

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による90日間亜急性毒性試験 (資料No.14)

試験機関：

報告書作成年：1964年

検体の純度：

試験動物：ラット 1群雌雄各16匹 開始時7週令

試験期間：90日間

投与方法：検体を0.1, 0.03, 0.01, 0.003および0.001%の濃度で飼料混入し90日間にわたって随時接触させた。

0.03%投与群では、振え、利尿作用がほぼ試験期間を通してみられた。他の群においては顕著な症状は認められず、死亡例は0.1%投与群を除き認められなかった。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死は毎日観察した。

0.1%投与群においては、震え、鼻出血様分泌物、旋回運動、衰弱等がみられ、また高い死亡率のため、1ヶ月目にて全て殺処分とした。

体重変化；投与開始から4週間は週2回、その後13週目までは週1回測定した。

投与初期より試験期間を通して0.03%投与群の雌雄で抑制がみられたが、他の群では順調な増加を示した。

摂餌量；投与開始から30日間の飼料摂取量を測定した。

各投与群において対照群に比し多く摂取していた。

検体摂取量；摂餌量、平均体重および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は、0.03, 0.01, 0.003および0.001%投与群の雄で各々、32.6, 8.6, 2.1, 0.7 mg/kg、雌で各々 42.4, 13.1, 3.4, 1.1 mg/kgであった。

血液学的検査；投与終了翌日に、対照群、0.03および0.01%投与群の各5匹について実施した。検査は、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数および白血球百分率を測定した。

測定した投与群において、対照群と比し白血球数で減少がみられたが、薬剤による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同時期に全群について実施した。

検査は尿素窒素およびアルカリフォスファターゼ（Alp）について測定した。

0.001%投与群のAlpにおいて低値がみられたが、用量相関性も明確ではなく原因は、明らかではなかった。

コリンエステラーゼ活性；各投与群において中間検査（14および41日眼、但し、0.1%投与群では14および27日目）に雌雄各3匹、終了時に雌雄各5匹について実施した。

全ての群において14、41および90日目の測定で各項目とも抑制がみられた。

臓器重量；投与13週目に全動物を対象として、肺、心、肝、腎、脾、精巣の重量を測定した。対体重比も算出した。

雌の0.03%群における体重抑制のため、肝および腎の対体重比が増加したが、その他の検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；各群最終屠殺時に、肉眼的病理検査をおこなった。

検査投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器も含め、脳、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、胃、大腸、小腸、膵、膀胱、卵巣、前立腺および子宮をヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

0.03%投与群で肝の細胞質変化が認められたが、他には検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の90日間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、0.03%以上の投与群で脳 ChE活性の阻害がみられたことから、最大無作用量は0.01% であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入による 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料No.32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度：

供試動物：CDF Fisher-344 ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 7 週齢

投与期間：13 週間 [1985 年 7 月 3 日～1985 年 10 月 2 日 (雄) 及び 3 日 (雌)]

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、0.1、1.0、5.0、及び 15 mg/kg/日の目標投与量で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。飼料は検体濃度を直近の体重に基づいて調整し、1 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象に毎日 1 回以上観察した。

死亡例はなかった。投与に関連した異常はなかった。

Functional Observational Battery (FOB)；全動物を対象に投与 8、30、及び 87 日目に下記の項目を観察・検査した。

- (a) 体位、活動量、協調運動、及び歩行に関するすべての異常反応。
- (b) 頭部振動、探索行動、強迫的な咬みまたは舐め行動、自傷、回旋、及び後ずさりなどの異常行動または奇異行動。
- (c) 痙攣、振戦、流涙過多及び／または赤色涙、流涎過多、立毛、散瞳または縮瞳、呼吸異常 (浅速呼吸、呼吸困難、喘ぎ呼吸、吐気) 及び／または口呼吸、下痢、排尿過多または減少、発声の有無。
- (d) 後肢握力。
- (e) 感覚機能 (聴覚及び痛覚)。

対照群と比較して統計学的有意差が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株式会社 KANESHO CHP にある。

15 mg/kg/日群の雌雄と 5.0 及び 1.0 mg/kg/日群の雌で認められた尿による汚れについて、正確な機序及び原因は不明であるものの検体投与に関連した所見と考えられた。

5.0 及び 1.0 mg/kg/日群の雄と 0.1 mg/kg/日群の雌雄では投与に関連した異常はなかった。

体重変化；投与開始前（投与-1 日目）に、さらに、投与期間中は週 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。続いて、投与-1 日目の体重に基づき累積体重増加量を算出した。Dunnett 検定により各投与群と対照群との比較を行った。体重変化を次図に示す。

体重変化

15 mg/kg/日群の雄で 1~3 及び 10~13 週目に対照群と比較して体重が有意に減少していた。

15 mg/kg/日群の雌と 5.0、1.0、及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では対照群との差はなかった。

累積体重増加量について、対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を次表に示す。

累積体重増加量

15 mg/kg/日群の雄で 1~4 及び 10~12 週目に対照群と比較して累積体重増加量が有意に減少していた。

15 mg/kg/日群の雌と 5.0、1.0、及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では対照群との差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定し、g/動物/日で表した。

対照群と比較して傾向が認められた項目を次表に示す。  
摂餌量

15 mg/kg/日群の雄でほぼ投与期間を通じて摂餌量が増加傾向にあった。

15 mg/kg/日群の雌と 5.0、1.0、及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では摂餌量は対照群とほぼ同じであった。

血液学的検査；投与 90 日目（雄）及び投与 91 日目（雌）に、メトキシフルラン軽麻酔下で眼窩洞穿刺により全動物から採血し、下記の項目を測定・検査した。

赤血球沈層容積 (PCV)、ヘモグロビン量、総赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分類 (100 細胞)、全血塗抹検査 (形態学的異常の有無)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

15 mg/kg/日群の雌雄と 5 mg/kg/日群の雄で認められた赤血球数減少、及び 15 mg/kg/日群の雌で認められた PCV 減少は、本検体投与の影響と考えられるがその程度はごく軽度であった。

15 及び 5 mg/kg/日群の雄で認められた血小板増加について、病理組織学的検査を含む他検査の変化との関連がなかったところから毒性学的意義はないと判断した。

5 mg/kg/日群の雌と 1.0 及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；後述の屠殺時に、全動物を対象に断頭後の切断した頸部血管から採血し、下記の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、血液尿素窒素 (BUN)、グルコース (GLU)、総蛋白 (TPRO)、アルブミン (ALB)、グロブリン (GLOB) (算出値)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

#### 血液生化学検査

15、5.0、及び 1.0mg/kg/日群の雄で認められた ALP 及び ALT 活性低下はいずれも臓器傷害を示唆するものではなく、むしろ血清中への酵素漏出量減少を示唆している。また、15 及び 5 mg/kg/日群の雄で認められた総蛋白及びグロブリン濃度減少、及び 15 mg/kg/日群の雄で認められたアルブミン濃度減少は当該動物における蛋白代謝の生理学的適応を示している。

15、5.0、及び 1.0mg/kg /日群の雌で血清中グルコース濃度減少が認められたが、病理組織学的検査を含む他検査の変化との関連がなかったところから毒性学的意義はないと判断した。従って、全投与群の雌と 0.1 mg/kg/日群の雄では投与による影響は認められなかった。

尿検査；投与 92 日目に全動物から尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。

尿比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

#### 尿検査

15 mg/kg/日群の雌で尿比重増加が認められたが、病理組織学的検査を含む他検査から尿比重の軽度変化の原因となる腎傷害は示唆されなかった。

15 mg/kg/日群の雄と 5.0、1.0、及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；投与 43 日目 (雄) 及び投与 44 日目 (雌) に、さらに、投与 90 日目 (雄) 及び投与 91 日目 (雌) にメトキシフルラン軽麻酔下で眼窩洞穿刺により全動物から採血し、赤血球中及び血漿中 ChE 活性を測定した。後述の屠殺時に全動物を対象に脳の半分を用いて脳内 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が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株式会社 KANESHO CHP にある。

#### 赤血球中及び血漿中 ChE 活性 (雄)

#### 赤血球中及び血漿中 ChE 活性 (雌)

#### 脳内 ChE 活性

15、5.0、及び 1.0 mg/kg/日群の雌雄で中間及び最終検査時期ともに赤血球中及び血漿中 ChE 活性が有意に低下したか、または低下傾向にあった。

0.1 mg/kg/日群の雌で中間検査時期に血漿中 ChE 活性の有意な低下が認められたが、対照群との差は僅かであり、また、最終検査時期に血漿中 ChE 活性低下が認められないことから、本所見は偶発的なものと判断した。従って、0.1 mg/kg/日群では雌雄ともに赤血球中及び血漿中 ChE 活性に投与による影響は認められなかった。

15 及び 5.0 mg/kg/日群で雌雄ともに脳内 ChE 活性低下が認められた。

1.0 及び 0.1 mg/kg/日群では雌雄ともに脳内 ChE 活性に投与による影響は認められなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣 (雄)、卵巣 (雌)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

臓器重量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

15 mg/kg/日群の雌雄で有意差の認められた項目はすべて最終体重を反映したものと考えられ、毒性的意義はないと判断した。

従って、いずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与 92 日目（雄）及び投与 93 日目（雌）で検体投与を終了し、それぞれ一晩絶食後に全動物をメトキシフルラン麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

#### 肉眼的病理検査

投与に関連した所見は主に 15 mg/kg/日群で認められた会陰の汚れのみであった。

5.0 mg/kg/日群の雄と 1.0 及び 0.1 mg/kg/日群の雌雄では投与に関連した異常はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、15 mg/kg/日群及び対照群の全動物を対象として下記の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、凝固線、精巣上体、食道、眼、肉眼的病変、心臓、ハーダー線／涙腺、腎臓、大腸、咽頭、肝臓、肺、乳腺、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、脛骨神経、舌、気管、膀胱、子宮、膣

5.0、1.0、及び 0.1 mg/kg/日群及び対照群の全動物では下記の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、腎臓、副腎、肉眼的病変

認められた主要な病変を次表に示す。

#### 病理組織学的検査

15 mg/kg/日群の雄で副腎束状帯に脂肪蓄積を示唆する軽度から中等度の空胞化が認められ、5 mg/kg/日群の雄で束状帯に非常に軽度の細胞空胞化が認められた。当該動物における空胞化は、対照群の雄の副腎で通常散見される細胞空胞化よりも過度であった。

全投与群の雌と 1.0 及び 0.1 mg/kg/日群の雄では投与に関連した異常はなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験における主な影響として、15 mg/kg/日群の雄で体重及び体重増加量減少が、15 及び 5 mg/kg/日群の雄で副腎束状帯脂肪空胞化が認められ、さらに、15、5.0、及び 1.0 mg/kg/日群の雌雄で赤血球中及び血漿中 ChE 活性低下が、15 及び 5.0 mg/kg/日群の雌雄で脳内 ChE 活性低下が認められた。また、雄の低体重や ChE 活性低下に関連した機能的変化に起因する二次的影響として、会陰の汚れ、尿比重増加、赤血球数減少、血液生化学的検査値 (ALP、ALT、総蛋白、アルブミン、グロブリン) 減少が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに、脳コリンエステラーゼ活性抑制より 1 mg/kg/日、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性抑制より 0.1 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による90日間亜急性毒性試験 (資料No.15-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1969年

検体の純度 :

試験動物 : Wistar系ラット (体重 ; 雄 177~ 178 g, 雌 144 g) 1群雌雄各10匹

試験期間 : 3カ月間 (1969年3月22日~1969年7月末日)

投与方法 : 検体を500, 250, 125, 63, 31, 16, 8および4 ppm の濃度になるよう飼料混入し、3カ月間にわたって摂取させた。粉末飼料に混入した後、成型して一定時刻に毎日与えた。

ラットのLD<sub>50</sub>値は、雄で 163mg/kg, 雌で 135mg/kgであった。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態および生死は毎日観察した。

125ppm以上の投与群において、目に対する刺激性として結膜炎症状および角膜の損傷、目のふちのただれが観察された。

死亡例は500ppmの雄で3例、雌1例、250ppmの雌雄各5例、125ppmの雄1例、雌3例、63ppmの雄1例、雌2例にみられた。これらはコリンエステラーゼ活性 (ChE) の低下に伴うものと考えられ、500ppm投与群においては、けいれん、立毛、縮瞳等の症状が激しいため、残りの動物を屠殺し、ChEを測定した。250ppm投与群においても経過日数と共に激しくなったため、2カ月目に無処置飼料を与え回復状態を観察した。

体重変化 ; 投与期間中は毎日測定した。

500ppm投与群については開始1週間で屠殺処分したため、結果から除外した。

250ppm投与群において、雌雄ともに顕著な体重減少がみられた。また125および63ppm投与群においても体重抑制または抑制傾向が示された。他の群においては影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

摂餌量及び摂水量；上記の体重測定と同様毎日測定した。

250ppm投与群の雌雄において摂水量に減少傾向がみられた他は、特記すべき変化はなかった。

血清コリンエステラーゼ活性；500ppm投与群は投与1週目の生存例および250ppm投与群の回復1および2週目、また他の125ppm以下の投与群については投与終了後に測定した。

16ppm以上の投与群において顕著な低下が認められ、8ppm投与群においても低下傾向がみられた。

血液学的検査；投与終了後、各群雌雄各2匹について、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数および白血球百分率を測定した。

測定したすべての動物において、検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与終了後、生存したすべての動物を屠殺し、その血清を用いて、GOT、GPTおよびアルカリフォスファターゼについて測定した。

GOT値は、16ppm以上の投与群の雌において高値を示し、8ppm投与群の雌においても上昇の傾向を示した。他の項目および動物においては異常はみられなかった。

臓器重量；投与終了後、解剖時に全動物を対象として、肝、腎、肺、心、脾、脳、副腎および生殖器を摘出し、重量測定した後、対体重比を算出した。各投与群における重量および対体重比ともに対照群との差はみられなかった。

病理組織学的検査；上記の動物より摘出した臓器について、10%ホルマリン液で固定した後、常法によりヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

125ppm投与群の雌1例において、肝に微少膿瘍がみられた。また63ppm投与群の雄にボーマン氏嚢内に蛋白質の貯留がみられたが、ともに検体に起因するものとは考え難い。他の臓器および群において臓器障害は認められなかった。

以上の結果から、本剤の3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、8ppm投与群で血清コリンエステラーゼ活性の抑制傾向および生化学的検査でのGOTの上昇傾向がみられたことから、本剤の最大無作用量は4ppmと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

マウスを用いた飼料混入投与による3カ月間亜急性毒性試験（資料No.15-2）

試験機関：

報告書作成年：1969年

検体の純度：

試験動物：系マウス（体重；21～23g）1群雌雄各10匹

試験期間：3カ月間（1969年3月22日～1969年7月末日）

投与方法：検体を500, 250, 125, 63, 31, 16, 8および4ppmの濃度になるよう飼料混入し、3カ月間にわたって摂取させた。粉末飼料に混入した後、成型して一定時刻に毎日与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死は毎日観察した。

各群において検体に起因する変化は特に観察されなかった。

死亡例は500ppmの雄6例、雌1例、250ppmの雄2例、125ppmの雄2例がそれぞれ認められた。（500ppmについては死亡例が多数認められたため2カ月目で無処置飼料を与え回復群とした）。

体重変化；投与期間中は毎日測定した。

500ppm投与群の雌雄および250ppm投与群の雄において投与期間を通じて体重の減少または抑制がみられた。他の群の動物においては対照群と差はみられなかった。

摂餌量及び摂水量；上記の体重測定と同様毎日測定した。

各投与群の雌雄ともに対照群と比し、差はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性；投与後10日目に各群雌雄各1～2匹および投与終了後に生存したすべての動物を屠殺し、血清ChEの測定を実施した。

16ppm以上の投与群においては雌雄ともに明らかな低下が認められた。また、8ppm投与群においてもやや低下の傾向が認められた。

血液学的検査；投与終了後、各群雌雄各2匹について、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数および白血球百分率を測定した。

測定したすべての動物において、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；投与終了後に生存したすべての動物を屠殺し、その血清を用いて、GOT、GPT およびアルカリフォスファターゼについて測定した。

250ppm投与群の雄において、GOT およびGPT ともに対照群に比し、高値を示したが他の投与群では有意な変化はみられず、アルカリフォスファターゼにおいても異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後、解剖時に全動物を対象として、肝、腎、肺、心、脾および脳を摘出し、重量測定した後、対体重比を算出した。

各投与群における重量および対体重比ともに対照群との差はみられなかった。

病理組織学的検査；上記の動物の摘出した臓器について、10%ホルマリン液で固定した後、常法によりヘマトキシリン・エオジン染色し、鏡検した。

肝については、各群に軽度なうっ血が認められたが、対照群にも同様にみられたことから、屠殺時による変化であると考えられる。

腎については、63ppm および125ppm投与群の雄において、ポーマン氏嚢内に蛋白質の貯留が認められた。また、これは対照群の雌においてもみられたことから偶発的なものと推察される。雄の31ppm 投与群においては、尿細管円柱がみられ、腎糸球体に検体によると思われる変化が認められたが、意義については明確ではない。

肺については肝同様に各群にうっ血がみられたが、屠殺時による変化と考えられる。

脾および脳については、対照群と比較し、何ら変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤の3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、8 ppm 投与群でコリンエステラーゼ活性の抑制傾向がみられたことから、本剤の最大無作用量は4 ppm と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

クロルピリホスの評価

JMPR の資料 : IPCS 報告書、1999 年

マウス 13 週間経口毒性試験

(資料No.33)

1 群雌雄 12 匹の Cr1 CD-1 マウスにクロルピリホスを 0, 5, 50, 200, 400 及び 800ppm (0, 0.7-1.3, 7.1-14, 32-53, 41-140 及び 110-300mg/kg 体重/日に相当) の濃度で 13 週間混餌投与した。本試験は GLP に準拠して実施された。400 及び 800ppm 群において死亡率及び眼球混濁の頻度が用量相関性に増加した。800ppm 群では体重が試験期間中に 10-15%低下した。血漿コリンエステラーゼが全群で抑制され、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性も減少したが用量相関性は明らかでなかった；脳では用量相関性のあるアセチルコリンエステラーゼ活性抑制が雄の 200ppm 以上、雌の 50ppm 以上の投与群で観察された (表 1)。

最終解剖時に悪性リンパ腫が最高投与群の雌 1 例に見られたが、その他に腫瘍性病変は認められなかった。本所見が単独で見られたことから、投与の影響とは考えなかった。臓器重量において、雌の 200, 400 及び 800ppm 群で肝臓の相対重量が増加したが、臓器の実重量及び相対重量に投与の影響は総括的に見られなかった。臨床症状では 200ppm 以上の投与群雄及び 800ppm 群の雌で尿生殖器汚濁が見られた。眼球白濁が 400 及び 800ppm 群の一部の動物で認められた。用量相関性の組織学的変化が副腎 (雌の 200ppm 以上、雄の 400ppm 以上の投与群における脂肪性色素沈着) 及び眼球 (800ppm 群の雄 2 例及び雌 4 例、400ppm 群雌 1 例における急性ないし亜急性角膜炎) に観察された。赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性にはバラツキが大きく、投与の影響が疑わしい。無毒性量 (NOEL) は高量投与群における脳のアセチルコリンエステラーゼ活性抑制に基づき 5ppm、0.7mg/kg 体重/日に相当、であった (Crown et al., 1987)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による93日間亜急性毒性試験 (資料No.16)

試験機関 :

報告書作成年 : 1964年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬 1群雌雄各2匹 (対照群は雌雄各4匹)  
開始時7カ月令

試験期間 : 93日間

投与方法 : 検体0.2, 0.06 および0.02% (A, B) の濃度で混入し、93日間にわたって投与したが、0.2%群は投与後5日目より0.006%に、0.06%群は投与16日目より0.002%に濃度を落とし、0.02% (A) 群は投与45日目より無処置飼料とし、0.02% (B) 群は投与45日間飼育し、一時休薬した後再投与した。また、他の群と同様に終了時に屠殺し、病理学的検査のため解剖した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態および生死は毎日観察した。

0.06%および0.02%投与群において、肉眼的なコリン作動性症状 (眼の拡張および流涎、軟便、嘔吐、粗面性被膜、呼吸困難など) が見られたため上記の如く投与濃度を落とした。  
また死亡例はみられなかった。

体重及び摂餌量 ; 体重は毎週1回測定した。

0.02% (A) 投与群で摂取量の減少、0.02% (B) 投与群の雌および全ての群の雄において成長阻害がみられた。

検体摂餌量 ; 摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの検体摂取量は0.02% (A)、0.02% (B)、0.006%および0.002%投与群で各々5.8, 3.4, 1.8 および0.8mg/kgであった。

血液学的検査 ; 投与前および投与後76日目に、全例においてヘマトクリット値、赤血球、白血球数、ヘモグロビン量、白血球百分率を測定した。但し、0.02% (B) 投与群においては76日目のみ測定した。各投与群において検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象としてその血清を用いて、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、S-GPT を測定した。76日目の検査において0.02% (B)、0.006%および0.002%投与群のS-GPT に低値がみられた。

コリンエステラーゼ活性；投与前14日、直前、投与後14、29、41、62、76および85日目に、血漿、赤血球について、投与終了時（93日目）に脳について、対照群、0.006%および0.002%投与群で測定した。0.02% (A) 投与群においては、投与後41日目までは同一で、その後45日目で投与を中止したため回復群とし、回復3、18、32、41日目および48日目（脳のみ）に測定した。

0.02% (B) 投与群においては投与前3日、直前、投与後14、27日目、回復3日目および再投与後7および16日目（脳のみ）に測定した。全ての投与群の動物において血漿および赤血球ChE 値に減少が認められた。脳ChE値では、0.002%投与群の雌に影響が認められた。

臓器重量；投与終了後、1夜絶食させ、解剖時に、肺、心、肝、腎、脾、脳、精巣の重量を測定した。対体重比も算出した。検体投与に関連する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後、全動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理学的検査；上記肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、臓器および組織を病理組織学的検査のため採取した。脊髄、末梢神経下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、大動脈、リンパ節、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、脾、胆のう、膀胱、骨格筋、卵巣および子宮上記の臓器および組織は鏡検のため、ヘマトキシリン・エオジン染色し、プレパラートを作製した。

鏡検において検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の93日間飼料混入投与による亜急性毒性試験における無影響量は決定することが出来なかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

病理組織学的病変発生頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

クロルピリホスの評価

JMPR の資料 : IPCS 報告書、1999 年

イヌ 13 週間経口毒性試験

(資料No.34)

1 群雌雄 4 匹の純系ビーグル犬にクロルピリホス原体を投与量 0, 0.01, 0.22 及び 5mg/kg 体重/日で 13 週間に亘りカプセルにより経口投与した。試験期間中死亡及び明瞭な臨床症状はなかった。高投与群の平均体重が減少した。血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査及び眼検査に投与の影響はなかった。被験物質投与に相関した肉眼及び病理組織学的変化はなかった。血漿コリンエステラーゼ抑制が用量相関性を示し 0.01mg/kg 体重/日群 (雌イヌのみ; 6 週目のみ; 25%以下の抑制) 及びそれ以上の投与群 (雄及び雌イヌ; 全検査時期; 87%以上の抑制) で観察された。赤血球のコリンエステラーゼ活性抑制が用量相関性を示し 0.22mg/kg 体重/日群 (46%以上の抑制) 及び 5mg/kg 体重/日群 (85%以上の抑制) で見られた。0.01mg/kg 体重/日群において投与 12 週目に赤血球のコリンエステラーゼが 17-18%抑制されたが、いずれの検査時期においても統計学的有意差のある変化はなかった。脳のコリンエステラーゼ活性が 5mg/kg 体重/日群の雌雄で抑制 (46%の抑制) され、本変化の NOAEL は 0.22mg/kg 体重/日であった。本試験の NOAEL は赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性抑制に基づき 0.01mg/kg 体重/日とされた (Harling et al., 1989b)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料No.17)

—ChE 活性値測定 of 追加試験—

試験機関:

報告書作成年: 1964年

検体の純度:

試験動物 : ビーグル犬 1群2匹

試験期間 : 9日~35日間 (投与量毎に期間が異なる)

投与方法 : 検体を 0.006% (60ppm), 0.002% (20ppm)、0.0006% (6ppm)、0.0002% (2ppm) および 0.00006% (0.6ppm) で飼料混入し、それぞれ9日間、35日間、35日間、28日間および12日間にわたって随時摂食させた。

試験項目及び結果: 血漿コリンエステラーゼ活性について、投与前7, 5日および直前、投与後7, 14, 21, 28, 36, 42および50日目に測定した。  
0.006%投与群においては、16%の減少がみられたが、休薬後5日間で正常に回復した。  
0.002%投与群では、20%の減少がみられ、休薬後1週間で回復した。  
0.0006%投与群では、50%に抑制されたが、休薬後の回復は迅速であった。  
0.0002%投与群では、1匹については何ら影響はみられず、他の1匹については、50%の減少がみられ、試験期間を通じ、この低値が持続した。  
0.00006%投与群では、全く影響は認められなかった。

以上の結果から、0.6~2ppm の間に無影響量があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

イヌとサルを用いた投与量範囲の検討 (資料No.3-2)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：モングレル犬 3匹, M. mulatta種サル3匹

試験期間：7日間観察

投与方法：検体, パラチオンおよび GS13005, 10マイクロモル/kgをイヌ, サルの各動物に投与した。

試験項目及び結果：コリンエステラーゼ活性；全動物を対象にして、4, 8および24時間、2, 6, 7および8日目に、血液サンプル (10ml) を採血し、ヘパリン処理をして血漿および赤血球ChE 活性を測定した。

犬における赤血球ChE 活性は、4, 8, 24および48時間目でそれぞれ投与前値の79, 84, 75および84%であった。血漿ChE 活性は、それぞれ16, 31, 77および67%であった。

サルにおける赤血球ChE 活性は、4, 8, 24および48時間目で60, 66, 80および82%であった。血漿ChE 活性は、それぞれ6, 8, 14および30%であった。

以上の結果から、本剤の10マイクロモル/kgをイヌおよびサルに投与したときのChE活性値において、両動物とも血漿ChE に影響があり、またサルの赤血球ChE に影響があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

サルを用いた強制経口投与による3日間亜急性毒性試験 (資料No.3-3)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：M. mulatta 種サル 2匹 (1群のみ)

試験期間：3日間

投与方法：検体は2mg/kgの濃度に調製し、胃チューブを用いて、強制経口投与した。

試験項目及び結果：

一般状態；一般状態については毎日観察した。

2匹ともに行動および副交感神経刺激の徴候は観察されなかった。

コンリエステラーゼ活性；コリンエステラーゼ活性 (ChE) の測定用血液を投与前、最初の投与後24、48および72時間目に採取し、測定した。最初の投与24時間目の血漿ChE は急激な減少がみられ投与前値に比し、15~20%に減少している。

同様に第2、第3の投与後になる48及び72時間目でも投与前値に比し、10~20%にまで減少していた。赤血球ChE については、24時間ではほとんど影響はみられず、48および72時間目で投与前値の60~65%に減少していた。また測定法による違いもわずかではあるが認められた。

以上の結果から、本剤の2mg/kgをサルに3日間投与したときのコンリエステラーゼ活性値において血漿コリンエステラーゼに影響があると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験（資料No.3-4）

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット（体重；90～100g）1群雌雄各20匹  
投与後3カ月目に各群雌雄各5匹を中間屠殺した。

試験期間：6カ月間

投与方法：検体をアセトンに溶解した後、飼料に混入し、0.03, 0.15, 0.75mg/kg/日の濃度になるよう調製し、6カ月間にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死は毎日観察した。

一般状態においては特に異常は観察されなかった。但し、0.75mg/kg/日投与群の雄1例に両脚および尾の麻痺がみられ、他の動物により殺された。

上記動物を含め、試験終了時の死亡例は対照群で雌雄各1例、0.03mg/kg/日投与群で雄2例、0.15mg/kg/日投与群で雄2例、雌1例、0.75mg/kg/日投与群で雄7例、雌3例みられた。

体重変化及び摂餌量；体重および摂餌量を週1回全例について測定した。

体重および摂餌量は各投与群ともに順調な増加を示し、対照群と差はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性；血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を対照群および最高投与群については、3, 5, 7および16週目に、全群について6カ月目に行い、脳コリンエステラーゼ活性については、3カ月および6カ月目の解剖時に測定した。

0.75mg/kg/日投与群において6カ月目の血漿および赤血球で対照群に比し、50～30%に低下したが、他の群および脳コリンエステラーゼ活性については、著しい変化は認められなかった。

血液学的検査；対照群および各投与群の雌雄各5匹について、投与後2, 4および6カ月目に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値を測定した。また6カ月目には各群2～3例について白血球百分率を測定した。各投与群において検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；対照群および各投与群の雌雄各 5 匹について、投与後 6 カ月に、糖、ナトリウム、カリウムおよびS-GPT を測定した。

各投与群において検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後、対照群および0.75mg/kg/日投与群について、肉眼的病理検査を実施した。

対照群の腎で水腎症、腎結石がみられたのが、投与群では特に異常はみられなかった。

病理組織学的検査；投与終了後、対照群および0.75mg/kg/日投与群について、顕微鏡的に観察した。鏡検は以下の臓器について、ヘマトキシリン・エオジン染色により、また肝および腎についてはオイルレッドO染色により実施した。

心、気管、肺、食道、胃、小腸、大腸、肝、脾、腎、膀胱、性腺、精巣、子宮、下垂体、甲状腺、副腎、脾、胸腺、リンパ節、中枢神経および眼 0.75mg/kg 投与群で肝、腎に脂肪浸潤、精巣に減形成症等が散発的にみられたが、これらは対照群にも認められることから、検体投与によるものでないと考えられる。下表に主に認められた病変を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

以上の結果から、本剤の6カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における最大無作用量は、対照群でも死亡がみられていることを考慮し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の抑制作用からみて0.15mg/kgと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

サルを用いた強制経口投与による6カ月間亜急性毒性試験(資料No.3-5)

試験機関:

報告書作成年: 1971年

検体の純度:

試験動物: 赤毛サル 1群雄2匹, 雌1匹~2匹

投与後3カ月目に各群より雄1匹を中間屠殺した。

試験期間: 6カ月間

投与方法: 検体を1%の水性トラガントゴムに懸濁し、0.08, 0.40および2.00mg/kgの濃度に調製して胃チューブにより、6カ月間強制経口投与した。液体調製液は週1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死は毎日観察した。

各群において投与期間を通して特記すべき異常は観察されなかった。しかし、2.0mg/kg投与群の雌1例に投与後4カ月半目に死亡がみられた。

体重変化; 体重は毎月1回測定した。

各投与群とも順調な増加を示し、異常はみられなかった。また死亡した1例においても測定時までの体重変化に異常はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性; 赤血球、および血漿コリンエステラーゼ活性を投与前2, 1週および投与後1, 3, 5, 16および24週目および中間屠殺動物について測定した。また、中間屠殺および最終屠殺動物について脳コリンエステラーゼ活性も測定した。

6カ月目の赤血球および血漿コリンエステラーゼ活性において0.4および2.0mg/kg投与群で低下がみられ、血漿では用量相関性がみられた。

ピフェニールヒドロオキシラーゼ; 中間および最終屠殺時の動物の肝臓を採取し、測定した。

各投与群において増加はみられず、最高投与群では減少がみられた。

血液学的検査; 投与後2, 4および6カ月目にすべての生存動物について、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値を測定し、また4および6カ月目には白血球百分率も測定した。

各投与群とも検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；上記、血液学的検査と同一の時期、動物を対象として、カルシウム、リン、糖、尿素窒素、尿酸、コレステロール、ビリルビン、総蛋白、アルブミン、LDH およびS-GOT を測定した。  
途中死亡した1例を除き、すべての動物で検体投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査；投与終了後、対照群、0.4および2.0mg/kg投与群の雌雄各1例について、肉眼的および次の臓器について病理組織学的検査を行った。  
心、気管、肺、食道、胃、小腸、大腸、肝、胆のう、膵、大脳、小脳、延髄、脊髄、腎、膀胱、性腺、子宮、膣、下垂体、甲状腺、副腎、骨髄、脾、胸腺および眼、また、途中死亡した1例についても実施した。  
途中死亡例は、心室の収縮または弛緩、肺に浮腫等が肉眼的にみられ、また鏡検では肺に浮腫、腎および副腎に円形間質細胞浸潤等がみられた。投与終了後に解剖した動物に著明な肉眼的変化はみられなかった。組織学的には0.08mg/kgを除き、対照群および他の群において、肝、腎、副腎等にグリコーゲン失調、円形間質細胞浸潤等がみられたが、散発的であり投与による影響とは考え難い。また、電子顕微鏡による肝、腎の検査でも対照群に比し、影響はみられなかった。  
下表に主な病変を示した。

\* 4ヶ月半で死亡した動物を含む。

以上の結果から、本剤の6カ月間強制経口投与による亜急性毒性試験における影響として、0.4および2.0mg/kgでコリンエステラーゼ活性の低下等から、本剤の最大無作量は0.08mg/kgと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ヒト志願者における安全性試験 (資料No.18)

試験機関：

報告書作成年：1972年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料No.42)

(2006年)

以下の理由により、当該試験成績は提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号-4-(2)-⑩-イ	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較べ著しく強い経皮毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

(資料No.43)

(2005 年)

以下の理由により、当該試験成績は提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号-4-(2)-⑪-イ	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較べ著しく強い吸入毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(9) 90 日間反復経口投与神経毒性

クロルピリホスのラットを用いた反復経口投与神経毒性試験 (資料No.19)

試験機関

報告書作成年 1993 年  
GLP 対応

検体の純度:

試験動物: Fischer 系ラット 1 群 雌雄 10 匹(うち各群 5 匹は神経組織病理学検査用)、開始時約 8 週令

投与期間: 13 週間 (1992 年 9 月 30 日~1992 年 12 月 30 日)

方法: 検体と基礎飼料を混合して、0, 0.1, 1.0, 5.0, 15.0 mg/kg/日の濃度で 13 週間にわたって随時摂取させた。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。

一般状態の観察; 一般状態をケージ内において毎日観察した。

検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

詳細な状態の観察; 詳細な状態を週 1 回以下の項目について観察した: 外観 (削瘦・肥満、眼の色、鼻部の痂皮など)、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、皮膚または被毛の異常、会陰部の汚れ、異常運動 (筋緊張、震顫、痙攣)、異常呼吸 (喘鳴など)、取扱時の反応。

5 及び 15 mg/kg/日群の雌において会陰部の汚れが観察され、これは FOB 観察時にも同様の所見が観察されたことから、投与に関連した所見と考えられた。

体重変化; 投与開始前、その後は毎週、すべての動物の体重を測定した。

15 mg/kg/日群の雄で投与開始 4 週後に軽度体重減少が認められたが、統計学的有意差は認められず、その後投与終了時には対照群と同程度まで回復したため、投与に関連した所見ではないと考えられた。その他、試験期間をとおしていずれの検査時期においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

検体摂取量; 食餌中の被験物質の濃度、体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

設定用量 (mg/kg/日)		0.1	1.0	5.0	15.0
検体摂取量	雄	0.095	0.96	4.95	15.3
	雌	0.12	0.96	4.95	14.9

FOB 検査; 投与開始前、開始後 4, 8, 13 週時に、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

- ① 後肢握力、前肢握力、着地開脚幅

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

- ② 手持ち観察 — 全身検査、眼瞼閉鎖、瞳孔の大きさ、流涎、流涎、皮膚・被毛の異常、会陰部の汚れ、筋緊張、震顫、痙攣、呼吸の異常（喘鳴等）、取り扱いに対する反応性
- ③ オープンフィールド内観察 — 活動性の程度、鋭い音刺激に対する反応、接触に対する反応性、尾をつかむことに対する反応性、異常行動（常同行動等）、歩行異常、尿量、糞。5 及び 15 mg/kg/日群の雌において会陰部の汚れが観察され、投与関連性の所見と判断された。その頻度を以下に示す。

自発運動量；全動物について個別別に F O B 検査と同時期に自発運動量検査ケージを用いて測定した。

その結果を以下に示す

上記データについて一元配置の分散分析を行った結果、15 mg/kg/日群の雌雄では自発運動量が統計学的に有意に減少した。特に第 4 週時で顕著でありその後影響は軽減した。その他の投与群で対照群との差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時にあらかじめ無作為に選択した 1 群 5 匹ずつの動物を対象にメトキシフルランを吸入麻酔し、グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後検査した。

また、対象動物の以下の組織を 10% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上部、食道、眼、肉眼的病変部、心、回腸、空腸、腎、涙腺・ハーダー腺、喉頭、肝、肺、乳腺、縦隔リンパ節、縦隔組織、膈、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔組織、口腔組織、卵巣、卵管、膝、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精のう、骨格筋、皮膚及び皮下組織、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮。

異常所見は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査で用いた動物のうち対照群及び15 mg/kg/日群を対象に、以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

嗅球、大脳皮質（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、視床・視床下部、中脳、脳橋、小脳、延髄及び薄束核・楔状束核、三叉神経及び神経節、下垂体、視神経を含む眼、脊髄（頸部及び腰部）、嗅上皮、骨格筋、脊髄神経根、後根神経節（頸部及び腰部）、末梢神経（坐骨及び脛骨、腓腹）。異常所見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反復経口投与神経毒性試験における影響は、15 mg/kg/日群の雌雄で認められた自発運動量の減少及び5及び15 mg/kg/日群の雌で観察された会陰部の汚れであった。以上により、本剤の無毒性量は雌雄ともに1 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(10) 28日間遅発性神経毒性

(資料No.44)

(2006年)

以下の理由により、当該試験成績は提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号-4-(2)-⑬	急性遅発性神経毒性試験の結果、明らかに遅発性神経毒性がないと認められる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料No.20)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971年

検体の純度 :

試験動物	: Sherman 種ラット	1群雌雄各82匹 (内主群は雌雄各25匹)	開始時7週令
中間検査として右に記した様に病理検査およびコリンエステラーゼ (ChE) 測定を各群雌雄について実施した		<u>検査時期および検査項目</u>	<u>動物数/性/群</u>
		1 週目	ChE測定 5
		1 カ月目	” 5
		3 カ月目	” 5
		6 カ月目	” 5
		9 カ月目	” 5
		12カ月目	” 6
		”	解剖 5
* 12カ月後、7~8週間無処置の飼料を与えた。	12カ月目+回復*	ChEおよび測定	7
	18カ月目	ChE	7
	”	解剖	7

試験期間 : 24カ月間

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して1%のpre-mix を作製し、1%pre-mix と飼料により調製し、食餌中の濃度は0.01, 0.03, 0.1, 1.0および3.0mg/kg/日で24カ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は、1~2週間毎に調製した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態および生死は頻繁に観察した。

いずれの動物においても一般状態に変化はみられなかった。

試験終了時の死亡率 (主群のみ) は、対照群、0.01, 0.03, 0.1, 1.0および3.0mg/kg/日投与群の雄で各々60, 64, 76, 72, 48, 60%、また雌で56, 44, 44, 48, 32, 60%であった。対照群と比較して、死亡率では検体投与による影響はみられなかった。

体重変化 ; 投与開始から1カ月間は週2回、2~6カ月は週1回、以降は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

検体投与による変化はみられず、対照群と同程度であった。また、雄にお

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

いては対照群を含め、約14カ月以降減少傾向を示した。

摂餌量 ; 主群 (1群雌雄各25匹) についてのみ測定し、開始3カ月間は毎日、その後1カ月につき1週間記録した。  
各投与群とも対照群との間に差は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与後1, 6, 12, 18および24カ月目に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群の主群の雌雄各5匹 (但し、12カ月目のみ雄各5、雌各10匹) について、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数および白血球百分率を測定した。1.0mg/kg/日群の雄において、1, 12および18カ月目にヘマトクリット値の増加、18カ月目に白血球数の増加、雌においては、1.0mg/kg/日投与群で1カ月目にヘマトクリット値の減少、3mg/kg/日投与群で1カ月目に白血球数の増加、6カ月目にヘマトクリット値および白血球数の増加がみられたが、いずれも正常値範囲内であり、かつ、散発的で用量相関性もみられないことから、検体投与による影響とは考えられない。

尿検査 ; 上記の血液学的検査と同一の時期に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群の主群の雌雄各5匹について、糞便 (固形便)、pH、糖、アルブミン、潜血、ケトン体を検査した。  
各検査時期ともに各投与群で対照群と差はなく、異常は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性 (ChE) ; 上記の試験動物で示した時期および動物について、血漿および赤血球ChE を測定し、同6, 12, 18カ月目および12カ月+回復後には脳ChE についても測定した。  
また、2年間の投与終了時、生存した雄ラットおよび各群4~5匹を除く雌ラットについて、血漿、赤血球および脳ChE を測定した。下表に対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

血液生化学的検査；投与群12, 18および24カ月目に解剖したすべての動物（但し、24カ月の雌は、ChE 測定に供しなかった各群2～4匹）について、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ、S-GPT を測定した。雌においてのみ、12カ月目に1.0mg/kg/日投与群でアルカリフォスファターゼが、18カ月目に0.01, 0.03, 0.1 および3.0mg/kg/日投与群で尿素窒素が、24カ月目に1.0mg/kg/日投与群でS-GPT が有意に減少したが、いずれも正常範囲内であり、雄にはみられず、用量相関性もみられなかった。

臓器重量；投与後12カ月、12カ月+7～8週（回復）、18カ月目の途中屠殺動物および24カ月目の投与終了時のすべての動物において、解剖した後、脳、心、肝、腎、脾および精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。以下に対照群と比較して、統計学的に有意差の認められた項目を表記する。

↑

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

なお、12カ月＋7～8週（回復）群については、統計学的に何ら変化はみられなかった。また、上記より各検査時期に散発的に増減がみられたが、最終体重における差が原因と考えられ、検体による影響とは考えられない。

肉眼的病理検査；投与終了後12カ月、12カ月＋7～8週、18カ月および24カ月目に剖検を行った。各検査時期において、肺に巣状の肺固質化、限局性の黄白色病巣、肝に淡色化、腎に斑状の表面、中耳炎等が対照群を含む各投与群にみられた。また、他の所見も散発的にみられたが、いずれも用量相関性がないので検体投与によるものではなく、自然発生的なものと思われる。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物の対照群および3.0mg/kg／日投与群について鏡検した。また、12カ月目においては、1.0mg/kg／日投与群も鏡検した。鏡検した臓器は次の通りである。なお、肉眼的に腫瘍のみられたすべての組織も鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

脳、心、肝、腎、脾、精巣、眼球、下垂体、甲状腺、上皮小体、気管、食道、肺、大動脈、胃、膵、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、性腺、卵巣、子宮、骨格筋、坐骨神経、脊髄、胸骨（骨髄を含む）、副腎およびその他腫瘍部位

各検査時期において、対照群および投与群の大部分の動物で肺に細菌性と思われる慢性肺炎、腎に慢性腎炎がみられ、また、中耳炎に伴う二次的な髄膜脳炎がみられた。その他には精巣の萎縮、肝の単核細胞病巣、膵に巣状の腺維症が各群に散発的にみられた。しかし、いずれの変化も検体によるものとは考えられない。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は下表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、本剤の24カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、3.0mg/kg/日投与群で脳のコリンエステラーゼ活性に有意な減少が、また1.0mg/kg以上の投与群で血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性に有意な減少がみられたことから、最大無毒性量は脳のコリンエステラーゼ活性抑制より1mg/kg/日、血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性より0.1mg/kg/日と判断される。

また、催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

ラットを用いた飼料混入による 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験 (資料No.35)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度：

供試動物：Fischer-344 ラット、1 群雌雄各 60 匹、投与開始時 6 週齢  
投与後 12 ヶ月目に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間：24 ヶ月間 [1986 年 2 月 13 日～1988 年 2 月 22 日から 3 月 1 日]

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、0.05、0.1、1、及び 10 mg/kg/日の目標投与量で飼料に混入し、  
24 ヶ月間にわたって摂食させた。飼料は検体濃度を直近の体重に基づいて調整し、1 週間に 1  
回調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について全動物を毎日観察した。6 ヶ月目以後には週 1 回以内  
の頻度で全動物の詳細な症状観察を行った。これらの観察に加えて、試験前の期間に、12 ヶ  
月目の中間屠殺前に、さらに、その後の試験期間中は月 1 回の頻度で全動物を触診し、外診  
により検出可能な腫瘍の有無を検査した。

10 mg/kg/日群の雌の 30～40%で約 6～20 ヶ月目に会陰の黄色の汚れが認められた。本所見  
は 10 mg/kg/日群の雄並びに対照群を含む他群の雌雄では、それぞれ数匹程度観察されたに  
過ぎなかった。

その他に症状観察において投与に関連した異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

中間屠殺群を除く全動物（各群雌雄各 50 匹）の試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1、死亡率

投与量 (mg/kg/日)		0	0.05	0.1	1	10
死亡率 (%)	雄	30	50	36	48	28
	雌	30	22	26	18	28

統計学的有意差なし (Gehan-Wilcoxon 検定)

いずれの投与群でも死亡率に対する影響はなかった。

触知可能な腫瘤についていずれの投与群でも増加は示されず、また、対照群と比較して早期に発生することもなかった。

体重変化；最初の 3 ヶ月間は週 1 回の頻度で、その後は月 1 回の頻度で全生存動物の体重を測定した。Bartlett の等分散検定の結果に基づき、Dunnett 検定または Bonferroni 補正 Wilcoxon の符号付き順位和検定により多重比較を行った。体重変化を図 1 に示す。

図 1、体重変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

10 mg/kg/日群の雄で試験期間を通じて対照群と比較して約 7~9%の体重増加抑制が認められ、常に統計学的に有意であった。10 mg/kg/日群の雌では 8~25 及び 33 週目に有意な体重減少が認められたが、その後は対照群と同程度であった。

1 mg/kg/日群の雄でも 6、7、12、13、21~33、41~49、及び 57~73 に体重が有意に減少したが、減少程度は 10 mg/kg/日群の雄よりも軽度であった。

1 mg/kg/日群の雌と 0.1 及び 0.05 mg/kg/日群の雌雄では対照群との差はなかった。

摂餌量；最初の 3 ヶ月間は週 1 回の頻度で、その後は月 1 回の頻度で 20 匹/性別/用量群の摂餌量を測定した。摂餌量測定で 20 匹/用量群に該当する動物が死亡した場合は同じ用量群の別の動物で置換し、サンプルサイズを可能な限り 20 例に近い数に維持した。

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；6、12、18、及び 24 ヶ月目に軽麻酔下で眼窩洞穿刺により 10 匹/性別/用量群から採血し、下記の項目を測定した。

赤血球沈層容積 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (HGB)、赤血球数 (RBC)、総白血球数 (WBC)、白血球分類、血小板数 (PLAT)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 2 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

10 mg/kg/日群の雄で6ヶ月目にRBC、HGB、及びPCV減少が、12ヶ月目にRBC減少及びPLAT増加が認められた。これらの差は僅かであり、試験期間を通じて持続的に認められなかった。これらの所見は骨髄への毒性影響を反映したものではなく、ランダム変動によるものか、あるいは本投与群の体重増加抑制に続発したものと考えられる。

10 mg/kg/日群の雌で12ヶ月目にRBC及びHGB減少とPLAT増加が、1及び0.1 mg/kg/日群の雌で12ヶ月目にPCV増加が認められた。これらの所見は単発的に生じたことから、検体投与との関連はないと判断した。

従って、10 mg/kg/日群の雌と1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

血液生化学及び電解質検査；6、12、18、及び24ヶ月目に眼窩洞穿刺により絶食動物10匹/性別/用量群から採血し、血清を用いて下記の項目を測定した。

尿素窒素 (BUN)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、グルコース (GLUC)、総蛋白 (TPRO)、アルブミン (ALB)、グロブリン (GLOB) (算出値)、クレアチンホスホキナーゼ (CK)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (TBIL)、コレステロール (CHOL)、カルシウム (CA)、リン (PHOS)、ナトリウム (NA)、カリウム (K)、塩化物 (CHL)

ただし、AST及びTBILは多量の血清を入手できる12及び24ヶ月目のみに測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表3に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

投与と関連すると考えられる変化は、10 mg/kg/日群の雄で 6、12、及び 18 ヶ月目に認められたコレステロール、総蛋白、及びグロブリン減少、そして、10 mg/kg/日群の雌で 6、12、及び 18 ヶ月目に認められたコレステロール減少と 6 及び 12 ヶ月目に認められたグロブリン減少のみである。これらの所見は直接的な器官毒性を示すものではなく、副腎の変化（後述）及び／または体重増加抑制に関連した代謝の変化に起因する二次的影響と考えられる。統計学的有意差が認められたその他の測定値は雌雄ともに、用量依存性がないこと、もしくは発生または対照群と比較した変化の方向に経時的な一貫性がないことのいずれかを理由と



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

し、ランダム変動による偶発的なものと判断した。

従って、1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

尿検査；6、12、18、及び24ヶ月目に10匹/性別/用量群から尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。

尿比重、ビリルビン、グルコース、ケトン、潜血、pH、蛋白、ウロビリノゲン

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表4に示す。

10 mg/kg/日群の雄で試験期間を通じて持続的な尿比重増加が認められ、12ヶ月目を除く全検査時期で統計学的に有意であった。また、10 mg/kg/日群の雌でも6及び12ヶ月目に有意な尿比重増加が認められた。これらの所見は投与に関連すると考えられるが、後述の病理組織学的検査では腎臓への直接影響は示唆されなかった。

1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；6、12、18、及び24ヶ月目に眼窩洞穿刺により10匹/性別/用量群から採血し、血漿中及び赤血球中 ChE 活性を測定した。後述の中間 (12ヶ月目) 及び最終屠殺 (24ヶ月目) 時にそれぞれ10匹/性別/用量群及び20匹/性別/用量群から脳の半分を採取し、脳内 ChE 活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

10 及び 1 mg/kg/日群の雌雄で試験期間を通じて統計学的に有意な血漿中 ChE 活性低下が持続的に認められた。

0.1 mg/kg/日群の雌でも統計学的に有意な血漿中 ChE 活性低下が 12 及び 18 ヶ月目に認められたが、6 及び 24 ヶ月目に反復して認められないこと、また、有意であるものの差は小さい（13～14%）ことから、本変化は検体投与の影響ではないと判断した。

従って、0.1 及び 0.05 mg/kg/日群の雌雄では血漿中 ChE 活性に対する影響はないと判断した。

10 mg/kg/日群の雄で 6、18、24 ヶ月目に、1 mg/kg/日群の雄で 6 及び 18 ヶ月目に赤血球中 ChE 活性が低下した。これらの所見は検体投与の影響と判断した。

0.1 及び 0.05 mg/kg/日群の雄では赤血球中 ChE 活性に対する影響はなかった。

雌における赤血球中 ChE 活性は 10 mg/kg/日群で 12 ヶ月目に有意に低下したことを除いて、全検査時期で全投与群と対照群は同程度であった。13 週間反復経口投与毒性試験（資料：TXT：K-044793-071）では 1 mg/kg/日群の雌で検体投与により赤血球中 ChE 活性低下が認められたが、本試験では雌の赤血球中 ChE 活性に対する検体投与の影響は明白ではなかった。

10 mg/kg/日群の雌雄で 12 及び 24 ヶ月目ともに脳内 ChE 活性が有意に低下した。

1、0.1、及び 0.05 mg/kg/日群の雄で 12 ヶ月目に脳内 ChE 活性が有意に低下したが、これら 3 投与群の脳内 ChE 活性低下に用量依存性がないこと、また、当該用量群で 24 ヶ月目に変化がないことから偶発的なものと判断した。

さらに、1 mg/kg/日群の雌でも 12 ヶ月目に脳内 ChE 活性が有意に低下したが、対照群との差が僅か（5%未満）であることから生物学的意義はないと判断した。

従って、1、0.1、及び 0.05 mg/kg/日群の雌雄では脳内 ChE 活性に対する影響はないと判断した。

**臓器重量**；後述の中間（12 ヶ月目）及び最終屠殺（24 ヶ月目）時に下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。中間屠殺時は 10 匹／性別／用量群を対象とし、最終屠殺時は各用量群の全生存動物を対象とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

肝臓、腎臓、脳、精巣（雄）、卵巣（雌）、副腎

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示す。

10 mg/kg/日群の雄で 12 及び 24 ヶ月目に、10 mg/kg/日群の雌で 24 ヶ月目に副腎の相対重量及び絶対重量が有意に増加した。これらの所見は検体投与の影響と考えられた。

10 mg/kg/日群の雄で 12 及び 24 ヶ月目に脳の相対重量増加が、24 ヶ月目に腎臓及び肝臓の絶対重量減少が認められたが、これらの所見は本投与群の低体重を反映したものと判断した。

10 mg/kg/日群の雌で 24 ヶ月目に認められた脳の絶対重量増加、及び 0.05 mg/kg/日群の雌で 12 ヶ月目に認められた肝臓の相対重量減少に生物学的意義はないと判断した。

従って、1、0.1、及び 0.05 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；12 ヶ月目に 10 匹／性別／用量群を中間屠殺し、24 ヶ月目の試験終了時に各用量群の全生存動物を最終屠殺した。2 回の屠殺時ともに一晩絶食後に麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。また、途中死亡及び切迫屠殺動物についても肉眼的病理検査を行った。

全検査時期でいずれの投与群にも投与に関連した異常はなかった。

病理組織学的検査；中間（12 ヶ月目）及び最終屠殺（24 ヶ月目）時の肉眼的病理検査後に 10 mg/kg/日群及び対照群の全動物を対象として、さらに、途中死亡及び切迫屠殺動物を対象として下記の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、凝固線、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

眼、肉眼的病変、心臓、ハーダー線／涙腺、回腸、空腸、腎臓、咽頭、肝臓、肺、乳腺、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織、卵巣、口腔組織、卵管、脾臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、脛骨神経、舌、気管、膀胱、子宮、膣

前記に加えて以下の検査を実施した：

12ヶ月目に1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の全動物では下記の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、腎臓、副腎、肉眼的病変

24ヶ月目に1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の全動物では下記の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、腎臓、脾臓、肺、精巣、下垂体、甲状腺／上皮小体、副腎、肉眼的病変

グレード評価が妥当であると判断した病理組織学的所見について、概して3段階の重症度(軽度、中等度、重度)を用いた。

#### 〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表7に示す。

12ヶ月目の中間屠殺時に10 mg/kg/日群の雄で軽度副腎皮質束状帯脂肪空胞化の発生数が増加した。本変化が本投与群の雄で12ヶ月目に認められた副腎重量増加の原因と考えられる。表7に示したように、副腎皮質束状帯の僅かな空胞化(非常に軽度と記載)は雌では認められないが、本月齢の対照群の雄では正常でもある程度は認められる。10 mg/kg/日群の雄における変化は、明らかな壊死や細胞変性を同時に伴うことなく、このような空胞化の重症度が上昇したものである。

1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の雄と全投与群の雌では12ヶ月目に投与に関連した異常はなかった。

24ヶ月目の最終屠殺時に10 mg/kg/日群の雄で軽度副腎皮質束状帯脂肪空胞化の発生数増加が認められた。中間屠殺時と同様に、10 mg/kg/日群の雄で空胞化の重症度が上昇した。さらに、10 mg/kg/日群の雄で慢性進行性糸球体腎症(慢性腎疾患)の重症度低下、及び肝臓の軽度胆管過形成の発生数減少が認められた。10 mg/kg/日群の雌でも雄と同様に胆管過形成の発生数減少が認められた。

慢性試験において、特に対照群よりも体重増加が抑制されている場合、老齢性病変の発生数減少または重症度低下が認められることは少なくない<sup>1,2)</sup>。本試験の10 mg/kg/日群で認められた明らかに「有益な」影響、即ち、慢性腎疾患の重症度低下及び胆管過形成の発生数減少はおそらく本現象によるものと推察する。

統計学的有意差の認められたその他の変化については、明らかな用量依存性を欠くこと、病変の原因となる明白な変化が別にあること、あるいは被験物質投与との合理的な生物学的関連が確立されないことのいずれかを理由とし、検体投与との関連はないと判断した。

1、0.1、及び0.05 mg/kg/日群の雌雄では24ヶ月目に投与に関連した異常はなかった。

#### 〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表8に示す。

全投与群で雌雄ともに、いずれの腫瘍についても統計学的に有意な直線的傾向または発生数の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株式会社 KANESHO CHP にある。

申請者注

参考文献

- 1) Keenan KP, et al., (1994): The effects of overfeeding and dietary restriction on Sprague-Dawley rat survival and early pathology biomarkers of aging. *Toxicol Pathol*, 22(3); 300-315.
- 2) Keenan KP, et al., (1995): Diet, overfeeding, and moderate dietary restriction in control Sprague-Dawley rats: II. Effects on age-related proliferative and degenerative lesions. *Toxicol Pathol*, 23(3); 287-302.

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における主な影響として、10 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、血漿中、赤血球中、及び脳内コリンエステラーゼ活性低下、副腎皮質束状帯脂肪空胞化の重度化を伴う副腎重量増加が、10 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制、副腎重量増加（病理学的変化なし）、血漿中及び脳内コリンエステラーゼ活性低下が認められた。これらの所見に関連した変化として、10 mg/kg/日群の雄で血清中コレステロール、総蛋白、及びグロブリン減少、尿比重増加、慢性腎疾患の重症度低下、胆管過形成の発生数減少が、10 mg/kg/日群の雌で会陰の汚れ、血清中コレステロール及びグロブリン減少、尿比重増加、胆管過形成の発生数減少が認められた。さらに、1 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、血漿中及び赤血球中コリンエステラーゼ活性低下が、1 mg/kg/日群の雌で血漿中コリンエステラーゼ活性低下が認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに、脳コリンエステラーゼ活性抑制より 1 mg/kg/日、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性抑制より 0.1 mg/kg/日であると判断される。

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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性毒性試験（資料No.21-1）

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 1群雌雄3匹 開始時11カ月令（体重：雄10～13kg、雌8～11kg）投与1年後に各群雌雄各1匹を屠殺し、残りは3カ月間の回復をみた。

試験期間：1年間および3カ月間回復

投与方法：検体をアセトンに溶解した後、飼料と混合して1%のpre-mixを作製し、1%pre-mixと飼料を混合して0.01, 0.03, 0.1, 1.0および3.0mg/kg/日の濃度となるよう調製し、1年間摂食させた。また、対照およびすべての混合飼料に1%のピーナツオイルを添加した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死は毎日観察した。

試験期間を通して、いずれの動物においても一般状態に異常はみられなかった。また、死亡例もみられなかった。

体重変化；投与開始より6カ月間は週1回、その後は2週間に1回測定した。試験期間を通して、対照群と投与群との間で差はなく、順調な増加を示した。

摂餌量；投与開始より3カ月間は週1回、その後は各月に1週間測定した。試験期間を通して、各投与群とも対照群と比し、異常はみられなかった。

血液学的検査；投与前4, 3週、投与後1, 3および12カ月目に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率およびプロトロンビン時間を測定した。各項目について、投与前の値または対照群との比較においても、異常を示唆する傾向は認められなかった。

血液生化学的検査；投与前3, 2週、投与後1, 3, 6および12カ月目にすべての動物について、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ、S-GOT およびS-GPTを測定した。

各群とも各項目において、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

尿検査 ; 投与前1週、投与後1および12カ月目に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について、比重、pH、糖、アルブミンおよび沈渣を検査した。いずれの動物においても異常は認められず、正常な値を示した。

コリンエステラーゼ活性 (ChE) ; 投与前の4, 3, 1週、投与後1週、1, 3, 6, 12カ月目および回復2週目に血漿および赤血球ChE 活性をすべての動物について測定した。また、回復6週間後には、対照、0.1, 1.0および3.0mg/kg/日投与群、回復3カ月目には、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について赤血球ChE 活性を測定した。さらに、脳ChE 活性を投与12カ月目に屠殺したすべての動物、回復3カ月目の対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について測定した。

別表に対照群と比して統計学的有意差のみられた項目を表記する。

血漿ChE 活性は、0.03mg/kg/日投与以上の投与群の雌雄で有意に低下したが、0.03mg/kg/日投与群については低下率が20%以内であり、生理学的に意義はないと考えられる。また、回復2週目の検査では投与前の値に回復していた。赤血球ChE 活性は、1.0mg/kg/日以上以上の投与群の雌雄において有意に低下した。また、回復6週目にはすべてが投与前の値に回復していた。脳ChE 活性においては、いずれの動物においても対照群と差はみられなかった。

臓器重量 ; 投与終了時または回復期間終了時に屠殺したすべての動物について次の臓器を測定した。また、対体重比も算出した。

脳、心、肝、腎、脾および精巣

各検査時期において、いずれの動物においても対照群と比し、投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時または回復期間終了時に屠殺したすべての動物について検査した。

肺の固質化病巣が雄の1および3mg/kg/日投与群、雌の0.03mg/kg/日投与群にみられ、他には3mg/kg/日投与群の雄で投与1カ月目に中手部に限局性の小結節等がみられたが、いずれも散発的であり、用量相関性もみられないことから自然発生的変化であり、投与によるものではなかった。

病理組織学的検査 ; 上記の肉眼的病理検査をした動物の対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について病理標本を作製し、鏡検した。

いずれの検査時期においても、対照群を含む各投与群で肺に巣状の間質性肺炎、腎に腎盂の慢性炎症細胞、髄質尿管の鉍質沈着がみられたが、いずれも検体投与によるものとは考えられない。また、3.0mg/kg/日投与群の1例で1カ月目にみられた小結節は、組織学的に組織球腫と診断されたが、幼若犬に自然発生的にみられるものであることが知られていることから、投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

以上の結果から、本剤の1年間飼料混入投与および3カ月回復試験による慢性毒性試験における影響とし1.0 mg/kg/日以上以上の投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性に低下がみられたので、最大無作用量は、0.1 mg/kg/日であると判断される。

病理組織学的病変の発生頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (資料No.21-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬 1群雌雄4匹 開始時10カ月令 (体重: 雄7~14kg、雌6~11kg)

試験期間 : 2年間

投与方法 : 検体をアセトンに溶解した後、飼料と混合して1%のpre-mix を作製し、1%pre-mix と飼料を混合して0.01, 0.03, 0.1, 1.0および3.0mg/kg/日の濃度となるよう調製し、1年間摂食させた。また、対照を含むすべての混合飼料に1%のピーナツオイルを添加した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態および生死は毎日観察した。

試験期間を通して、いずれの動物においても一般状態に異常はみられず死亡例もみられなかった。

体重変化 ; 投与開始より6カ月間は週1回、その後は2週間に1回測定した。試験期間を通して、対照群と投与群との間で差はなく、順調な増加を示した。

摂餌量 ; 投与開始より3カ月間は週1回、その後は各月に1週間測定した。

試験期間を通して、各投与群とも対照群と比し、異常はみられなかった。

血液学的検査 ; 投与前4, 2週、投与後1, 6, 12, 18および24カ月目に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率およびプロトロンビン時間を測定した。各項目について、投与前の値または対照群との比較においても、異常を示唆する傾向は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 投与前4, 1週、投与後1および24カ月目にすべての動物および中間検査として投与後6, 12および18ヶ月日に対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群の動物について、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ、S-GOT およびS-GPTを測定した。また、肝機能検査としてBSP検査を投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

前 4, 1週、投与後24ヶ月目にすべての動物および投与後12ヶ月目に対照群、1.0および3.0 mg/kg/日投与群の動物について実施した。1.0 mg/kg/日投与群の雄において、投与24ヶ月目の検査でBSPを除く各項目で高値を示したが、これは同群の1例に溶血がみられ、そのサンプルで検査したためであり、投与による影響ではなかった。また、すべての投与群において投与に起因した影響は認められなかった。

尿検査 ; 投与前1週、投与後1, 12および24カ月目に、対照群、1.0および3.0mg/kg/日投与群について、色調、比重、pH、糖、アルブミン、潜血、ケトン対および沈渣を検査した。

いずれの動物においても異常は認められず、投与による影響は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性 (ChE) ; 投与前の4, 1週目、投与後1週、1, 3, 6, 12, 15, 18および24カ月目に全ての動物について、血漿および赤血球ChE 活性を測定した。また、24ヶ月目に解剖したすべての動物について、脳ChE 活性を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

血漿ChE 活性は、0.03mg/kg/日以上雄および0.1mg/kg/日以上雌の投与群で投与前の値と比較して有意に低下した。赤血球ChE 活性においては、1.0mg/kg/日以上雌雄の投与群で有意に低下した。脳ChE 活性においては、いずれの動物においても差はみられなかった。

身体検査；投与終了前にすべての動物について、身体検査、眼底検査を実施した。

すべての動物において特記すべき異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に屠殺したすべての動物について次の臓器を測定した。また、対体重比も算出した。

脳、心、肝、腎、脾および精巣

3.0mg/kg/日投与群の雄において、肝の対体重比で増加または増加傾向がみられた。0.1mg/kg/日投与群の雄で脾の対体重比に減少がみられたが用量相関性は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に屠殺したすべての動物について検査した。肺の無気肺、気管支の暗色化、脾臓の縁上に小結節が対照群を含む各群に多数みられた。他に散発的にいくつかの所見がみられたが、いずれも対照群にみられるか、用量相関性がないことから検体投与による影響とは考えられなかい。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査をした動物の対照群、3.0mg/kg/日投与群について病理標本を作製し、鏡検した。

肉芽腫形成を伴う巣状の肺炎、気管支リンパ節にカーボン色素、髄質小管に鉍質沈着および肝類洞細胞病巣が対照群および3.0mg/kg/日投与群の大部分に認められた。しかし、対照群にもみられることから、検体に起因した影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤の2年間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、1.0 mg/kg/日以上投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性が有意に低下したことから、最大無作用量は、0.1 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料No.22)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体の純度：

試験動物：CD-1系マウス 1群雌雄各56匹 開始時6週令

試験期間：24カ月間（1976年11月9日～1978年11月16日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して1%のpre-mixを作製し、1%のpre-mixと飼料により調製し、0.5, 5, 15 ppmの濃度で24カ月間にわたって摂餌させた。1% pre-mixは均一性を改良するため、開始146日以降は0.1% pre-mixとし、さらに、開始447日以降は0.03% pre-mixとした。飼料調製は2～4週間隔で実施した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死は頻繁に観察した。

不活発性、貧血、腹部膨満および後肢麻痺等が対照群を含む各群でみられたが、これは自然発生的腫瘍等による影響で検体投与によるものではない。試験終了時の死亡率は、対照群、0.5, 5および15ppm投与群の雄で各々61, 54, 50および54%、また雌では54, 41, 54および63%であった。いずれの群においても対照群と比して差はみられず、検体投与による影響はなかった。

体重変化；試験期間中、体重は月1回すべての生存動物について測定した。420日目の測定で15ppm投与群の雄で僅かな減少がみられたが、他には対照群と比較して差は認められなかった。

摂餌量；摂餌量は各月3ないし4日間隔で測定した。

対照群と各投与群の間で統計学的に有意な増減が認められたが、散発的であり、用量相関性もみられず、毒性学的な意義は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は、0.5, 5及び15ppm投与群で雄が各々0.045, 0.460および1.480 mg/kg/日、また雌が0.049, 0.490, および1.510 mg/kg/日であった。

臓器重量；試験終了時に生存したすべての動物について、解剖した後、脳、心、腎、肝および精巣を測定した。また、対体重比も算出した。以下に対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を表記する。



0.5ppm投与群の雄で、腎の重量および対体重比に減少がみられ、0.5 および5ppm投与群の雌で肝の重量および対体重比の減少がみられた。これらは高用量群でみられず、用量相関性がないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物および途中死亡動物について検査した。

対照群を含め、いくつかの臓器に所見はみられたが、いずれも検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物、瀕死状態で屠殺した動物および試験終了時に生存したすべての動物について、下記の臓器および組織を採取し、常法に従い、ヘマトキシリン・エオジン染色の切片を作製し、鏡検した。脳、心、腎、肝、精巣、副腎、下垂体、眼、涙腺、脾、膵、唾液腺、気管、食道、甲状腺、上皮小体、胸腺、骨格筋、坐骨神経、卵巣、子宮、膀胱、精巣上体、前立腺、卵巣、肺、胃、小腸、大腸、乳腺、皮膚、脊髄、大腿骨、胸椎、肋骨、リンパ節等および異常部位

また、試験終了時に屠殺した動物については末梢血塗抹標本を作製し、鏡検した。

検体投与に起因すると考えられる病変は、いずれの臓器においても認めら

れなかった。

雌雄ともにみられた主要病変は、全身性アミロイド症、心房血栓症、糸球体硬化症、良性リンパ細網増生、副腎の紡錘型細胞増生があった。また、雌では、のう腫性卵巣（卵巣のう胞）および子宮ののう腫性内膜増生、雄では腎の巣状のう胞および包皮腺ののう腫性変性／肥大がみられた。その他、退行性、慢性炎症性あるいは増殖性の種々の非腫瘍性病変がみられたが、対照群、投与群ともにほとんど同頻度であった。肺、肝、涙腺、皮膚およびリンパ細網系が、対照群および投与群双方で、増殖性病変の発生頻度が最も高い部位であった。原発性肺腫瘍（肺胞腺腫あるいは癌）は対照群およびすべての投与群に観察され、5 ppm 投与群の雄の肺腺腫の発生率が統計学的に有意に増加した。しかし、雌は、投与群で減少しており、肺腺腫と癌の発生率を合わせて分析すると統計学的有意差はなかった。また原発性肝腫瘍（実質細胞結節、AまたはB型）および腫瘍様病変（過形成結節）が、対照群あるいは投与群で観察された。雄の対照群と5 ppm 投与群の間に統計学的有意差がみられたが、用量相関性がなく、偶発的であると考えられた。また雌雄それぞれ、肝結節の早期発現の傾向はなかった。リンパ細網腫瘍は、雌雄とも対照群および投与群の間でほとんど同頻度で観察された。皮膚と皮下組織に線維肉腫が多数観察されたが、対照群および投与群とも自然発生的にみられた。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は、下表の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、本剤の24カ月間飼料混入投与による発癌性試験において、いずれの用量にも影響されないことから、本剤の無作用量は1.5 mg/kg/日と判断される。また、催腫瘍性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(11) 反復投与経口毒性および発がん性

クロルピリホスの評価

JMPR の資料：IPCS 報告書、1999 年

マウス 18 ヶ月間発がん性試験

(資料No.36)

本試験は毒性試験ガイドライン、米国 EPA83-2 及び OECD 451、並びに GLP に準拠して実施された。クロルピリホス原体をメイズ油に混合した後に粉末飼料と 0, 5, 50 および 250ppm の濃度になるべく攪拌して投与した。投与群の摂取量はそれぞれ雄では 0.7-1.1, 6.1-12, および 32-55mg/kg 体重/日、雌では 0.7-1.2, 6.6-12 および 34-62mg/kg 体重/日と計算された。調製飼料は雌雄各群 64 匹の CD-1 マウスに 3 週齢から最低 79 週間にわたって給餌し、80-82 週に最終解剖を実施した。被験物質は動物が解剖されるまで引き続き投与された。主群以外に各群について雄 12 匹を主群の動物と同様に投与し、投与とは無関係の理由（過度の闘争等）がある場合に交替させた。使われなかった残りの動物は 10 週齢後に廃棄した。各動物について最初の 13 週間は毎週、それ以後は 2 週間毎に体重測定し、飼料摂取量を 13 週間は毎週、その後は毎月 1 回測定した。動物の毒性症状を毎日観察し、触診を含む詳細な観察を毎週実施した。12 および 18 ヶ月後に全てのマウスについて白血球百分比測定のため血液塗抹標本作製したが、観察は対照群および高投与群についてのみ行った。9 および 18 ヶ月後に各群各性 5 匹について血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。全動物を剖検し全ての体表面、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔及び屍体を含み検査した。全動物の多くの器官・組織を組織検査用に固定し；全用量群の眼球、腎臓、肝臓、肺及び甲状腺／上皮小体を観察し、その他の臓器は対照群、高投与群及び試験中の死亡例について検査した。

生存率に投与の影響は見られず、投与に関連した腫瘍性病変の増加はなかった。250ppm (約 32mg/kg 体重/日) 群において投与による臨床症状（眼球混濁、流涎及び頭部脱毛）、体重及び飼料摂取量減少が観察された。コリンエステラーゼへの影響を表 1 にまとめて示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

血漿コリンエステラーゼ活性が全投与群で抑制された。赤血球のコリンエステラーゼ抑制が 250ppm 群において 42 週後に 20%以上の、78 週後では約 30%の程度で観察されたが、その他の投与群では群内変動が大きかった。また、赤血球はコリンエステラーゼ測定前に 78 週後では生理食塩水で洗浄したが、42 週後には洗浄しなかった。赤血球のコリンエステラーゼ抑制に関する NOAEL は、50ppm 群の雄では 78 週後に 29%低下し、雌では 42 週後に 41%低下し、共に統計学的有意差を示したところから 5ppm と判断された。250ppm 群において脳のコリンエステラーゼが 42 及び 78 週後に有意 ( $p < 0.001$  ないし  $p < 0.01$ ) に抑制されたが、対照群と比較すると 80-86%の低値であった。50ppm 群においても 43-47%の低値が雄では 42 及び 78 週後に、雌では 42 週後に認められたが、統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) は雌の 42 週後及び雄の 78 週後に見られただけであった。5ppm 群では脳のコリンエステラーゼ活性が 78 週時に低下 (27%の低下) したが、統計学的有意差はなく偶発的変化と考えられた。脳のコリンエステラーゼ活性に関する NOAEL は 5ppm であった。

非腫瘍性病変が高投与群において雄の肝臓 (軽度亜慢性胆管周囲炎、組織球増生及び小葉中心性肝細胞脂肪空胞化) 及び雌雄の眼球で観察された。より低用量群には投与と無関係の変化が観察された。肉眼観察において肺の結節が雄で 0ppm 群 5/31, 5ppm 群 4/26, 50ppm 群 2/37 及び 250ppm 群 14/49 例に観察された。結節は組織学的に気管支-肺胞腺腫ないし癌と診断されたが背景データの範囲内であった。しかし、2組の腫瘍性病変に関する背景データが報告された: 24 ヶ月間試験の成績及び多くの試験施設における CD-1 マウスに関する偶発腫瘍の成績。報告書に引用された成績は適当とは言えない。24 ヶ月間試験による背景データは本試験の 78 週間試験における偶発腫瘍の発生頻度範囲を超えている。さらに、文献 (Maita et al., 1988) で報告された腫瘍頻度は検査動物に対するパーセントだが、24 ヶ月間試験の背景データ及び本試験の成績は検査臓器数に対するパーセントである。病理組織学的検査では腫瘍性病変頻度に対照群と投与群間に統計学的有意差を認めなかった。NOAEL は赤血球及び脳のコリンエステラーゼ抑制に基づき 5ppm (0.7mg/kg 体重/日) とされた (Gur et al., 1991)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットを用いた繁殖試験 (資料No.23-1)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971年

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dewley系ラット 1群雄10匹 (対照20匹)、雌20匹 (対照40匹)  
投与開始時8週令

投与期間 : P世代 ; 投与開始からF<sub>1b</sub>児離乳時までの35週間、F<sub>1</sub>(P<sub>1</sub>)世代 ; 離乳時からF<sub>2b</sub>児離乳時までの38週間、F<sub>2</sub>(P<sub>2</sub>)世代 ; 時からF<sub>3b</sub>児離乳時までの38週間

投与方法 : 検体はアセトンに溶解した後、飼料混入し、第1世代(P世代)は0.03, 0.10および0.30 mg/kg/日となる様調製し、また第2世代および第3世代(F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>世代)では0.1, 0.3および1.0 mg/kg/日を飼料混入により調製した。さらに、妊娠および授乳期間中は、検体の濃度をそれぞれ25および40g/日の平均摂取量に基づいて定めた。

方法および試験項目 : 概要を表にまとめた(186頁)。

一般状態および死亡率 ; 全動物の全試験期間を通して、一般状態および生死を頻りに観察した。

体重および摂餌量 ; P, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>世代の親動物すべてについて、体重および摂餌量を週1回測定した。

交配および妊娠の確認 ; P世代(1世代)は交配前9週間投与した後、P世代は雌雄2対1でF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>世代は雌雄1対1で交配させた。交配によりF<sub>1a</sub>を出産、F<sub>1a</sub>の離乳約10日後にP世代を再交配させ、継代用にF<sub>2b</sub>をもうけた。同様にF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>についても行った。但し、第1回の交配前13週間にわたって投与を実施した。また、交尾確認は膣栓および膣スメアにより精子の確認できたものを妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標 ; 交配、妊娠および出産時の観察に基づき、次の指標を算出した。

1. 受精率 = 妊娠動物数 / 交配動物数 × 100
2. 妊娠率 = 出産動物数 / 妊娠動物数 × 100
3. 生育率 = 哺育5日目の生存指数 / 生存産児数 × 100
4. 授乳率 = 哺育21日目の生存指数 / 哺育5日目の生存指数 × 100
5. 性比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

病理学的検査；各世代の分娩後21日目にF<sub>1a</sub>、F<sub>2b</sub>、F<sub>3a</sub>の同産群から各用量雌雄5匹の児について剖検し、肉眼的観察を行った。またF<sub>3a</sub>については同動物について次の臓器の標本作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺、気管、眼球、胸腺、肺、心、大動脈、食道、胃、肝、副腎、脾、腎、膀胱、十二指腸、空腸、回腸、腸間膜リンパ節、結腸、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮、皮膚、脊髄、胸骨、骨格筋、坐骨神経、大腿骨、盲腸

方法の概要表

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (18)		体重および摂餌量を週1回測定
	交配 (2)	雌雄2対1で交配、交尾は陰栓および精子を確認した日を妊娠0日とした。 ( $F_{1a}$ の離乳10日後、再交配させ $F_{1b}$ を得る。)	交配状況の観察
	妊娠 (3)		体重および摂餌量を週1回測定
	出産		出産状況の観察 受精率、妊娠率、生育率、授乳率、新生児数、性比、外表異状および同腹生存児体重測定
	哺育 (3)	出産後、児を離乳時まで育てさせる。 $F_{1b}$ 同産群は生後5日後に1同産群当たり10匹以上の場合、10匹に調整された。	5日および21日目の生存児数、性比および児体重の測定 $F_{1a}$ の同産群から1用量当たり、雄雌5匹を分娩後21日目に剖検した。
$F_1$	離乳	$F_{1b}$ 同産群から雄10匹、雌20匹(対照群は雄20匹、雌40匹)が継代用に無作為に選抜された。	母動物および $F_{1a}$ を含め継代用以外の児は処分した。
	生育 (21)		(P世代に準ずる。)
	交配 (2)	雌雄1対1で交配、交尾は陰栓および精子の確認により、妊娠0日とした。	(P世代に準ずる。)
	妊娠 (3)		(P世代に準ずる。)
	出産		(P世代に準ずる。)
$F_2$	哺育 (3)	(P世代に準ずる。) $F_{2b}$ は $F_{1b}$ と同様に調整される。	(P世代に準ずる。)
	離乳	( $F_1$ 世代に準ずる。)	( $F_1$ 世代に準ずる。)
	生育 (21)		( $F_1$ 世代に準ずる。)
	交配 (2)		( $F_1$ 世代に準ずる。)
	妊娠 (3)	( $F_{3a}$ は $F_1$ 世代に準ずる。) ( $F_{3b}$ は器官形成期の妊娠6日~15日目まで強制投与とする。)	$F_{3a}$ の母動物の体重は妊娠0, 6, 15および20日に測定、摂餌量は0-6, 6-16, 16-20の期間で測定した。
$F_3$	出産	$F_{3a}$ は $F_1$ 世代に準ずる。	(P世代に準ずる。)
	哺育 (3)	(P世代に準ずる。)	(P世代に準ずる。) 但し、分娩後21日目に剖検に付された動物については病理組織学的に検索された。
	離乳	$F_2$ 動物は催奇形性に用いた。 { $F_{3b}$ は催奇形性試験に用いるため 妊娠20日に帝王切開。 }	(資料No.23-2を参照)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

F<sub>1</sub> 世代の母動物において、0.3および 1.0mg/kg 投与群で各 1 例に死亡がみられた。0.3mg/kg 投与群の 1 例は事故による死亡、1.0mg/kg 投与群の 1 例は長時間の分娩後 24 時間で死亡、また剖検により左子宮角に胎児 7 例が存在していた。臨床的観察、体重、飼料摂取量、繁殖指数（受精、妊娠、生育、授乳率）については検体による影響はみられなかった。しかしながら、新生児死亡率は 1.0mg/kg 投与群で対照群より高い傾向を示した。また、F<sub>2a</sub> において低い生育率を示したが、これは環境の一時的な逸脱に要因があると思われる。病理組織学検査では、0.1mg/kg 投与群の 1 例に膀胱の出血、肝に好中球細胞の凝集が、0.3 および 1.0mg/kg 投与群の各 1 例に片側的な精巣形成不全が認められたが、散発的で用量相関はみられず、検体による影

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

響とは考えられない。

以上の結果から、3世代にわたって本剤を飼料混入して投与した場合、繁殖性に対しては何ら影響がみられなかった。ゆえに、本試験における最大無作用量は  $1.0\text{mg/kg/日}$  と判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (資料No.37)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット、1 群雌雄各 30 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F1 児離乳時までの 19 週間

F1 世代；離乳時から F2 児離乳時までの 21 週間

投与方法：検体を 0、0.1、1.0、及び 5.0 mg/kg/日の目標投与量で飼料に混入し、摂食させた。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率；P 及び F1 親動物の一般状態及び生死を毎日観察した。また、哺育期を通じて児動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；検体を約 10 週間 (P 世代) または 12 週間 (F1 世代) 投与した後、雌雄を 1 対 1 で同居させ、精子により交尾を確認した (妊娠 0 日)。

妊娠の確認は分娩の有無により行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、及び分娩時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

雄の交配率 (%) = 交尾した雄数 / 交配に用いた雄数 × 100

雌の交配率 (%) = 交尾した雌数 / 交配に用いた雌数 × 100

交配までの時間：同居開始から交尾までの日数

雄の妊娠率 (%) = 妊娠させた雄数 / 交尾した雄数 × 100

雌の妊娠率 (%) = 分娩した雌数 / 交尾した雌数 × 100

雄の受胎率 (%) = 妊娠させた雄数 / 交配に用いた雄数 × 100

雌の受胎率 (%) = 分娩した雌数 / 交配に用いた雌数 × 100

出産率 (%) = 出生児を分娩した雌数 / 分娩した雌数 × 100

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩完了までの日数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性 ; P 及び F1 親動物の計画剖検時に、各群雌雄各 10 匹を対象として測定した。メトキシフルラン麻酔下で眼窩洞から採血して血漿中及び赤血球中 ChE 活性を測定した。屠殺後に脳の半分を採取して脳内 ChE 活性を測定した。

病理組織学的検査 ; 対照群及び 5.0 mg/kg/日群のすべての P 及び F1 親動物を対象とし、生殖器官 (卵巣、卵管、子宮頸部、子宮、膣、精巣、精巣上体、精囊、凝固線、前立腺)、副腎、脳、下垂体、及び肉眼的病変の病理標本作製し、鏡検した。

1.0 及び 0.1 mg/kg/日群のすべての P 及び F1 親動物を対象とし、副腎及び肉眼的病変の病理標本作製し、鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

結果：概要を表 2-1～2-3 に示した。

i、P 及び F1 親動物の一般毒性

P 及び F1 親動物ともに体重について各投与群と対照群との間に統計学的有意差は認められなかったが、5.0 mg/kg/日群の P 雌で哺育 1～21 日の体重増加量が有意に減少した（表 3）。本所見は当該動物で哺育期に認められた摂餌量減少と対応していた（表 4）。本時期を除いて、P 及び F1 親動物ともにいずれの投与群でも摂餌量の変化は認められなかった。

5.0 及び 1.0 mg/kg/日群の P 及び F1 雌雄で血漿中及び赤血球中 ChE 活性が用量依存性に低下し、5.0 mg/kg/日群の P 及び F1 雌雄で脳内 ChE 活性が低下した。0.1 mg/kg/日群の F1 雄でも赤血球中 ChE 活性が低下したが、本投与群の P 雌雄及び F1 雌で赤血球中 ChE 活性低下が認められないことから、本所見に生物学的意義はないと判断した（表 2-1）。

病理組織学的検査において、5.0 mg/kg/日群の P 及び F1 雌雄で副腎の病理組織学的変化の発生数が増加した。病理組織学的変化は束状帯細胞のみに認められ、雄では極軽度から軽度の空胞化（脂肪変性を伴う）、雌では極軽度の空胞化及び／または染色性変化が特徴であった（表 2-1）。

ii、P 及び F1 親動物の繁殖能（表 2-2）

P 及び F1 親動物の繁殖能に関しては、いずれの投与群でも影響はなかった。0.1 mg/kg/日群の P 雌の妊娠率及び受胎率が低下したが、用量依存性を欠くことから、これらの所見は偶発的なものと判断した。

iii、F1 及び F2 児動物への影響

5.0 mg/kg/日群の F1 哺乳児で哺育 14 及び 21 日に生存率が有意に低下した（表 2-3）。また、5.0 mg/kg/日群の F1 雌雄では哺育期ほぼ全期間で対照群に比し低体重であった（表 5）。しかし、5.0 mg/kg/日群の F2 哺乳児では投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物では 5.0 mg/kg/日群の雌雄で血漿中、赤血球中、及び脳内 ChE 活性低下、副腎束状帯の病理組織学的変化が、5.0 mg/kg/日群の雌で哺育期における体重増加量減少及び摂餌量減少が認められ、1.0 mg/kg/日群の雌雄で血漿中及び赤血球中 ChE 活性低下が認められた。また、児動物では 5.0 mg/kg/日群で生存率低下及び低体重が認められた。繁殖能に対しては何ら影響が認められなかった。

従って、無毒性量は親動物で 0.1 mg/kg/日であり、児動物で 1.0 mg/kg/日と判断される。ただし、児動物に関しては 5.0 mg/kg/日群において F1 哺乳児で毒性影響が認められるものの、F2 哺乳児で影響が再現されなかったことから、児動物への影響の有無は明らかではなかった。繁殖については最高投与量の 5.0 mg/kg/日でも影響がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットにおける催奇形性試験 (資料No.23-2)

試験機関 :

報告書作成年 : 1971年

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dewley系ラット 1群雄10匹 (対照20匹)、雌20匹 (対照40匹)  
〔(資料No.23-1) に用いた F<sub>2</sub> を交配させて催奇形性試験に供した〕

試験期間 : 妊娠6日～15日間

方法 : 検体はアセトンに溶解した後、USPコーンオイルを加えて、0.1, 0.3 および 1.0mg/kg/日の濃度に調製し、妊娠6日目より15日目まで1日1回強制経口投与した。対照群の雌は同期間コーンオイル、アセトン溶媒を5mg/kgの割合で同様に投与した。雄は試験期間を通して飼料混入して投与を続け、雌においては上記期間を除き、飼料混入により投与を継続した。交尾確認は、膣栓形成または膣スメアに精子が観察された日を妊娠0日とした。

試験項目 :

親動物 : 一般状態および生死を頻繁に観察した。  
体重は妊娠0, 6, 15および20日目に測定し、飼料摂取量は妊娠0～6, 6～16, 16～20日に測定した。

妊娠20日目に帝王切開し、着床数、黄体数、吸収胚、生存胎児数および1腹当りの平均胎児数を検査した。

帝王切開時に対照群11匹、各投与群各5～6匹について血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、雄についても各群各5匹について測定した。

生存胎児 : 性別、体重および外表異常の観察を行った。

各同腹児数の2/3の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を、残りの1/3の胎児については内臓異常の検査に供した。但し、詳細な観察は対照群および1.0mg/kg投与群について実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

結 果：

新動物において、血漿コリンエステラーゼ活性は雌の 0.3mg/kg 投与群および雌雄の 1.0mg/kg 投与群で低下がみられ、赤血球コリンエステラーゼ活性は雄の 1.0mg/kg 投与群で低下が認められた。その他の検査においては検体による影響はみられなかった。

胎児動物においては、胸骨分節の化骨不全、過剰肋骨が、内臓の水腎症および水尿管症がいずれも対照群および投与群にもみられた。また、1.0mg/kg 投与群の胎児の 1 例に存在しがたい多数の異常が認められ、奇形として臍ヘルニア、後肢と尾の融合、腰椎から後部脊椎の発育不全が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における最大無作用量は 0.1mg/kg/日であった。また胎児に対して催奇形性を及ぼさないと思われる用量は 1.0mg/kg/日以下と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットにおける催奇形性試験 (資料No.24)

試験機関 :

報告書作成年 : 1983年

検体の純度 :

試験動物 : Fischer 344系ラット 1群31~33匹  
(各投与群に各10匹をコリンエステラーゼ測定に用意した)

試験期間 : 妊娠6日~15日間 (1982年11月1日~19日)

方法 : 投与容量が 4 mL/kg/日になるようコーン油に溶解し、0.1, 3.0および15 mg/kg/日の投与用量に調製し、妊娠6日~15日目まで10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のみを同容量、同様に投与した。また別に用意した各投与群の10匹についても同様に投与した。交尾確認は膣スメアに精子が確認された日を妊娠0日とした。

試験項目 :

親動物 ; 一般状態および生死を毎日観察した。  
体重は妊娠6~16日目まで毎日、および21日目に、また摂取量および飲水量は妊娠6日目から3日ごとに測定した。

妊娠21日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胎数および肝重量を検査した。さらに非妊娠動物の子宮を硫化ナトリウム10%溶液で染色し、着色痕の有無を観察した。

また、各投与群で別に用意した10匹について、妊娠15日目の投与4時間後に屠殺し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

生存胎児 ; 性別、体重および外表異常を観察した。

各同腹児数の1/2の胎児については、内臓(軟組織)異常の有無を検査し、また全胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

結 果 :



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

親動物の15mg/kg 投与群において、一般症状として唾液分泌物過多、膣内出血、振顫等が観察され、体重変動も減少ないし減少傾向がみられた。また、コリンエステラーゼ活性の低下が 3.0および15mg/kg 投与群で認められた。

胎児動物では、対照群を含む全投与群において数種類の変異が散発してみられたが、これらの発生率は、当研究所で観察された過去の背景データと一致しており、検体に起因した発生とは考えられない。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの、母体における最大無作用量は 0.1mg/kg/日であった。また、最高投与量の15mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

クロルピリホスの評価

JMPR の資料：IPCS 報告書、1999 年

ラット催奇形性

(資料No.38)

CD Sprague-Dawley 系雌ラットを、同じ供給者及び系統の雄ラットと 1:1 で交配させラット催奇形試験を実施した。クロルピリホス原体をコーン油溶液として毎日調製し、0.5、2.5 又は 15 mg/kg 体重/日の投与量を 5 mL/kg 体重の容量で各群 32 匹の雌の交尾後 6-15 日に強制経口投与した。さらに、1 群にコーン油のみを投与した。本試験は、米国食品医薬品及び環境保護庁の GLP ガイドライン並びに、OECD (No. 414) 及び米国環境保護庁 (83-3 節) の試験ガイドラインに準拠して実施された。すべての雌の投与に関連する徴候を毎日検査した。動物の体重を妊娠 0、3、6-15、17 及び 20 日に測定し、摂餌量を毎週 2 回測定した。血漿コリンエステラーゼ活性測定のため、第 15 日にエーテル麻酔下で、交配させた雌 10 匹の後眼窩洞から血液試料を採取した。第 20 日の剖検直前に、各群さらに 10 匹に同様の手順を繰り返した。第 15 日のコリンエステラーゼ測定に使用した動物は、採血後剖検せずに廃棄した。すべての残りの動物は第 20 日に屠殺し、各動物について以下を記録した：生殖器官の肉眼的異常；各卵巣の黄体数；妊娠子宮重量；生存及び死亡胎児の分布並びに、各子宮角の吸収部位の分布；個体別胎盤重量；個体別胎児体重、体長及び性別；個体別胎児の外表奇形。約 1/2 の各同腹児の胸部及び腹部の内容物を切除して検査し、これらの胎児を骨格染色及び評価に使用した。残りの胎児を、フリーハンド切片の作製及び内臓検査に使用した。

試験期間中、投与に関連する死亡例はなく、15 mg/kg 体重/日で 3 例、試験後期に振戦が認められた。15 mg/kg 体重/日に、平均摂餌量 (79 日のみに 8%減少) 及び体重増加量に軽微ではあるが、統計学的に有意な減少が認められた。すべての投与群で、血漿コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な用量依存性の低下が認められた。赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性は測定しなかった。総生存同腹児数に投与による影響はなかったが、15 mg/kg 体重/日で、平均生存雄胎児数が統計学的に有意に減少し、着床後胚損失がわずかに上昇した。すべての投与群で、着床前胚損失の統計学的に有意な増加が認められたが、一貫した用量依存性はなく、発生率は本試験施設の背景対照値の範囲内であったことから、所見は、投与と関連するものではないと考えられた。15 mg/kg 体重/日で、平均胎児体重及び平均頭臀長に軽微ではあるが統計学的に有意な増加が認められたが、同腹児数の減少は伴わなかったため、この所見は胎児の発育が進んだためであり、毒性学的に意味のあるものではないと考えられた。同様に、すべての試験群で矮小胎児の頻度に統計学的に有意な減少がみられたが、これは毒性学的に意義のあるものではないと考えられた。0.5 mg/kg 体重/日での無眼球 1 例並びに、0.5 及び 2.5 mg/kg 体重/日での小眼球の例を含む少数例のわずかな構造的変異が報告されたが、このような所見の頻度は低いか又は、用量相関性は認められなかったため、これらの所見は偶発的であり投与関連性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

骨格検査では、投与に関連する悪影響は認められなかった。15 mg/kg 体重/日での体重減少、振戦及び摂餌量の一過性の減少に基づき、母動物毒性の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。また、15 mg/kg 体重/日で認められた着床後胚損失の軽度の増加はおそらく母動物毒性に関連したものではあるが、胎児毒性の NOAEL は本所見に基づき 2.5 mg/kg 体重/日と考えられる (Rubin et al., 1987a)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

クロルピリホスの評価

JMPR の資料：IPCS 報告書、1999 年

ウサギ催奇形性

(資料No.39)

1 群 14 匹のニュージーランド白色雌ウサギを同系統・同一飼育場より導入した雄ウサギと 1 対 1 で交配させ、メイズ油に溶解したクロルピリホス原体を妊娠 7-19 日に 1, 9, 81 及び 140mg/kg 体重/日 (投与容量 2ml/kg 体重) で経口チューブにより投与した。81 及び 140mg/kg 体重/日群の投与液は直接調製し、1 及び 9mg/kg 体重/日群の投与液は 81mg/kg 体重/日群の調製液をメイズ油で希釈して作製した。さらに 1 群を設けメイズ油のみを投与した。本試験は米国 FDA 及び EPA の GLP を遵守し、毒性ガイドラインは OECD (No. 414) 及び EPA (section 83-3) に準拠して実施された。投与量は用量設定予備試験の結果をふまえて決定した。試験 15 日目に 81mg/kg 体重/日群の 3 例に誤って 140mg/kg 体重を投与した。このため本群の動物数を 21 匹に増加し、過剰投与された動物を評価から除く必要がある場合に備えた。この 3 匹の内 2 匹は妊娠していたが、81mg/kg 体重/日投与の動物と明らかな差が認められなかったため、これらの母動物と胎児の成績を含め報告書に記載した。全動物の臨床症状を投与期間中毎日観察した。試験途中の死亡・切迫殺例は全例剖検し死因を検査した。動物の体重を妊娠 0, 3, 7-19, 22, 25 及び 29 日目に測定し、飼料摂取量を毎週計測した。血漿コリンエステラーゼ活性を交配前及び少なくとも 10 日間の投与後に測定した。投与動物を妊娠 29 日に屠殺し以下の検査を実施した：生殖器官の肉眼的異常の全て；各卵巣の黄体数；妊娠子宮重量；各子宮角の生存・死亡胎児数及び吸収胎数；個別胎盤重量；個別胎児重量及び頭臀長；性比；各胎児の外部異常。胸部及び腹腔内容を切開し検査し、頭蓋を前頭・頭頂縫合部で横断切し脳を検査した。各胎児に骨染色を施し評価した。

試験期間中死亡及び被験物質投与による臨床症状はなかった。母動物の平均飼料摂取量に投与の影響はなく、群平均体重及び体重増加量に 81mg/kg 体重/日群まで投与の影響は見られなかった。140mg/kg 体重/日群では投与期間中に体重増加抑制がみられたが、投与期間終了後は対照群よりも高い体重増加量を示し妊娠 29 日目の体重は対照群と同程度となった。血漿コリンエステラーゼ活性は投与 10 日目に全投与群で統計学的に有意かつ用量相関性に低下し、対照群に比較し 1mg/kg 体重/日群で 56%、9mg/kg 体重/日群で 68%、81mg/kg 体重/日群で 70% 及び 140mg/kg 体重/日群で 72% の抑制率を示した。赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性は測定しなかった。

着床前胚死亡数減少が多く多くの投与群で観察されたが、本所見に毒性学的意義はないと考えられた。統計学的に有意な着床後胚死亡数増加が 9 及び 140mg/kg 体重/日群で認められたが、81mg/kg 体重/日群にはなかった。したがって、用量相関性のないところから、本所見の毒性学的意義は不明である；本変化に関する試験施設の背景データは提供されなかった。軽度だが統計学的有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

差のある平均胎児頭臀長減少及び胎児体重低下が 140mg/kg 体重/日群に観察され、投与の影響と判断された。幾つかの胎児異常が認められたが、頻度は総じて低く用量相関性のないことから投与の影響とは考えられなかった。140mg/kg 体重/日群の胎児に第 5 胸骨分節 and/or 剣状突起未化骨 (unossified) が増加し、本投与群における胎児体重と体長低値と関連した軽度の発育遅延に相関した変化と考えられた。しかし、他の投与群においてその他の骨格所見の頻度がバラついたことを勘案すると、本所見も偶発的であろうと推察される。母動物毒性の NOAEL は高投与群の体重増加抑制に基づき 81mg/kg 体重/日であった。胎児毒性の NOAEL は、高投与群における平均胎児頭臀長減少、平均胎児体重減少及び第 5 胸骨分節増加 and/or 剣状軟骨未化骨 (unossified) (表 1) により 81mg/kg 体重/日とされた (Rubin et al., 1987b)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

マウスにおける催奇形性試験 (資料No.25)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979年

検体の純度 :

試験動物 : CF-1系マウス (23~35g) 1群 40~51匹、4~10匹 (ChE)  
(追加試験) 35~41匹、6~15匹 (ChE)

試験期間 : 妊娠6日~15日間

方 法 : 検体を綿実油に溶解して、1, 10および25mg/kgの投与用量で妊娠後6日から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群に綿実油のみを同様に投与した。

また、追加試験として、同様に溶解し、0.1, 1および10mg/kgを同期間投与した。対照群も同様に処置した。交尾確認は膈栓形成が観察された日を妊娠0日とした。

追加試験については、親動物の一般症状において重篤な毒性症状がみられたため、無影響量を確認するために行った。

試験項目 :

母 体 ; 一般状態および生死を妊娠6日目より毎日観察し、妊娠6日から16日目まで毎日、体重を測定した。摂餌量および摂水量は妊娠6日目から3日毎に測定した。妊娠18日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存、死亡および吸収胚数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重、体長および外表異常の観察を行った。

各同腹児数の1/2の胎児については、内臓異常の有無を検査し、全ての胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性：各投与群 (ChE 活性測定用の動物) の妊娠 6 日目、6 日～10日、6 日～15日目まで投与した動物について、妊娠 6 日目、10日目、15日目に心臓穿刺により採血し、測定した。また、妊娠15日目に屠殺し、その同腹児のホモジネート液の ChE 活性を測定した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

結 果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

各群において外表異常（奇形）がみられたが、用量相関性は認められず、低用量で多発しているため、無影響量が求められなかった。また、25mg/kg投与群は母動物に対し、顕著な毒性徴候が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

親動物において、コリンエステラーゼ活性が 1 および 10mg/kg 投与群で有意な減少がみられた。また児動物においては、対照群を含む各投与群で外表奇

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

形がみられたが用量に相関したものではなかった。

以上の結果から、本剤の妊娠マウスに投与したときの、最大無作用量は 0.1 mg/kg/日であった。また、最高投与量の10mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

発達神経毒性試験

(資料No.40)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP 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株式会社 KANESHO CHP にある。

従って、本試験の児動物の無毒性量は 1 mg/kg/日と判断される。最高投与量の 5 mg/kg/日でも発達神経毒性は認められなかった。