

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## VIII. 毒 性

### < 毒性試験一覧表 >

#### 1. 原体の毒性

資料 No.	試験の種類・期間	動物種	一群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		119
T-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		121
T-5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経皮	雌雄 2000	雌雄 >2000		122
T-7 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	吸入	雌雄 1.09 mg/L	雌雄 >1.09 mg/L		123
T-11 (GLP)	皮膚一次刺激性 4日間観察	ウサギ	雄 5 雌 1	塗布	0.5 g /6.25 cm <sup>2</sup>	刺激性なし		125
T-9 (GLP)	眼一次刺激性 7日間観察	ウサギ	雄 1 雌 5	点眼	53 mg/眼 (0.1 mL/眼)	刺激性なし		126
T-13 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 25日間観察	モルモット	雌 20 (陽性対 照 雌 10)	感作暴露 皮内 0.25% 経皮 80% 惹起暴露 経皮 80,40%		感作性なし		127
除外-1	急性神経毒性	急性経口毒性試験等の結果から、急性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当						130
省略	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがなく、また遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-15 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	雌雄4	経口 (混餌)	雌雄 0, 200, 2000, 10000 ppm 雄 0, 5.33, 53.7, 268 雌 0, 5.42, 55.9, 277	雌雄 200 ppm 雄 5.33 雌 5.42		132
T-16 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性-1	ラット	雌雄 12	経口 (混餌)	雌雄 0, 100, 300, 1000 3000 ppm 雄 0, 6.12, 18.28, 61.8, 183.7 雌 0, 6.74, 20.50, 69.0, 204.8	雄 100 ppm 雌 300 ppm 雄 6.12 雌 20.5		139
T-44 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性-2/ 最大耐量 設定試験	ラット	雌雄 12	経口 (混餌)	雌雄 0, 5000, 10000 ppm 雄 0, 300.4, 610 雌 0, 336.6, 692	2年間反復経口投 与毒性/発がん性 併合-2 (T-46) における最高用 量(最大耐量) を10000ppmとす る。		145
T-45 (GLP)								152

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-17 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	マウス	雌雄12	経口 (混餌)	雌雄 0, 100, 400, 1600 6400 ppm 雄 0, 13.42, 55.13, 213.6, 878.4 雌 0, 15.15, 62.00, 250.5, 994.5	雄 400 ppm 雌 1600 ppm ----- 雄 55.13 雌 250.5		156
省略	21日間反復 経口投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれが認められないため、試験成績提出の除外に該当						
省略	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、著しく強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当						
除外-2	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められるため、試験成績提出の除外に該当						161
省略	28日間反復経口 投与遅発性神経 毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められるため、試験成績提出の除外に該当						
T-18 (GLP)	1年間 反復経口 投与毒性	イヌ	雌雄 4	経口 (混餌)	雌雄 0, 200, 1000, 5000 ppm 雄 0, 4.62, 23.5, 116 雌 0, 4.79, 23.8, 117	雌雄 200 ppm ----- 雄 4.62 雌 4.79		164
T-19 (GLP)	2年間反復 経口投与毒性 /発がん性併合 -1	ラット	雌雄 85	経口 (混餌)	雄 0, 4.01, 16.1, 64.4 雌 0, 4.03, 16.1, 64.5	雄 4.01 雌 16.1 発がん性なし		171

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-46 (GLP)	2年間反復 経口投与毒性 /発がん性併合 -2	ラット	雌雄 65	経口 (混餌)	雌雄 0, 50, 5000, 10000 ppm 雄 0, 1.83, 187, 386 雌 0, 2.07, 216, 445	雌雄 50 ppm 雄 1.83 雌 2.07 発がん性なし		199
T-21 (GLP)	18カ月間 発がん性-1	マウス	雌雄 64	経口 (混餌)	雄 0, 15.1, 60.1, 241 雌 0, 15.1, 60.5, 243	雄 60.1 雌 60.5 発がん性なし		229
T-47 (GLP)	18カ月間 発がん性-2	マウス	雌雄 62	経口 (混餌)	雌雄 0, 2250, 4500 雄 0, 242, 484 雌 0, 243, 482	雌雄 2250 ppm 雄 242 雌 243 発がん性なし		244
T-22 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	雌雄 24	経口 (混餌)	雌雄 0, 80, 400, 2000 ppm P雄 0, 5.59, 28.2, 139.1 P雌 0, 6.59, 33.4, 159.0 F1雄 0, 6.29, 31.7, 156.8 F1雌 0, 6.78, 35.6, 172.0	400 ppm P雄 28.2 F1雄 31.7 P雌 33.4 F1雌 35.6 繁殖への影響 なし		261
T-23 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠雌 24	経口 (強制)	0, 40, 200, 1000	母動物 200 胎仔 1000 催奇形性なし		271

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-24 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠雌 18	経口 (強制)	0, 40, 200, 1000	母動物 200 胎仔 200  催奇形性なし		275
T-25 (GLP)	変異原性 Ames Test-1	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		281
T-48 (GLP)	変異原性 Ames Test-2	<i>S. typhimurium</i> TA102		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		284
T-49 (GLP)	変異原性 遺伝子 突然変異試験	TK+/-マウス リンパ腫細胞L5178Y		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	-S-9mix 10, 35, 40, 50, 55, 60 +S-9mix 0.5, 1, 2.5, 3, 4, 5, 10	代謝活性化系 の非存在下 判断できず 代謝活性化系 の存在下 陽性		287

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-26 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL		<i>in vitro</i> (DMSOに 溶解)	24h 直接法 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125 µg/mL 48h 直接法 0, 12.5, 25.0, 50.0, 100 µg/mL 6-18h, 6-42h 代謝活性化法 0, 22.5, 45.0, 90.0, 180 µg/mL	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		290
T-27 (GLP)	変異原性 Rec Assay	<i>B. subtilis</i> H17 M45		<i>in vitro</i> (DMSOに 溶解)	0, 50, 100, 200 500, 1000, 2000 µg/disk	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		296
追毒-1 (GLP)	変異原性 小核	マウス	雌雄 5	経口 (強制)	0, 1250, 2500, 5000	陰性		298
T-50 (GLP)	変異原性 不定期DNA 合成試験	ラット (肝細胞)	雄 5	<i>in vivo/</i> <i>vitro</i> 経口 (強制)	2500, 5000	陰性		300

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間		動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-28 (GLP)	生 体 の 機 能 に 及 ぼ す 影 響	中 枢 神 経 系	一般 症状	マウス	雌雄 3	腹腔内	0, 19.5, 78.1 313, 1250, 5000	19.5	
			ウサギ	雄 3	経口 (強制)	0, 5000	5000		
		睡眠 時間	マウス	雄 10	腹腔内	0, 19.5, 78.1 313, 1250, 5000	延長期 ; 78.1 短縮期 ; 78.1		
		呼吸・ 循環器系	ウサギ	雄 3	経口 (強制)	0, 5000	5000		
		消化器系	マウス	雄 10	腹腔内	0, 19.5, 78.1 313, 1250, 5000	19.5		
		血液	マウス	雄 5	腹腔内	0, 313, 1250, 5000	5000		
		薬物代謝 酵素							
								303	

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-20 -1 (GLP)								308
T-20 -2 (GLP)								



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## 2. 原体中混在物および代謝物の毒性

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-29 (GLP)	原体中混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		314
T-30 (GLP)	代謝物 R3 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		316
T-31 (GLP)	代謝物 R7 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		317
T-32 (GLP)	代謝物 R8 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 0, 244, 391, 625, 1000, 1600	雄 943 雌 791		319
T-33 (GLP)	代謝物 R10 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 0, 5000	雌雄 >5000		321
T-34 (GLP)	代謝物 R11 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 1302, 1822, 2551, 3571, 5000	雄 3453 雌 3018		322
T-35 (GLP)	代謝物 R14 ( ) 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 0, 5000	雌雄 >5000		324

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-36 (GLP)	原体中混在物  変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		325
T-37 (GLP)	代謝物 R3 ( )  変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		328
T-38 (GLP)	代謝物 R7 ( )  変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	78.13, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 TA100は上記ブ ラス 39.06, 19.53, 9.77, 4.88, TA98は上記ブラ ス 39.06 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		331
T-39 (GLP)	代謝物 R8 ( )  変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	20, 39, 78, 156, 313, 625, 1250 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 TA100のみ 陽性		336

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-40 (参考 資料)	代謝物 R8 ( ) 高純度品 変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	78, 156, 313, 625, 1250 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		338
T-41 (GLP)	代謝物 R10 ( ) 変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	313, 625, 1250 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		340
T-42 (GLP)	代謝物 R11 ( ) 変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	313, 625, 1250 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		342
T-43 (GLP)	代謝物 R14 ( ) 変異原性 Ames Test	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100  <i>E. coli</i> WP2 uvrA		<i>in vitro</i>  (DMSOに 溶解)	313, 625, 1250 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化系 の非存在下 陰性 代謝活性化系 の存在下 陰性		345

### 3. 製剤の毒性

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-3 (GLP)	急性毒性 (10%水和剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		347
T-4 (GLP)	急性毒性 (10%水和剤) 14日間観察	マウス	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		349
T-6 (GLP)	急性毒性 (10%水和剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	経皮	雌雄 2000	雌雄 >2000		350
T-8 (GLP)	急性毒性 (10%水和剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	吸入	雌雄 1.09 mg/L	雌雄 >1.09 mg/L		351
T-12 (GLP)	皮膚一次刺激性 (10%水和剤) 4日間観察	ウサギ	雄 6	塗布	0.5 mL /6.25 cm <sup>2</sup>	刺激性なし		353
T-10 (GLP)	眼一次刺激性 (10%水和剤) 7日間観察	ウサギ	雄 7	点眼	原液, 20%希釈液 0.1 mL/眼	原液 軽度の刺激性 20%希釈液 刺激性なし		354
T-14 (GLP)	皮膚感作性 (10%水和剤) Maximization法 25日間観察	モルモット	雌 20 (陽性対照 雌 10)	感作暴露 皮内 2.5% 経皮 100% 惹起暴露 経皮 100.50%		感作性なし		356
T-3-1 (GLP)	急性毒性 (7.5%くん煙剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		359
T-4-1 (GLP)	急性毒性 (7.5%くん煙剤) 14日間観察	マウス	雌雄 5	経口 (強制)	雌雄 5000	雌雄 >5000		360
T-6-1 (GLP)	急性毒性 (7.5%くん煙剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	経皮	雌雄 2000	雌雄 >2000		361

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

資料 No.	試験の 種類・期間	動物種	一群当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-8-1 (GLP)	急性毒性 (7.5%くん煙剤) 14日間観察	ラット	雌雄 5	くん煙 吸入	雌雄 1 g/m <sup>3</sup>	雌雄 >1 g/m <sup>3</sup>		363
T-12-1 (GLP)	皮膚刺激性 (7.5%くん煙剤) 4日間観察	ウサギ	雄 6	塗布	0.5 g /6.25 cm <sup>2</sup>	刺激性なし		365
T-10-1 (GLP)	眼刺激性 (7.5%くん煙剤) 7日間観察	ウサギ	雄 6	点眼	74 mg/眼 (0.1 mL/眼)	極く軽度の 刺激性		366
T-14-1 (GLP)	皮膚感作性 (7.5%くん煙剤) Maximization法 23日間観察	モルモット	雌 20 (陽性対照 雌 10)		感作暴露 皮内 2.5% 経皮 75% 惹起暴露 経皮 75, 37.5%	感作性なし		367

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

## 1. 原体の毒性

### (1) 急性毒性

(資料 No. T-1)

エトキサゾール原体のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度        %）

供試動物：Sprague-Dawley系ラット 4~7 週齢

開始時体重 雄：125~134 g, 雌：109~125 g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに1回強制経口投与した。給餌は投与後4時間目から行った。

観察項目：一般状態および死亡の有無を14日間観察した。体重は投与直前、投与第8および15日に測定した。

試験終了時に全ての生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：下表に示す。

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	>5000
死亡開始および 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	5分 2日	5分 2日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	5000

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

雌雄で投与直後から立毛が認められ、その後投与当日に円背位、動揺性歩行および嗜眠が認められた。雌ではさらに呼吸数の減少が認められた。雌では投与第8および15日目にそれぞれ2および1例で、雄では投与第15日目に1例でわずかな体重増加抑制を示す動物がみられたが、その他の動物では順調に推移した。剖検において肉眼的異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-2)

エトキサゾール原体の Maus における急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検 体: エトキサゾール原体 (純度 %)

供試動物: ICR系 Maus 4~7週齢

開始時体重 雄; 24~26 g, 雌; 18~22 g

1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させた Maus に1回強制経口投与した。給餌は投与後3時間目から行った。

観察項目: 一般状態および死亡の有無を14日間観察した。体重は投与直前、投与第8および15日に測定した。

試験終了時に全ての生存動物を屠殺・剖検した。

結 果: 下表に示す。

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	>5000
死亡開始および 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時間	5分 2日	5分 2日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄で投与直後から立毛が認められ、その後投与当日に円背位および異常歩行(動揺性歩行)が認められた。体重増加量は、雌雄とも試験期間中、順調に推移した。剖検において肉眼的異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-5)

エトキサゾール原体のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度 %）

供試動物：Sprague-Dawley系ラット 7～10週齢

開始時体重 雄；245～260 g. 雌；210～227 g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：ラットの背部の皮膚約50 mm×50 mmを除毛し、翌日蒸留水に64% w/vに懸濁した検体を均一に塗布した。その上をガーゼおよび無刺激性の包帯で覆い、検体と皮膚を24時間接触させた。その後残存する検体を除去した。

観察項目：一般状態および死亡の有無を14日間観察した。体重は投与直前、投与第8および15日に測定した。

試験終了時に全ての生存動物を屠殺・剖検した。

結 果：下表に示す。

投与方法	経 皮	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	>2000
死亡開始および 終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

観察期間を通じ、雌雄とも死亡および臨床症状は観察されなかった。また適用部位に紅斑および浮腫は認められなかった。剖検において肉眼的異常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協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-7)

エトキサゾール原体のラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度        %）

供試動物：Fischer系ラット 8週齢

開始時体重 雄；219～233 g, 雌；141～153 g

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：めのう製乳鉢で微粉碎した検体をターンテーブル型ダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4時間全身暴露させた。

設定濃度：空気力学的質量中位径（MMAD）が4.0 μm 以下の条件下での最高達成濃度。

暴露条件：下表に示す。

設定濃度 (mg/L)	MMADが4.0 μm以下の条件下での最高達成濃度
実際濃度 (mg/L)	1.09
粒子径分布 (%) <sup>1)</sup>	
>11.0	4.2
7.0 ~ 11.0	3.4
4.7 ~ 7.0	14.5
3.3 ~ 4.7	39.8
2.1 ~ 3.3	27.7
1.1 ~ 2.1	9.1
0.65 ~ 1.1	1.2
0.43 ~ 0.65	0.2
<0.43	-
空気力学的質量中位径 (μm)	3.6 μm
吸入可能な粒子 (10 μm以下)の割合 (%)	99% 以上
チャンパー容積	380 L
チャンパー内通気量	100 L/分
暴露条件	ダスト4時間 全身暴露

<sup>1)</sup> アンダーセンサンプラーにより2回測定した平均値

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

試験項目：暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露直前および暴露後7日と14日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：下表に示す。

投与方法	吸入（全身暴露）
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄ともに1.09 以上
死亡開始時間および終了時間	雌雄とも死亡例なし
症状発現および消失時間	暴露終了直後 4日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄ともに1.09

臨床症状としては、雌雄ともに鼻吻部周囲に赤色付着物が観察された。体重は雌雄ともに全例で増加した。肉眼的病理検査では、雌雄とも何ら異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

(資料 No. T-11)

エトキサゾール原体のウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度        %）

供試動物：ニュージーランド白色ウサギ，10～11週齢，雄5匹，雌1匹  
開始時体重 2.2～2.6 kg

試験期間：72時間観察

方 法：6匹のウサギの背部から腹側部にかけての約100 mm×100 mmを適用24時間前に除毛した。検体 0.5 gを除毛部位に適用し，25 mm×25 mmの蒸留水で湿らせたガーゼのパッチで覆い，被験物質と皮膚を4時間接触させた。その後残存する被験物質を温水で除去した。

観察項目：塗布終了後30分，24，48および72時間に皮膚の変化（紅斑および浮腫）を観察した。  
刺激性変化の採点はEPA法に準拠した。

結 果：観察された刺激性変化の評価を下表に示す。

項 目	最高評点	観察時間			
		0.5時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

いずれの観察時間においても紅斑・痂皮および浮腫は認められなかった。観察期間を通じ，死亡および臨床症状は観察されなかった。

以上の結果から，本検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

(資料 No. T-9)

エトキサゾール原体のウサギにおける眼刺激性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検 体 : エトキサゾール原体 (純度 %)

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ 11~14週齢, 雄1匹, 雌5匹  
開始時体重 2.5~3.4 kg

試験期間 : 7日間観察

方 法 : 検体 0.1 mL (53 mg) を6匹のウサギの片眼に適用し, 他眼は無処理対照とした。

観察項目 : 検体適用1時間後1, 2, 3, 4および7日後に角膜, 虹彩および結膜の変化を観察した。

刺激性変化は, EPA法に準拠し数値化して評価した。

結 果 : 観察された刺激性変化の評価を下表に示す。

観察項目		最高 評点	観察時間						
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1.2	0	0	0	0	0
	合計		20	3.2	0	0	0	0	0

数値は6匹の平均値

角膜, 虹彩には刺激性反応は認められなかった。

一時的で軽度な結膜の発赤, 浮腫および分泌物が適用1時間後に全例のウサギで認められたが1日後には消失した。観察期間を通じ, 死亡および臨床症状は観察されなかった。

以上の結果から, 本検体はウサギの眼粘膜に対して, 刺激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わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

2) 5%アセトン含有Alembicol Dで調製した検体の0.25%懸濁液  
3) 等量のFCAと5%アセトン含有Alembicol Dで調製した検体の0.25%懸濁液  
陽性対照としては同様に以下の注射液を用いた。

- 1) 等量の注射用蒸留水で希釈したFCA
- 2) 注射用蒸留水で調製したホルマリンの0.1%溶液
- 3) 等量のFCAと注射用蒸留水で調製したホルマリンの0.1%溶液

感作局所施用は、皮内注射6日後に注射部位を再度除毛後、剃毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンで24時間前処理し、検体の80%アセトン溶液を0.4 mLしみこませた20 mm×40 mmの濾紙を48時間閉鎖塗布した。陽性対照群には前処理をせず、10%ホルマリン水溶液を同様に適用した。

**惹起**：感作局所施用2週間後にモルモットの側腹部を除毛後、剃毛し、検体の80および40%アセトン溶液を各々0.2 mLしみこませた20 mm×20 mmの濾紙のパッチを24時間閉鎖塗布した。陽性対照として、5および1%ホルマリン水溶液を同様に適用した。

**観察項目**：惹起暴露のパッチ除去後24、48および72時間に紅斑、浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

**結果**：各観察時間における感作性変化が認められた動物数を次頁の表に示した。

検体の感作群および対照群では惹起暴露のパッチ除去後24、48および72時間の観察においていずれも全例皮膚反応は認められなかった。  
一方、陽性対照群では感作陽性率は100%であった。

以上の結果から、本検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

群	供試動物数	惹起暴露濃度 (%)	皮膚反応の種類	感作反応動物数																		平均評点 <sup>a</sup>			感作性率 <sup>b</sup> (%)	
				24 時間						48 時間						72 時間						24 時間	48 時間	72 時間		
				皮膚反応評点						皮膚反応評点						皮膚反応評点										
				0	1	2	3	4	N	0	1	2	3	4	N	0	1	2	3	4	N					
検体 (エトキサゾール)	感作群	20	80	浮腫	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			80	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	
		40	40	浮腫	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			40	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	
	刺激性対照群	20	80	浮腫	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			80	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	
		40	40	浮腫	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			40	紅斑	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	
陽性対照 (ホルマリン)	感作群	10	5	浮腫	0	0	8	0	0	2	0	3	5	0	0	2	0	4	4	0	0	2	2.0	1.6	1.5	100
			5	紅斑	0	3	5	2	0	0	0	5	3	2	0	0	1	6	1	2	0	0	1.9	1.7	1.4	
		1	1	浮腫	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0	2	7	1	0	0	0	2.0	1.1	0.9	100
			1	紅斑	4	5	1	0	0	0	6	4	0	0	0	0	6	4	0	0	0	0	0.7	0.4	0.4	
	刺激性対照群	10	5	浮腫	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			5	紅斑	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	
		1	1	浮腫	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0
			1	紅斑	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	

N: 壊死

<sup>a</sup>:  $\sum$  (各観察時における各評点の動物数 × 評点) / 総評価動物数 × 100 (壊死を含まない)

<sup>b</sup>: 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100



(4) 急性神経毒性

(資料 除外-1)

エトキサゾール原体の急性神経毒性試験

試験未実施 (代替)

急性および 90 日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

下記に、急性および 90 日間反復経口投与毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、および急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラット急性経口毒性試験 (資料 No. T-1) からの考察

(レポート原文: 14 頁, レポート訳文: 14 頁, 抄録: 119 頁)

急性経口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. マウス急性経口毒性試験 (資料 No. T-2) からの考察

(レポート原文: 14 頁, レポート訳文: 14 頁, 抄録: 121 頁)

急性経口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。

3. ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験-1 (資料 No. T-16) からの考察

ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験において、以下の通り、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
- ② 体位
- ③ 姿勢
- ④ 自律神経系機能
- ⑤ 歩行の異常
- ⑥ 動物の取扱い操作や環境刺激に対する反応
- ⑦ 神経系および異常行動

レポートへの記載はない。

上記 7 小項目については、試験実施機関の標準操作手順書 (SOP) では、何らかの異常があればレポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートには上記 7 小項目について何らの記載もないことから、致死量以下の用量で特異的な神経症状を示唆する所見は無かったと考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(2) 機能検査項目

- ① 自発運動量
- ② 握力
- ③ 刺激に対する感覚運動反応

レポートへの記載はない。

(3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳（レポート記載：16頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で脳に対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（レポート記載：16頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で坐骨神経に対して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- ③ 骨格筋（レポート記載：16頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で骨格筋に対して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- ④ 脊髄（レポート記載：16頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で脊髄に対して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- ⑤ 眼球およびその付属器（レポート記載：16頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で眼球およびその付属器に対して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(4) その他の検査項目

- ① 脳重量（レポート記載：16頁，抄録記載：142頁）

致死量以下の用量で脳重量に対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（レポート記載：15頁，抄録記載：143頁）

致死量以下の用量で眼検査の結果，特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

4. 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，本農薬エトキサゾールは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上の理由から，エトキサゾール原体の急性神経毒性試験の提出は除外します。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

(資料 No. T-15)

エトキサゾール原体のイヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度        %）

供試動物：ビーグル犬 投与開始時5～6カ月齢

開始時平均体重 雄；8.1 kg, 雌；8.1 kg

1群雌雄各4匹

試験期間：13週間（雄；1994年2月16日～5月18日，雌；1994年2月24日～5月26日）

投与方法：検体を 0, 200, 2000および10000 ppmの濃度で粉末飼料に混入し，各動物に対して，調製飼料 250 gと水 250 mLを給与直前に混ぜてペースト状にしたものを13週間毎日給与した。飼料調製は3ないし4週間に1度実施した。

投与量設定根拠：

したが

って，本試験の混餌投与用量を0, 200, 2000および10000 ppmとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；動物の生死および一般状態を毎日観察した。

全試験期間を通じて動物の死亡は観察されなかった。しかし，10000 ppm群の雄2匹と2000 ppm群の雄1匹に，検体投与に関連するとみられる粘液便が投与期間の後半に集中して認められた。一方，10000, 2000および200 ppm群の雌雄には

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

泡沫液の嘔吐が認められたが、この症状の本試験での発生は散発的であり、これは通常、無処置動物でも認められるものであったため偶発所見と判断された。

体重変化；投与期間中週1回、全動物の体重を測定した。また、剖検直前にも最終体重を測定した。全投与期間を通じ、いずれの投与群の体重も対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

摂餌量；毎日午前中に飼料を給与し、翌朝残量を測定して各日の摂餌量を算出した。いずれの投与群の動物も食欲は旺盛で、投与した飼料の全量を摂取した。

検体摂取量；体重、摂餌量および検体の飼料中の設定濃度から投与期間中の1日当たり平均検体摂取量を算出した。結果を以下の表に示した。

投与量 (ppm)		200	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.33	53.7	268
	雌	5.42	55.9	277

血液学的検査；投与開始前、投与7および13週時に、一晚絶食した動物の前腕橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、総白血球数、ディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

下表に、統計学的に有意差が認められた項目を示す。

雄動物

検査時期	投与開始前			7週			13週		
投与量 (ppm)	200	2000	10000	200	2000	10000	200	2000	10000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

**雌動物**

検査時期	投与開始前			7週			13週		
投与量 (ppm)	200	2000	10000	200	2000	10000	200	2000	10000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計学的に有意であったこれらの変動は、いずれも投与量あるいは投与期間との関連がないか、毒性学的には意味のないものであった。一方、群平均値に統計学的に有意な差はなかったが、10000 ppm群の雄の1匹に、ヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の低下と分葉核好中球数の上昇を反映した白血球数の増加が13週時に認められた。これらは、この動物に組織学的に観察された検体投与に起因するとみられる大腸炎に関連する変化と考えられた。

血液生化学的検査：投与開始前、投与7および13週時に、一晚絶食した動物から採取した血液の血漿を用いて以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、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 比)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド (TG)、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム (Na)、カリウム、塩素

下表に、統計学的に有意差が認められた項目を示す。

**雄動物**

検査時期	投与開始前			7週			13週		
投与量 (ppm)	200	2000	10000	200	2000	10000	200	2000	10000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

**雌動物**

検査時期	投与開始前			7週			13週		
投与量 (ppm)	200	2000	10000	200	2000	10000	200	2000	10000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

以上のほか、統計学的には有意差は認められなかったが、投与7および13週時にALP値の上昇が2000 ppm群の雌雄でも観察された。これらを含む変動の中で、投与7および13週時に10000および2000 ppm群の雌雄で認められたALP値の上昇、10000 ppm群の雌雄で認められたアルブミン値の低下(雌ではグロブリン値の上昇とA/G比の低下を伴う)および10000 ppm群の雌で認められたTG値の上昇は、両投与群の肝臓に観察された毒性変化に起因する変動と考えられた。投与7週時に10000 ppm群の雄の1匹が顕著に高いGOT値およびGPT値を示したが、これらも肝臓に生じた毒性変化に関連した変化と推測された。10000 ppm群の雌で投与13週時に認められた血糖値の低下には対応する所見が他になかったため、検体投与との関連は明確ではなかった。

尿検査：投与開始前と投与13週時に、各動物から24時間蓄尿を採取して尿量の測定、外観観察および尿沈渣の顕微鏡観察を実施した。また同時期に、新鮮尿を用いて以下の項目について検査した。

比重測定, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン

投与13週時の検査で10000 ppm群の雌1匹の尿が潜血陽性を示したが、これは発情周期に基づく膣からの出血が尿に混入したものと推測された。検体投与に起因する変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与13週時に全動物について実施した。

いずれの投与群にも眼の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

**臓器重量：**試験終了時に全動物を放血殺し、以下の臓器の重量を測定し、剖検時の体重をもとにして対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣/卵巣

下表に、統計学的有意差が認められた臓器を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	2000	10000	200	2000	10000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

10000および2000 ppm群の雌雄に観察された明瞭な肝臓重量の増加は、組織学的に観察された肝臓の毒性変化と対応しており、明らかに検体投与に関連する変化であった。統計学的に有意な前立腺重量の対体重比の低下が10000 ppm群の雄で認められたが、前立腺の重量の減少は2000 ppm群の雄の1匹でも観察された。前立腺の重量の減少は組織学的に観察された腺上皮萎縮を反映したものと解され、検体投与に起因する変化と判断された。そのほか、群平均値に有意な差は認められなかったが、10000 ppm群の雌雄各1匹に甲状腺重量の増加が認められた。しかしこの変動は用量設定試験では認められておらず、また、甲状腺には組織学的な変化が観察されていないため、個体間の変動であると判断された。

**肉眼的病理検査：**試験終了時(13週間投与後)に全動物について剖検を行い、所見を記録した。

いずれの投与群にも、検体投与に関連するとみられる肉眼的変化は観察されなかった。

**病理組織学的検査：**試験終了時(13週間投与後)に剖検した供与動物全例を対象とし、以下の臓器および組織について病理組織学的検査を行った。

脳(大脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨、肋骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃(噴門部、胃底部、幽門部)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺(主要気管支含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部、頸部)、横隔膜、眼球、骨格筋、皮膚、

乳腺（腹部：雌のみ）、肉眼的異常部位

下表に、検体投与に関連するとみられる病変の発生頻度を記載する。

性別	雄				雌			
	0	200	2000	10000	0	200	2000	10000
投与量 (ppm)								

Fisherの直接確率計算法 (↑↓:  $p < 0.05$ )

表中の数値は、「発生動物数/検査動物数」を示す。

10000および2000 ppm群の雌雄の全動物で認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は、明らかに検体投与に関連する変化と判断された。10000 ppm群の雌2匹および2000 ppm群の雄1匹の肝臓では、肝細胞肥大に伴う小葉中心部への炎症性細胞浸潤も認められた。10000 ppm群の雄3匹および2000 ppm群の雄1匹の前立腺には腺上皮萎縮が認められた。発生機序は不明であったが、この変化も検体投与に関連する変化と解釈された。さらに、10000 ppm群の雄の1匹には、近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴った中等度の大腸炎が認められた。この変化は、血液学的検査で本動物に観察されたヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の低下と分葉核好中球数の増加および臨床観察で認められた粘液便と対応しており、検体投与に関連した変化であると判断された。

以上のように、本検体をイヌに13週間混餌投与した場合、10000 ppmの投与では、雄動物2匹に粘液便の排泄が認められ、粘液便を示した動物の1匹には、血液学的検査で貧血所見が、組織学的検査で近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴った大腸炎が認められた。また、雌雄に血漿中アルカリホスファターゼの増加とアルブミンの減少が観察され、さらに雌ではトリグリセライドの増加およびアルブミン/グロブリン比の低下を伴うグロブリンの増加も観察された。同群雌雄には肝臓重量の増加が認められ、組織学的に全例の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が観察された。このうち雌2匹では、肝細胞肥大に伴って小葉中心部への炎症性細胞浸潤が認められた。同群の雄には前立腺重量の減少が認められ、4例中3例の前立腺で組織学的に腺上皮萎縮が観察された。2000 ppmの投与では、雄1匹に粘液便が認められた。また雌雄に血漿中アルカリホスファターゼの増加傾向と肝臓重量の増加が認められ、全例に小葉中心性肝細胞肥大が観察された。雄1匹の肝臓では、肝細胞肥大に伴う小葉中心



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

部への炎症性細胞浸潤が認められた。重量の減少を伴う前立腺の腺上皮萎縮は雄の1匹で観察された。200 ppmの投与では雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験条件における無影響量および無毒性量は、雌雄ともに200 ppm(雄: 5.33 mg/kg/day, 雌: 5.42 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-16)

エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験-1

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検 体：エトキサゾール原体（純度           %および           %）

供試動物：Sprague-Dawley系ラット 投与開始時5週齢

開始時平均体重 雄；135 g, 雌；113 g  
1群雌雄各12匹

試験期間：13週間（雄；1992年7月13日～10月13日，雌；1992年7月20日～10月20日）

投与方法：検体を0, 100, 300, 1000および3000 ppmの濃度で粉末飼料に混入し，13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

し

たがって，本試験の混餌投与用量を0, 100, 300, 1000および3000 ppmとした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について，一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与による一般状態の変化は認められず，動物の死亡もなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

体重変化：投与期間中，週1回，全動物の体重を測定した。また，剖検直前にも動物の最終体重を測定した。

検体投与による体重の変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：摂餌量を週1回測定し，食餌効率も算出した。

投与13週時に，300 ppm群の雄と1000および300 ppm群の雌で統計学的に有意な摂餌量の増加が認められたが，投与用量との関連は認められなかった。検体投与と関連する摂餌量の変化は認められなかった。また，食餌効率にも検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量：体重，摂餌量および検体の飼料中の設定濃度から投与期間中の1日当たり平均検体摂取量を算出した。結果を以下の表に示した。

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.12	18.28	61.8	183.7
	雌	6.74	20.50	69.0	204.8

血液学的検査：13週間投与終了後に，全供試動物を一晩絶食の後，深麻酔下で開腹して後大静脈より採血し，以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値，血色素量，赤血球数，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，白血球数，ディファレンシャルカウント

下表に，統計学的有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)								

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

3000および1000 ppm群の雄で認めたヘマトクリット値および血色素量の低下は検体投与の影響と考えられた。

血液生化学的検査：13週間投与終了後に、全供試動物を一晚絶食の後、深麻酔下で開腹し、後大静脈より採血して得た血漿を用いて、以下の項目について検査した。  
 アルカリホスファターゼ (ALP)、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセライド、総ビリルビン、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、無機リン

下表に、統計学的有意差が認められた項目を示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000

DunnettまたはScheffeの多重比較法 ( $\uparrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計学的に有意差は認められなかったが、3000 ppm群の雌でグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼおよびクレアチンホスホキナーゼの上昇傾向が認められた。3000 ppm群の雌雄で認められたグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼおよび総コレステロールの増加および増加傾向は、同群で肝臓に観察された小葉中心性肝細胞肥大に伴う肝機能障害に関連すると判断された。3000 ppm群の雄ではクレアチンホスホキナーゼの上昇も認められたが、対応する組織変化は認められなかった。3000 ppm群の雄に認められたカリウムの増加は、変動幅が大きいため投与に関連する可能性があると考えられた。一方、同群で認められたナトリウムの減少は変動幅が小さく、用量設定試験では認められていないため偶発所見と判断された。アルカリホスファターゼ値の低下は毒性学的意味が不明であった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

尿検査：投与13週時に全供試動物について、新鮮尿を用いて以下の項目について検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血

また、自然排泄尿を用いて以下の項目について検査した。

尿量の測定、外観観察、尿沈渣の顕微鏡観察

300および100 ppm群の雌で統計学的に有意に高いpH値が認められたが、それらの変化には投与用量との相関は認められなかった。検体投与に関連する尿検査項目の異常はなかった。

眼科学的検査：投与13週時に、対照群と最高投与群である3000 ppm群の雌雄全例について眼科学的検査を実施した。

3000 ppm群の雌雄に眼の異常は認められなかった。

臓器重量：13週間投与終了後に全供試動物について以下の臓器の重量を測定し、剖検時の体重をもとにして対体重比を算出した。

脳、甲状腺(上皮小体を含む)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣

下表に、統計学的に有意差が認められた所見を示す。

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)								

DunnettまたはScheffeの多重比較法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↑ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計学的に有意差は認められなかったが、1000 ppm群の雌でも肝臓重量の増加傾向が認められた。300 ppm以上の投与群の雄および1000 ppm以上の投与群の雌で認められた肝臓重量と肝臓の対体重比の上昇は、検体投与による変化と判断された。一方、300および100 ppm群の雌の肝臓重量増加は、単にこれらの群が示した高体重値を反映するものと判断された。また、300 ppm群の雄の腎臓重量増加は偶発所見と判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

肉眼的病理検査：13週間投与終了後に全供試動物について剖検を行い、認められた異常を記録した。

下表に、発生頻度で統計学的に有意差が認められた所見を示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000

Fisherの直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01)

3000 ppm群の雌雄と1000 ppm群の雌で認められた肝臓腫大は肝臓重量の増加と対応しており、検体投与によるものと判断された。

病理組織学的検査：13週間投与終了時に剖検した全供試動物を対象とし、以下の臓器および組織について病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨および頸部・胸部・腰部脊椎)、膝関節、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌)、肉眼的異常部位

下表に、発生頻度で統計学的に有意差が認められた所見を示す。

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000

Fisherの直接確率計算法 (↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01)

3000 ppm群の雌雄と1000 ppm群の雄で認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は検体投与によるものと判断された。

以上のように、ラットに対する本検体の13週間混餌投与の影響として、3000 ppm群の雄

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

では血液学的にヘマトクリット値および血色素量の低下が認められ、血漿中のグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、総コレステロール、クレアチンホスホキナーゼおよびカリウムに増加が認められた。同群の雌においても、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの上昇とグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼおよびクレアチンホスホキナーゼの上昇傾向が認められた。また、3000 ppm群では雌雄において肝臓重量が増加し、肉眼的にも一部の動物に肝臓の肥大が観察された。組織学的に、雄では11/12例、雌では9/12例の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1000 ppm群では、雄で血液学的にヘマトクリット値および血色素量の低下が認められた。また、雌雄の肝臓重量が増加し、雌の一部で肉眼的な肝臓腫大が認められた。組織学的には、雄の5/12例の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。300 ppm群では、雄に肝臓重量の増加が認められたが、雌には検体投与に起因する異常は認められなかった。100 ppm群では雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無影響量および無毒性量は、雄が100 ppm (6.12 mg/kg/day)、雌が300 ppm (20.50 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-44)

エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-2  
(最大耐量設定試験)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

検 体 : エトキサゾール原体 (純度 %)

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット (Crj:CD), 雌雄, 投与開始時 5 週齢  
投与開始時体重 雄 ; 162~179 g, 雌 ; 130~145 g, 1 群雌雄各 12 匹

投与期間 : 13 週間 (雄 : 1997 年 4 月 24 日~1997 年 7 月 24 日,  
雌 : 1997 年 5 月 1 日~1997 年 7 月 31 日)

投与方法 : 検体を 0, 5000 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回, 投与期間中は 2 週  
に 1 回調製した。

投与量設定根拠 :

本 MTD 設定

試験において飼料中濃度 10000 ppm を高用量とし, 明らかな用量反応相関を示  
すと予想される 5000 ppm を低用量として選択した。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

**観察・検査項目および結果：**

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。さらに週1回以上、触診を含む詳細な検査を行なった。何らかの臨床症状が認められた場合、その発見日、種類、重篤度および遷延時間を記録した。

投与期間中、死亡例はみられなかった。一般状態の観察で第11週以降、10000 ppm 群で雄12匹中11匹および雌12匹中5匹に上顎切歯伸長が認められた。本変化は剖検でも、10000 ppm 群の雄11匹および雌6匹に上顎切歯伸長が認められた。この所見は本試験の終了段階で、臨床的に検出可能となった。しかしながら、病理組織学的検査においては、肉眼的に伸長した切歯に変化が認められなかった。過去の試験において上顎切歯伸長は認められていない。5000 ppm 群では雌雄とも対照群との間に、発生頻度に有意差を有する臨床症状は認められなかった。

**体重変化；**投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

全投与期間を通じて、雌雄のいずれの投与群においても体重について対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。

**摂餌量；**毎週1回、4日間の各ケージ毎（3匹/ケージ）の摂餌量を測定し、1匹あたりの摂餌量を算定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

投与週	性別および投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	5000	10000	5000	10000
2		↑107		
6				↑111

Dunnett の多重比較検定 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

10000 ppm 群では、雄の摂餌量が第2週に、雌の摂餌量が第6週に対照群より有意に高値を示した。しかし、全投与期間を通じた群平均摂餌量の平均値は、雌雄とも投与群間で同等であった。5000 ppm 群では雌雄とも摂餌量は対照群と同様であった。

全投与期間を通じて、雌雄とも対照群と各投与群間の食餌効率はおおよそ同等であった。

**検体摂取量；**投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

投与量 (ppm)		5000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	300.4	610
	雌	336.6	692

眼科学的検査；投与前（検疫・馴化期間）は入荷全動物について、投与13週時には対照群と10000 ppm群の全動物について下記の部位を検査した。

眼球，眼瞼，結膜，角膜，前眼房，瞳孔，虹彩，水晶体／硝子体，眼底

検査対象のすべての動物において異常所見は観察されなかった。従って、投与13週では他の投与群の動物の検査を実施しなかった。

尿検査；投与13週時に全動物を対象として以下の項目を検査した。

尿比重，ブドウ糖，ケトン体，潜血，pH，蛋白質，ウロビリノーゲン，尿色，尿量，尿沈渣

雌雄いずれの投与群においても尿検査結果に有意な変化は認められなかった。

血液学的検査；13週間投与終了後，全生存動物を一晩絶食させた後エーテル麻酔下で開腹し，後大静脈より採血して以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値，血色素量，赤血球数，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，網赤血球数，白血球数，白血球のディファレンシャルカウント，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	性別および投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	5000	10000	5000	10000

Dunnett の多重比較検定 (↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

血液学的検査では 10000 および 5000 ppm 群の雌雄でヘマトクリット値の減少が観察された。また、10000 ppm 群の雌雄で血色素量の減少が認められ、10000 ppm 群の雌雄、5000 ppm 群の雌に血小板数の増加が認められた。

これらは雌雄に共通し、かつ、本試験に先立って実施された 4 および 13 週間試験でも、高用量群で観察されたことから、検体投与による変化であると判断された。10000 ppm 群および 5000 ppm 群の雌に、プロトロンビン時間の僅かな短縮が認められたが、毒性学的意義は明らかにはできなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	性別および投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	5000	10000	5000	10000

Dunnett の多重比較検定 ( $\uparrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

血液生化学的検査のうち 10000 および 5000 ppm 群の雌雄にグロブリンの有意な増加が認められた。これらの群の雄では、グロブリンの増加に伴う総蛋白の増加が認められた。また、10000 ppm 群の雄では、総コレステロールおよびクレアチンホスホキナーゼの増加が認められた。これらの血液生化学的検査における変化はすべて、本試験に先立って実施された 4 および 13 週間試験でも認

められている。蛋白および総コレステロールレベルの増加は肝機能障害に関連する変化と考えられるが、クレアチンホスホキナーゼ活性上昇の直接の原因は明らかにすることはできなかった。雌において10000 ppm群でグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼの減少および10000 ppm群および5000 ppm群で総ビリルビン減少が認められたが、その毒性学的意義は明らかにはできなかった。

上記以外にも、統計学的に有意な変化が観察されたが、いずれも用量との関連性のない変化、あるいは毒性学的意義のない変化であった。

**臓器重量：**試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、対体重比（相対重量）も算出した。

脳、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、肺、甲状腺・上皮小体（両側）、精巣/卵巣（両側）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。左右のある臓器は合計について記載する。

項目	性別および投与量 (ppm)			
	雄		雌	
	5000	10000	5000	10000

Dunnett の多重比較検定 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する割合 (%)

臓器重量測定の結果、10000 および 5000 ppm 群の雌雄において、肝臓の絶対および相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、10000 および 5000 ppm 群のほぼすべての動物に、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この肝細胞の形態的变化は、血液生化学的異常により示唆される肝機能障害の原因であると考えられる。臓器重量測定では、10000 ppm 群の雄に甲状腺の相対重量増加、10000 ppm 群の雌に腎臓の相対および絶対重量増加も認められた。本試験に先立って実施された 4 週間試験（最高用量 10000 ppm）および 13 週間試験（最高用量 3000 ppm）では、甲状腺または腎重量に変化は認められなかったことから、これらの変化は 4 週間以上の期間でかつ高い用量の投与によって発生すると判断された。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

肉眼的病理検査；13週間投与終了後に全ての動物について剖検を行った。

検体投与群で対照群と比較して発生頻度に統計学的に有意な差が認められた病変を次表に示す。

部位および病変	性別および投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	0	5000	10000	0	5000	10000

Fisher の直接確率計算法 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↑↓ :  $p < 0.01$ )

[N=] : 検査動物数, 表中の数値は所見発生数

10000 ppm 群では, 雄 12 匹中 11 匹および雌 12 匹中 6 匹に上顎切歯伸長が認められた。この発生頻度は各々の対照群の頻度 (0/12) と比べて統計学的に有意に高値を示した。

5000 ppm 群では, いずれの肉眼的病変に関しても, 発生頻度に有意な変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的に病理検査した動物の以下の組織について, ヘマトキシリン・エオジン染色の標本作製し, 鏡検した。

脳 (大脳, 小脳, 橋および延髄), 脊髄 (頸部, 胸部および腰部), 坐骨神経, 下垂体, 胸腺, 甲状腺 (両側), 上皮小体 (両側), 副腎 (両側), 脾臓, 骨・骨髓 (胸骨, 片側大腿骨, 3つの脊椎部位), 脛骨/大腿骨関節 (片側), リンパ節 (頸部および腸間膜), 心臓, 大動脈, 唾液腺 (顎下腺および舌下腺), 食道, 胃 (前胃および腺胃), 肝臓, 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, 精巢 (両側), 精巢上体 (両側), 前立腺, 精のう, 凝固腺, 卵巣 (両側), 子宮 (角部および頸部), 膺, 眼球 (網膜および視神経を含む), ハーダー腺 (両側), 骨格筋 (下腿三頭筋, 片側), 皮膚 (腰背部), 乳腺 (腹部, 雌のみ), 肉眼的異常部位

対照群と比較べ発生頻度に統計学的有意差の認められた病変を次表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

部位および病変		性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		0	5000	10000	0	5000	10000

表中の数値は所見発生数を分子、検査動物数を分母とする。

Fisher の直接確率計算法 (↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓↓:  $p < 0.01$ )

10000 ppm 群では、全ての雌雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。5000 ppm 群では、雄 12 匹中 11 匹および雌 12 匹中 12 匹で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、検体投与の影響が観察された。

肉眼所見である上顎切歯伸長については組織学的に識別可能な病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、血液学的検査では 10000 あるいは 5000 ppm 群の雌雄でヘマトクリット値 10000ppm 群の雌雄で血色素量の減少が認められ、10000 ppm 群の雌雄、5000 ppm 群の雌に血小板数の増加が認められた。血液生化学的検査において、10000 あるいは 5000 ppm 群の雌雄にグロブリンおよび総蛋白の増加が認められた。また、10000 ppm 群の雄では、総コレステロールおよびクレアチンホスホキナーゼの増加が認められた。臓器重量測定の結果、10000 および 5000 ppm 群の雌雄において、肝臓の絶対および相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、5000 および 10000 ppm 群のほぼすべての動物に、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上の MTD (最大耐量) 設定試験の結果に基づき、今後実施予定のラットにおける慢性毒性/発癌性併合試験 (資料 No. T-46) の最高用量として、飼料中濃度 10000 ppm を選択すべきであると考えられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 No. T-45)

エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-3

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。