛋白*				↑ 103				
アルブミン*				↑ 104				
A/G 比*						↑ 109		

*: 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ : P < 0.01)。

‡: 対照群との有意差検定は、Steel 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

雄					
投与量 (ppm)	背景値	300	600	1000	3000
総ビリルビン	0.94-2.31	1.29	1.12	1.23	1.16
ALAT	20.4-46.2				24.4
ナトリウム	135.7-147.4				148.1
カリウム	3.07-4.45			3.94	
クロライド	95.3-109.4			107.5	
カルシウム	2.60-2.97			2.69	2.70
総蛋白	60.69-70.81				69.58
アルブミン	38.90-45.37				43.61

雌					
投与量 (ppm)	背景値	300	600	1000	3000
総ビリルビン	1.05-2.75			1.31	
トリグリセライド	0.16-0.57				0.37
ASAT	55.7-96.9				60.1
クロライド	98.9-109.3			107.0	
A/G 比	1.81-2.82		2.38		

背景値 : 95%許容限度

検体投与に関連した影響は、雌雄ともにいずれの投与量においても認められなかった。

300、600、1000 および 3000 ppm 群雄の総ビリルビン、3000 ppm 群雄の ALAT は背景値の範囲内であり、3000 ppm 群雄のナトリウム (148.1 mmol/L) は背景値をごくわずかしき逸脱しておらず、対照群値 (146.4 mmol/L) も軽度に高値であったことから、偶発的かつ生物学的変動の正常範囲内あると考えられた。1000 ppm 群雄のカリウムおよびクロライド、1000 および 3000 ppm 群雄のカルシウム、ならびに 3000 ppm 群雄の総蛋白およびアルブミンは背景値の範囲内であった。また、1000 ppm 群雌の総ビリルビン、3000 ppm 群雌のトリグリセライドおよび ASAT、1000 ppm 群雌のクロライドおよび 600 ppm 群雌の A/G 比は背景値の範囲内であった。このように、対照群と比較して統計学的に有意な差はわずかにみられたが、偶発的かつ背景値の範囲内あるいはその背景値をごくわずかしき逸脱しないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査;代謝ケージを用いて解剖前 18 時間の絶食期間中に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、比重、浸透圧、色調、外観、pH、蛋白、糖、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
投与量 (ppm)								
比重*				↓98				
浸透圧*				↓55				

*: 対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↓: P < 0.05)。

‡: 対照群との有意差検定は、Steel 検定を用いて行った (↓: P < 0.05)。

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

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

性別	雄				
	背景値	300	600	1000	3000
投与量 (ppm)					
比重	1.025 ± 0.030 (平均 ± SD)				1.021
浸透圧	167-2163 (95%許容限度)				616

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

3000 ppm 群雄の比重および浸透圧は背景値の範囲内であった。このように、対照群と比較した統計学的に有意な差はわずかにみられたが、偶発的かつ生物学的変動の正常範囲内と考えられた。

眼科学的検査；試験開始前には全動物について、投与 13 週目には、対照群と高用量群の動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

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

脳、心臓、肝臓、胸腺、腎臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、甲状腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		300	600	1000	3000	300	600	1000	3000
最終体重					↓ 90				
副腎	絶対重量								↓ 85
心臓	絶対重量				↓ 90				
肝臓	相対重量				↑ 122				↑ 122
胸腺	相対重量					↓ 85			
精巣	相対重量		↑ 110		↑ 112				
子宮	絶対重量								↓ 76
	相対重量					↓ 78			

対照群との有意差検定は、Dunnnett 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑ : P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

高用量群の雌雄では、相対肝臓重量の有意な増加が認められた。

その他の臓器重量の変化は通常の個体差を反映していることから、偶発的変化と考えられる。

[申請者注]

600 ppm 群の雄で認められた精巣重量 (相対重量) の高値、300 ppm 群の雌で認められた胸腺重量 (相対重量) および子宮重量 (相対重量) の低値は用量に対応しない変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、3000 ppm 群の雄で認められた心臓重量 (絶対重量) の低値および精巣重量 (相対重量) の高値、3000 ppm 群の雌で認められた副腎重量 (絶対重量) および子宮重量 (絶対重量) の低値は背景値の範囲内の変化であり、かつ病理組織学的

検査において関連する変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

性別	雄		雌	
	背景値	3000	背景値	3000
投与量 (ppm)				
副腎 (絶対重量)			0.060-0.098	0.066
心臓 (絶対重量)	0.826-1.150	1.04		
精巣 (相対重量)	0.922-1.271	1.00		
子宮 (絶対重量)			0.617-1.183	0.82

背景値：95%許容限度

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連があると考えられる異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び高用量群の動物から採取した以下の組織について病理標本を作成し、鏡検を実施した。また、中間用量および低用量群の動物から採取した大腿骨骨髓、胸骨骨髓、肝臓、脾臓、甲状腺についても同様に検査した。

副腎、大動脈、骨（胸骨、関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨、胸骨）、脳（大脳、小脳、脳幹）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球／視神経、ハート腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、顎下）、乳腺、鼻腔、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下、耳下）、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髓（頸部、胸部中央、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変

主要な病理組織学的所見を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	600	1000	3000	0	300	600	1000	3000
腎臓	所見\検査動物数	12	-	1	-	12	12	2	-	-	12
	腎盂拡張	1 2.0	-	1 3.0	-	1 1.0	0 0.0	↑*2 3.5	-	-	3 1.7
肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	小葉中心性肝細胞肥大	1 1.0	1 1.0	0 0.0	1 1.0	↑*4 1.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.0	↑*3 1.0
	脂肪化：小葉周辺性	7 1.4	9 1.4	9 1.2	8 1.3	5 2.0	3 1.0	↑*8 1.3	7 1.0	↑*9 1.6	6 1.8
脾臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	うっ血	8 2.6	↑*12 2.0	↑*12 1.9	↑*12 2.1	11 2.4	11 2.2	12 2.4	12 2.0	12 2.3	12 2.7
	ヘモジデリン沈着	10 1.1	11 1.2	12 1.2	9 1.1	11 1.2	10 1.4	12 1.5	12 1.4	12 1.5	11 1.9
乳腺	所見\検査動物数	12	-	-	-	12	12	-	-	-	12
	分泌活性	0 0.0	-	-	-	0 0.0	7 1.1	-	-	-	↓*1 1.0
甲状腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	濾胞細胞肥大	0 0.0	0 0.0	1 1.0	1 1.0	↑*4 1.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
膀胱	所見\検査動物数	12	-	-	-	12	12	-	-	-	12
	うっ血	2 1.0	-	-	-	↑*9 1.0	1 1.0	-	-	-	3 1.0
	拡張	5 1.2	-	-	-	↑*10 2.2	1 1.0	-	-	-	2 1.5
大腿骨 骨髄	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
	萎縮による脂肪置換	12 2.6	12 2.6	12 2.6	12 2.2	12 2.4	8 1.5	10 1.7	9 1.3	10 1.7	11 1.6
胸骨 骨髄	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	萎縮による脂肪置換	10 1.3	11 1.8	11 1.8	11 1.7	11 1.5	11 1.5	12 2.1	12 1.8	12 1.5	12 1.9

上段は所見発現動物数を、下段は程度（1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：重度、5：高度）の平均を示す。

-：検査せず

*：対照群との有意差検定は片側 Fisher 直接確率法を用いて行った（↑↓：P<0.05、↑：P<0.01）。

‡：対照群との有意差検定は Armitage 検定を用いて行った（↑：P<0.05、↑：P<0.01）。

検体投与に起因する病理組織学的変化が肝臓および甲状腺に認められた。肝臓では、3000 ppm 群の雌雄に軽微な小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の軽度な増加が認められた。本所見は、有害な変化ではなく、適応性の作用と考えられた。甲状腺では、3000 ppm 群の雄に軽微な濾胞細胞肥大の発現頻度の軽度な増加が認められた。しかし、この所見は機能的適応反応と考えられ、本試験で 3000 ppm

群の雄にみられた肝細胞肥大と関連する可能性が高い。甲状腺濾胞細胞肥大は機能性変化であり、通常は可逆性変化であることが知られている^{1,2)}。したがって、本試験でのこの所見は有害作用ではないと考えられた。600 および 1000 ppm 群では、それぞれ 1 例で軽微な甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。これらの所見の発現頻度および程度は非常に低く、その発現頻度に統計学的に有意な増加はみられなかった。したがって、600 および 1000 ppm での甲状腺濾胞細胞肥大については、影響であるという確証がなかった。

その他の病理組織学的所見は、同コロニー同週齢で同タイプの試験における無投与対照ラットに自然発生的にみられる所見と一致していた。特に、大腿骨および胸骨骨髓では様々な程度の萎縮による脂肪置換が認められたが、明確な用量反応関係がみられなかった。同様に、雄の脾臓では、明確な用量反応関係を伴わない様々な程度のうっ血が認められた。3000 ppm 群の雌の脾臓ではヘモジデリン沈着の程度の平均値が増加したが、雄に同様な所見が認められず、臨床検査結果にも関連する変化がみられなかったことから、この所見は毒性学的意義がないと考えられた。肝臓では、3000 ppm 群の雌雄で、脂肪化の程度の平均値が軽度増加したが、個体差が大きかったことから、この所見の毒性学的意義は明確ではなかった。3000 ppm 群の雌では、乳腺の分泌活性の頻度減少が認められた。これは偶発的な所見であり、高用量での動物の全身状態に関連していると考えられた。3000 ppm 群の雄では、膀胱のうっ血および拡張の発現頻度増加が認められた。この変化は剖検および固定液を膀胱に入れる固定処理に起因すると考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、3000 ppm 群では雌雄に有意な体重増加抑制が認められた。以上のことから無毒性量 (NOAEL) は 1000 ppm (雄 64.00 mg/kg/日、雌 68.56 mg/kg/日) であると判断される。

[申請者注] 申請者により以下の文献を引用する

引用文献

- 1) Capen, C. C., Toxic response of the endocrine system, in Casarett & Doll's Toxicology, 7th edition, ed. by Klaassen, C. D., p807-879, McGraw-hill Medical, 2007.
- 2) 今井清および広瀬雅雄、甲状腺/上皮小体, in 毒性病理組織学, p435-p446 日本毒性病理学会編、アイバック、2000.

(2) フェンピラザミン原体のイヌを用いたカプセル投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験 (資料 5-2)

試験機関：株式会社イナリサーチ
[GLP 対応]
報告書作成年：2008 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 (TOYO ビーグル)、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 ヶ月齢、
投与開始時体重；雄 7.68~10.00 kg、雌 7.18~9.28 kg

投与期間：13 週間 (91 日間)

雄 (2006 年 12 月 21 日~2007 年 3 月 21 日)、雌 (2006 年 12 月 22 日~2007 年 3 月 22 日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、25、50 および 150 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 13 週間にわたって経口投与した。対照群には同様の方法で 150 mg/kg 群と同じ個数の空カプセルを与えた。検体のカプセルへの充填は少なくとも 1 週間に 1 回の頻度で行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

一般状態観察では、150 mg/kg 群の雌において白色物質を含む正常便が認められたが、本症状は未吸収の白色被験物質の排泄によるものであり、毒性影響ではないと考えられた。また、臆口出血が 150 mg/kg 群の雌 1 例で認められたが、発情期の雌に通常認められる症状であると考えられた。その他、投与期間中、いずれの動物においても、投与に関連した異常は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	25	50	150
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

試験期間中、死亡は認められなかった。

詳細な状態観察；詳細な状態観察を週1回、以下の項目についてケージサイドおよびケージから取り出してテーブル上で行った。

外観（被毛、皮膚、可視粘膜、分泌物）

姿勢／体位

自律神経系機能（流涙量、流涎量、立毛、瞳孔径、呼吸、排泄物の量および状態）

歩行状態

取り扱いの容易さ

覚醒状態

神経系（振戦、痙攣、筋緊張状態）

攻撃性

常同行動（くびふり、ピヴォティングなど）

異常行動（自咬、異常発声など）

刺激に対する反射（瞳孔、眼瞼および耳介反射）

詳細な状態観察では投与期間中、いずれの動物においても、投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始7日前から投与期間終了時まで週1回、全動物の体重を測定した。体重減少あるいは体重増加抑制が50 mg/kg群の雄1例および雌1例、150 mg/kg群の雄2例で認められた。雌では、50mg/kg群の1例で体重減少が認められたが、対照群でも同様に体重減少が認められた動物がいたことに加え、150mg/kg群で体重への影響は認められておらず、用量相関性のない変化であったことから、投与に関連したものではないと考えられた。

摂餌量；投与開始7日前から投与期間終了時まで、全動物の摂餌量を毎日測定した。いずれの動物においても、摂餌量に特記すべき変化は認められなかった。対照群といずれの投与群の間においても、群平均摂餌量に統計学的有意差は認められなかった。

飲水量；投与開始7日前から投与期間終了時まで、週1回、全動物の1日当たりの摂水量を測定した。いずれの動物においても、飲水量に特記すべき変化は認められなかった。

血液学的検査；試験前、投与4、8および13週時に全動物を対象として、前肢静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。
赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球色素量、平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、網状赤血球（百分率、絶対値）、血小板数、白血球数、白血球分類（百分率、絶対値）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与に関連した変化の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌			
		投与量 (mg/kg/日)						
		25	50	150	25	50	150	
赤血球数	試験前	96	102	100	105	99	102	
	4	93	95	↓ 85	98	93	92	
	8	92	93	↓ 80	103	97	98	
	13	92	93	86	106	96	97	
	試験前	97	105	103	103	99	104	
ヘモグロビン量	4	96	97	↓ 87	95	92	94	
	8	94	95	↓ 84	101	95	101	
	13	96	97	92	104	96	101	
	試験前	97	105	102	104	99	104	
	4	96	98	89	96	91	94	
ヘマトクリット値	8	94	96	87	102	96	102	
	13	96	98	94	105	95	102	
	試験前	102	102	102	99	100	103	
	4	103	104	104	99	99	103	
	8	103	103	↑107	100	99	↑104	
平均赤血球容積	13	104	105	↑108	100	99	↑106	
	試験前	100	100	100	99	100	100	
	4	100	99	98	99	101	100	
	8	99	98	↓ 96	98	99	↓ 98	
	13	100	99	98	99	101	99	
平均赤血球血色素濃度	試験前	100	100	75	100	138	125	
	4	100	100	117	140	100	140	
	8	75	88	225	113	75	113	
	13	89	122	133	114	129	129	
	試験前	96	112	78	98	139	124	
網状赤血球比	4	86	83	93	118	84	127	
	8	70	86	196	126	75	117	
	13	87	115	120	140	141	144	
	試験前	91	106	116	104	103	83	
	4	107	123	135	104	114	89	
網状赤血球数	8	98	130	↑ 185	99	108	89	
	13	101	126	↑ 174	103	101	89	
	好酸球比	4	76	57	↓ 38	67	52	124
	好酸球数	13	100	84	79	56	↓40	60
	好中球数	4	97	↑152	108	132	112	104
血小板数	8	89	↑139	132	143	119	123	
	単球数	4	111	↑143	93	105	93	98

対照群との有意差検定はDunnett 検定あるいはSteel 検定を用いて行った。

Dunnett 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑ : P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

150 mg/kg 群の雄において、赤血球数、ヘモグロビン量、平均赤血球血色素濃度の統計学的に有意な減少、血小板数および平均赤血球容積の統計学的に有意な増加が 4、8 および/あるいは 13 週目に認められた。平均赤血球血色素濃度

の統計学的に有意な減少および平均赤血球容積における統計学的に有意な増加は、150 mg/kg 群の雌においても 8 および/あるいは 13 週目に認められた。個体別値では、150 mg/kg 群の雄 3 例で 4、8 および/あるいは 13 週目に赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少および血小板数の増加、150 mg/kg 群の雄 2 例で 8 週目に網状赤血球数および網状赤血球比の増加、150 mg/kg 群の雌 1 例で 13 週目に赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められた。

その他の項目においても、対照群と比較して統計学的有意差が散発的に観察されたが、それらは軽度の変化であること、試験前の値と同程度であること、あるいは用量相関性が認められないことから、投与に関連したものではないと考えられた。

血液生化学検査；試験前、投与 4、8 および 13 週時に全動物を対象として、前肢静脈から血液を採取し、得られた血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、グルコース、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロライド、総蛋白、アルブミン、蛋白分画 (アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン)、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目および検体投与に関連した変化の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌			
		投与量 (mg/kg/日)						
		25	50	150	25	50	150	
ALT	試験前	125	132	↑ 168	84	91	73	
	13	130	123	↑ 173	105	86	110	
ALP	試験前	119	109	106	108	111	109	
	4	110	120	106	95	114	130	
	8	111	112	146	104	111	154	
	13	119	121	188	106	121	178	
GGT	13	85	91	156	126	↑ 148	↑ 165	
総ビリルビン	4	100	125	↑ 175	100	100	120	
	8	120	120	↑ 180	86	71	100	
尿素窒素	4	127	117	↑ 134	87	109	99	
総コレステロール	4	104	93	96	81	93	↓ 71	
	13	103	90	103	78	89	↓ 71	
リン脂質	4	98	92	91	87	95	↓ 76	
	13	98	89	98	84	91	↓ 77	
カルシウム	試験前	99	100	96	102	104	103	
	4	99	97	92	100	102	100	
	8	98	96	↓ 94	99	101	101	
	13	99	98	96	99	100	100	
クロライド	8	100	↑ 102	↑ 102	100	100	100	
アルブミン	試験前	97	100	98	100	104	99	
	4	93	91	↓ 87	96	97	93	
	8	94	90	↓ 87	94	96	95	
	13	95	91	88	100	98	96	
蛋白 分 画	アルブミン	試験前	96	102	98	100	102	100
		4	92	93	↓ 89	96	96	92
		8	93	91	↓ 86	92	96	99
		13	99	96	↓ 87	102	100	106
	α ₁ -グロブリン	4	93	↓ 89	↓ 89	94	101	93
	α ₂ -グロブリン	13	94	96	92	90	90	↓ 68
	γ-グロブリン	試験前	107	↑ 122	105	96	88	84
13	100	110	124	83	87	↓ 63		
アルブミン/ グロブリン比	試験前	96	98	93	96	100	103	
	4	86	88	89	99	96	100	
	8	97	95	86	93	99	107	
	13	103	100	↓ 81	107	107	↑ 128	

対照群との有意差検定は Dunnett 検定あるいは Steel 検定を用いて行った。
 Dunnett 検定 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01
 Wilcoxon 検定 ↑\$: P < 0.05
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

150 mg/kg 群の雄において、対照群と比較して、カルシウム、アルブミン、アルブミン/グロブリン比における統計学的に有意な減少が 4、8 および/あるいは 13 週目に認められた。

個体別値では、50 mg/kg 群の雄 1 例および 150 mg/kg 群の雄 2 例においてカルシウム、アルブミン、アルブミン/グロブリン比の減少、150 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例において ALP の増加が 4、8 および/あるいは 13 週目に認められた。

その他の項目においても、対照群と比較して統計学的有意差が散発的に観察されたが、軽度の変化であること、試験前の値と同程度であることから、投与に関連したものではないと考えられた。

[申請者注]

血液生化学検査について

雄の 150mg/kg 群で投与 13 週目に認められた ALT の高値は、試験前の値と同程度であり、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

その他、雄のカルシウム、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ALP 以外の大部分の変化については、以下に示す背景値の範囲内であり、雄の 150mg/kg 群で投与 4 週に認められた尿素窒素の高値について、背景値から僅かに逸脱しているものの 4 週のみみられた一過性の変化であったこと、その他関連した変化がみられなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

平均値および背景値の範囲を下表に示す。

検査時期	雄			
	投与量 (kg)	背景値	50	150
4 週	総ビリルビン (mg/dL)	0.01-0.13		0.07
	尿素窒素 (mg/dL)	9.0-18.6		20.0
	α1-グロブリン (g/dL)	0.55-0.79	0.68	0.68
8 週	総ビリルビン (mg/dL)	0.01-0.13		0.09
	クロライド (mEq/L)	109.6-117.2	115.1	114.7

背景値：平均値±2SD

検査時期	雌			
	投与量 (kg)	背景値	50	150
4 週	総コレステロール (mg/dL)	93~189		106
	リン脂質 (mg/dL)	220~372		229
13 週	総コレステロール (mg/dL)	93~189		115
	リン脂質 (mg/dL)	220~372		245
	GGT (U/L)	1.5~5.5	3.4	3.8
	α 2-グロブリン (g/dL)	0.29~0.65		0.41
	γ -グロブリン (g/dL)	0.21~0.85		0.47
	アルブミン/ グロブリン比	0.61~1.25		0.96

背景値：平均値 \pm 2SD

尿検査；試験前、投与4、8および13週時に全動物から採取した新鮮尿（投与直後から4時間後まで）および蓄尿（投与後24時間）について、以下の項目を検査した。

蓄尿；尿量、色調、比重、ナトリウム、カリウム、クロライド

新鮮尿；pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈査

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/日)							
		0	25	50	150	0	25	50	150
蛋白質	13	-	±	-	-	-	-	-	-
		±	±	-	-	-	-	-	-
		+	-	-	+	-	-	-	-
		±	-	-	±	-	-	-	-
沈査；白血球	試験前	±	++	++	+	+	+	-	+
		-	+	±	+	-	++	+	+
		+	+	+	+	+	+	+	+
		+	++	±	+	+	+	++	+
	4	±	++	++	-	+	+	±	-
		-	-	-	-	-	+	+	+
		+	-	+	+	+	+	±	-
		-	++	+	-	+	+	+	+
	8	-	+	+	-	-	±	±	+
		-	-	-	±	-	+	+	+
		+	-	+	+	+	+	+	+
		±	+	±	+	±	+	+	+
	13	±	++	++	-	+	+	-	+
		±	+	±	+	-	++	+	+
		++	-	-	+	+	-	+	-
		++	±	-	++	+	+	+	+

程度：-；陰性、±；ごく軽度、+；軽度、++；中等度、+++；強度
 対照群との有意差検定はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。
 †：P < 0.05

いずれの動物においても投与に関連した所見は認められなかった。

50 mg/kg 群の雄において、対照群と比較して13週目に尿蛋白反応に有意差が認められたが、同様の所見が150 mg/kg 群で認められなかったことから、投与に関連したものではないと考えられた。

また、全ての投与群において尿沈査に白血球(++)が認められたが、この所見は、試験前にも認められたこと、また、対照群においても認められたことから、投与に関連したものではないと考えられた。150 mg/kg 群の雌1例では一般症状で認められた膣口出血に一致して、8週目に潜血陽性(+++)が認められた。

眼科学的検査；試験開始前および投与13週時に全動物を対象として、検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時（最終投与の翌日）に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）^{a)}、顎下腺、胸腺、肺^{a)}、心臓、肝臓（胆汁を除去した胆嚢を含む）、脾臓、膵臓、副腎^{a)}、腎臓^{a)}、精巣^{a)}、精巣上体^{a)}、前立腺、卵巣^{a)}および子宮

a) 左右の臓器を別々に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
投与量 (mg/kg/日)	25	50	150	25	50	150	
体重	100	98	87	105	103	112	
心臓	重量	108	120	92	113	106	115
	相対重量	108	↑124	107	107	103	102
肝臓	重量	102	109	↑121	96	104	109
	相対重量	102	113	↑141	90	101	96
副腎 (左側)	重量	106	111	116	101	92	99
	相対重量	106	116	↑136	96	90	88

対照群との有意差検定は Dunnett 検定あるいは Steel 検定を用いて行った。

Dunnett 検定 ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

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

対照群と比較して、150 mg/kg 群の雄において、肝臓の群平均重量および相対重量に統計学的に有意な増加が認められ、同様の傾向が、50 mg/kg 群の雄においても認められた。しかし、これらの変化は薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化であり、毒性影響ではないと考えられた（病理組織学的検査参照）。

個体別値では、150 mg/kg 群の雄 1 例において、精巣、精巣上体および前立腺の重量および対体重比の減少が認められ、これは、肉眼的病理所見に一致したものであった。その他、50 mg/kg 群の雄の心臓および 150 mg/kg 群の雄の左側の副腎において、相対重量の統計学的に有意な増加が認められたが、用量相関性が認められないこと、あるいは軽度の変化であることから、投与に関連したものであるのではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時（最終投与の翌日）に、全動物について剖検を行った。

腹腔内に少量の透明な液体の貯留が 150 mg/kg 群の雄 2 例で認められた。一般症状で精巣の小型化が観察された 150 mg/kg 群の雄 1 例で、精巣、精巣上体および前立腺の小型化が認められた。

その他、投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

気管支を含む肺^{a)}、気管、心臓、大動脈、腎臓^{b)}、膀胱、肝臓、胆嚢、膵臓、顎下腺^{b)}、耳下腺^{b)}、舌、咽頭、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸^{c)}、回腸^{c)}、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、甲状腺^{d)}、上皮小体^{b)}、下垂体、副腎^{d)}、精巣^{d)}、精巣上体^{d)}、前立腺、卵巣^{d)}、子宮、膈、眼（網膜を含む）^{b)}、視神経^{b)}、涙腺^{b)}、皮膚、乳腺、大脳、小脳、橋、延髄、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経^{b)}、骨および骨髄（胸骨）、骨および骨髄（大腿骨）^{b)}、骨格筋（大腿筋）^{b)}、鼻腔（鼻部）および肉眼的病変部位を含む臓器／組織

- a) 左右両方の臓器／組織、 b) 左右のどちらか片方の臓器／組織のみ
c) パイエル板を含む

認められた主要な病理組織学的所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	25	50	150	0	25	50	150
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大 -	4	4	2	0	4	4	1	0
	±	0	0	2	2 [#]	0	0	3 [#]	1 [#]
	+	0	0	0	2	0	0	0	3
骨髄 (胸骨)	膠様髄 -	4	4	4	2	4	4	4	4
	±	0	0	0	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髄 (大腿骨)	膠様髄 -	4	4	4	2	4	4	4	4
	±	0	0	0	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	C-細胞過形成 -	1	3	4	2	2	4	4	3
	±	1	1	0 [#]	1	2	0	0	1
	+	2	0	0	1	0	0	0	0

病変の程度：-；変化なし、±；軽度、+；中等度、++；重度、+++；極めて重度
対照群との有意差検定はMann-WhitneyのU検定を用いて行った。

#：P < 0.05

肝臓および骨髄において、投与に関連した病理組織学的病変が認められた。

肝臓では、軽度から中等度の小葉中心性肝細胞肥大が50 mg/kg群の雄2例および雌3例、150 mg/kg群の雌雄全例において観察された。また、肝臓重量の増加（臓器重量の項目参照）およびこれらの病理組織学的所見はラットで観察さ

れたものと同様の所見であり、適応性変化の可能性が考えられ、毒性学的意義のある影響ではないと考えられた。

[申請者注] 雄 150mg/kg 群における肝重量高値および雌雄 150mg/kg 群で認められた小葉中心性肝細胞肥大について

報告書では、当該所見は毒性学的意義のある影響ではないと考察されているが、同群の雄 1 例および雌 2 例において、ALP の高値が認められたことから、雌雄 150mg/kg 群における小葉中心性肝細胞肥大は軽微な毒性影響と考えられた。

骨髄において、軽度から重度の膠様髄が 150 mg/kg 群の雄 2 例で観察された。この所見は、これらの動物で体重減少あるいは体重増加抑制が認められたこと、また、膠様髄が全身性栄養障害の動物において通常観察されるものであることから、検体の直接的な影響というより、むしろ検体投与による栄養障害の結果、二次的に生じたものと考えられた。血液生化学的検査で認められたカルシウムおよびアルブミンの減少、および腹水の貯留もまた、主に同じ動物で認められたこと、また、病理組織学的検査において関連病変が認められなかったことから、おそらく栄養障害に関連したものと考えられた。

150 mg/kg 群の雄 1 例で認められた精巣、精巣上体および前立腺の小型化は病理組織学的検査により、これらの臓器は未成熟であることが示された。イヌは 12 ヶ月齢で完全な成熟期に達することから、これらの肉眼的および病理組織学的所見は自然なものと考えられた。

その他、投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、フェンピラザミン原体のイヌに対するカプセル投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験における影響として、50 および 150 mg/kg 群の雄において体重減少あるいは体重増加抑制が認められ、これらの動物では血清カルシウム、アルブミンおよびアルブミン/グロブリン比の減少、少量の腹水貯留および膠様髄が認められた。また、150 mg/kg 群の雌雄では、貧血（赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少、平均赤血球容積の増加および/あるいは平均赤血球血色素濃度の減少）および血清 ALP の増加が認められた。更に 150 mg/kg 群の雄では血小板数および網状赤血球数および網状赤血球比の増加が認められた。従って、本試験の条件下、フェンピラザミン原体の無毒性量は雄で 25 mg/kg/日、雌で 50 mg/kg/日であると判断された。

6. 反復経皮投与毒性

(1) フェンピラザミン原体のラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 6-1)

試験機関：(株) 三菱化学安全科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体：フェンピラザミン原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット (CrI:CD (SD))、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 8 週齢

投与期間：28 日間

雄 (2007 年 8 月 23 日～9 月 19 日)、雌 (2007 年 8 月 24 日～9 月 20 日)

投与方法：初回投与の約 24 時間前に動物の背部を剪毛した。投与開始後は適当な頻度で剪毛した。不浸透性シートを裏打ちした 2 重のガーゼシート (約 4 cm × 5 cm) に検体を塗布し、約 1 mL の注射用水で十分に湿らせて、剪毛した皮膚に 100、300 および 1000 mg/kg の投与量で 1 日約 6 時間、28 日間反復して閉塞適用した。適用後は微温湯に浸したガーゼシートで適用部位を拭き、その後、乾いたティッシュペーパーで拭いた。対照群の動物には注射用水のみを適用し、試験群の動物と同様に取り扱った。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を 1 日 2 回、投与前および投与終了後 (検体除去後) に観察した。全ての動物を対象として、投与開始前、投与 1、2、3 および 4 週目 (投与期間中は検体除去後) に詳細な症状観察を行った。

詳細な症状観察：

ケージサイドでの観察：姿勢、痙攣、常同行動、異常行動、振戦

ハンドリングによる観察：取り扱い易さ、発声、振戦、痙攣、呼吸、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、眼あるいは鼻の分泌物、皮膚、立毛、被毛の汚れ、皮膚色、尿失禁、筋緊張度、体温

オープンフィールドでの観察：覚醒状態、歩行、常同行動、異常行動、眼瞼下垂、下痢、脱糞、排尿

いずれの群の雌雄のどちらにおいても、一般状態に異常は認められず、また、詳細な症状観察においても異常は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

いずれの群においても死亡は認められなかった。

体重変化；投与1日目（投与開始日）、8、15、22および28日目に全ての動物の体重を測定した。また、剖検時に最終体重を測定した。

検体投与群の体重は、対照群の体重とほとんど変わらなかった。

摂餌量；全動物の1日の摂餌量を投与1日目（投与開始日）、8、15、22および28日目に測定した。

検体投与群の摂餌量は、対照群の摂餌量とほとんど変わらなかった。

血液学的検査；投与期間終了後の剖検時に全動物を対象として、後大静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、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、網状赤血球数、血小板数、白血球分類、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/日)	100	300	1000	100	300	1000
検査時期 (週)	4			4		
ヘモグロビン量	99	97	↓97	102	101	103
ヘマトクリット値	98	97	↓97	102	101	102
プロトロンビン時間	94	89	↓85	106	102	103
活性化部分トロンボプラスチン時間	97	↓93	93	101	103	104

対照群との有意差検定はDunnnettあるいはSteelの多重比較検定を用いて行った。

↓: P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1000 mg/kg 群の雄において、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の統計

学的に有意な低値およびプロトロンビン時間の統計学的に有意な短縮が認められた。しかし、これらの値（ヘモグロビン量；15.2 g/dL、ヘマトクリット値；42.4%、プロトロンビン時間；14.9 sec）は概ね背景値（平均値±S. D.：ヘモグロビン量；15.3±0.6 g/dL、ヘマトクリット値；44.3±1.7%、プロトロンビン時間；15.2±1.9 sec）の範囲内にあること、および、病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。また、300 mg/kg 群の雄の活性化部分トロンボプラスチン時間に統計学的に有意な短縮が認められたが、この変化は用量反応性がないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

血液生化学検査；投与期間終了後の剖検時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスベプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、グルコース、血中尿素窒素、クレアチニン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロライド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/日)	100	300	1000	100	300	1000
検査時期 (週)	4			4		
アルブミン	100	103	97	↓95	95	98
グルコース	104	↑111	103	102	100	99
クレアチニン	100	100	100	↓80	100	100

対照群との有意差検定は Dunnett あるいは Steel の多重比較検定を用いて行った。
 ↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$

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

いずれの検体投与群の雌雄のどちらにおいても、毒性変化は認められなかった。100 mg/kg 群の雌のアルブミンおよびクレアチニン、また 300 mg/kg 群の雄のグルコースに、対照群と比較して統計学的有意差が認められたが、これらの変化は用量反応性がないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前および投与 4 週時に全動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；剖検後、全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣上体、精巣、子宮、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
投与量 (mg/kg/日)	100	300	1000	100	300	1000	
検査時期 (週)	4			4			
体重	98	103	101	100	103	101	
心臓	重量	102	98	91	98	102	100
	対体重比	103	95	↓.89	97	97	97
肝臓	重量	99	107	105	95	103	100
	対体重比	101	↑104	104	96	100	99
脾臓	重量	103	↑113	105	98	98	98
	対体重比	106	111	106	100	96	96

対照群との有意差検定はDunnnettあるいはSteelの多重比較検定を用いて行った。
↑↓: P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

1000 mg/kg群の雄において、心臓重量の対体重比に統計学的に有意な低値が認められた。しかし、この変化はほとんど背景値(平均値±S. D. : 0.35±0.04 g/100 g B. W.)の範囲内にあること、および、病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。

その他、300 mg/kg群の雄において、肝臓重量の対体重比および脾臓重量に対照群と比較して統計学的有意差が認められたが、これらの変化は用量反応性がないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物について剖検を行った。

いずれの群の雌雄のどちらにおいても、異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および高用量群(1000 mg/kg群)を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

大脳、小脳、延髄/橋、下垂体、脊髄(頸部、胸部および腹部)、眼球(網膜を含む)、視神経、ハーター腺、顎下リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、甲状腺、上皮小体、心臓、肺(気管支を含む)、気管、喉頭、咽頭、鼻腔、舌、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回

腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精囊、前立腺、精巣上体、精巣、卵巣、子宮、膈、大腿骨、骨髄（大腿骨）、胸骨、骨髄（胸骨）、乳腺（雌のみ）、皮膚（投与部位）、皮膚（投与部位近くの無処理部位）、大動脈（胸部）、坐骨神経、大腿二頭筋、残体

認められた主な病理組織学的所見を表1に示した。

1000 mg/kg群の雄2例において、外皮（投与部位）の真皮に単核細胞浸潤が認められた。この所見は浸潤細胞が真皮深層に認められ、表皮あるいは投与部位の表皮直下の真皮に異常が認められなかったこと、また、一般症状観察あるいは詳細な症状観察において皮膚に異常が認められなかったことから、投与の影響が広がって生じたものではないと考えられた。さらに、同群の雄1例に肝臓の限局性肝細胞壊死および膵臓の限局性腺房萎縮が認められたが、これらの変化は軽度であり、発生頻度が低いことから被験物質に関連しないものと判断された。その他、対照群および1000 mg/kg群において、肝臓に単核細胞浸潤、耳下腺、ハーダー腺および前立腺にリンパ球浸潤、肺では肺胞に泡沫細胞集簇および肺動脈に鉍質沈着が認められた。これらの変化は、対照群と1000 mg/kg群との間でその発生頻度あるいは変化の程度に差が認められなかったことから、いずれの群の雌雄のどちらにおいても、検体投与に関連する変化ではないと考えられた。

申請者注：

上記記載の変化以外に認められた変化は、いずれも対照群のみの発現、あるいは先天性の変化であった。

以上の結果から、フェンピラザミン原体のラットに対する28日間反復経皮投与毒性試験において、毒性学的意義があると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験の条件下、フェンピラザミン原体の無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg/日であると判断された。

表1. 病理組織学的所見

性別			雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)			0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器・組織	所見/検査動物数		10	0	0	10	10	0	0	10
耳下腺	リンパ球浸潤	軽度	1	-	-	1	0	-	-	0
肝臓	肝細胞の門脈周囲性脂肪変性	軽度	0	-	-	0	1	-	-	0
	限局性肝細胞壊死	軽度	0	-	-	1	0	-	-	0
	単核細胞浸潤	軽度	4	-	-	4	0	-	-	1
脾臓	限局性腺房萎縮	軽度	0	-	-	1	0	-	-	0
	単核細胞浸潤	軽度	1	-	-	0	0	-	-	0
肺	骨化生	軽度	1	-	-	0	0	-	-	0
	肺胞の泡沫細胞集簇	軽度	1	-	-	2	2	-	-	0
	動脈の鈣質沈着	軽度	2	-	-	2	1	-	-	1
前立腺	リンパ球浸潤	軽度	1	-	-	3	NA	NA	NA	NA
甲状腺	異所性胸腺組織	軽度	1	-	-	0	0	-	-	1
	鰓後体遺残	軽度	1	-	-	1	2	-	-	0
ハーダー腺	リンパ球浸潤	軽度	0	-	-	1	1	-	-	1
外皮 (処理部位)	真皮の単核細胞浸潤	軽度	0	-	-	2	0	-	-	0

・NA：該当せず

・-：検査せず

Fischer の直接確率検定および Mann-Whitney の U 検定 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) を実施したが、有意差は認められなかった。

7. 反復経口投与神経毒性

(1) フェンピラザミン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 7-1)

試験機関: RCC Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体: フェンピラザミン原体

検体純度:

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

投与期間: 90 日間 (2007 年 6 月 21 日~2007 年 9 月 21 日)

投与方法: 検体を 0、500、1200 および 3000 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。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

死亡率; 生死を 1 日 2 回以上観察した。

検体投与に起因する死亡は認められなかった。

一般状態; すべての動物についてケージサイドからの一般症状観察を投与開始前に 1 回、

投与期間中は 1 日 1 回以上実施した。

検体投与に関連のある異常所見は認められなかった。

体重変化; すべての動物の体重を投与 1~4 週の間は週 2 回、投与 5~13 週の間は週 1 回の頻度で測定した。

3000 ppm 群の雌雄においてのみ、検体投与に関連した体重の減少が認められ、13 週間投与終了後の平均体重は対照群と比較して、3000 ppm 群の雄で 11.5% (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$)、3000 ppm 群の雌で 8.7% (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$)それぞれ有意に減少し、体重増加量については対照群と比較して、3000 ppm 群の雄で 13.0% (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$)、3000 ppm 群の雌で 21.6% (Dunnett's 検定、 $p < 0.01$)の有意な減少が認められた。

摂餌量; 全動物の摂餌量を投与 1~4 週の間は週 2 回、投与 5~13 週の間は週 1 回の頻度

で測定した。

いずれの投与群においても平均総摂餌量について検体投与に関連した統計学的に有意な影響は認められなかった (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$)。投与期間中は 3000 ppm 群の雌雄で軽度であるが有意な摂餌量の減少が散見された。しかしながら、総摂餌量では雌雄とも統計学的有意差は認められず (Dunnett's 検定、 $p < 0.05$)、雄で 6.0%、雌で 5.9%の軽度の減少であったため、検体投与に関連するものではないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次のとおりであった。

投与量 (ppm)		500	1200	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	36.8	87.6	223.6
	雌	41.7	100.2	248.4

詳細な状態の観察；投与開始前に 1 回、投与 1~12 週の間は週 1 回の頻度で詳細な状態の観察を行った。また、投与開始前、投与 2、5、9 および 13 週目に全動物を対象として、以下の項目について観察した。

ホームケージ内での観察 (横臥、四肢のぱたつき、軟便または硬糞、変色尿、立毛)

ホームケージからの取り出し時に保定しての観察 (苛立ち、不安、発声、筋緊張の減少または増加、振戦)

オープンフィールドでの観察 (糞塊の数、初期不活発、活動性の増加または減少、姿勢/歩行 (はいずり)、横臥、四肢のぱたつき、立ち上がりの増加または減少、円背姿勢、常同行動、挙尾、痙攣、振戦、筋攣縮、間代性または強直性痙攣、異常行動、異常歩行、麻痺、旋回運動、呼吸困難、呼吸音、発声、立毛、粗毛、排尿増加、反射テスト：接近反応、接触、反応性、疼痛反射、正向反射、視覚性置き直し反応、プライヤー反射 (聴覚反射))

オープンフィールドからの取り出し時に保定しての観察 (眼球陥没、眼球突出、眼球の混濁、眼球の赤色化、眼球の変色、流涙、鼻汁、流涎、腹部膨満、腹部緊張、削瘦、脱水症状、蒼白化、チアノーゼ、皮温低下、脱毛、瞳孔反射異常、散瞳、縮瞳)

詳細な臨床観察において、検体投与に起因すると考えられる臨床症状は認められなかった。

機能検査；投与開始前、投与 2、5、9 および 13 週目の FOB 実施後に全動物を対象として、

以下の項目の測定を行った。

- 直腸温
- 前肢および後肢握力
- 着地開脚幅
- 自発運動量 (30 分間の測定)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

雄												
投与量 (ppm)	500				1200				3000			
検査時期 (週)	2	5	9	13	2	5	9	13	2	5	9	13
自発運動量												
中央滞在時間	95	74	93	71	135	91	114	110	104	↓57	76	73
立ち上がり回数	123	93	114	97	↑159	114	129	102	132	73	91	66

対照群との有意差検定は、Dunnett's 検定を用いて行った (↓: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

投与 5 週目の 3000 ppm 群の雄で中央滞在時間の軽度の減少がみられたが、減少の向きには意味がないので、投与に関連した変化ではないと考えられた。投与 2 週目の 1200 ppm 群の雄で立ち上がり回数の軽度な増加がみられたが、用量相関性がないことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

握力、直腸温、着地開脚幅については、いずれの測定時点および雌雄ともに統計学的に有意な変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与 13 週目にすべての動物の眼を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。認められた所見はすべて同系統同齢の動物で一般的にみられる変化であった。

臓器重量；試験終了時に灌流固定した各群雌雄各 5 匹を対象に、脳重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	500	1200	3000	500	1200	3000
投与量 (ppm)	500	1200	3000	500	1200	3000
最終体重	100	97	89	95	93	↓86
脳重量	96	96	94	95	99	97
体重比脳重量	96	98	104	100	107	↑112

対照群との有意差検定は、Dunnett's 検定を用いて行った (↑: $P < 0.05$ 、↓: $P < 0.01$)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

いずれの投与群においても脳重量への検体投与の影響は認められなかった。3000 ppm 群の雌の体重比脳重量に軽度の増加がみられたが、これは同群雌の最終体重が減少したためと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に Eutha77® で深麻酔後、in situ 灌流固定して屠殺した各群雌雄各 5 匹を対象に検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および 3000 ppm 投与群の灌流固定後剖検動物（雌雄各 5 匹）から採取した以下の組織を病理組織学的に検査した。末梢神経系（三叉神経節および神経、腓腹筋は除く）は樹脂包埋して準薄切片を作製し、1%トルイジンブルーで染色した。その他の組織はパラフィン包埋後、準薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色をした。

脳（前頭葉、頭頂葉、間脳、中脳、後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄：横断面）、眼球（網膜および視神経を含む）、脊髄（頸部、胸部および腰部の横断面および縦断面）、背側および腹側脊髄神経根（頸部および腰部：縦断面）、背側根神経節（脊髄神経節、頸部および腰部）、坐骨神経（近位、坐骨切痕下部）、近位脛骨神経（膝部）、遠位脛骨神経（下腿部）、三叉神経節および神経、腓腹筋

認められた全ての病理組織学的所見を下表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	3000	0	3000
所見\検査動物数		5	5	5	5
脊髄頸部					
単発性神経線維変性	軽微	1	0	0	0
眼					
網膜変性	軽微	1	0	0	0
腰部腹側根					
単発性神経線維変性	軽微	1	0	0	0

対照群との有意差検定は Fisher の直接確率検定 (両側検定) を用いて行った (P < 0.05)。

認められた病理組織変化の発現頻度には統計学的な有意差は認められず、神経毒性を示唆する組織学的病変は認められなかった。

以上の結果から、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ける影響は、3000 ppm 群の雌雄における体重増加抑制のみであり、神経毒性を示す変化は認められなかった。よって、本剤の神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 3000 ppm (雄 223.6 mg/kg/日、雌 248.4 mg/kg/日) であると判断される。また、本剤の一般毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は 3000 ppm 群で認められた体重増加抑制に基づいて雌雄ともに 1200 ppm (雄 87.6 mg/kg/日、雌 100.2 mg/kg/日) であると判断される。

申請者注：報告書では一般毒性に関する NOAEL について記載されていなかったが、3000 ppm 群で認められた体重増加抑制は一般毒性と判断されるため、一般毒性の NOAEL は 1200ppm (雄 87.6 mg/kg/日、雌 100.2 mg/kg/日) と記載した。