

## 8. 毒性

<原体毒性試験一覧表>  
クロルフルアズロン原体

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量	試験機関(報告年)	記載頁
8.1.1	T-1.1	急性毒性 14日間	マウス	♂ 10	経口	♂♀共 0, 3000, 3800, 5000, 6500, 8500 mg/kg	♂♀共 >8500 mg/kg	(1982)	97
				♀ 10					
				♂ 10					
♀ 10									
8.1.2	T-1.2	急性毒性 14日間	ラット	♂ 10	経口	♂♀共 0, 3000, 3800, 5000, 6500, 8500 mg/kg	♂♀共 >8500 mg/kg	(1981)	98
				♀ 10					
				♂ 10					
♀ 10									
8.1.2	T-1.2	急性毒性 14日間	ラット	♂ 10	腹腔内	♂♀共 0, 1800, 2300, 3000, 3800, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1981)	98
				♀ 10					
				♂ 10					
♀ 10									
8.1.3	T-1.3 (GLP)	急性毒性 14日間	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 0, 2500, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1986)	99
8.1.4	T-1.4	急性毒性 14日間	ハムスター	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 g/kg	(1983)	100
8.1.5	T-1.5	急性毒性 14日間	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 0, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1983)	101
8.1.6	T-1.2	急性毒性 14日間	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂♀共 460, 590, 770, 1000 mg/kg	♂♀共 >1000 mg/kg	(1981)	102
8.1.7	T-1.6 (GLP)	急性毒性 14日間	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 mg/kg	(2010)	103
8.1.8	T-1.7	急性毒性 14日間	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂♀共 2.4 mg/L	♂♀共 LC <sub>50</sub> >2.4 mg/L	(1983)	104
8.1.9	T-1.8 (GLP)	急性毒性 14日間	ラット	♂ 6 ♀ 6	吸入	♂♀共 2.5 mg/L	♂♀共 LC <sub>50</sub> >2.5 mg/L	(2010)	105
8.2.1	T-1.9	皮膚刺激 7日間	ウサギ	♀ 4	皮膚貼付	500 mg	刺激性なし	(1981)	107
8.2.2	T-1.10 (GLP)	皮膚刺激 72時間	ウサギ	♂ 3	皮膚貼付	500 mg	刺激性なし	(2010)	109
8.2.3	T-1.9	眼刺激性 7日間	ウサギ	♀ 6	結膜囊	100 mg/眼	刺激性 (但し、物理的刺 激もある)	(1981)	110
8.2.4	T-1.11 (GLP)	眼刺激性 96時間	ウサギ	♂ 3	結膜囊	100 mg/眼	刺激性なし	(2010)	114

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.2.5	T-1.12	皮膚感作 Maximization 法	モルモット	♂ 10 ♀ 10	感作Ⅰ貼付：0, 120 mg 感作Ⅱ貼付：0, 120 mg 惹起 貼付：0, 20 mg		皮膚感作性 なし	(1983)	117
8.2.6	T-1.13 (GLP)	皮膚感作 Maximization 法	モルモット	♂ 20	感作：Ⅰ 20% 0.1mL 皮内投与 感作：Ⅱ 100% 0.2 g 皮膚貼付(7日後) 惹起：感作Ⅱの2週間後 100% 0.1 g 皮膚貼付(24時間)		皮膚感作性 なし	(2010)	119
8.3.1	T-2.1	急性神経 毒性	抄録 8.1.1 ラット急性経口毒性試験、抄録 8.3.2 ラット 28 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く、急性神経毒性 試験は不要と判断したことから試験省略						121
8.3.2	T-2.2 (GLP)	亜急性 神経毒性 28 日	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂ 15.7, 159, 1679 ♀ 17.4, 174, 1780 ♂♀共 0, 200, 2000, 20000 ppm	♂ 1679 ♀ 1780 ♂♀共 20000 ppm	(2007)	123
8.4.1	T-3.1	亜急性毒性 13 週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	混餌	♂ 0, 7.87, 94.6, 2071 ♀ 0, 8.03, 95.3, 2049 ♂♀共 0, 200, 2500, 50000 ppm	♂ <7.87 ♀ <8.03 ♂♀共 <200 ppm	(1986)	126
8.4.2	T-3.2	亜急性毒性 13 週	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂ 0, 41.6, 161, 796 ♀ 0, 47.0, 180, 882 ♂♀共 0, 500, 2000, 10000 ppm	♂ ≥796 ♀ <47.0 ♂ ≥10000 ♀ <500 ppm	(1981)	129
8.4.3	T-3.3	亜急性毒性 13 週	ラット	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂ 0, 3.65, 3728 ♀ 0, 4.15, 4258 ♂♀共 0, 50, 50000 ppm	♂ 3.65 ♀ 4.15 ♂ 50 ♀ 50 ppm	(1981)	132
8.4.4	T-3.4 (GLP)	亜急性毒性 13 週	ラット	♂ 12 ♀ 12	混餌	♂ 0, 2.97, 238, 1203 ♀ 0, 3.24, 264, 1304 ♂♀共 0, 50, 4000, 20000 ppm	♂: 2.97 ♀: 3.24 ♂: 50 ppm ♀: 50 ppm	(1986)	135
8.4.5	T-3.5	亜急性毒性 13 週	マウス	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂ 0, 84, 326, 1684 ♀ 0, 115, 463, 2326 ♂♀共 0, 500, 2000, 10000 ppm	♂: < 84 ♀: <115 ♂♀共 <500 ppm	(1981)	140
8.4.6	T-3.6	亜急性毒性 13 週	マウス	♂ 10 ♀ 10	混餌	♂ 0, 7.42, 7802 ♀ 0, 9.10, 9910 ♂♀共 0, 50, 50000 ppm	♂ : 7.42 ♀ : 9.10 ♂ : 50 ppm ♀ : 50 ppm	(1981)	142

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種 類・期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁	
8.4.7	T-3.7	亜急性毒性 21日間	ウサギ	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀共 0, 100, 300, 1000 mg/kg	♂ : 100 ♀ : 300 mg/kg	(1985)	145	
8.4.8	T-3.8	反復経口投 与神経毒性 (90日間)	抄録 8.3.2 ラット 28 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く、抄録 8.4.2 ラット 90 日間反復経口投与神経毒性試験は不要と判断したことから試験省略							147
8.5.1	T-4.1	慢性毒性 78週	イヌ	♂ 8 ♀ 8	経口	♂ 0, 7.07 <sup>1)</sup> , 85.2, 1790 ♀ 0, 7.28 <sup>2)</sup> , 80.0, 1763 ♂♀共 200 <sup>3)</sup> , 2500, 50000 ppm	♂ 7.07 ♀ 7.28 ♂♀共 200 ppm	(1986)	149	
8.5.2	T-4.2	慢性毒性/ 発がん性 104週	ラット	♂ 70 ♀ 70	混餌	♂ 0, 0.49, 2.48, 125, 519 ♀ 0, 0.66, 3.30, 168, 679 ♂♀共 0, 10, 50, 2500, 10000 ppm	♂ 125 ♀ 3.30 ♂ 2500 ♀ 50 ppm	(1986)	158	
8.5.3	T-4.3	発癌性 104週	マウス	♂ 70 ♀ 70	混餌	♂ 0, 1.60, 7.95, 396, 1630 ♀ 0, 1.87, 9.25, 456, 1896 ♂♀共 0, 10, 50, 2500, 10000 ppm	♂ 396 ♀ 9.25 ♂ 2500 ♀ 50 ppm	(1986)	175	
8.6.1	T-5.1 (GLP)	繁殖性 (2世代)	ラット	♂ 30 ♀ 30	混餌	♂♀共 0, 50, 1000, 20000 ppm P ♂ 0, 3.51, 70.7, 1432 ♀ 0, 4.47, 89.1, 1799 F1 ♂ 0, 3.58, 71.2, 1452 ♀ 0, 4.30, 88.8, 1829 (申請者において算出)	♂♀共 20000 ppm 繁殖性に影 響なし P ♂1432 ♀1799 F1 ♂1452 ♀1829 F2 ♂1667 ♀1933 (申請者にお いて算出)	(1986)	191	
8.6.2	T-5.2 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 25	経口	0, 10, 100, 1000	親毒性 1000 胎児毒性 100 催奇形性なし	(1983)	201	
8.6.3	T-5.3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 16	経口	0, 10, 100, 1000	親毒性 1000 胎児毒性 100 催奇形性なし	(1984)	205	

注 1) 44 週目までの値。45-52 週目は 1.38 mg/kg/day、53 週目以降は 0.54 mg/kg/day。

注 2) 44 週目までの値。45-52 週目は 1.57 mg/kg/day、53 週目以降は 0.58 mg/kg/day。

注 3) 44 週目までの値。45-52 週目は 50 ppm、53 週目以降は 20 ppm。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.7.1	T-6.1	変異原性 復帰変異	細菌	-S9 +S9	10~10000 µg/7°レト 10~10000 µg/7°レト		陰性	(1982)	210
8.7.2	T-6.2 (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌	-S9 +S9	10~5000 µg/7°レト 10~5000 µg/7°レト		陰性	(1986)	212
8.7.3	T-6.3 (GLP)	変異原性 染色体異常	動物 培養 細胞	-S9 +S9	$3.3 \times 10^{-6} \sim 3.3 \times 10^{-4}$ $3.3 \times 10^{-6} \sim 3.3 \times 10^{-4}$		陰性	(1986)	215
8.7.4	T-6.1	変異原性 DNA 修復	細菌	-S9 +S9	20~5000 µg/disk 20~5000 µg/disk		陰性	(1982)	218
8.7.5	T-6.2 (GLP)	変異原性 DNA 修復	細菌	-S9 +S9	50~5000 µg/disk 50~5000 µg/disk		陰性	(1986)	219
8.7.6	T-6.4 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	500, 1000, 2000 mg/kg 24 および 48 時間後 サンプリング	陰性	(2006)	220
8.8.1	T-7.1	生体機能に 及ぼす影響	マウス	♂ 3 ♀ 3	経口	♂ ♀ 共 0, 313, 1250, 5000 mg/kg	異常行動 症状なし	(1986)	222
			ウサギ	♂ 3  ♂ 4	経口	♂ 0, 313, 1250, 5000 mg/kg	異常行動 症状なし  呼吸、血圧、 心電図への 影響なし		

混在物の毒性

抄録番号	資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量	試験機関(報告年)	記載頁
8.9.1	TI-1 (GLP)	混在物-1 TFDCA 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 0, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1986)	224
8.9.2	TI-2 (GLP)	混在物-1 TFDCA 変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> -S9 1.2~78 µg/7°レト +S9 5~313 µg/7°レト <i>E. coli.</i> -S9 313~5000 µg/7°レト +S9 313~5000 µg/7°レト				陰性	(1986)	225
8.9.3	TI-3 (GLP)	混在物-2 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 0, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1986)	227
8.9.4	TI-4 (GLP)	混在物-2 変異原性 復帰変異	細菌 -S9 313~5000 µg/7°レト +S9 313~5000 µg/7°レト				陰性	(1986)	228

代謝物の毒性

抄録番号	資料No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量	試験機関(報告年)	記載頁
8.10.1	TM-1 (GLP)	代謝物-1 TFDCU 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 0, 3571, 5000, 7000 mg/kg	♂ 4740 ♀ 4500 mg/kg	(1986)	230
8.10.2	TM-2 (GLP)	代謝物-1 TFDCU 変異原性 復帰変異	細菌 <i>S. typh.</i> -S9 2.4~78 µg/7°レト +S9 5~313 µg/7°レト <i>E. coli.</i> -S9 313~5000 µg/7°レト +S9 313~5000 µg/7°レト				陰性	(1986)	231
8.10.3	TM-3 (GLP)	代謝物-2 2,6-DFBA 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀共 0, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1986)	233
8.10.4	TM-4 (GLP)	代謝物-2 2,6-DFBA 変異原性 復帰変異	細菌 -S9 313~5000 µg/7°レト +S9 313~5000 µg/7°レト				陰性	(1986)	234

製剤の毒性 (5%乳剤)

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群の供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
8.11.1	TF-1.1 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 2500, 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1988)	236
8.11.2	TF-1.2 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 3200, 4000, 5000, 6250, 7813, 9766, 12207 mg/kg	♂ 7244 ♀ 6918 mg/kg	(1988)	237
8.11.3	TF-1.3 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂♀共 1000, 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 mg/kg	(1988)	238
8.11.4	TF-1.4 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	吸入	♂♀共 7.0 mg/L	♂♀共 >7.0 mg/L	(1988)	239
8.11.5	TF-1.5 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 皮膚刺激性 15日間観察	ウサギ	♀ 6	皮膚貼付	左側原液、 右側 500 倍希釈液 各 0.5 mL を 4 時間 貼付	原液は 中等度の刺 激性 希釈液は 非刺激性	(1988)	241
8.11.6	TF-1.6 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 眼刺激性 22日間観察	ウサギ	♀ 6	結膜嚢	0.1 mL/左眼 6匹は 30 秒又は 2分後に洗眼	重度の刺激 性あり 洗眼効果 あり	(1987)	243
	TF-1.7 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 眼刺激性 96時間観察	ウサギ	♀ 6	結膜嚢	200 倍水希釈液 0.1 mL/左眼	非刺激性		
8.11.7	TF-1.8 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 眼刺激性 9日間観察	ウサギ	♀ 3	結膜嚢	8 倍希釈液 0.1 mL/左眼	中等度刺激 性あり 洗眼効果 あり	(2004)	247
8.11.8	TF-1.9 (GLP)	クロルフルアズロン 5%乳剤 皮膚感作 Maxizn.	モルモット	♀ 20	感作 I 皮内 : 0, 0.375%液 0.05 mL 感作 II 貼付 : 0, 6.25%液 0.2 mL 惹起 貼付 : 0, 0.3, 3%液 0.1 mL	皮膚感作性 なし	(1987)	249	

資料 No.が網掛けの試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

製剤毒性 (10%水和剤)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群の 供試数	投与 方法	投与量	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.12.1	TF-2.1 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂♀共 5000 mg/kg	♂♀共 >5000 mg/kg	(1991)	251
8.12.2	TF-2.2 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂♀共 0, 2000 mg/kg	♂♀共 >2000 mg/kg	(1991)	252
8.12.3	TF-2.3 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂♀共 5.53 mg/L	♂♀共 >5.53 mg/L	(1991)	253
8.12.4	TF-2.4 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 皮膚刺激性 15日間観察	ウサギ	♀ 6	皮膚 貼付	片側 6 cm <sup>2</sup> 各 0.5 mL を 4時間貼付	刺激性なし	(1991)	255
8.12.5	TF-2.5 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♀ 6	結膜囊	左眼 0.1 mL	刺激性なし	(1991)	256
8.12.6	TF-2.6 (GLP)	ケルフォルソン 10%水和剤 皮膚感作 Maxizn.	モルモット	♀ 20	感作 I 皮内 : 0, 5%液 0.1 mL 感作 II 貼付 : 0, 100%液 惹起 貼付 : 0, 100%液	皮膚感作性 なし	(1991)	258	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.1 急性毒性

### 8.1.1 マウスにおける急性経口、皮下および腹腔内毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体純度：

供試動物： ICR系マウス、投与時6週齢、1群雌雄各10匹

体重 雄  $26.3 \pm 0.9$  g ~  $31.2 \pm 2.2$  g、雌  $21.4 \pm 0.7$  g ~  $22.2 \pm 0.9$  g

観察期間： 単回投与後14日間観察

投与方法： 経口、皮下および腹腔内ともに、検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、各投与経路とも20 mL/kgの用量で投与した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を14日間にわたって観察した。経口および腹腔内投与では、投与5、8、12日および剖検時に、皮下投与では投与時、投与6、8、12日および剖検時に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄雌共 3000、3800、5000、 6500、8500	雄雌共 1800、2300、3000、 3800、5000	雄雌共 1800、2300、3000、 3800、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >8500	雄雌共 >5000	雄雌共 >5000
死亡及び終了時期	雄雌共 死亡なし	雄雌共 死亡なし	雄雌共 死亡なし
症状発言及び 終了時期	雄雌共 異常なし	雄雌共 異常なし	雄雌共 異常なし
体重	雄雌共 順調に増加	雄雌共 順調に増加	雄雌共 順調に増加
死亡例の認められ なかった最高投与 量(mg/kg)	雄雌共 8500	雄雌共 5000	雄雌共 5000

いずれの投与経路においても死亡および中毒症状は認められず、体重も順調に増加した。剖検では、皮下および腹腔内投与例の適用部位に検体の残存とそれに対する反応性変化が認められた以外には特記すべき異常所見はなかった。



8.1.2 ラットにおける急性経口、皮下および腹腔内毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与時6週齢、1群雄雌各10匹、  
体重：雄 1581±12 g、雌 128±9 g

観察期間： 単回投与後14日間観察

投与方法： 経口、皮下および腹腔内ともに、検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、各投与経路とも20 mL/kgの用量で投与。

観察・検査項目： 中毒症状および死亡を14日間にわたって観察。

投与前、投与後4、7、11及び14日目に体重を測定した。

死亡および観察終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄雌共 3000、3800、5000、 6500、8500	雄雌共 1800、2300、3000、 3800、5000	雄雌共 1800、2300、3000、 3800、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >8500	雄雌共 >5000	雄雌共 >5000
死亡及び終了時期	雄雌共 死亡なし	雄雌共 死亡なし	雄 5日後 雌 3~5日後
症状発現及び終了時期	雄雌共 異常なし	雄雌共 異常なし	投与2日後から 5日後まで
体重	雄雌共 順調に増加	雄雌共 順調に増加	雄雌共 順調に増加
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 8500	雄雌共 5000	雄 3000 雌 2300

経口投与では死亡および中毒症状は認められず、体重も順調に増加し、剖検でも著変は認められなかった。

皮下投与では死亡および中毒症状は認められず、体重も順調に増加した。剖検時、適用部皮下に嚢胞形成が認められた。

腹腔内投与では一部の雄雌ラットに投与2日後より耳介の蒼白、沈鬱、立毛、筋緊張の低下、削瘦および呼吸困難が認められ、3~5日後にかけて3000 mg/kg群の雌3匹、3800 mg/kg群の雄雌各2匹、5000 mg/kg群の雌1匹が死亡した。しかし、死亡率と投与量との間に相関関係は認められなかった。生残した雄ラットのうち1800および2300 mg/kg群の約半数、3000 mg/kg以上の群のほとんどのラットに5日後ごろより軽度ないし中等度の陰嚢の腫大と腹囲の膨大が認められた。体重は雄雌共用量相関性を伴って増加抑制を示した。死亡および生残ラットの剖検において注目された変化は腹腔内における検体の残留とそれに対する反応性変化であった。これら所見は難溶性かつ難吸収性の多量の検体の腹腔内投与による物理的影響およびそれに対する生体反応が基本をなすことを示唆し、検体の直接毒性は否定的である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.1.3 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : SD系ラット、投与時5週齢、1群雌雄各10匹、  
体重 雄 112 g (106~120 g)、雌 97 g (92~106 g)

観察期間 : 単回投与後14日間観察

投与方法 : 検体を250 mg/mLの濃度になる様に1%Tween80水溶液に均一に懸濁させ、  
10 mL/kg または 20 mL/kg の容量で経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。  
投与前、投与後7および14日目に体重を測定した。  
観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共	2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡及び終了時期	雄雌共	死亡なし
症状発現及び終了時期	雄雌共	異常症状なし
体重	雄雌共	順調に増加
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められず体重も順調に増加した。  
剖検でも検体投与に起因すると見られる変化は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.1.4 ハムスターにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.4)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体純度 :

供試動物 : チャイニーズハムスター、投与時 9~11 週齢、1 群雌雄各 5 匹、  
体重 22~33 g

観察期間 : 単回投与後 14 日間観察

投与方法 : 落花生油を媒体として用い、20 mL/kg の用量で経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間にわたって観察した。

投与 1、7 および 14 日目に体重を測定した。

観察終了時の全生存動物について肉眼病理学的検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >5000
死 亡	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時期	投与 1 時間後に発現、11 日以内に回復
体 重	雄雌共 順調に増加
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては呼吸困難、眼球突出、粗毛および円背姿勢が認められたが死亡例は発生しなかった。生存例の肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかった。

### 8.1.5 ウサギにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-1.5)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、投与時 12~14 週齢、1 群雄雌各 5 匹、  
体重 1950~2350 g

観察期間 : 単回 (4 時間) 暴露後 14 日間観察

投与方法 : カルボキシメチルセルロース 0.5%、Polysorbat80 を 1% 含有する蒸留水を媒体として用い、20 mL/kg の用量で経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間にわたって観察した。

投与 1、7、及び 14 日目に体重を測定した。

観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡	雄雌共 死亡なし
症状開始及び終了時期	雄雌共に投与 1 日後に発現、10 日以内に回復
体重	雄雌共 順調に増加
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状としては鎮静、呼吸困難、粗毛および円背姿勢が認められたが死亡例は発生しなかった。生存例の肉眼的病理検査では投与に関連した所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.1.6 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No.T-1.2)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与時雄6週齢、1群雄雌各10匹  
体重：雄 1581±12 g、雌 128±9 g

観察期間： 単回投与後14日間観察

投与方法： 検体をジメチルホルムアミドに溶解し、剃毛した背部皮膚に2.5 mL/kgを24時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状および死亡を14日間にわたって観察した。

投与時、4、7、11及び14日の体重を測定した。

観察終了時の全生存動物について塗布部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 460、590、770、1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >1000
死亡 (mg/kg)	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時期	雄雌共 死亡なし
体重	雄雌共に順調に増加
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 1000

中毒症状はみられず、塗布部皮膚にも刺激反応は認められなかった。全動物が生残し、その剖検では雄雌共に特記すべき異常所見はなかった。

### 8.1.7 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関  
報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD(SD)ラット、投与時雄 7 週齢、雌 10 週齢、1 群雄雌各 5 匹  
体重 : 雄 265.1~277.1 g、雌 218.6~232.0 g

観察期間 : 単回投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を注射用水で湿らせ、剃毛した背部 (体表面積の約 10%、4×5 cm) に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間にわたって観察した。  
投与日、2、7 及び 14 日に体重を測定した。  
観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡	雄雌共 死亡なし
症状発現及び消失時間	投与後 4 日から発現 投与後 14 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

観察期間中に死亡例はなかった。中毒症状としては、投与後 4 日に雌 2 例の投与部位の皮膚に発赤が認められた。その後、皮膚には鱗屑がみられたが、投与後 13 日には痂皮となり、投与後 14 日に回復した。全動物が生残り、その剖検では雄雌共に特記すべき異常所見はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.1.8 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No.T-1.7)

試験機関  
報告書作成年 1983年

検体純度 :

供試動物 : SD系ラット、投与時雄8週齢、雌12週齢、1群雄雌各5匹  
体重 : 雄 252~293 g、雌 214~260 g

観察期間 : 単回 (4時間)暴露後14日間観察

暴露方法 : 超遠心粉碎装置で微粉碎した検体は、Wright式ダストフィーダーを用い、4時間全身暴露した。  
なお、実測濃度 2400 mg/m<sup>3</sup> は、発生可能な最高濃度であった。  
暴露空気はガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件 : チャンバー容積 100 L、通気量 20 L/分  
噴射圧 2500 lb/in<sup>2</sup> (175.8 kg/cm<sup>2</sup>)

設定濃度 (mg/L)	18
実測濃度 (mg/L)	2.4
粒子径分布 (μm) 10 μm 以下	78 (%)
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	3.8
吸入可能な粒子 (10 μm 以下)の割合 (%)	78
チャンバー容積 (L)	100
チャンバー内通気量 (L/分)	20
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露

<sup>1)</sup> 分級捕集装置を用い3回測定した平均

観察・検査項目 : 中毒症状および死亡を14日間にわたって観察。暴露直前、暴露直後1、2、4、7及び14日の体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄雌共 >2.4
死亡	雄雌共 死亡なし
症状	検体暴露に関連した症状なし
体重	雄雌共 順調に増加
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雄雌共 2.4

観察したどの項目 (死亡率、一般状態観察、体重ならびに肉眼的病理検査) においても、検体投与によるものと考えられる変化は認められなかった。

8.1.9 ラットにおける急性吸入毒性試験 (ダスト) (資料 No. T-1.8)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Crl:CD(SD)ラット、投与時雄雌 8 週齢、1 群雄雌各 6 匹  
 体重 : 雄 333~356 g、雌 202~232 g

観察期間 : 単回 (4 時間) 暴露後 14 日間観察

暴露方法 : Wright 式ダストフィーダーを用い、実測濃度 2.5 mg/L の濃度でダストを発生させ、4 時間に亘り鼻部暴露した。  
 暴露には Flow-past 型鼻部暴露チャンバーを使用した。  
 なお、2.5 mg/L はダスト発生可能な最高濃度であった。

暴露条件 :

設定濃度 (mg/L)	2.5	
実測濃度 (mg/L)	2.5	
	暴露開始後	
	1 時間	3 時間
粒子径分布 ( $\mu\text{m}$ )	(%)	(%)
8.23 ~ 5.22	17.81	8.00
5.21 ~ 3.43	24.66	42.40
3.42 ~ 2.12	21.92	28.80
2.11 ~ 1.56	19.18	11.20
1.55 ~ 1.06	2.74	6.40
1.05 ~ 0.49	1.37	0.00
0.48 以下	12.33	3.20
空気力学的質量中位径 (MMAD) ( $\mu\text{m}$ )	4.35	4.84
吸入可能な粒子 (4 $\mu\text{m}$ 以下) の割合 (%)	47.3	41.3
チャンバー容積 (L)	鼻部暴露のため該当せず	
チャンバー内通気量 (L/分)	16	
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露	

観察・検査項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間にわたって観察。暴露直前、暴露直後 2、4、8 及び 15 日の体重を測定。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄雌共 >2.5
死亡	雄雌共 死亡なし
症状	雄雌共 症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄雌共 2.5

死亡率、一般状態観察ならびに肉眼的病理検査において、検体投与によるものと考えられる変化は認められなかった。暴露群の雄において、暴露翌日  
のみ、対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量の低値が認められた。

## 8.2 皮膚及び眼に対する刺激性、皮膚感作性

### 8.2.1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. T-1.9)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体純度 :

供試動物 : 日本白色種ウサギ、投与時 7 カ月齡、雌 9 匹

観察期間 : 検体を 1 回塗布後 4 または 7 日間観察

投与方法 : ウサギの背部の左右 2 ヶ所を剃毛し、それぞれに 4×5 cm の 2 区画を作り、右の 2 区画には注射針で擦り傷をつけた。これらの部位をジメチルホルムアミドに 40% 溶解したものを 1 区画当り 1.25 mL (検体換算 500 mg) 塗布した。対照として溶媒のみを同様に 1 匹のウサギに塗布した。検体は塗布後洗浄除去しなかった。検体塗布の 4 匹と溶媒塗布の 1 匹は 4 日後まで観察した後、皮膚の組織学的検査のため屠殺し、残る 4 匹は 7 日後まで観察した後同様に屠殺して検査した。

観察項目 : 塗布の 4、24、48、72 時間、96 時間後およびその後は 7 日後までの 1 日 1 回、一般状態および塗布部皮膚の変化 (紅斑、浮腫、痂皮形成) について観察し、皮膚の反応は Draize 改良法により判定した。塗布部皮膚は組織学的に検査した。

試験結果 : 観察期間中一般状態には全く異常は認められず、剖検所見も全例正常であった。塗布部皮膚の観察では、健常部、擦り傷をつけた部位とも全く異常を認めなかった。また塗布部皮膚の組織学的検査においても異常は認められなかった。  
観察した刺激性変化は次頁表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

	番号	項目	最高評点	暴露後時間		
				0hr	4hr	5day-7day
処理 4日後	1	紅斑	4	0	0	
		浮腫	4	0	0	
	2	紅斑	4	0	0	
		浮腫	4	0	0	
	3	紅斑	4	0	0	
		浮腫	4	0	0	
	4	紅斑	4	0	0	
		浮腫	4	0	0	
	合計	紅斑	16	0	0	
		浮腫	16	0	0	
平均	紅斑	4	0	0		
	浮腫	4	0	0		
処理 7日後	5	紅斑	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	6	紅斑	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	7	紅斑	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	8	紅斑	4	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0
	合計	紅斑	16	0	0	0
		浮腫	16	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	
対照	9	紅斑	4	0	0	
		浮腫	4	0	0	

以上の結果より、本検体はウサギ皮膚に対して刺激性を有さないものと判断された。

### 8.2.2 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. T-1.10)

試験機関

報告書作成年 2010年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、投与時 10 週齢、体重 1974~2205 g、雄 3 匹

観察期間 : 単回投与後 (4 時間貼付)72 時間観察

投与方法 : 検体 0.5 g をアセトン 0.5 mL で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5×2.5 cm) に貼付した。  
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温湯を用いて、脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 貼付終了後 1、24、48 および 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、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	刺激性変化	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	紅斑、痂皮	12.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	12.0	0.0	0.0	0.0	0.0
平均	紅斑、痂皮	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

観察期間 : を通じて全動物に紅斑、浮腫または他の皮膚変化も認められなかった。皮膚一次刺激指数は 0.0 であった。

以上の結果から、クロルフルアズロン原体はウサギの皮膚に対して、刺激性なしと考えられた。

### 8.2.3 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. T-1.9)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度：

供試動物： 日本白色種ウサギ、投与時7カ月齢、雌9匹

観察期間： 単回投与後7日間観察

投与方法： 検体0.1gを各動物の右眼結膜嚢に投与し、3匹は5分後に生理食塩水で洗眼した。残る6匹は洗眼しなかった。  
投与7日後まで観察した後、全数を屠殺し肉眼的病理に検査した。

観察項目： 投与の後1、3、6、12、24、48、72時間およびその後は7日後までの1日1回、一般状態、眼瞼反応、眼分泌物の有無とその性状および Draize 改良法により結膜、角膜および虹彩を検査した。

試験結果： 洗眼群および非洗眼群共に一般状態に異常は認められず、全例生残した。  
洗眼群全例(3例)の結膜に軽度の発赤が6時間後に発現し、24~48時間持続した。さらに2例の結膜には一過性の浮腫、1例には眼脂の分泌が認められた。  
非洗眼群全例(6例)の結膜に軽度の赤発が1時間~4日後に、1匹に結膜の浮腫が3~6時間後に、3匹に眼脂の分泌が一過性に、1匹の虹彩に軽度のうっ血が24時間後に認められた。

以上の結果より本検体は刺激性ありと判断された。しかし、この刺激性については検体の化学的刺激の他に、難溶性にして排除しにくい大量の異物を結膜嚢内に投与することによる物理的刺激を考慮する必要がある。

観察した刺激性変化の採点は、次頁表の通りである。

洗眼群

No.	項目		最高 評点	投 与 後 時 間								
				1hr	3hr	6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	4day	5-7 day
11	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	0.0	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	有無	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	合計		19	0.0	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
12	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	0.0	0.0	2.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	有無	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	合計		19	1.0	1.0	3.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	0.0	0.0	2.0	2.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	有無	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
	合計		19	0.0	0.0	2.0	3.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0
平均値 (3匹)	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	0.0	0.0	2.0	1.3	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計		19	0.3	0.3	2.3	1.6	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

非洗眼群

No.	項目		最高 評点	投 与 後 時 間								
				1hr	3hr	6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	4day	5-7 day
14	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	有無	—	—	—	—	+	—	—	—	—
	合 計			19	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
15	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	有無	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	合 計			19	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0
16	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	有無	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	合 計			19	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0
17	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	有無	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	合 計			19	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0
18	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	紅斑	3	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	0.0
		浮腫	4	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	有無	—	—	+	+	+	—	—	—	—
	合 計			19	1.0	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

非洗眼群 (つづき)

No.	項目		最高 評点	投 与 後 時 間									
				1hr	3hr	6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	4day	5-7 day	
19	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	紅斑	3	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物	有無	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	合計			19	1.0	2.0	2.0	2.0	3.0	1.0	1.0	1.0	0.0
平均値 (6匹)	角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		潰瘍	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹彩	うっ血浮腫	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
		光反応	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	紅斑	3	1.0	1.2	2.0	2.0	2.0	1.2	0.5	0.5	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合計			19	1.0	1.3	2.1	2.0	2.1	1.2	0.5	0.5	0.0



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.2.4 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. T-1.11)

試験機関

報告書作成年 2010年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、投与時 10 週齢、体重 1796~2107 g、雄 6 匹 (非洗眼群 3 匹, 洗眼群 3 匹)

観察期間 : 単回投与後 96 時間観察

投与方法 : 両眼に異常の無いことを確認したウサギの右眼に検体 0.1 g を投与し、3 匹は 30 秒後に精製水で洗眼した。残る 3 匹は洗眼しなかった。

観察項目 : 投与の後 1、24、48、72 時間および 96 時間後に角膜、虹彩、結膜の眼刺激性変化を観察し、OECD の基準 (角膜混濁範囲および流出物については Draize の基準) に従って採点した。

試験結果 : 観察期間 : を通じて洗眼群および非洗眼群共に反応は認められなかった。一般状態および体重にも異常は認められず、全例生残した。最大平均評点は 0.0 であり、Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法により“刺激性なし”に分類された。

以上の結果から、クロルフルアズロン原体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性なしと考えられた。

観察した刺激性変化の採点は、次頁表の通りである。

結果表（非洗眼群）

動物 番号			最高 評点	投 与 後 時 間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
11	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
13	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
個体別評点平均			110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

結果表(洗眼群)

動物 番号			最高 評点	投 与 後 時 間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
14	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
16	角膜	程度	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	角膜評点		80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩評点		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜評点		20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	個体別評点		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
個体別評点平均			110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

#### 8.2.5 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.12)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体純度 :

供試動物 : Pirbright White 系モルモット、試験開始時約 10 週齢、  
体重 363~510 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間観察

試験操作 : Maximization test (1980) の修正法

感 作 ; 初回感作週

動物の頸部 4 ヶ所に adjuvant saline 混合物 0.1 mL を皮内注射。ワセリン中に 30% 混合した検体 (バッチ当り 120 mg) を濾紙パッチ (2×4 cm) に塗って皮内投与部に 24 時間閉塞貼付した。

第 2 回感作週

初回感作週と同様の方法で検体を 48 時間処理した。投与部位には前日に予め 10% sodium lauryl sulfate を開放下に塗布した。対照群には adjuvant および媒体のみを処理した。

惹 起 ; 感作群および対照群ともに 14 日間の休止期間後にワセリン中に 10% 混合した検体 (バッチ当り 20 mg) 又は媒体のみを濾紙パッチ (2×2 cm) に塗り、これらを各々両側腹部に 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起のパッチ除去の 24 および 48 時間後に適用部皮膚の紅斑ならびに浮腫等の反応について Draize の評価表により判定した。体重は試験開始時と終了時に測定した。

試験結果 : ワセリン中に 10% 混合した検体は、惹起暴露により浮腫も紅斑反応も全く誘発しなかった。  
従って、本法による本検体の感作性の程度は最も低い等級に分類された。

観察した刺激性変化の採点は、次頁表の通りである。

表 皮膚反応採点結果

試験群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24時間後					48時間後						
感作	惹起	皮膚反応採点				計	皮膚反応採点				計	時間			
		0	1	2	3		0	1	2	3		24	48		
検体	皮内 30%検体 経皮 30%検体	10% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		溶媒	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陽性 対照群	7ジユバント 溶媒	10% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		溶媒	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0

## 8.2.6 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.13)

試験機関

報告書作成年 2010年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Hartley 系雄性モルモット、感作時 6 週齢、感作時体重 345~400 g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹、陽性対照群 5 匹

観察期間 : 惹起除去後 48 時間観察

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 ; 感作及び惹起の濃度設定のため、同種の動物を用いて予備試験を実施した。その結果、皮内投与濃度として、調製及び皮内投与が可能な最大濃度である 20%を選択した。また、刺激性の認められない調製可能な最大濃度である 100%(原体)を経皮感作及び惹起の濃度に設定した。

感 作 ; ① Freund Complete Adjuvant (FCA) と注射用水の懸濁液、② 検体 20% のオリーブ油懸濁液、及び③ 検体 20% の FCA の懸濁液をそれぞれ調製し、剃毛した頸背部に 1 動物あたり 2 箇所 (各 0.1 mL) を皮内投与した。皮内投与の 7 日後、10% ラウリル硫酸ナトリウムを混合した白色ワセリン 0.2 mL を皮内投与した部位に塗布し、その 24 時間後、0.2 mL のアセトンで湿らせた検体 0.2 g (100% 相当) を皮内投与した部位に 48 時間閉塞貼付した。非感作群には検体を除いて同様の処置をした。  
陽性対照群には、オリーブ油またはアセトンを用いて溶解させた 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用い、皮内投与、経皮感作の濃度は 0.05% (各 0.1 mL) とし、検体と同様の操作により感作した。

惹 起 ; 経皮感作の 14 日後、前日に剃毛した側腹部に、0.1 mL のアセトンで湿らせた検体 0.1 g (100% 相当) を 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群には、アセトンを用いて溶解させた 0.05% DNCB (0.1 mL) を検体群と同様に貼付した。

観察項目 : 惹起貼付除去の 24 時間後及び 48 時間後に貼付部位を観察し、皮膚反応 (紅斑及び浮腫) について、以下の基準に従って採点した。採点結果を基に、感作率 (陽性動物数 / 感作動物数) を算出し、Magnusson & Kligman (1969) の基準に従って、感作性の強度を分類した。感作率 0% の場合は感作性陰性とした。

皮膚反応	評点
肉眼的変化なし .....	0
散在性又は斑状の紅斑 .....	1
中等度のびまん性紅斑 .....	2
強い紅斑及び浮腫 .....	3

試験結果： 皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。  
 検体感作群および検体非感作群には、すべての動物において皮膚反応を認めなかった。従って、検体感作群の感作陽性動物数は 0/20 例であり、感作陽性率は 0%であった。陽性対照群では、4/5 例に評点 3、1/5 例に評点 2 の皮膚反応が認められ、感作陽性動物数は 5/5 例、感作陽性率は 100%であった。

以上の結果から、クロルフルアズロン原体は、モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)において、皮膚感作性は陰性であると考えられた。

表 皮膚反応採点結果

試験群				動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
感作			惹起		24時間後					計	48時間後					時間	
皮内	経皮				皮膚反応評点				計		皮膚反応評点				計	24	48
					0	1	2	3			0	1	2	3			
検体感作群	20% 検体	100% 検体	100% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
			アセトン	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	-	-	
検体非感作群	オリーブ油	アセトン	100% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	-	-	
			アセトン	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	-	-	
陽性対照群	0.05% DNCB	0.05% DNCB	0.05% DNCB	5	0	0	3	2	5/5	0	0	1	4	5/5	100	100	
			アセトン	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	-	-	

## 8.3 神経毒性

### 8.3.1 急性神経毒性（資料 No. T-2.1）－試験未実施

（急性経口毒性試験及び 28 日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応）

#### 1. 急性経口毒性試験からの考察

（別添 1：抄録とレポートの要約・結果）

クロルフルアズロンは、急性毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### 2. ラットの 28 日反復経口投与神経毒性試験（資料 No. T-2.2）からの考察

（別添 2：抄録とレポートの要約・結果）

##### (1) 詳細な状態の観察項目

- ① 外観：致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 体位：致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ③ 姿勢：致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ④ 自律神経機能：致死量以下の用量で「自律神経機能」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑤ 歩行異常：致死量以下の用量で「歩行異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。レポートへの記載はない。
- ⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応：致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑦ 神経系：致死量以下の用量で「神経系」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑧ 異常行動：致死量以下の用量で「異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (2) 病理組織学的検査項目

- ① 脳：致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 坐骨神経：致死量以下の用量で「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ③ 骨格筋：致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ④ 脊髄：致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑤ 眼球及びその付属器：致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

(3) その他の検査項目

- ① 脳重量：致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 眼科学的検査：致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬クロルフルアズロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の通り、クロルフルアズロンに関しては、神経毒性を有するおそれがないと考える。

8.3.2. ラットにおける混餌投与による 28 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 2007 年 [GLP 対応]

検体純度：

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

投与期間： 4 週間 (2005 年 8 月 30 日～2006 年 3 月 15 日)

試験方法： 検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、4 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。いずれの投与群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。試験期間中、投与に関連した臨床症状は認められなかった。2000 ppm 群の雄 1 例で頭部の痂皮及び脱毛が認められたが、ラットでしばしば認められる偶発的な所見であることから、投与に起因したものとは考えられなかった。

体重変化；投与開始前の機能検査実施日、投与開始日、投与開始後は 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。試験期間を通じていずれの群にも対照群と比較して有意な体重変化は認められなかった。

摂餌量； 個体別摂餌量を試験期間を通じ毎週測定した。試験期間を通じていずれの群にも対照群と比較して有意な摂餌量の変化は認められなかった。

検体摂取量；検体の設定混餌濃度、摂餌量及び体重から毎週算出した。  
投与期間中 (4 週間)の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		200	2000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	15.7	159	1679
	雌	17.4	174	1780

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

詳細な症状の観察；投与開始1週前、投与1、2、3及び4週に、全動物について次の項目を対象に観察を実施した。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

200及び2000 ppm群の雌で投与3週に探索行動が有意に増加し、2000 ppm群の雌で投与4週に活動性及び立ち上り回数が有意に増加したが、用量相関性がなく、機能検査における自発運動量の測定で変化がなかったことから偶発的な増加と考えられた。また、瞳孔径が20000 ppm群の雌で投与3週に有意に減少したが、無処置の動物でもしばしば認められる軽度(スコア1)な減少であり、投与4週と同項目、眼科的検査及び病理組織学的検査において対照群と比較して有意な変化が認められなかったことから、神経毒性作用とは判断されなかった。その他は、いずれの用量群の雌雄においても統計学的有意差がみられた項目はなかった。

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

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

体温：直腸温

握力：前肢握力、後肢握力

着地時開脚幅：約30 cmの高さから落下した場合の左右第4趾間の幅

自発運動量：10分間隔で計1時間の自発運動量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与 1 及び 4 週の検査ではいずれの用量群においても統計学的有意差が認められた機能検査項目はなかった。

眼科的検査；馴化期間中は全動物について、投与 4 週時は対照群と高用量群の全動物生存動物について、検眼鏡による眼科的検査を行った。検体投与に起因する影響はみられなかった。投与 4 週時の検査で、対照群の雄及び 20000 ppm 群の雌各 1 例で水晶体の混濁が認められたが、対照群でもみとめられていることから偶発的な所見と判断した。

剖 検； 試験終了時に各群各性 5 匹ずつを剖検した（詳細な症状観察及び機能検査で異常が認められた動物を優先して選出した）。剖検ではいずれの動物にも異常はみられなかった。

病理組織学的検査；対照群及び20000 ppm群の計画殺した5匹／性／群について次に示す組織の病理組織学的検査を実施した。20000 ppm群に神経病理的变化が観察されなかったため、200及び2000 ppm群については検査を行わなかった。

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

20000 ppm群の雌雄でみられた病変の発生頻度及び程度には対照群と比較して明らかな差は認められず、20000 ppm群でみられた組織学的変化はいずれも対照群の動物のいずれかの性で認められているのであり、本系統のラットに自然発生する病変と考えられた。従って、検体投与に起因する神経病変の発生はなかったものと判断された。

試験期間中検体投与に関連する死亡ならびに臨床所見は認められなかった。体重及び摂餌量にも検体投与に起因する変化はなかった。詳細な症状の観察及び機能検査でも検体投与に起因する異常所見はみられなかった。また剖検時、病理組織学的検査においても神経病理学的変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する4週間経口(混餌)投与による神経毒性における無毒性量(NOEL)は、20000 ppm (雄 1679 mg/kg/day、雌 1780 mg/kg/day)と判断された。

## 8.4 亜急性毒性

### 8.4.1 イヌにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ビーグル種イヌ、投与開始時 19～24 週齢、1 群雌雄各 4 匹

投与期間： 13 週間 (1982 年 11 月 17 日～1983 年 2 月 16 日)

投与方法： 検体を 0、200、2500 および 50000 ppm の濃度に均一に配合した飼料を 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 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；毎日観察。高投与量群において投与 3 日後より未吸収の検体による着色便が持続的に認められた以外に検体投与による変化および死亡はなかった。

体重変化；投与開始 1 週間前から全動物について 1 週 1 回個体別に測定した。検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始 1 週間前から全動物について週 1 回測定し、食餌効率も算出した。検体投与に伴う変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	2500	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.87	94.6	2071
	雌	8.03	95.3	2049

眼科学的検査；投与開始前と 13 週目に全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。

尿検査；投与開始 2 週間前と投与 13 週目に全動物について、以下の項目の測定を行った。

比重、pH、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、還元物質および沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始 2 週間前と投与 13 週目に全動物について頸静脈より採血し、以下の項目の測定を行なった。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、血小板数(PI)、プロトロンビン時間(PT)、白血球分類、赤血球形態、白血球形態

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

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

ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、カルシウム(Ca)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン(T.Bil)、尿素窒素(BUN)、血糖(Gluc)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、無機リン(P)、クレアチニン(Creat)、総コレステロール(T.Chol)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、メトヘモグロビン(Met-Hb)、スルフヘモグロビン

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。

T.Bil において、50000 ppm 群の雌の有意な増加、雄での増加傾向が認められた。200 ppm 以上の群の雄と 2500 ppm 群の雌における T.Chol の有意な増加が認められた。これらは被検物質の投与によるものと考えられた。一方、2500、50000 ppm の雄で見られた Ca での増加については、用量との関連性が認められなかったので検体投与に起因する変化とは判断されない。また 50000 ppm 雄で認められた Creat、Met-Hb の有意な減少は毒性的意義を持たないものであった。

肉眼的病理検査；投与 13 週後に全動物について剖検を行なった。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；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺および上皮小体、腎臓、副腎、肝臓、精巣および精巣上体ならびに卵巣

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物の以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼、舌、顎下腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、気管、食道、肺および主気管支、心臓、胸大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)リンパ節(頸部、腸間膜)、膀胱、精巣および精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、乳腺および皮膚、大腿骨および関節表面、胸骨髄、坐骨神経および付属筋肉、大腿部筋肉、肉眼的異常部位

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する13週間飼料混入投与試験における影響として、200 ppm以上の群の雄でT.Cholの有意な増加と雌における増加傾向、50000 ppm群の雌雄でT.Bilの増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm未満(雄 <7.87 mg/kg/day、雌 <8.03 mg/kg/day)であると判断される。

#### 8.4.2 ラットにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No. T-3.2)

試験機関  
報告書作成年 1981 年

検体純度：

供試動物： SD 系ラット、投与開始時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与期間： 13 週間 (1980 年 5 月 26 日～1980 年 9 月 5 日)

投与方法： 検体を 0、500、2000 および 10000 ppm の濃度に均一に混合した固型飼料を上記期間中ラットに随意に摂食させて、以下の各項目について観察または検査を行なった。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。検体投与による変化および死亡はなかった。

体重変化；全動物について投与開始時とその後は週 1 回測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量及び飲水量；全動物について週 1 回測定した。検体投与による変化はなかった。

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)		500	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	41.6	161	796
	雌	47.0	180	882

食餌効率；体重増加量と摂餌量から算出した。検体投与による変化はなかった。

尿検査；全動物について 1 週間に 1 回、試験紙を用いて以下の項目を検査した。  
ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、糖、蛋白および pH  
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時に全動物の右心室から採血し、以下の項目の測定・算出を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)  
平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

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。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

500、2000ppm 投与群の雄で MCHC の有意な増加、2000ppm 投与群の雄で Hb の有意な増加、500ppm 投与群の雌で Hb の有意な低下を認めたが、いずれの項目においても用量相関性が無く毒性的意義のないものであった。

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

総蛋白(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、総コレステロール(T.Chol)、エステル型コレステロール(E.Chol)、トリグリセライド(TG)、リン脂質(PL)、遊離脂肪酸(NEFA)、尿素窒素(BUN)、血糖(Gluc)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、塩素(Cl)、無機リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

500 ppm投与群の雄との500、2000 ppm投与群の雌においてT.Cholの有意な増加が認められた。また500、2000 ppm投与群の雌において、E.Cholの有意な増加が認められた。500 ppm投与群の雌のKが有意な減少を認めた。

T.Chol と E.Chol で見られた変化は用量相関性がなく、被検物質に起因しないものと判断した。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を剖検した。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；剖検時に全動物の脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣ま

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

たは卵巢の絶対重量を測定し、比体重値も算出した。雄では検体投与による変化なし。雌の 500 ppm 以上の群で肝臓の体重比の増加、2000 および 10000 ppm 群において心臓および腎臓の相対重量の増加が認められた。投与群で統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。

病理組織学的検査；対照群と 10000 ppm 群の全動物の重量測定臓器ならびに膀胱、子宮および甲状腺について、常法により HE 染色標本を作製し、鏡検した。検体投与に関連のある異常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 13 週間飼料混入投与試験における影響として、500 ppm 以上の投与群の雌の肝臓の体重比の増加、2000 ppm 以上の投与群の雌の心臓および腎臓の体重比の増加等が認められたので、無毒性量は雄が 10000 ppm 以上、雌は 500 ppm 未満 (雄  $\geq 796$  mg/kg/day、雌  $< 47.0$  mg/kg/day) であると判断される。

#### 8.4.3 ラットにおける亜急性経口毒性試験—追加試験（資料 No. T-3.3）

##### 試験機関

報告書作成年 1981 年

検体純度：

供試動物： SD 系ラット、投与開始時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹  
体重 雄 80~90 g、雌 65~75 g(入荷時)

投与期間： 13 週間（1981 年 1 月 12 日~1981 年 4 月 17 日）

投与方法： 検体を 0、50 および 50000 ppm の濃度に均一に混合した固型飼料を上記期間中ラットに随意に摂食させて、以下の各項目について観察または検査を行った。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死について毎日観察を行った。検体投与によるとみられる変化および死亡はなかった。

体重変化；全動物について投与開始時とその後は週 1 回体重を測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量及び飲水量；全動物について週 1 回測定した。雌雄共 50000 ppm 群で摂餌量の増加傾向が認められたが、毒性学的に意義のある変化ではなかった。

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)		50	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.65	3728
	雌	4.15	4258

食餌効率；体重増加量と摂餌量から算出した。検体投与による変化はなかった。

尿検査；全動物について投与開始時と 4、8 および 12 週目に、検査日の午前中に採取した尿試料について、試験紙を用いてウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、糖、蛋白および pH を検査した。検体投与による変化はなかった。

血液学的検査；投与終了時に全動物の右心室から採血し、以下の項目の測定・算出を行った。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌の 50000 ppm 群において RBC、Hb および Ht の低下が認められた。雌 50 ppm で E が有意な減少が認められた。

統計学的に有意な変化が認められた検査項目を次頁の表に示す。

生化学的検査；前記採取血液の一部から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総コレステロール(T.Chol)、エステル型コレステロール(E.Chol)、トリグリセライド(TG)、リン脂質(PL)、尿素窒素(BUN)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、血糖(Gluc)

雌の 50000 ppm 群において GOT の軽度の低下が認められた。

統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。

いずれの検体投与群においても有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を剖検した。雌雄共 50000 ppm 群の少数例において肝臓の軽度暗褐色化が認められた以外には検体投与による変化はなかった。

臓器重量；剖検時に全動物の脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し、体重比を算出した。雌雄共 50000 ppm 群において肝臓の体重比の増加が、また雄の 50000 ppm 群において精巣の重量および体重比の増加と副腎重量の低下が認められた。雌の 50 ppm 群で腎臓の相対重量において有意な増加が認められた。

投与群で統計学的に有意な変化が認められた検査項目を以下に示す。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与試験における影響として、50000 ppm 群において RBC、Hb および Ht の低下(雌)、肝臓の暗褐色化(雌雄)、肝臓の体重比増加(雌雄)、ならびに副腎絶対重量低下(雄)と精巣重量増加(雄)が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 3.65 mg/kg/day、雌 4.15 mg/kg/day)であると判断された。

#### 8.4.4 ラットにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No. T-3.4)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

試験目的： ラットの13週間経口投与における評価と工業原体と高純度原体との毒性の比較が目的である。

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与開始時5週齢、  
1ヶ月および3ヶ月群共に1用量群当り雌雄各12匹

投与期間： 1ヶ月投与群 雄(1985年8月29日～9月26日)  
雌(1985年9月6日～10月6日)  
3ヶ月投与群 雄(1985年8月29日～11月28日)  
雌(1985年9月6日～12月9日)

投与方法： 工業原体(T)は0、50、4000および20000 ppm、高純度原体(P)は20000 ppmの濃度に均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに随意に摂食させて、以下の各項目について観察または検査を行なった。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日観察した。検体投与によるとみられる変化および死亡はなかった。

体重変化；全動物について週1回個体別に測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量及び飲水量；毎週ケージ(同性3匹/ケージ)毎に測定した。検体投与による変化はなかった。

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)		50	4000	20000 (T)	20000 (P)
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.97	238	1203	1221
	雌	3.24	264	1304	1339

食餌効率；体重増加量と摂餌量から算出した。検体投与による変化はなかった。

眼科学的検査；3ヶ月投与群のみ投与開始時と13週時に、0および20000 ppm群の全動物についてハロゲン検眼鏡を用いて実施した。検体投与による変化はなかった。

尿検査； 1 および 3 ヶ月投与群の夫々投与開始後 4 および 13 週時に全動物について、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、24 時間尿量、尿色、尿沈渣を測定または検査した。雄において 4 週時に 4000、20000 ppm(T, P)にて比重の有意な低下、4000、20000 ppm(T)では pH の上昇を認めた。雌では 50 ppm で比重の有意な減少と 20000 ppm(P)で比重の有意な増加、蛋白量の 50、20000 ppm(P)で有意な増加を認めたが、用量相関性が認められず、被検物質の毒性に起因するとは考えられなかった。又雌では尿量が用量に相関して、増加傾向にあり、20000 ppm(P)で有意な増加が認められた。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

血液学的検査；1 および 3 ヶ月投与群の夫々投与終了時の剖検時に、全動物の後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

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

検体投与による変化はなかった。

血液生化学的検査；前記採取血液の一部から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Creat)、総コレステロール(T.Chol)、遊離型コレステロール(F.Chol)、エステル型コレステロール(E.Chol)、血糖(Gluc)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)

次表に統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

20000 ppm(P)群の雄では 13 週目に $\gamma$ -GTP の有意な増加が認められた。雌では 4 週目に Na の有意な低下がまた 13 週目では T.Chol、E.Chol の有意な増加と T.Bil の有意な減少が認められた。



20000 ppm(T)群の雄では4週目に T.Chol、F.Chol、E.Chol の有意な増加が、13週目には $\gamma$ -GTP、T.Chol、E.Chol、Creat の有意な増加が認められた。雌では13週目に T.Chol、F.Chol、E.Chol の有意な増加、T.Bil の有意な減少が認められた。

4000 ppm 群の雄では4週目に T.Chol、E.Chol の有意な増加が、13週目に T.Chol、F.Chol の有意な増加が認められた。雌では13週目に Glob、T.Chol、E.Chol、F.Chol の有意な増加が認められた。

50 ppm 群では雌雄とも変化は認められなかった。

20000 ppm(P)群の雄の $\gamma$ -GTP の増加、雌での Na の低下、20000 ppm(T)群の雄の Creat の増加、20000 ppm(T)群の雌の T.Bil の低下は投与期間を通じた変化ではない為、被検物質との関連性は認められなかった。

当該試験と同じ施設で1984-1990年に同系統(Crj:CD)のラットを用いて実施された13週間混時投与毒性試験の対照群におけるT.Cholの背景データ値(mg/dl)を以下に示す。

工業原体の4000 ppm以上の投与群の雌雄と高純度原体の20000 ppm投与群の雌の平均値は背景データの平均値+2SDを超えるものではなかった。しかし、統計学的に有意な変動であること、ならびに、慢性毒性・発がん性併合試験(T-4.2)においても同様な傾向が認められるため、これらの動物で認め

られた血中コレステロール値の増加は検体投与による影響と判断した。

肉眼的病理検査；1 および 3 ヶ月投与群の夫々の投与終了時に、全動物を常法に従って剖検した。検体投与による変化はなかった。

臓器重量；1 および 3 ヶ月投与群の投与終了時の剖検時に、全動物の脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し、体重比を算出した。20000 ppm(P)群の雌では心臓の相対重量で 4 週目に有意な増加が認められた。20000 ppm(T)群の雄では 4 週目に肝臓の絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。雌では 4 週目、13 週目ともに肝臓の相対重量が有意に増加した。4 週目に卵巣の相対重量が有意に増加した。4000 ppm の雌で 4 週目と 13 週目に肝臓の相対重量が有意に増加した。4 週目に心臓と脾臓の相対重量が有意に増加した。50 ppm 群では変化は認められなかった。肝重量に関する変化は血液生化学検査でのコレステロール値の増加と関連し、被検物質の影響である思われた。心臓と卵巣に関する有意な増加は投与期間を通じた変化ではないため、被検物質投与による影響とは断定できなかった。

病理組織学的検査；1 および 3 ヶ月投与群ともに、対照群と 20000 ppm 群の全動物の下記の項目について常法により HE 染色標本を作製し鏡検した。

脳(3 ヵ所)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺・上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(2 ヶ所)、骨・骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓(2 ヶ所)、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃・腺胃)、肝臓(2 ヶ所)、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊および凝固腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部、頸管部)、眼球および付属腺(両側)、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位(正常

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織との境界部も含む)

また、50 および 4000 ppm 群の全動物に対しては、肺、肝臓および腎臓(両側)について検査した。いずれの投与群においても検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験において認められた検体投与に起因するとみられる変化は、4000 ppm 以上の群の雌雄で認められた T.Chol、F.Chol、E.Chol の上昇、20000 ppm 高純度原体と 20000 ppm 工業原体群の雌雄での肝臓の相対重量の増加であった。以上の結果から本試験における工業原体の無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄：2.97 mg/kg/day、雌：3.24 mg/kg/day)と判断された。

工業原体と高純度原体の毒性発現における比較は、検体投与に関連すると思われるコレステロール値および肝臓重量の増加について、雌雄共に工業原体(T)が高純度原体(P)よりも顕著な変化を示す傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4.5 マウスにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No. T-3.5)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度：

供試動物： ICR系マウス、投与開始時5週齢、1群雌雄各10匹

投与期間： 13週間(1980年6月9日～1980年9月20日)

投与方法： 検体を0、500、2000および10000 ppmの濃度に均一に混合した固型飼料を前記期間中マウスに随意に摂食させて、以下の各項目について観察または検査を行なった。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態と死亡を毎日観察した。検体投与による変化および死亡はなかった。

体重変化；全動物について1週1回体重を測定した。検体投与による変化はなかった。

摂取量及び飲水量；全動物について1週毎に個体別に測定した。検体投与による変化はなかった。

検体量；週毎の平均体重、摂餌量および飼料中薬剤濃度から次の通り算出された。

投与量 (ppm)		500	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	84	326	1684
	雌	115	463	2326

食餌効率；体重増加量と摂取量から算出した。検体投与による変化はなかった。

血液学的検査；投与終了後全生存動物について心臓から採血し、以下の項目の測定・算出を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)  
平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

雌の全投与群のRBC、HbおよびHtに低下傾向が認められた。雄では検体投与による変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液生化学的検査；前記採取血液の一部から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総コレステロール(T.Chol)、尿素窒素(BUN)

総コレステロール値を下表に示す。なお、検体投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；投与 13 週後に全生存動物を剖検した。検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

臓器重量；採血前に個体別に体重を測定した。剖検時に全動物の脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し体重比を算出した。雄の 500 ppm 以上の群の肝臓に体重比の増加傾向あり、雌では検体投与による変化はなかった。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

病理組織学的検査；対照群と 10000 ppm 群の全動物の重量測定臓器ならびに膀胱、子宮および甲状腺について、常法により HE 染色標本を作製し、鏡検した。いずれの臓器においても検体投与による変化はなかった。

検体投与との関連性が疑われる変化としては、雌の全投与群における RBC、Hb および Ht の低下傾向と雄の全投与群における肝臓の体重比の増加傾向が認められた。

上記の結果から無毒性量は雌雄共 500 ppm 未満（雄 <84 mg/kg/day、雌 <115 mg/kg/day）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4.6 マウスにおける亜急性経口毒性試験 - 追加試験 (資料 No. T-3.6)

試験機関  
報告書作成年 1981年

検体純度 :

供試動物 : ICR系マウス、投与開始時5週齢、1群雌雄各10匹

投与期間 : 13週間 (1981年1月19日~1981年4月24日)

投与方法 : 検体を0、50および50000 ppmの濃度に均一に配合した固型飼料を全期間中マウスに随意に摂食させて、以下の各項目について観察または検査を行った。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般症状と死亡について毎日観察した。検体投与による変化および死亡はなかった。

体重変化 ; 全動物について週1回、個体別に体重を測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量及び飲水量 ; 全動物について1週間に1回、個体別に測定した。雌雄共に50000 ppm群の摂餌量は投与期間を通じ対照群よりも多かった。50 ppm群は対照群と同等であった。

検体摂取量 ; 週毎の平均体重、摂餌量および飼料中薬剤濃度から次の通り算出された。

投与量 (ppm)		50	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.42	7802
	雌	9.10	9910

食餌効率 ; 体重増加量と摂餌量から算出した。検体投与による変化はなかった。

血液学的検査 ; 投与終了時に全動物の右心室から採血し、以下の項目の測定・算出を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)  
平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

50000 ppm 群の雄で Hb の有意な低下が認められ、雌で RBC、Hb および Ht での有意な低下が認められた。雌雄共 50 ppm 群では検体投与による変化は認められなかった。

血液生化学的検査；前記採取血液の一部から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白(TP)、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総コレステロール(T.Chol)、尿素窒素(BUN)

対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

50000 ppm 群の雄で GPT と T.Chol の有意な増加が認められた。雌では T.Chol、BUN、の増加が認められ、ALP の低下が認められた。

当該試験の実施施設とは異なるが、参考として残留農業研究所で 1981-1986 年に同系統のマウス(Crj:CD-1)を用いて実施された 13 週間混餌投与毒性試験の対照群における T.Chol の背景データ値 (mg/dl)を下表に示す。

50000 ppm の投与群の雌における T.Chol の平均値は、背景データの平均値 +2SD を超えており、雄でもそれに近い値であった。従って、50000 ppm 投与群の雌雄の T.Chol の高値は、検体投与に関連する何らかの影響を示唆しているものと考えた。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を常法に従って剖検した。50000 ppm 群の雄の少数例に肝臓の腫大や小葉構造明瞭化が散見されたが統計学的に有意な差は認められなかった。雌では肝臓の軽度暗褐色化および小葉構造明瞭化が認められ、統計学的に有意な増加を示した。50ppm 群の雄では小葉構造明瞭化が認められたが、統計学的に有意な差はなく、偶発的なものと考えられた。

臓器重量；剖検時に全動物の脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量を測定し体重比を算出した。対照群と比較し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

雌雄共 50000 ppm 群の雌雄において肝臓の絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。

以上の結果から、検体投与に起因する変化は、50000 ppm 群で認められた血液学的検査における雄の Hb の低下、雌の RBC、Hb および Ht の低下、血液生化学的検査における雄の GPT、T.Chol の上昇、雌での ALP の低下と T.Chol、BUN の上昇、肉眼的病理検査における雄の肝臓の腫大、雌の肝臓の軽度暗褐色と小葉構造明瞭化、臓器重量測定における雌雄での肝臓の絶対重量および相対重量の増加であった。

50 ppm 群では雌雄とも投与によると考えられる変化は認められなかったため、本試験における無毒性量は雌雄共 50 ppm (雄 7.42 mg/kg/day、雌 9.10 mg/kg/day) であると判断された。



#### 8.4.7 ウサギにおける 21 日間亜急性経皮毒性試験 (資料 No. T-3.7)

##### 試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : New Zealand White 種ウサギ、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 21 日間 (雄 1983 年 4 月 12 日~5 月 3 日、雌 1983 年 4 月 14 日~5 月 5 日)

試験方法 : 必要に応じて剪毛した各動物の背部皮膚に 0、100、300 および 1000 mg/kg となる様に秤量した検体を生理食塩水で湿らせた 4×4 インチのガーゼに付着させ 6 時間閉塞貼付した。6 時間後に閉塞材料を取り除き検体を拭き取った。以上の処置を 21 日間連日行った。投与量は第 1 日目の体重を基に決定した。試験期間中および終了時に、以下の各項目について観察または検査を行なった。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般症状及び生死を毎日観察した。検体投与によるとみられる変化および死亡はなかった。事故が原因の後軀麻痺による切迫殺例 (雌 1 匹) が発生したが、検体投与に起因した死亡例はなかった。

体重変化 ; 全動物について週に 1 回個体別に測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量 ; 全動物について週に 1 回個体別に測定した。検体投与による変化はなかった。

皮膚刺激性 ; 毎日検体投与前に Draize の基準に従って判定した。どの観察時点においても検体投与による変化はなかった。

眼科学的検査 ; 試験開始前と第 3 週目に全動物について、倒像検眼鏡および細隙灯生体顕微鏡を用いて検査した。検体投与による変化はなかった。

血液学的検査 ; 全動物について試験開始前と剖検時に、以下の項目の測定を行った。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板(Pl)、プロトロンビン時間(PT)、メトヘモグロビン(Met-Hb)、スルフヘモグロビン

検体投与による変化はなかった。

血液生化学的検査 ; 前記採取血液について、以下の項目の測定を行った。

総ビリルビン(T.Bil)、尿素窒素(BUN)、血糖(Gluc)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、無機リン(P)、クレアチニン(Creat)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、カルシウム(Ca)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、アルカリホスファターゼ(ALP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を常法に従って剖検。検体投与による変化はなかった。

臓器重量；剖検時に剖検した全動物の脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣および卵巣の重量を測定し、体重比を算出した。副腎の絶対重量の統計学的に有意な低下が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。副腎の相対重量の有意な低下は 300 および 1000 mg/kg 群の雄で認められた。1000 mg/kg 群の雌の副腎の相対重量も低下していたが有意ではなかった。1000 mg/kg 群の雄でみられた副腎重量の低下は検体投与による影響と考えられた。

病理組織学的検査；全動物の皮膚（投与部と非投与部）、肝臓、腎臓、全ての肉眼病変部および大きさに変化が認められた臓器について HE 染色標本を作製し、鏡検した。各種の自然発生病変が散見されたが、統計学的に有意な差が認められた変化は観察されなかった。

以上の結果から、本検体は投与量 1000 mg/kg までの反復経皮投与では、皮膚刺激性なしと判断された。300 mg/kg 以上の投与群の雄と、1000 mg/kg 投与群の雌で副腎重量の低下が認められた。従って、本試験における無毒性量は雄では 100 mg/kg、雌では 300 mg/kg であると判断された。

8.4.8 反復経口投与神経毒性（資料 No. T-3.8）－試験未実施  
（90 日間反復経口毒性試験成績等からの考察で対応）

1. ラットの 28 日反復経口投与神経毒性試験（資料 No. T-2.2）からの考察  
（別添 1：抄録とレポートの要約・結果）
2. ラットの 28 日反復経口投与神経毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

- ① 外観：致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 体位：致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ③ 姿勢：致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ④ 自律神経機能：致死量以下の用量で「自律神経機能」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑤ 歩行異常：致死量以下の用量で「歩行異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。レポートへの記載はない。
- ⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応：致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激性に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑦ 神経系：致死量以下の用量で「神経系」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑧ 異常行動：致死量以下の用量で「異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(2) 病理組織学的検査項目

- ① 脳：致死量以下の用量で「脳」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 坐骨神経：致死量以下の用量で「坐骨神経」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ③ 骨格筋：致死量以下の用量で「骨格筋」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ④ 脊髄：致死量以下の用量で「脊髄」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ⑤ 眼球及びその付属器：致死量以下の用量で「眼球及びその付属器」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(3) その他の検査項目

- ① 脳重量：致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- ② 眼科学的検査：致死量以下の用量で「眼科学的検査」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

### 3. その他試験（長期試験）からの考察

- (1) 90日間反復経口投与毒性試験（ラット；1986年）（資料 No. T-3.4）  
レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。（別添 3：抄録とレポートの要約・結果）
- (2) 1年間半反復経口投与毒性試験（イヌ；1986年）（資料 No. T-4.1）  
レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。（別添 4：抄録とレポートの要約・結果）
- (3) 2年間反復経口投与毒性／発ガン性合併試験（ラット；1985年）（資料 No. T-4.2）  
レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。（別添 5：抄録とレポートの要約・結果）
- (4) 発ガン性試験（マウス；1985年）（資料 No. T-4.3）  
レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。（別添 6：抄録とレポートの要約・結果）
- (5) 繁殖性試験（ラット；1986年）（資料 No. T-5.1）  
レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で、特異的な神経毒性を示唆する所見は記載されていない。（別添 7：抄録とレポートの要約・結果）

### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬クロルフルアズロンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の通り、クロルフルアズロンに関しては、反復経口投与神経毒性を有するおそれがないと考える。

## 8.5 慢性毒性及び発がん性

### 8.5.1 イヌにおける慢性毒性試験 (資料 No. T-4.1)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、投与開始時 19～24 週齢、  
1 群雌雄各 8 匹 (内 4 匹は 13 週後中間屠殺、T-3.1)

投与期間： 78 週間 (1982 年 11 月 17 日～1984 年 5 月 16 日)

試験方法： 検体を 0 (第 1 群)、200 (第 2 群 45 週目から 50 に、53 週目から 20 に変更)、2500 (第 3 群) および 50000 ppm (第 4 群) の濃度で飼料に混入し、前記期間中随意に摂取させて、以下の各項目について観察または検査を行なった。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。検体投与に起因するとみられる臨床徴候の軟便と下痢は、18 週目以降に第 4 群の雌雄と第 3 群の雄に限られ、検体色を呈する便は終始第 4 群のみに限られた。その他に検体投与によるとみられる変化はなかった。

体重変化；投与開始 1 週間前から全動物について 16 週までは毎週、その後は 4 週毎に個体別に測定した。検体投与による変化はなかった。

摂餌量；投与開始 1 週間前から全動物について 1 週間の摂餌量を個体別に、16 週までは毎週、その後 4 週おきに測定。第 4 群の雌雄において、一貫して対照群より多かったが、その他の群では差は認められなかった。

検体摂取量；週毎の平均値から次の通り算出された。

投与群		2			3	4
投与量 (ppm)		200	50	20	2500	50000
期間 (週)		1～44	45～52	53～最終	全期間	全期間
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.07	1.38	0.54	85.24	1789.57
	雌	7.28	1.57	0.58	80.01	1763.19

食餌効率；体重増加量と摂餌量から算出した。検体投与による変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液学的検査；投与開始前（前第 2 週）、13 週目、26 週目、52 週目および 79 週目に全動物について、1 晩絶食絶水後に頸静脈穿刺により採血し、以下の項目について検査した。

白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板(Pl)、プロトロンビン時間(PT)、白血球分類(N:好中球, L:リンパ球, E:好酸球, B:好塩基球, M:単球)、赤血球形態および白血球形態

投与群で統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。

第 2、3 および 4 群の雌の RBC、Ht および Hb は、全ての測定区間において一貫して対照群の値より低く、特に第 2 および 3 群で第 52 および 79 週において対照群よりも有意に低かった。第 13 週での第 3 群の雄の Hb は有意に増加した。しかし、第 4 群の雌が 13 週以後のこれらのパラメーターに有意な変化を示さなかったことから、おそらく検体投与の影響ではないと考えられる。第 13 週における第 2 群の雄、ならびに第 26 週および 52 週の第 3 群の雌の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

PT 値が、対照群より有意に低かった。第 4 群では有意な変化はなかったが、ほぼ全ての測定区間において対照群よりも高かった。これらのデータは用量相関性がないことから検体投与の影響ではないと考えられる。

生化学的検査；前記採取血液より血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

Na、K、Cl、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、Ca、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン(T.Bil)、尿素窒素(BUN)、血糖(Glu)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、無機リン(P)、クレアチニン(Creat)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、メトヘモグロビン(Met-Hb)、スルフヘモグロビン(Sulf-Hb)

更に、総コレステロール(T.Chol)の検査を 35 週目以降に 1 ないし 3 週間隔で追加実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。  
投与群で統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

当該試験と同じ施設で 1981-1991 年に試験実施機関にけるビーグル犬の 13 週、26~39 週、52 週および 79 週時の T.Chol の背景データ値(mg/dl) を下表に示す。

本試験における T.Chol のデータとこれら背景データを比較すると、13 および 26 週時については 200 ppm 以上の投与群の雄および 2500 ppm 投与群の雌、ならびに、52 および 79 週時には 2500 ppm 以上の投与群の雄と 2500 ppm 投与群の雌は背景データの平均値+2SD を超えていた。50000 ppm 投与群の雌では背景データの平均値+2SD を超えていないが、35 週時は対照群と比べ有意な増加が認められた。従って、試験初期では 200 ppm 以上の投与群の雄、ならびに 2500 ppm 以上の投与群の雌雄において認められた血中コレステロール値の高値に関しては検体投与による影響と考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始前（前第2週）、13週目、26週目、52週目および79週目に全動物について、1晩絶食絶水後にケージ受皿から流出した尿を採取し、比重、pH、糖、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、還元物質の測定および沈渣の鏡検を実施した。検体投与による変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前、13週目、52週目および終了時に全動物について実施した。検体投与による変化はなかった。

特殊検査；58週目に対照群と第4群の全動物について、テストステロン（雄のみ）、エストラジオール、コルチゾールの濃度を測定した。検体投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；全動物についてチアミラルソジウム麻酔下に瀉血して屠殺した。各個体毎に肉眼的検査および剖検を行った。胸、腹部の動脈内膜を検査した。いずれの臓器、組織にも検体投与による変化はなかった。

臓器重量；剖検時に全動物について脳、甲状腺および上皮小体、腎臓、副腎、肝臓、精巣および精巣上体ならびに卵巣の重量を測定し、体重比を算出した。投与群で統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。

第3群の雄で副腎重量の増加がみられたが、用量相関性が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられる。

病理組織学的検査；全動物の次の臓器、組織について常法によりHE染色標本作製し検鏡した。

脳、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼、舌、顎下腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、気管、食道、肺および主気管支、心臓、胸大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)リンパ節(頸部、腸間膜)、膀胱、精巣および精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、乳腺および皮膚、大腿骨および関節面、胸骨髄、坐骨神経および隣接筋肉、大腿部筋肉、異常病変部。

胸部および腹部血管系(大動脈弓、右総頸動脈、胸大動脈、前腸間膜動脈、腹大動脈、右外腸骨動脈、右内腸骨動脈、冠状動脈)についても同様に検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

統計学的に有意な変化が認められた検査項目を下表に示す。

認められた有意な変動はいずれも用量相関性はなく、自然発生的または老齢化による変化であり、検体投与に起因するものではないと考えられる。

検体投与に起因するとみられる臨床徴候の軟便と下痢は、18週目以降に第4群の雌雄と第3群の雄に限られ、検体色を呈する便は終始第4群のみに限られた。検体投与群（特に雌）にみられた貧血傾向は26週目以降には第3および/または2群に限られたことから毒性学的意義はないものと判断した。

高用量群での低P値は、これらの群にあてられた動物が投与開始前から低P値を示す傾向があり、また投与量の大幅な相違に対応する程の低下を示さなかったことなどから、毒性学的意義はないものと考えられる。T.Cholは全投与群で高い傾向を示したが、第2群の飼料中検体濃度の段階的低下に伴って61週目までに対照群のそれに近い値にまで低下した。

以上のように血液学および生化学的な若干のパラメーターが検体投与に起因したと考えられる変化を示したが、投与量が広範囲に及んだにもかかわらずこれらの変化が一貫した用量相関性を示さないこと、および関連した所見がないことから、これらの変化の毒性学的有意性はないものと判断した。

20 ppmが無影響レベルと認められたが、唯一の物質的变化であるT.Chol上昇の結果として、その他の毒性的变化が全く認められなかったことから、毒性学的な無毒性量は少なくとも200 ppm（雄 7.07 mg/kg/day、雌 7.28 mg/kg/day）である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.5.2 ラットにおける慢性毒性・発がん性合併試験（資料No. T-4.2）

##### 試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与開始時6週齢、1群雌雄各70匹

投与期間： 発がん性群：24ヵ月（1982年2月19日～1984年2月28日）  
衛星群：12ヵ月（1982年2月19日～1983年2月22日）

投与方法： 検体を0、10、50、2500および10000 ppmの濃度で飼料に混入し、24カ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与によるとみられる一般状態の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 (ppm)		0	10	50	2500	10000
死亡率 (%)	雄	17/60例 (28.3%)	20/60例 (33.3%)	24/60例 (40%)	20/60例 (33.3%)	28/59例* (47.5%)
	雌	26/59例 (44.1%)	27/60例 (45%)	22/59例 (37.3%)	22/59例 (37.3%)	19/59例 (32.2%)

Fisherの直接確率計算法（申請者実施） \*：P<0.05

0、50、2500および10000 ppm群の雌の各1例が試験途中の眼窩採血時における事故死し、10000 ppm群の雄1例はケージ内の事故による切迫殺であったため、死亡率算出から除外した。

雄の10000 ppm群で90週以降に死亡数が増加し、最終死亡率が対照群に比べ高率であり、検体投与との関連性が示唆されたが特定の疾患によるものではなかった。

体重変化；投与開始から14週間は週1回、その後は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から14週間は週1回、その後は2週間に1回すべての生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。有意差の認められた項目を次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 摂餌量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	50	2500	10000	10	50	2500	10000
26週評価	1週				↑112				↑105
	2-3週				↑104				↑107
	4-6週		↓93		↑103				
	7-12週							↑106	
	13-26週							↑106	↑105
	1-26週				↑104			↑105	↑105
52週評価	1-2週				↑107				↑106
	3-4週		↓93						
	5-8週				↑104				
	6-11週							↑107	
	12-26週							↑106	↑105
	28-52週								↑105
	1-52週								↑105

Levene's testおよびANOVA ↑↓: 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。

認められた変動は毒性学的に意義のない増加方向、あるいは用量との関連性がないものであり、検体投与による有害作用とは考えられなかった。

また、食餌効率において雌雄ともに検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	50	2500	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.49	2.48	125	519
	雌	0.66	3.30	168	679

飲水量； 1、2、24、25、50、51、76、77、102および103週時に全生存個体の飲水量を測定した。対照群と比べて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)		10	50	2500	10000	10	50	2500	10000
2週					↑137				
24週								↑149	
25週						↑124		↑135	

Levene's testおよびANOVA ↑↓: 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。

認められた変動は毒性学的に意義のない増加方向、あるいは用量との関連性がないものであり、検体投与による有害作用ではないと判断した。

血液学的検査；投与開始前、投与27、52、79および105週時に動物番号の大きい10匹/性/群について、一晚絶食後に眼窩静脈叢から採血して、以下の項目の測定を行なった。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、赤血球形態、血小板数、凝固時間、白血球数、白血球形態、凝固時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

認められた有意な変動はいずれも一時的なもの、あるいは用量関連性のないものであるため、偶発性のものと判断した。

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

総コレステロール(T.Chol)、遊離型コレステロール (F.Chol)、エステル型コレステロール(E.Chol)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、乳酸脱水素酵素(LDH) アルカリホスファターゼ(ALP)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、塩素(Cl)、総ビリルビン(T.Bil)、直接ビリルビン(D.Bil)、メトヘモグロビン(Met-Hb)、スルフヘモグロビン(Sulf-Hb)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

いくつかの項目において有意な変動がみられたが、用量との関連性のない偶発性のもの、一時的な変化で関連する他の項目に変化を伴わないもの、あるいは毒性学的意義のない方向への変動であり、偶発性のものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

当該試験と同じ施設で1981-1991年に同系統(Crj:CD)のラットを用いて実施された104週間混時投与毒性試験の対照群におけるT.Cholの背景データ値(mg/dl)を下表に示す。

当該試験のT.Cholの平均値は、背景データの平均値+2SDを超えるものではないが、背景データの検査例数が少なく、比較精査する意味は乏しいと判断した。当該試験において統計学的に有意な変動であること、また13週間亜急性経口毒性試験(T-3.4)においても同様な傾向が認められたことから、これらの動物で認められた血中コレステロール値の増加は検体投与による影響と判断した。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、外観、比重、蛋白、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、糖、ビリルビン、沈渣の鏡検

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52週後および104週後の計画殺動物について、剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比ならびに対脳重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、副腎<sup>1</sup>、肺、脾臓、腎臓、精巣および精巣上体、卵巢<sup>1</sup>、下垂体<sup>1</sup>、甲状腺<sup>1</sup>および上皮小体<sup>1</sup>、胸腺（存在した場合）

注<sup>1</sup>：固定後に測定

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

認められた変動はいずれも用量との関連性はなく、偶発性のものと判断した。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、下垂体、胸髄、腰髄、眼および視神経、顎下腺、甲状腺および上皮小体、気管、胸腺、食道、心臓、脾臓、副腎、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、膀胱、精巣および精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨、骨髓(胸骨)、肺、肝臓、腎臓、坐骨神経、頭\*、大動脈、骨格筋、乳腺、皮膚、肉眼的病変部位

注\*：鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭および中耳を含む3個以上の冠状断面を作製。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

発がん性の10000 ppm群の雌において、C細胞過形成の頻度が有意に増加した。これは主に最終屠殺動物における高頻度によるものであった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。担腫瘍動物数は申請者が算出した。

下表のとおり、下垂体の腺腫と癌との合計、甲状腺のC細胞腺腫ならびにC細胞腺腫とC細胞癌の合計の発生頻度について、10～2500 ppm群の雄で対照群に比べ統計学的有意に高い発生頻度が散見されたが、用量関連性を認めないことから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

また、雄の10000 ppm群の悪性腫瘍の担腫瘍動物数が対照群に比べ有意に高い値であったが、個々の悪性腫瘍の発生頻度に統計学的有意差はなく、偶発性のものと判断した。認められた腫瘍性病変はすべて本系統のラットに自然発生するものであった。

以上の結果から、本剤のラットに対する24カ月間飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、2500 ppm以上の投与群の雌にT.CholおよびE.Cholの増加が、また10000 ppm投与群の雄は死亡率の増加、同群の雌に甲状腺C細胞過形成の有意な増加が認められたので、無毒性量は、雄 2500 ppm (125 mg/kg/day)、雌 50 ppm (3.3 mg/kg/day)と判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.5.3 マウスにおける慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 No. T-4.3)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ICR 系マウス、

発がん性群：1 群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：1 群雌雄各 10 匹、

投与開始時 6 週齢

投与期間： 発がん性群：104 週間

(1982 年 5 月 12 日～1984 年 5 月 9 日、最終解剖 1984 年 5 月 11、14、15 日)

衛星群：52 週間

(1982 年 5 月 12 日～1983 年 5 月 13 日、解剖日 1983 年 5 月 14 日)

投与方法： 検体を 0、10、50、2500 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随意摂取させた。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；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与によるとみられる臨床徴候および死亡はなかった。事故死動物を除いた 104 週試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	10	50	2500	10000
死亡率 (%)	雄	50	31	49	37	48
	雌	61	66	60	68	63

Gehan-Breslow/Kruskal-Wallis test

雌雄ともに累積生存率に統計学的有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化；投与開始時から 14 週間は週 1 回、以後は 2 週に 1 回すべての動物の体重を測定した。

投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始時から 14 週間は週 1 回、以後は 2 週に 1 回すべての動物の摂餌量を測定した。食餌効率も算出した。

雌雄ともに、いずれの項目にも投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		10	50	2500	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.60	7.95	396.11	1629.99
	雌	1.87	9.25	455.57	1895.94

飲水量；1、2、24、25、50、51、76、77、102 および 103 週目に、無作為に選んだ各群雌雄 10 匹の飲水量を毎日測定した。統計学的有意差の認められた週を下表に示す。

性別	雄				雌			
	10	50	2500	10000	10	50	2500	10000
飲水量 24 週	88	91	69	64↓	103	106	92	123

Scheffe または Tukey-kramer の多重比較 ↑ ↓ : 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。

10000 ppm 投与群の雄で 24 週目有意な飲水量の低下が認められたが、それ以外に対照群との差は認められなかった。[申請者注：飲水量の有意な低下は 24 週だけの一過性の変化であり、また雌雄間の一貫性及び投与量との関連性を欠くため、検体投与との関連のない偶発性の変化と考えられた。]

血液学的検査；投与開始前、投与 53 及び 105 週時に各群雌雄 10 匹ずつ、生存動物のうち動物番号の高いものについて、1 晩絶食後に眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行なった。また、試験開始前の測定用に、試験に用いた動物と同時に入荷したが試験に供さなかった動物から 10 匹を選択し、1 晩絶食後に心臓から血液を採取し、同様の項目の測定を行なった。

凝血時間、ヘマトクリット値、赤血球数、赤血球形態、血小板数、白血球数、白血球分類、白血球形態、ヘモグロビン、メトヘモグロビン、スルホヘモグロビン

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査に供した動物の後大静脈から血液を採取して血清を得て、以下の項目の測定を行なった。試験開始前の検査には、血液学的検査で使用した血液より得た血清を用いた。

総コレステロール(T.Chol)、尿素窒素(BUN)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、血糖(Gluc)、総ビリルビン(T.Bil)、総タンパク、アルカリホスファターゼ(ALP)、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、クレアチニン、乳酸脱水素酵素(LDH)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、塩素(Cl)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

10000 ppm 投与群の雄で 53 週時に T.Chol 値が有意に高かった。その他には検体投与に関連する変化はなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に各群雌雄 10 匹ずつから尿を採取し、5 匹分の尿をプールして次の項目を測定した。また、試験開始前の測定用に、試験に用いた動物と同時に入荷したが試験に供さなかった動物から 10 匹を選択して採尿し、同様の項目の測定を行なった。

尿量、外観、比重、蛋白、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検

検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与後 52 週時の衛星群及び 104 週後の試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、副腎<sup>1</sup>、肺、脾臓、腎臓、精巣及び精巣上体、卵巣<sup>1</sup>、下垂体<sup>1</sup>、甲状腺<sup>1</sup>、胸腺<sup>1</sup>(存在した場合) 注<sup>1</sup>: 固定後に測定

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。

2500 ppm 投与群の雌で 104 週時に副腎の絶対重量および対脳重量比が有意に高かった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺、投与 52 週時の衛星群動物及び 104 週時の全生存動物について剖検を行なった。

検体投与による変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼および視神経、顎下腺、甲状腺及び上皮小体、気管、胸腺、食道、心臓、胆嚢、胸大動脈、脾臓、副腎、膵臓、骨格筋、乳腺、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、膀胱、精巣及び精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨、骨髄、肺、肝臓、腎臓、胃、坐骨神経、皮膚、肉眼的異常部位

最終計画殺動物については、各群の動物番号が若い順に 10 匹ずつ、3ヶ所以上の頭部冠状断標本を作成して以下の組織を鏡検した。

鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭、中耳

#### [非腫瘍性病変]

検体投与と関連した非腫瘍性病変を下表に、主群で統計学的に有意差が認められたすべての非腫瘍性病変を付表 1 に示す。

52 週時の中間計画殺動物で、50 ppm 以上の投与群の雌で副腎皮質変性の有意な抑制が、すべての投与群の雌で X 帯セロイド消失の有意な増加が認められた。主群では 2500 ppm 以上の投与群の雌において、副腎皮質変性の有意な抑制及び X 帯セロイド消失の有意な増加あるいは増加傾向が認められたが、50 ppm 以下の投与群では検体投与の影響は認められなかった。雄では検体投与による影響は認められなかった。

その他に認められた統計学的に有意な所見はすべて自然発生で通常認められるものであり、また用量との関連性を欠くものであり、検体投与による影響を否定した。

#### 【腫瘍性病変】

検体投与と関連して発生頻度が増減した腫瘍性病変を下表に、すべての腫瘍性病変を付表 2 に示す。

雌の 10000 ppm 投与群において、子宮内膜間質ポリープの発生頻度の減少及び子宮内膜間質肉腫の増加が認められたが、これらの腫瘍の合計数には有意差は認められなかった。また雌の 10000 ppm 投与群において造血リンパ細網系腫瘍の発生頻度が減少した。しかしながら、10000 ppm 投与群の腫瘍発生頻度は対照群との間に有意差は認められなかった。雌においては、副腎で副腎皮質変性の有意な抑制及び X 帯セロイド消失の有意な増加が認められている。雌の 10000 ppm 群にみられた腫瘍像の変化は、検体を高濃度で投与されたことによる全般的な代謝または内分泌の状態変化による、非遺伝毒性的な影響に基づくものと考えられる。雌において発生した腫瘍はすべてこの系統で一般的に認められるものであり特殊な腫瘍の発生はなかったこと、および雄に対照群と比べて何の影響もなかったことを考えると、本検体がマウスにおいて催腫瘍性を持つとする証拠はないと考えられた。【申請者注：雄の 2500 及び 10000 ppm 投与群において、腫瘍総数が有意に増加した。しかしながら雄では特定の腫瘍の増加は認められず、また悪性腫瘍の増加も認められなかったことから、検体投与と関連のない変化と判断した。】

以上の結果から、本剤の ICR 系マウスに対する 104 週間飼料混入による 1 年間反復経口投与毒性試験／発がん性併合試験における影響として、10000 ppm 群の雄で 53 週目に総コレステロール値の増加が、また雌の 2500 ppm 以上の投与群で副腎重量の増加あるいは増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、2500 ppm 以上の投与群の雌において副腎皮質変性の有意な減少及び X 帯セロイド消失の増加が認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄 7.95 mg/kg/day、雌 9.25 mg/kg/day) であると判断された。また、10000 ppm 投与群の雌で子宮内膜間質ポリープの発生頻度の減少及び子宮内膜間質肉腫の増加が認められたが、代謝または内分泌ストレスに基づくものであり、催腫瘍性はないと判断した。

【申請者注】 2500 ppm 投与群の雄においては検体投与に起因する変化が認められていないことから、無毒性量は雄 2500 ppm (396 mg/kg/day)、雌 50 ppm (9.25 mg/kg/day) と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。