

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 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	2000, 3000, 5000		3267	2577	Hazleton Inc. (米国, 1994)	t-7	
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	0, 2000		>2000	>2000	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1996)	t-8	
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	2000		>2000	>2000	Hazleton Inc. (米国, 1994)	t-9	
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	291 mg/L		>291 mg/L	>291 mg/L	Stillmeadow Inc. (米国, 1995)	t-10	
T-05 (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL		軽度な刺激性あり		Hazleton Inc. (米国, 1994)	t-12	
T-06 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	3 3	3 -	点眼	非洗眼群; 0.1mL 洗眼群; 0.1mL		軽度な刺激性あり		Hazleton Inc. (米国, 1994)	t-14	
T-07 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Maximization法	モル モット	10	10	誘導(皮内注射): 0.1mL 誘導(貼付): 0.4g 誘発(貼付): 0.2g		感作性あり		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1994)	t-17		
T-08 (省略)	急性 神経毒性	急性毒性試験および 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略										t-19
T-09 (省略)	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略										t-22
T-10 (GLP)											t-23	
T-11 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	10	10	混餌	S-メトラクロール: 0, 30, 300, 3000, 10000 ppm 0, 19, 18.5, 187.9, 624.7		300 ppm 18.5	300 ppm 24.0	Ciba-Geigy Co. (米国, 1995)	t-37	

a : <>内は飼料中濃度分析値

b : 試料中濃度分析結果より申請者が算出した

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当たり 供試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T-12 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	10 ^c	10 ^c	混餌	S-メトラクロール: 0, 30, 300, 3000 ppm		300ppm	300ppm	Novartis Crop Protection AG (スイス国, 1999)	t-45	
						0, 190, 204, 208	0, 213 239, 236	204	23.9			
T-13 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	4	4	混餌/ 経口	S-メトラクロール: 0, 300, 500, 1000 ppm 2000ppm→700mg/dog/day		500ppm	500ppm	Ciba-Geigy Co. (米国, 1995)	t-52	
						0, 9.0, 15.1, 31.1, 62.0	0, 10.0, 17.2, 31.5, 74.0	15.1	17.2			
T-14 (省略)	21日間反復 経口投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-59	
T-15 (省略)	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-60	
T-16 (省略)	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-61	
T-17 (省略)	28日間反復 経口投与 遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-65	
T-18 (省略)	1年間反復 経口投与毒性	イヌ	S-メトラクロールの当該資料はラセミ体であるメトラクロールの試験成績で代替できると考えられるため省略									t-66
T-19 (省略)	慢性毒性/ 発がん性 24か月間投与	ラット	S-メトラクロールの当該資料はラセミ体であるメトラクロールの試験成績で代替できると考えられるため省略									t-75
T-20 (省略)	発がん性 24か月間投与	マウス	S-メトラクロールの当該資料はラセミ体であるメトラクロールの試験成績で代替できると考えられるため省略									t-111
T-21 (省略)	繁殖毒性 2世代	ラット	S-メトラクロールの当該資料はラセミ体であるメトラクロールの試験成績で代替できると考えられるため省略									t-131
T-22 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット		24	経口	S-メトラクロール: —		母動物: 50 児動物: 1000	催奇形性なし	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1995)	t-140	
						0, 5, 50, 500, 1000						
T-23 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ		19	経口	S-メトラクロール: —		母動物: 20 児動物: 100	催奇形性なし	Ciba-Geigy Co. (米国, 1995) 試験: OECD, EPA のGLPで1983年に 実施	t-145	
						0, 20, 100 500						
T-24 (GLP)	変異原性: 復帰突然変異	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 UvrA			in vitro	S-メトラクロール: S-9mix存在下及び 非存在下 0~5000µg/plate		S-9mixの有無にかか わらず 陰性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1995)	t-150	

c: 対照群は 20 匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-25 (省略)	変異原性: 染色体異常	<i>in vitro</i>				S-メトクロールの当該資料はラセミ体であるメトクロールの試験成績 で代替できると考えられるため省略					t-153
T-26 (GLP)	変異原性: 小 核	マウス 骨髄細胞			経口	S-メトクロール: 0, 500, 1000, 2000		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1995)	t-157
T-27 (GLP)	変異原性: DNA 損傷	ラット 肝細胞	3	3	<i>In vivo</i> / <i>in</i> <i>vitro</i>	S-メトクロール: UDS; 0, 500, 1500 RDS; ♂ 0, 500, 1500, 5000 ♀ 0, 500, 1500, 3200		UDS; 陰性 RDS; 陽性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1995)	t-159

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T-28	生体の機能に及ぼす影響								影響量 mg/kg		三菱化学安全科学 研究所 (1998)	t-162
	1) 中枢神経系に対する作用											
	一般状態	マウス	3	-	経口	S-メフラクロール: 0, 30, 100, 300, 1000		100	-	興奮症状 抑制症状		
						メフラクロール: 0, 30, 100, 300, 1000		30	-	興奮症状 抑制症状		
		ラット	3	-	経口	S-メフラクロール(S-メフラ): 0, 30, 100, 300, 1000, 3000		300	-	流涎、抑制症状		
						メフラクロール(メフラ): 0, 30, 100, 300, 1000		300	-	興奮症状		
	睡眠時間	マウス	8	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		300	-			
	痙攣発作用	マウス	10	-	経口	S-メフラ:0, 30, 100, 300		影響なし				
	正常体温	ラット	6	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		影響なし				
	2) 呼吸・循環器系に対する作用											
	呼吸数	ウサギ	4	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		影響なし				
	血 圧							影響なし				
	心 拍 数							影響なし				
	心 電 図							影響なし				
	3) 自律神経系および平滑筋に対する作用											
	瞳孔径	ラット	6	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		影響なし				
	摘出回腸	モルモット	4	-	-	S-メフラ:0, 3x10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL		3x10 ⁷	-			
	4) 消化器系に対する作用											
	腸管輸送能	マウス	8	-	経口	S-メフラ:0, 30, 100, 300		影響なし				
	5) 骨格筋に対する作用											
	懸垂動作	ラット	4	-	-	S-メフラ:0, 3x10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL		3x10 ⁶	-			
	6) 血液に対する作用											
	血液凝固能	ラット	6	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		影響なし				
溶血性	ラット	6	-	経口	S-メフラ:0, 100, 300, 1000		影響なし					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-29 (GLP)											t-169
T-30											t-176

d : 対照群

2. 製剤を用いた試験

2-1. 83.7% S-メトラクロール乳剤

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT-01 (GLP)	急性毒性 83.7%乳剤 14日間観察	ラット	5	5	経口	300、500	500、1000、2000、 5000	>5000	2515	Hazleton Inc. (米国、1996)	f1
FT-02 (GLP)	急性毒性 83.7%乳剤 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、1000、3000、5000		3873	3873	Cowan Lab Inc. (米国、1998)	f2
FT-03 (GLP)	急性毒性 83.7%乳剤 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	2000		>2000	>2000	Hazleton Inc. (米国、1996)	f3
FT-04 (GLP)	皮膚刺激性 83.7%乳剤 14日間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL		軽度な刺激性あり		Hazleton Inc. (米国、1996)	f-4
FT-05 (GLP)	眼刺激性 83.7%乳剤 14日間観察	ウサギ	3	3	点眼	0.1mL		強い刺激性あり (洗眼効果あり)		Hazleton Inc. (米国、1996)	f-6
FT-06 (GLP)	皮膚感作性 83.7%乳剤 48時間観察 Closed Patch法	モルモ ット	10	—		誘導(貼付):0.4mL 誘発(貼付):0.4mL		感作性あり		Hazleton Inc. (米国、1994)	f-9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2-2. 27.8%アトラジン・26.4% S-メトラクロール水和剤

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT-01 (GLP)	急性毒性 26.4%水和剤 ^e 14日間観察	ラット	5	5	経口	0, 1500, 2000, 2700, 3700, 5000	2200	2085	(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-11	
FT-02 (GLP)	急性毒性 26.4%水和剤 ^e 14日間観察	マウス	5	5	経口	0, 1500, 2200, 3200, 4800, 7000	3121	3391	(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-13	
FT-03 (GLP)	急性毒性 26.4%水和剤 ^e 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0, 2000	>2000	>2000	(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-14	
FT-04 (GLP)	皮膚刺激性 26.4%水和剤 ^e 72時間観察	ウサギ	-	6	貼付	0.5mL	刺激なし		(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-15	
FT-05 (GLP)	眼刺激性 26.4%水和剤 ^e 11日間観察	ウサギ	-	6 3	点眼	非洗眼群 0.1mL 洗眼群 0.1mL	強い刺激性あり (洗眼効果あり)		(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-16	
FT-06 (GLP)	皮膚感作性 26.4%水和剤 ^e 48時間観察 Buehler法	モルモット	-	20		誘導(貼付):0.2mL 誘発(貼付):0.2mL	感作性なし		(株)ボゾリサーチ センター (1999)	f-19	

e: 27.8%アトラジン・26.4%S-メトラクロール水和剤

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (CrI:CD(SD)BR)、1群雌雄各5匹、

開始時体重：雄 230g~295g、雌 232g~276g

試験期間：14日間観察

試験方法：未希釈の検体(液体)を胃管法により単回経口投与した。尚、投与前に17時間から20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。体重を試験開始前、投与後7日および14日に測定し、試験終了時に全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	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	2000、3000、5000	
LD50 (mg/kg)	3267	2577
死亡開始時間 及び終了時間	死亡開始：1日後 死亡終了：2日後	死亡開始：2.5時間後 死亡終了：2日後
症状発現時間 及び消失時間	症状発現：1時間後 症状消失：7日後	症状発現：1時間後 症状消失：9日後
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

2000mg/kg 投与では1例(雌)、3000mg/kg 投与では6例(雄2例、雌4例)、5000mg/kg 投与では全例が死亡した。症状として、軟便、流涎、うずくまり、呼吸困難、白発運動の低下、顔面の紅潮、泌尿生殖器部の着色(暗黄色/黄色)、眼の周囲の黒ずみ、強直性痙攣、接触過敏、縮瞳、泌尿生殖器部の湿り、振せん、流涙、よろめき歩行、紅斑、立ち直り反射の消失が認められた。これらの症状は雄では7日後、雌では9日後までに回復した。

体重変化に投与の影響は認められなかった。

剖検では死亡動物に胃腸管内容物(油状で黄褐色あるいは黄白色粘液状の半流動物)が認められた。

② マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Tif:MAG マウス、1群雌雄各5匹

開始時体重：雄 23.5g~28.2g、雌 20.4g~23.0g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む0.1%ポリソルベート80に懸濁し、10mL/kgを胃管法により一晩絶食させた動物に単回経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を試験開始前、投与後7日および14日目に測定し、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD50 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡開始：1時間後 死亡終了：3時間後	死亡開始：3時間後 死亡終了：5時間後
症状発現時間 及び消失時間	症状発現：1時間後 症状消失：1日後	症状発現：1時間後 症状消失：1日後
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	—	

2000mg/kg 投与で雌雄各1例が死亡した。症状として、呼吸困難、活動低下、立毛および円背位が認められた。観察された症状は投与1日後までに回復した。体重変化および剖検所見に異常は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、1群雌雄各5匹

開始時体重：雄 2008g～2439g、雌 2237g～2532g

試験期間：14日間観察

試験方法：背部の剃毛した皮膚に未希釈の検体を24時間貼付した。貼付除去後、皮膚を水道水で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始前、投与後7日および14日に体重を測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	2000	

死亡例および症状の発現はなかった。

皮膚反応として、全ての動物において軽度から中等度の皮膚刺激が認められた。

体重変化および剖検所見に異常は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：Stillmeadow Inc. (米国)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：HSD:Sprague-Dawley ラット、1群雌雄各5匹

試験開始時体重：雄 192g~218g、雌 205g~232g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をアトマイザーで加圧してエアロゾルを発生させ、鼻部吸入装置を用いて4時間鼻部暴露させた。

設定濃度；11.1 mg/L

実際濃度；2.91mg/L

実際濃度は、暴露中1時間ごとに暴露空気を自動注入器付きの HIPLC で測定した。

暴露条件：

実際濃度 (mg/L)	2.91	
	粒子径分布 (%)	
測定1回目	測定2回目	
≤ 0.86μm	≤ 0.91μm	5
≤ 1.49μm	≤ 1.53μm	16
≤ 3.48μm	≤ 3.43μm	50
≤ 8.11μm	≤ 7.64μm	84
≤ 13.99μm	≤ 12.81μm	95
空気力学的質量中位径 (μm)	3.431	
チャンバー容積 (L)	500	
チャンパー内通気量 (L/分)	113	
暴露条件	エアロゾル、4時間、鼻部暴露	

試験項目：暴露中および暴露後14日間で中毒症状および生死を観察した。試験開始前、暴露後7日および14日に体重を測定した。試験終了時に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	
	雄	雌
投与量 (mg/L)	2.91	
LC50 (mg/L)	>2.91	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡開始：2.5 時間後 死亡終了：4.5 時間後	死亡開始：3 日後 死亡終了：4 日後
症状発現時間 及び消失時間	症状発現：4.5 時間後 症状消失：12 日後	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/L)	—	

雌雄各 1 例が死亡した。症状として、活動低下、鼻汁、立毛、多尿、眼瞼下垂、呼吸時の雑音、流涎が認められたが、全ての生存動物は暴露 12 日後までに回復した。

体重変化に投与の影響は認められなかった。

剖検では、死亡動物に鼻汁、多尿、流涎、（腹腔内に）引っ込んだ精巣、変色し腫脹した肺、胃内に変色した内容物が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) 皮膚およ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.T-05)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各3匹

開始時体重：2417g~2481g

試験期間：7日間観察

試験方法：未希釈の検体 0.5mL を剃毛した動物の背部に塗布し、処理部をガーゼパッチで覆った。暴露4時間後、パッチを除去した。

観察項目：投与4、24、48、72、96時間後および7日後に、貼付部位の刺激性変化（紅斑および浮腫）を観察し、Draize法に従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物番号	項目	最高評点	パッチ除去後時間					
			4時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日間
F51558	紅斑	4	2	2	2	2	1	0
	浮腫	4	2	2	1	1	1	0
F51559	紅斑	4	1	1	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0
F51560	紅斑	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	2	2	1	1	0	0
F51561	紅斑	4	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
F51562	紅斑	4	1	0	0	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0
F51563	紅斑	4	2	1	1	1	0	0
	浮腫	4	2	2	1	1	0	0
合計	紅斑	24	8	5	5	5	2	0
	浮腫	24	8	6	3	3	1	0
平均	紅斑	4	1.33	0.83	0.83	0.83	0.33	0
	浮腫	4	1.33	1.00	0.5	0.5	0.17	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シンジェンタジャパン株式会社にある。

紅斑（軽度から明瞭）および浮腫（非常に軽度から軽度）が観察されたが、それらの刺激性変化は7日後までに消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度な刺激性を有するものと判断された。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-06)

試験機関：Hazleton Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、非洗眼群雌雄各3匹、洗眼群雄3匹

開始時体重：2317g～2811g

試験期間：72時間観察

試験方法：未希釈の検体 0.1mL を右眼に点眼し、投与後検体のこぼれを防ぐため約1秒間閉眼させた。

洗眼群は、投与30秒後から1分間に微温水道水で洗眼した。

なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目：適用1、24、48および72時間後に、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、表1（非洗眼群）および表2（洗眼群）に示した。

非洗眼群および洗眼群ともに結膜への刺激性（軽度から中程度）が認められ、それらの刺激性反応は48時間後までに消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対し軽度の刺激性を有するものと判断された。

表 1. 非洗眼群

処 置/ 動物番号	項 目		最高 評点	投与後時間および評点				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 眼 群	F51570	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	
	F51571	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
		紅 彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	分泌物		3	0	0	0	0	
	F51572	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁範囲	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	0	0	0	0	
	F51573	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
			混濁範囲	4	0	0	0	0
虹 彩		2	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	分泌物	3	0	0	0	0		
F51574	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁範囲	4	0	0	0	0	
	紅 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
分泌物		3	0	0	0	0		
F51575	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	
		混濁範囲	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
分泌物		3	1	0	0	0		
合計*			660	24.0	6.0	0	0	
平均			110	4.0	1.0	0	0	

* : [(混濁程度 x 混濁範囲)×5] + [虹彩評点×5] + [(発赤+浮腫+分泌物)×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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 洗眼群の結果

処置/ 動物番号	項 目	最高 評点	投与後時間および評点				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁範囲	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.33	0.33	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計*		330	14.0	2.0	0	0
	平 均		110	4.7	0.7	0	0

* : [(混濁程度 x 混濁範囲) x 5] + [虹彩評点 x 5] + [(発赤 + 浮腫 + 分泌物) x 2]

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-07)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Pirbright White モルモット (Tif:DHP)

1群雌雄各 10 匹 (溶媒対照群は 1群雌雄各 5 匹)

開始時体重：335g~431g

試験期間：48 時間観察

試験方法：Magnusson と Kligman の Maximization 法を用いた。

投与量設定根拠；

感作 (皮内投与)；動物の剃毛した頸部の左右に各溶液 0.1mL づつを皮内注射した。

① アジュバント/生理食塩水 (1:1)

② 検体を 5% (w/v) の割合で落花生油に溶解した液

③ 検体を 5% (w/v) の割合でアジュバント/生理食塩水 (1:1) に溶解した液

感作 (経皮投与)；皮内投与の 1 週間後に、未希釈の検体 0.4g をろ紙に塗布し、頸部に 48 時間貼付した。

誘発 (経皮投与)；経皮誘発の 2 週間後に、検体をワセリンに 50% (w/w) の割合で混合してろ紙に塗布し、側腹部に 24 時間貼付した。

観察；感作反応：試験 10 日目の貼付除去後に刺激反応を観察した。

誘発反応：誘発の貼付除去 24 および 48 時間後に、Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson と Kligman の基準に従って感作能を分類した。

非感作群では感作誘導時にはアジュバントと溶媒で処理し、誘発時には溶媒とともにアジュバント処理動物に対する検体の刺激限界濃度を調べるため検体による処理も行なった。溶媒対照群は、感作誘導時、誘発時共に検体を含まない溶媒で処理した。

さらに、試験開始時および終了時に体重を測定した。

結 果：

試験群		動物数	平均皮膚反応評点				陽性反応動物数 (%)	
			紅斑		浮腫		24 時間	48 時間
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間		
検 体	感作群	20	1.25	1.55	1.05	1.05	18/20 (90)	20/20 (100)
	非感作群	20	0	0	0	0	0/20 (0)	0/20 (0)
溶媒対照	感作群	10	0	0	0	0	0/10 (0)	0/10 (0)
	非感作群	10	0	0	0	0	0/10 (0)	0/10 (0)
陽性対照 ^{a)}	感作群	20	1.6	1.6	1.3	1.3	20/20 (100)	20/20 (100)
	非感作群	20	0	0	0	0	0/20 (0)	0/20 (0)
溶媒対照 ^{a)}	感作群	10	0	0	0	0	0/10 (0)	0/10 (0)
	非感作群	10	0	0	0	0	0/10 (0)	0/10 (0)

a : 陽性対照試験 (2-メルカプトベンゾチアゾール) は 1994 年 1 月 3 日～1 月 27 日に実施したものである。本試験は 1994 年 8 月 2 日～8 月 25 日に実施した。

検体感作群において、誘発貼付除去 24 時間後では 18/20 例 (陽性率 90%) に、48 時間後では 20/20 例 (陽性率 100%) に皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群における陽性率は 100%であった。

体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果、検体はモルモットに対して皮膚感作性を有するものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

試験未実施

ラットを用いた急性および90日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-08)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

S-メトラクロールの急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-09)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

(資料 No. T-10)

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2) S-メトラクロールのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口毒性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (CrI:COBS CD(SD)BR)、1 群雌雄各 10 匹

対照群と高用量群については 28 日間の回復試験群 (1 群雌雄各 5 匹) を設定した。

開始時体重；雄 230.4~234.7g、雌 166.3~171.8g

試験期間：1983 年 6 月 10 日~1983 年 9 月 14 日

投与方法：検体をアセトンに溶解して 0、30、300、3000 および 10000ppm の濃度で飼料に混和し、
13 週間にわたり随時摂取させた。

<投与量の設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；毎日 (平日は午前および午後) 観察した。

試験期間を通して、いずれの群にも死亡例は認められなかった。

一般状態；毎日観察した。

いずれの群においても一般状態に投与に起因した変化は観察されなかった。

身体検査/触診；全動物を対象として試験開始時および毎月実施した。

いずれの群においても、試験期間を通して異常は認められなかった。

体重変化；全動物を対象として毎週測定した。

投与期間中および回復期間中の体重変化を表 1-1 および表 1-2 に示す。

3000 および 10000ppm 群雌雄で、体重増加量の顕著な低下が認められた。10000ppm 群雌雄では投与期間を通して統計学的に有意な体重増加量抑制が、3000ppm 群雄では投与 2 週以降、雌では投与 8 週以降に統計学的に有意な体重増加量抑制がみられた。300ppm 群の雄においても体重増加量の低下がみられたが、その程度は軽度であった。回復試験期間においては、10000ppm 群雌雄で体重増加量の著しい増加が認められた。

表 1-1. 投与期間中の体重変化

投与量 (ppm)	投与期間中の体重変化							
	雄				雌			
	体重(g)			増加率 %	体重(g)			増加率 %
	試験開始時	13 週	増加量		試験開始時	13 週	増加量	
0	230.4	551.5	321.1	140.1	171.8	290.0	118.2	68.7
30	232.2	553.4	321.2	140.3	166.3	273.3	107.0	64.4
300	233.4	543.6	310.2	133.0	168.0	279.3	113.3	66.6
3000	232.1	502.8	270.7	117.3	167.1	260.4	93.3	55.8
10000	234.7	477.9	243.2	104.2	170.7	240.3	69.6	40.7

統計：Student's t 検定

表 1-2. 回復期間中の体重変化

投与量 (ppm)	回復期間中の体重変化							
	雄				雌			
	体重(g)			増加率 %	体重(g)			増加率 %
	回復開始時 (14 週)	18 週	増加量		回復開始時 (14 週)	18 週	増加量	
0	556.7	605.0	48.3	8.7	277.5	293.8	16.3	5.9
10000	480.3	533.3	53.0	11.0	248.7	268.4	19.7	7.9

統計：Student's t 検定

摂餌量；全動物を対象として摂餌量 (g/day) を毎週測定した。

3000 および 10000ppm 群雌雄では、対照群と比較して用量相関性のある摂餌量の減少が投与期間を通して認められた。

回復期間中においては、10000ppm 群雌雄で摂餌量の顕著な増加が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表2の通りであった。

表2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.9	18.5	187.9	624.7
	雌	2.3	24.0	237.8	763.9

血液学的検査；投与終了時および回復試験終了時の全生存動物を対象として、眼窩洞より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数、白血球百分率、凝固時間、血小板数、ハインツ小体、メトヘモグロビン濃度、網状赤血球数

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

10000ppm 群の雌で、白血球数の減少が認められ、投与の影響と考えられた。

300ppm 以上の投与群雄および 3000ppm 以上の投与群雌で MCV の低下、10000ppm 群雄および 3000ppm 以上の投与群雌で MCH の低下がみられた。

その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性がないこと、あるいは対照群の値の範囲内にあること、関連する項目に変化が認められないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表3. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	30	300	3000	10000	30	300	3000	10000
13 週 時	赤血球数			107 ↑	110 ↑↑				
	ヘモグロビン濃度	104 ↑	105 ↑↑	108 ↑↑	104 ↑↑				106 ↑
	ヘマトクリット値								95 ↓↓
	MCV		95 ↓	94 ↓↓	89 ↓↓			94 ↓↓	89 ↓↓
	MCH				95 ↓			97 ↓	91 ↓↓
	MCHC	103 ↑↑	107 ↑↑	107 ↑↑	106 ↑↑			103 ↑↑	102 ↑↑
	白血球数								60 ↓↓
	単球比				51 ↓↓				
	血小板数								119 ↑↑
	凝固時間								79 ↓↓
回 復 試 験	ヘモグロビン濃度	—	—	—	105 ↑	—	—	—	107 ↑↑
	ヘマトクリット値	—	—	—	109 ↑	—	—	—	
	MCV	—	—	—	108 ↑↑	—	—	—	
	MCH	—	—	—	104 ↑↑	—	—	—	
	リンパ球比	—	—	—	113 ↑↑	—	—	—	
	好酸球比	—	—	—	11 ↓	—	—	—	
	単球比	—	—	—		—	—	—	60 ↓
	血小板数	—	—	—	80 ↓	—	—	—	

統計：Student's t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)、—：該当せず

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

総タンパク、アルブミン、A/G 比、グルコース、尿素窒素 (BUN)、総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、無機リン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT/AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT/ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

GGT の上昇が 10000ppm 群雌雄で認められ、投与の影響と考えられた。

3000 および 10000ppm 群雌雄で ALT の低下 ($15.9 \pm 0.91 \sim 20.6 \pm 1.08$ ；背景 10~35)、雄でアルカリホスファターゼの低下 ($37.9 \pm 2.05 \sim 43.3 \pm 2.25$ ；背景 18~127)、10000ppm 群雌雄で AST の低下 ($60.9 \pm 3.52 \sim 68.1 \pm 3.95$ ；背景 46~118)、雄で LDH の低下 (758.9 ± 95.8 ；背景 121~930) が認められたが、これらの絶対値の平均値は背景値の範囲にあることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、10000ppm 群雄で BUN (15.5 ± 0.53 ；背景 11.0~22.7) およびクレアチニン (0.63 ± 0.012 ；背景 0.54~0.87) の軽度増加、3000ppm 群雄および 10000ppm 群雌雄で総タンパクの軽度増加 ($7.19 \pm 0.075 \sim 7.54 \pm 0.171$ ；背景 5.9~8.0)、全投与群雄および 3000、10000ppm 群雌で A/G 比の軽度低下 ($1.47 \pm 0.037 \sim 1.84 \pm 0.06$ ；背景 0.94~1.45、対照 $1.94 \pm 0.039 \sim 2.03 \pm 0.045$)、全投与群雌および 10000ppm 群雄で総ビリルビンの軽度低下 ($0.181 \pm 0.017 \sim 2.30 \pm 0.011$ ；背景 0.19~8.71) がみられたが、これらの絶対値の平均値はほぼ背景値の範囲にあることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。その他に認められた統計学的に有意な差は、その変動が小さいことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

回復期間終了時では、AST の低下が 10000ppm 群雌雄で、LDH の低下が 10000ppm 群雄で認められた。

〔申請者注〕：

表 4. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		30	300	3000	10000	30	300	3000	10000
13 週 時	BUN				108 ↑				
	クレアチニン				111 ↑↑				
	総ビリルビン				77 ↓	75 ↓	84 ↓	71 ↓	84 ↓
	総タンパク			107 ↑↑	110 ↑↑				105 ↑
	A/G 比	87 ↓↓	89 ↓↓	85 ↓↓	76 ↓↓			91 ↓	82 ↓↓
	ALT(GPT)			64 ↓↓	53 ↓↓			52 ↓↓	40 ↓↓
	AST(GOT)				62 ↓↓				77 ↓↓
	アルカリホスファターゼ			77 ↓↓	68 ↓↓				
	GGT*				3.10 ↑↑				2.70 ↑↑
	LDH				59 ↓↓				
	ナトリウム		99 ↓↓	99 ↓↓	99 ↓↓				
	カリウム				88 ↓↓				
	カルシウム		103 ↑	104 ↑↑	105 ↑↑				
回復 試験	AST(GOT)	—	—	—	69 ↓↓	—	—	—	46 ↓
	LDH	—	—	—	73 ↓	—	—	—	

統計：Student's t 検定、↑↓：P ≤ 0.05、↑↑↓↓：P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

*：対照群の値が 0.00 のため実測値を記載

尿検査；投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

尿比重、pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン

尿検査結果に投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始時、投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、副腎、精巣、卵巣、腎臓、肝臓、心臓、脾臓

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

最終体重の低下が10000ppm群の雌雄および3000ppm群雌で認められた。

肝臓の体重比増加が、雌の3000および10000ppm群、雄の全投与群に認められたが、雄では用量に相関した変動ではなかった。雌雄とも高用量域における肝臓体重比の増加は、最終体重低下に起因したものと考えられた。

腎臓の重量増加が、雄の3000および10000ppm群、腎臓の体重比増加が3000および10000ppm群の雌雄に認められた。

10000ppm群雌雄で副腎および心臓の重量低下が、10000ppm群雌で脾臓の重量低下が認められた。これらの変化は体重増加抑制に関連したものと考えられる。

精巣の体重比増加が10000ppm群雄に、脳の体重比増加が3000および10000ppm群雌雄に認められた。これらの変化は実重量に変動がみられていないことから、最終体重低下に関連したものと考えられる。

回復期終了時では、10000ppm群雄で脳の体重比増加および同群雌で腎臓の体重比増加が認められた。これ以外の変化は回復期間中に対照群と同程度まで回復した。

表5. 臓器重量

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		30	300	3000	10000	30	300	3000	10000
13 週 時	最終体重				<93>	86 ↓↓			89 ↓↓	80 ↓↓
	副腎	重量				78 ↓↓				83 ↓
		重量			118 ↑↑	118 ↑↑				
	腎臓	体重比			126 ↑↑	138 ↑↑			119 ↑↑	120 ↑↑
		体重比	122 ↑	132 ↑	112 ↑	129 ↑↑			126 ↑↑	119 ↑↑
	精巣	体重比				111 ↑				
	心臓	重量				90 ↓↓				85 ↓↓
	脳	体重比			111 ↑↑	115 ↑↑			112 ↑	123 ↑↑
脾臓	重量								84 ↓↓	
回復 試験	脳	体重比				117 ↑				
	腎臓	体重比								118 ↑

統計：Student's t 検定、↑↓：p ≤ 0.05、↑↑↓↓：p ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

<>：参考値として示した

肉眼的病理検査；投与終了時および回復期間終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および最高用量群では以下の組織について、それ以外の群では肺、腎臓、肝臓および肉眼的病変部位の病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、気管、食道、肺、心臓、大動脈、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、肝臓、脾臓、舌、喉頭、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、腔、大腿骨骨髓、脳、脊髄、下垂体、眼、視神経、外耳道、鼻腔、骨格筋、坐骨神経およびその他の肉眼的病変部

認められた主な病理組織学的変化を表 6 に示す。

30 および 300ppm 群の雄ならびに 30ppm 群の雌において、小葉中間帯にグリコーゲン蓄積を伴う肝細胞空胞化がそれぞれ 6/10 例、9/10 例および 4/10 例に認められた。

3000 および 10000ppm 群の雄において、肝細胞にエオジン好性の細胞質内封入体がそれぞれ 1/10 例および 7/10 例に認められた。

この変化は、回復試験群では認められなかったことから可逆性変化と考えられた。

その他にみられた変化は本系統のラットに通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度および分布に投与との関連を示唆するものはなかった。

以上の結果より、S-メトラクロールをラットに 13 週間混餌投与した影響として、3000 および 10000ppm 群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。また、白血球数の減少（10000ppm 群雌）、GGT の上昇（10000ppm 群雌雄）、BUN とクレアチニンの軽度増加（10000ppm 群雄）、総タンパクの軽度増加と A/G 比の軽度低下（3000 および 10000ppm 群雌雄）がみられた。

さらに、肝臓の体重比増加（3000ppm 群以上の雌雄）、腎臓の重量増加（3000ppm 群以上の雄）および体重比の増加（3000ppm 群以上の雌雄）、副腎および心臓の重量低下（10000ppm 群雌雄）、脾臓の重量低下（10000ppm 群雌）、精巣の体重比増加（10000ppm 群雄）ならびに脳の体重比増加（3000ppm 群以上の雌雄）が認められた。

病理組織学的所見として 3000 および 10000ppm 群の雄で肝細胞にエオジン好性の細胞質内封入体が認められた。

これらのことから、無毒性量は雌雄とも 300ppm（雄：18.5mg/kg/day、雌：24.0mg/kg/day）と判断された。

表 6. 主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投 与 量 (ppm)					投 与 量 (ppm)				
		0	30	300	3000	10000	0	30	300	3000	10000
	検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
14 週 時	肺 : 慢性リンパ球性炎症	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	出血	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	0	2	0	1	2	2	1	1	1	1
	肉芽腫性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓 : 心筋線維化	0	—	—	—	2	0	—	—	—	0
	肝臓 : 亜急性リンパ球性炎症	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1
	実質のリンパ球性炎症	5	0	0	3	2	5	1	0	1	5
	肝細胞質内封入体	0	0	0	1	7**	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死 (凝固)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞空胞化	1	6*	9**	0	1	0	4*	2	0	2
	腎臓 : 尿細管上皮好塩基性化	1	0	1	2	4	0	0	0	0	1
	尿細管拡張	1	0	0	2	0	0	2	1	0	1
	嚢胞	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
	間質リンパ球性炎症 (亜急性)	7	4	4	4	6	2	0	1	1	0
	水腎症	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2
	精巣 : 精細管萎縮	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	水腫	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	前立腺 : 間質リンパ球性炎症	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	急性化膿性炎症	0	—	—	—	2	—	—	—	—	—
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	2	—	—	—	1
甲状腺 : 嚢嚢遺残	2	—	—	—	5	0	—	—	—	0	
	検 査 動 物 数	(5)	(—)	(—)	(—)	(5)	(5)	(—)	(—)	(—)	(5)
回 復 試 験 群	肺 : 泡沫細胞集簇	2	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	肝臓 : 慢性リンパ球性炎症	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	髓外造血	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	亜急性リンパ球性炎症	2	—	—	—	1	1	—	—	—	1
	腎臓 : 尿細管上皮好塩基性変化	1	—	—	—	1	0	—	—	—	0
	尿細管拡張	3	—	—	—	0	0	—	—	—	0
	嚢胞	0	—	—	—	1	0	—	—	—	0
間質リンパ球性炎症 (亜急性)	2	—	—	—	3	0	—	—	—	1	

— : 該当せず

統計 : Fisher's exact test, * : p<0.05, ** : p<0.01.

3) S-メトラクロールのラットを用いた混餌投与による 13 週間経口毒性試験

(資料 No. T-12)

試験機関 : Novartis Crop Protection AG (スイス国)

報告書作成年 : 1999 年

[GLP 対応]

検体の純度 : %

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD¹ BR)、約 7 週齢

対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹

開始時体重 ; 雄 218.6~286.4g、雌 153.9~226.5g

試験期間 : 1998 年 2 月 4 日~1998 年 5 月 8 日

投与方法 : S-メトラクロールを飼料中に 0、30、300 および 3000ppm の濃度で混和し、13 週間にわたり随時摂取させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。

<投与量の設定根拠>

試験項目および結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回 (平日は午前および午後) 観察した。

試験期間を通して投与に起因した死亡例はみられなかった。

対照群の雌 1 例は、運動失調、眼球蒼白、円背位、自発運動の低下がみられたため投与 62 日に屠殺した。この動物は病理組織学的検査で悪性リンパ腫が認められた。

一般状態 ; 全動物について毎日観察した。

試験期間を通して、一般状態に投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週測定した。

表 1 に体重変化と体重増加量を示した。

雄の 3000ppm 群で体重増加抑制がみられ、投与終了時には対照群と比較して体重増加量が 14%低下し、体重も 7%の低下がみられた。雌の 3000ppm 群で体重増加量に

13%の低下がみられた。これらは投与の影響と考えられた。

雌の 300ppm 群で体重増加量の軽度増加がみられたが、用量相関性は認められなかった。

その他の投与群では投与に関連した体重変化はみられなかった。

表 1. 平均体重(13 週時)と体重増加量

投与量 (ppm)	雄				雌			
	平均体重 (g)	変動率 (%)	体重増加量 (g)	変動率 (%)	平均体重 (g)	変動率 (%)	体重増加量 (g)	変動率 (%)
0	504.6	100	255.4	100	281.8	100	98.76	100
30	486.3	96	238.9	94	278.9	99	95.57	97
300	510.8	101	257.7	101	294.5	105	112.9	114
3000	467.6	93	219.0	86	267.6	95	86.41	87

体重増加量：投与開始時から投与終了時（13 週間）までの累積増加量

変動率：対照群に対する変動率

摂餌量；全動物について摂餌量 (g/rat/週) を毎週 1 回測定し、1 日当たりの飼料要求量 (g/kg 体重/day) を算出した。

表 2 に週あたりの摂餌量 (g/rat/週) および 1 日当たりの飼料要求量 (g/kg 体重/day) を示した。

摂餌量については、投与に関連した変化は認められなかった。

1 日当たりの飼料要求量 (g/kg 体重/day) については、3000ppm 群雄で投与期間を通して軽度増加が認められた。

雄の 300ppm 群で試験期間を通して摂餌量 (g/rat/週) と 1 日当たりの飼料要求量 (g/kg 体重/day) に軽度増加が、雌の 3000ppm 群で飼料要求量 (g/kg 体重/day) に軽度増加が認められた。これらの群では飼料の掻きこぼしが観察されたため、雄の 300ppm 群および雌の 3000ppm 群における摂餌量 (g/rat/週) の増加は投与に関連しない変化とみなした。雌の 300ppm 群では、摂餌量 (g/rat/週) と飼料要求量 (g/kg 体重/day) に軽度増加がみられ、これに関連して同群では体重増加がみられた。しかし、用量相関性がみられないため、毒性的意義は小さいと考えられた。

表 2. 摂餌量 (g/rat/週) と飼料要求量 (g/kg 体重/day) —13 週間の平均

投与量 (ppm)	雄				雌			
	摂餌量 (g/週)	変動率 (%)	飼料要求量 (g/kg/day)	変動率 (%)	摂餌量 (g/週)	変動率 (%)	飼料要求量 (g/kg/day)	変動率 (%)
0	181.0	100	63.45	100	130.0	100	73.70	100
30	178.2	98	64.43	102	128.0	98	72.26	98
300	194.8	108	67.44	106	142.4	109	78.74	107
3000	185.6	103	69.23	109	132.4	102	78.51	107

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（検体含有量の分析をもとに補正した値）は、表 3 の通りであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.90	20.4	208
	雌	2.13	23.9	236

摂水量；全動物について摂水量を毎週 1 回測定した。

表 4 に平均総摂水量を示した。

雌では 3000ppm 群で投与期間中の総摂水量が対照群に比して約 18%増加した。

雄では、摂水量に投与の影響は認められなかった。

表 4. 平均総摂水量

投与量 (ppm)	雄		雌	
	平均総摂水量 (g/rat)	変動率 (%)	平均総摂水量 (g/rat)	変動率 (%)
0	2710.5	100	2152.3	100
30	2830.8	104	2203.2	102
300	3140.2	116	2294.0	107
3000	2795.3	103	2542.4	118

血液学的検査；投与終了時に全生存動物を対象として、眼窩洞より血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球粒度分布幅(RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球表百分率、血小板数、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、メトヘモグロビン

表 5 に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示した。

投与に関連した変化は認められなかった。

認められた統計学的に有意な差は、その変動が小さいこと、関連する項目に変化がみられないこと、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。また、3000ppm 群雌雄のメトヘモグロビンの個体別値(雄 0.008~0.009、雌 0.008~0.010)は、対照群の範囲(雄 0.007~0.009、雌 0.007~0.010)内にあった。

表 5. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	MCHC		102 +				
	LUC 数			114 ↑			
	血小板数				86 ↓		
	メトヘモグロビン			113 ↑			113 ↑

統計：LePAGE の検定, ↑↓ : $P \leq 0.05$ 、Jonckheere の検定, + : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

LUC : 分類不能な細胞 (大型非染色細胞)

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期および同一動物から得られた血漿を用いて以下の項目について測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST、GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示した。

雄では、3000ppm 群で A/G 比の軽度減少をともなら、グロブリンおよび総タンパクの軽度増加が認められた。

雌では、3000ppm 群で AST、ALT に低下が認められ、これらの変化は一般的に毒性を示す方向とは逆を示しているが、しかし投与との関連は否定できないと考えられた。

〔申請者注〕：

表 6. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	グルコース			86 ↓-			
	尿素			113 ↑			
	クレアチニン			86 ↓			
	総ビリルビン						72 ↓
	総タンパク			(106) ^a			
	グロブリン			110 +			
	A/G 比			(93)			94 -
	カルシウム			105 ↑+			
	クロール	97 ↓-		97 ↓			
	AST(GOT)						72 ↓-
	ALT(GPT)						64 -

統計学的方法：Lepage の検定, ↑↓ : P ≤ 0.05、Jonckheere の検定, +- : P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(*) : 統計学的に有意ではないが増加・減少傾向がみられた (参考値)

尿検査 ; 投与終了時に全生存動物を対象として以下の項目を測定した。

尿量、尿比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示した。

雄の 3000ppm 群で尿中白血球の軽度増加が認められた。

その他に認められた変動は、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 7. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	尿量		145 ↑+				
	尿比重	98 ↓-	98 -				
	ケトン体		48 ↓				
	白血球			(258) ^a			

統計：Lepage の検定, ↑↓ : P ≤ 0.05、Jonckheere の検定, - : P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(*) : 統計学的に有意ではないが、増加傾向がみられた (参考値)

眼科検査 ; 投与開始前は全動物を対象として、投与終了時は対照群および 3000ppm 群の全生存動物ならびに 300ppm 群雄動物を対象として眼科検査を実施した。

投与に起因した変化は認められなかった。

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

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣、精巣上体、脾臓

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示した。

3000ppm 群雌雄で肝臓体重比の増加、同群雄で腎臓および脾臓の体重比に増加が認められた。

300ppm 群雌で卵巣の重量および体重比に増加がみられたが、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 8. 臓器重量

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量(ppm)		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	最終体重				(93) ^a			
	肝臓	体重比			116 ↑+			108 ↑
	腎臓	体重比			115 ↑+			
	脾臓	体重比			111 +			
	卵巣	重量					115 ↑+	
		体重比					114 ↑+	

統計：Wilcoxon の検定, ↑↓: P<0.05、Jonckheere の検定, +-: P≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(^a): 統計学的に有意ではないが、減少傾向がみられた (参考値)

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、腋窩リンパ節、骨髄（大腿骨）、脳、精巣上体、食道、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、卵巣、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、気管、膀胱、子宮、膣およびその他肉眼的病変部

認められた主な病理組織所見を表 9 に示した。

病理組織所見に投与の影響は認められなかった。

認められた変化は本系統のラットに通常自然発生的にみられる変化であり、その発生頻度および分布に投与との関連を示唆する変化は認められなかった。

試験 62 日に死亡した対照群雌 1 例に悪性リンパ腫が認められた。

表 9. 主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投 与 量 (ppm)				投 与 量 (ppm)			
		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検 査 動 物 数	(20)	(10)	(10)	(10)	(20)	(10)	(10)	(10)
14 週 時	脾臓 : 髓外造血亢進	11	10	8	8	15	9	9	7
	肺 : リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	急性炎症	3	0	1	1	0	1	0	0
	心臓 : 炎症性細胞浸潤	11	4	5	7	2	1	1	2
	線維化を伴う炎症	4	6	3	1	1	1	0	1
	肝臓 : 髓外造血亢進	3	1	0	3	1	2	1	2
	炎症性細胞浸潤	3	1	1	2	8	5	8	8
	限局性の壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎臓 : 尿細管上皮好塩基性変化	10	3	3	8	6	5	4	4
	水腎症	0	1	0	1	0	0	0	1
	線維化を伴う炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮髄境界部石灰沈着	1	0	1	0	17	7	7	8
	前立腺 : リンパ球・組織球浸潤	2	3	1	1	—	—	—	—
	副腎 : 皮質脂肪化	4	2	3	2	0	0	0	0
	皮質細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0
	下垂体 : 嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺 : 嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼 : 網膜萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
全身性 : 悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計 : Fisher's exact test, 有意差なし

以上の結果より、S-メトラクロールをラットに 13 週間混餌投与した影響として、3000ppm 群の雌雄で体重増加抑制、3000ppm 群の雄で A/G 比の低下を伴うグロブリンおよび総タンパクの軽度増加、尿中白血球増加が、雌で摂水量の増加、AST および ALT の低下が認められた。

さらに、3000ppm 群雌雄で肝臓の体重比増加、同群雄で腎臓および脾臓の体重比増加が認められた。投与に関連した病理組織学的所見は観察されなかった。

これらのことから、S-メトラクロールの無毒性量は雌雄とも 300ppm (雄 : 20.4mg/kg/day、雌 : 23.9mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) S-メトラクロールのイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-13)

試験機関：Ciba-Geigy Corp. (米国)

報告書作成年：1995 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ビーグル犬（約 7 か月齢）、1 群雌雄各 4 匹

開始時体重；雄 8.2～11.1kg、雌 7.1～9.4kg

試験期間：16 週間投与（1994 年 7 月 26 日～1994 年 11 月 18 日）

投与方法：検体を 0、300、500 および 1000ppm の濃度で飼料に混和し、1 匹あたり 1 日 350g を与え、16 週間にわたり摂取させた。また、最高投与量を 2000ppm 群として設定し、2000ppm 飼料を 2 週間混餌投与したが、摂餌量が著しく低下し体重減少が認められたため、3 週目からは 700 mg/dog/day をカプセルで 14 週間投与した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

<投与量の設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；毎日（平日は午前および午後）観察した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；全動物について一般状態の観察を毎日実施した。カプセル投与した動物については、投与直後および投与2時間後に観察した。

混餌投与の1000および2000ppm群雌雄で、試験開始から2週間にわたり食欲不振による糞便量の減少および無排便がみられた。

カプセル投与した2000ppm群（700 mg/dog/day）の雌雄では、投与後に流涎が頻繁に観察され、また投与2時間には嘔吐も認められた。

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

投与期間中の体重変化を表1に、体重増加量を表2に示した。

雄では、2000ppm群混餌投与において、投与開始2週間の体重は投与に関連した減少が認められた。また、摂餌量の著しい減少が認められたため、3週目からカプセル投与に切り替えた。このことにより、2000ppm/700mg/kg群の体重は対照群と同等のレベルまでリバウンドがみられた。

一方、雄の1000ppm群では投与期間を通して体重増加抑制が認められ、対照群および他の投与群に比して低体重であった。

雌では、2000ppm群混餌投与において投与1週および2週時に有意な体重増加抑制がみられ、体重減少が認められた。カプセル投与への切り替えにより、2000ppm/700mg/kg群の体重は急速な回復がみられた。

雌の1000ppm群では、対照群との比較で有意差はみられなかったものの、投与期間を通して軽度な体重増加抑制が認められた。

これらは投与の影響と考えられた。

300ppmおよび500ppm群の雌雄では、体重変化および体重増加量に投与の影響はみられなかった。

表1. 体重変化(kg)

	投与量(ppm)	投与開始前	1週	2週	3週	4週	16週
雄	0	9.83	9.98	10.18	10.25	10.53	11.63
	300	9.93	10.03	10.15	10.23	10.33	10.93
	500	9.93	9.95	10.18	10.28	10.33	11.50
	1000	10.03	9.55	9.43	9.60	9.73	9.65
	2000/700 ^a	9.55	9.13	9.18	9.53	9.75	11.95
雌	0	8.00	8.38	8.60	8.68	8.73	10.20
	300	7.93	8.18	8.35	8.45	8.50	9.43
	500	7.85	7.95	8.05	8.05	8.10	9.18
	1000	8.13	8.15	8.33	8.38	8.58	9.18
	2000/700 ^a	7.90	6.98	7.45	7.70	7.98	9.48

a：投与開始から2週間は2000ppmを混餌投与、3週目から700mg/dog/dayをカプセル投与
統計：Dunnnettの検定；有意差なし

表 2. 体重増加量(kg)

	投与量(ppm)	1 週	2 週	3 週	4 週	2-16 週	0-16 週
雄	0	0.15	0.20	0.08	0.28	1.45	1.80
	300	0.10	0.13	0.08	0.10	0.78	1.0
	500	0.03	0.23	0.10	0.05	1.32	1.58
	1000	0.48	-0.13	0.18	0.13	0.22	-0.38
	2000/700 ^a	-0.43	0.05	0.35	0.23	2.77	2.40
雌	0	0.38	0.23	0.08	0.05	1.60	2.20
	300	0.25	0.18	0.10	0.05	1.08	1.50
	500	0.10	0.10	0.00	0.20	1.13	1.33
	1000	0.03	0.18	0.05	0.20	0.85	1.05
	2000/700 ^a	-0.93**	0.48*	0.25	0.28	2.03	1.58

a: 投与開始から 2 週間は 2000ppm を混餌投与、3 週目から 700mg/dog/day をカプセル投与
統計: Dunnett の検定、*:P ≤ 0.05、**:P ≤ 0.01.

摂餌量 ; 摂餌量 (g/day) を毎週 5 日間測定した。

表 3 に対照群に対する摂餌量の割合を示した。

雄では、いずれの投与群においても投与飼料の嗜好性が悪く、投与 1 週の摂餌量は対照群に比べて減少がみられ、1000 および 2000ppm 群では対照群の約半分の摂餌量であった。1000ppm 群ではその後、摂餌量の増加がみられ、投与 5 週以降はいずれの投与群でも対照群の 90% 近くの摂餌量であった。2000ppm 群では、基礎飼料に変更した直後から摂餌量のリバウンドが認められた (3 週目からカプセル投与)。

雌では、2000ppm 群の投与 1 週の飼料摂取はほとんどなかった。基礎飼料 (カプセル投与) に変更後摂餌量のリバウンドが認められた。

その他の投与群では投与飼料の嗜好性に問題はなく、対照群の摂餌量の 80~90% の範囲にあった。2000ppm 群では、基礎飼料への変更後は対照群と同程度の摂餌量であった。

表 3. 摂餌量 (対照群に対する割合%)

	投与量(ppm)	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週
雄	0	100	100	100	100	100
	300	76	89	88	94	102
	500	67	87	85	87	99
	1000	55	63	84	90	96
	2000/700 ^a	55	74	100	103	108
雌	0	100	100	100	100	100
	300	84	88	93	97	93
	500	84	89	91	103	98
	1000	87	85	95	93	90
	2000/700 ^a	3.8**	68	99	104	100

a: 投与開始から 2 週間は 2000ppm を混餌投与、3 週目から 700mg/dog/day をカプセル投与。
統計: Dunnett の検定、**:P ≤ 0.01.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表4の通りであった。

カプセル投与した 2000ppm 群の検体摂取量は、総投与量(700mg)を平均体重で割って求めた。

表4. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		300	500	1000	2000/700 ^a
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.0	15.1	31.1	62.0
	雌	10.0	17.2	31.5	74.0

a: 投与開始から2週間は2000ppmを混餌投与、3週目から700mg/dog/dayをカプセル投与。

血液学的検査；投与開始前、投与7週時および投与終了時に全生存動物を対象として、頸動脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、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、網赤血球数（ヘマトクリット値が雄で41%、雌で42%以下の場合の測定）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表5に示した。

雌雄とも投与の影響は認められなかった。

認められた統計学的に有意な差は、その変動が軽度であること、用量相関性がみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表5. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		300	500	1000	2000/700 ^a	300	500	1000	2000/700 ^a
16 週 時	血小板数			151 ↑					
	ヘモグロビン濃度						112 ↑		
	ヘマトクリット値						112 ↑		

統計：Dunnettの検定、↑：P ≤ 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

a: 投与開始から2週間は2000ppmを混餌投与、3週目から700mg/dog/dayをカプセル投与。

血液生化学的検査；投与開始前、投与7週時および試験終了時に得られた血清を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、ソルビン酸脱水素酵素、5'ヌクレオチダーゼ、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、胆汁酸、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビン値が0.4mg/dlを超える場合）、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、尿素窒素、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表6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シンジェンタジャパン株式会社にある。

雌雄とも投与の影響は認められなかった。

認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、一貫した変動がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 6. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		300	500	1000	2000/700 ^a	300	500	1000	2000/700 ^a
7 週 時	総タンパク			110 ↑					
	グロブリン			121 ↑					
	GGT								59 ↓↓
13 週	ソルビン酸脱水素酵素	59 ↓	59 ↓						

統計：Dunnett の検定、↑↓：P ≤ 0.05、↓↓：P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

a：投与開始から 2 週間は 2000ppm を混餌投与、3 週目から 700mg/dog/day をカプセル投与。

尿検査および糞便検査；投与開始前、投与 7 週時および投与終了時の全生存動物を対象として、以下の項目について測定した。

尿検査：外観、pH、尿量、尿比重、糖、ビリルビン、蛋白、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、沈渣

糞便検査：潜血反応、寄生虫検査

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

眼科検査；試験開始前および投与終了時に全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重比）を算出した。

肝臓、腎臓、脳、脾臓、心臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

雄の 1000ppm 群では肝臓の体重比に増加がみられた。肝臓の実重量には差がなく、最終体重が低値であったことに起因する変化であった。

雌では 1000ppm 群で肝臓の実重量の低下、500 および 1000ppm 群で肝臓の脳重比に低下がみられた。1000ppm 群の肝臓重量（実重量と脳重比）の低下は、この群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。また、500 および 1000ppm 群の肝臓実重量は過去の試験の変動範囲内にあった。〔申請者注：1000ppm 群の平均肝臓実重量は 230.268 ± 21.507g、500ppm 群の平均肝臓実重量は 239.738 ± 19.138g で、試験実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

設の背景データ（1980～2000年）が $245.749 \pm 50.130\text{g}$ 。

また、病理組織学的検査から肝臓重量の変動を示唆する病理所見は雌雄とも認められなかった。

表 7. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		300	500	1000	2000/700 ^a	300	500	1000	2000/700 ^a
16 週 時	最終体重		94	100	84	104	92	90	88	92
	肝臓	実重量	94	108	101	105	91	83	80 ↓	103
		体重比	99	108	122 ↑	110	98	93	92	111
		脳重比	95	113	101	119	84	79 ↓	77 ↓	95

統計：Dunnnett の検定、↑↓：P ≤ 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

a：投与開始から2週間は2000ppmを混餌投与、3週目から700mg/dog/dayをカプセル投与。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理標本を作製し、検鏡した。

心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、膵臓、肝臓、胆嚢、下垂体、甲状腺および上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、咽頭後リンパ節、骨髄、皮膚、乳腺、鼻甲介、気管、肺、眼、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、膣、子宮、骨格筋、骨（大腿骨および関節）、脳、脊髄、坐骨神経、肉眼的病変部

認められた主な病理組織学的所見を表 8 に示す。

病理組織学的所見に投与の影響は認められなかった。

対照群を含む各投与群に観察された所見は、本系統に自然発生的にみられるものであり、その発生頻度および分布に投与との関連を示唆するものは認められなかった。

以上の結果より、S-メトラクロールをイヌに16週間経口投与した影響として、カプセル投与に関連した一般状態の変化として、雌雄で流涎および嘔吐が認められた。2000ppm群の雌雄で投与開始2週間に著しい摂餌量減少による体重減少がみられた。カプセル投与に切り替えた後は対照群と同程度までリバウンドがみられた。

1000ppm群の雌雄で試験期間を通して体重増加抑制がみられた。

したがって、無毒性量は雌雄とも500ppm（雄：15.1mg/kg/day、雌：17.2mg/kg/day）と判断された。

表 8 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	300	500	1000	2000 ^a	0	300	500	1000	2000 ^a
投与量(ppm)	0	300	500	1000	2000 ^a	0	300	500	1000	2000 ^a
検査動物	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓 : 被膜線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
髄外造血亢進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨格筋 : 筋線維変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肺 : 慢性炎症	3	4	4	3	1	4	3	3	4	3
肝臓 : 血管周囲の炎症	0	0	1	0	1	1	0	1	0	3
慢性炎症	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
小葉中心性肝細胞空胞化	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
髄外造血亢進	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
胆嚢 : うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
リンパ球浸潤	1	3	2	2	3	1	3	3	1	2
腎臓 : 腎盂慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎乳頭鉍物沈着	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4
前立腺 : 慢性炎症	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
精巣上体 : 管内に変性細胞	0	0	0	0	3	—	—	—	—	—
下垂体 : 前葉の嚢胞	2	3	1	1	0	1	3	1	0	2
甲状腺 : C-細胞過形成	0	0	1	0	1	1	2	1	0	1
リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳 : 髄膜の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

統計 : Fisher's exact test, 有意差なし

— : 該当せず

a : 0-2 週間は 2000ppm を混餌投与、3 週以降は 700mg/dog/day をカプセル投与。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

S-メトラクロールの21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-14)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性を有するおそれがないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

S-メトラクロールの90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-15)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性を有するおそれがないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

試験未実施

ラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

S-メトラクロールの28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-17)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。