

8. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

・原体

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.1.1	<u>T-1.1</u> (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経 口	♂♀ 41, 51, 64, 81, 128	♂ 73 ♀ 57	(1989)	82
8.1.2	<u>T-1.2</u> (GLP)	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂♀各 5	経 口	♂♀ 51, 81, 102, 128, 161	♂ 104 ♀ 91	(1989)	83
8.1.3	<u>T-1.3</u> (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経 皮	♂ 1.59, 2.00, 2.52, 3.17 ♀ 0.25, 0.40, 0.63, 1.00, 1.26, 1.59, 2.00 mL/kg	♂ 2396 ♀ 861	(1989)	84
8.1.4	<u>T-1.4</u> (GLP)	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂♀各 5	経 皮	♂♀ 0, 250, 500, 1000, 2000	♂ 1072 ♀ 1231	(1996)	85
8.1.5	<u>T-1.5</u> (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 8	吸 入	♂♀ 0.53, 0.80, 0.90, 1.23 mg/L	LC ₅₀ ♂ 0.832 mg/L ♀ 0.558 mg/L	(1989)	86
8.2.1	<u>T-1.6</u> (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♂♀計 6	貼 付	0.5 mL/3×2cm ² (背部) 4 時間貼付	軽度の刺激性	(1989)	88
8.2.2	<u>T-1.7</u> (GLP)	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	♂♀計 6	点 眼	0.1mL/右眼、洗眼無し	中等度の刺激性	(1989)	90
8.2.3	<u>T-1.8</u> (GLP)	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	♀ 3	点 眼	0.1mL/右眼、洗眼有り 投与 2~3 分後に洗眼	軽度の刺激性 洗眼効果殆どなし	(1989)	92
8.3.1	<u>T-1.9</u> (GLP)	皮膚感作性 Maximi 法	モルモット	♂♀ 各 10	皮内感作 皮膚感作 惹 起	1%液 0.1 mL 30%液 0.6 mL 原液 0.03 mL 30%液 0.03 mL	陽性	(1989)	94
8.4.1	<u>T-1.10</u> (GLP)	急性神経 毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 40	経 口	♂ 0, 0.4, 10, 40 ♀ 0, 0.4, 10, 20	♂♀ 0.4	(1997)	96
8.4.2	<u>T-1.11</u> (GLP)	急性遅発性 神経毒性 44 日間観察	ニワトリ	♀ 18-6	2 回 投与	1 及び 23 日目に 20mg/kg を経口投与	陰性	(1989)	102
8.5.1	<u>T-2.1</u> (GLP)	反復経口 投与毒性 13 週間	ラット	♂♀各 10	混 餌	♂♀ 0, 1.07, 10.7, 53.6, 429 ppm ♂ 0, 0.08, 0.77, 4.12, 36.37 mg/kg/day ♀ 0, 0.09, 0.89, 4.74, 41.03 mg/kg/day	♂ 10.7 ppm ♀ 10.7 ppm ♂ 0.77 mg/kg/day ♀ 0.89 mg/kg/day	(1989)	106
8.5.2	<u>T-2.2</u> (GLP)	反復経口 投与毒性 13 週間	イヌ	♂♀各 4	経 口	♂♀ 0, 0.054, 0.11, 0.54, 5.4 mg/kg/day	♂♀共 0.54 mg/kg/day	(1989)	115
8.5.3	<u>T-2.3</u> (GLP)	反復経口 投与 神経毒性 13 週間	ラット	♂♀各 10	混 餌	♂ 0, 0.07, 0.56, 2.4 ♀ 0, 0.08, 0.57, 2.5 mg/kg/day	♂ 0.56 mg/kg/day ♀ 0.57 mg/kg/day	(1997)	121

資料 No. にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

資料 No. に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.5.4	T-2.4 (GLP)	反復経口 投与毒性 4週間	ラット	♂♀各10	混餌	♂♀ 0, 0.5, 1, 5, 10, 100, 400 ppm	♂ 10 ppm ♀ 5 ppm	(1989)	126
						♂ 0, 0.05, 0.1, 0.48, 0.97, 9.69, 40.87 ♀ 0, 0.05, 0.10, 0.50, 1.00, 10.67, 43.52	♂ 0.97 ♀ 0.50		
8.5.5	T-2.5	コルヒステラセ ^レ 活性値変化 18週間	ラット	♂♀各10	混餌	♂♀ 0, 0.5, 1, 5, 10 ppm	♂♀共 5 ppm	(1986)	132
8.5.6	T-2.6 (GLP)	日齢別 感受性試験						(2006)	134
		I. 妊娠 6~20日間	ラット	I. 母獣 各12	反復 経口	♂♀ 0, 0.1, 0.7, 5	I. 母獣 0.1 胎児 0.7		
		II. 単回投与後 24時間まで		II. 11日齢 ♂♀各60 21日齢 ♂♀各30	単回 経口		II. 11日齢 ♂0.7 ♀0.7 21日齢 ♂0.7 ♀0.7		
		III. 単回投与後 4時間まで		III. 11日齢 ♂♀各20 21日齢 ♂♀各10 若齢成獣 ♂♀各10	単回 経口		III. 11日齢 ♂0.7 ♀0.7 21日齢 ♂0.7 ♀0.7 若齢成獣 ♂0.7 ♀0.7		
IV. 11日間		IV. 11日齢 ♂♀各10 若齢成獣 ♂♀各10	反復 経口		IV. 11日齢 ♂0.7 ♀0.7 若齢成獣 ♂0.7 ♀0.7				
8.5.7	T-2.7 (GLP)	反復経皮 投与毒性 21日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0, 0.5, 2.5, 25, 250	♂ 2.5 ♀ 0.5	(1989)	141
8.5.8	T-2.8 (GLP)	反復吸入 投与毒性 28日間観察	ラット	♂♀各10	反復 吸入	♂♀ 0, 0.0005, 0.005, 0.05 mg/L	♂ 0.005 mg/L ♀ 0.0005 mg/L	(2005)	148A

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.6.1	<u>T-3.1</u> (GLP)	慢性毒性 52週間観察	イヌ	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 0.05, 0.1, 0.5, 5.0	♂♀共 0.5	(1990)	149
8.6.2	<u>T-3.2</u> (GLP)	慢毒・ 発がん性 104週間観察	ラット	♂♀各60	混餌	♂♀ 0, 1, 10, 50, 200 ppm	発がん性なし ♂ 10 ppm ♀ 1 ppm	(1990)	154
						♂ 0.042, 0.41, 2.08, 8.94 ♀ 0.055, 0.54, 2.63, 12.53	♂ 0.41 ♀ 0.055		
8.6.2A	<u>T-3.2A</u> (GLP)	コリンエステラーゼ 活性値変化 104週間観察	ラット	♀ 30	混餌	♀ 0, 2, 4, 10 ppm	♀ 4 ppm	(2015)	178A
						♀ 0, 0.104, 0.205, 0.510	♀ 0.205		
8.6.3	<u>T-3.3</u> (GLP)	発がん性 102週間観察	マウス	♂♀各60	混餌	♂♀ 0, 10, 30, 100, 300 ppm	発がん性なし ♂♀共 30 ppm	(1990)	179

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.7.1	<u>T-4.1</u> (GLP)	繁殖性 二世帯	ラット	♂♀ 各 25	混餌	♂♀ 0, 3, 10, 30, 100 ppm P: ♂ 0, 0.21, 0.69, 2.09, 7.21 ♀ 0, 0.26, 0.86, 2.62, 9.34 F ₁ : ♂ 0, 0.27, 0.88, 2.70 ♀ 0, 0.31, 1.02, 3.14	親動物、児動物 及び繁殖性 ♂♀共 30 ppm P: ♂ 2.09 ♀ 2.62 F ₁ : ♂ 2.70 ♀ 3.14	(1990)	195
8.7.2	<u>T-4.2</u> (GLP)	催奇形性	ラット	24	強制 経口	0, 3, 5, 10	催奇形性なし 親毒性 5 胎児毒性 10	(1990)	202
8.7.3	<u>T-4.3</u> (GLP)	催奇形性	ウサギ	15~16	強制 経口	0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0	催奇形性なし 親毒性 2.0 胎児毒性 1.5	(1989)	206
8.8.1	<u>T-5.1</u> (GLP)	変異原性 復帰変異	細菌 S. typh. E. coli		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1989)	211
8.8.2	<u>T-5.2</u> (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	-S9Mix 0, 12.5, 25, 50, 100, 200 µg/mL +S9Mix 0, 46.9, 94, 188, 375, 750 µg/mL	陰性	(1989)	214
8.8.3	<u>T-5.3</u> (GLP)	変異原性 小核試験	マウス 1群 ♂♀各 6匹		経時的検索 50mg/kg 1回経口投与 24, 48, 72 時間後骨髓塗沫標本作製 用量依存性検索 12.5, 25, 50 mg/kg 1回経口投与 24 時間後骨髓塗沫標本作製	陰性	(1990)	217	
8.8.4	<u>T-5.4</u> (GLP)	変異原性 DNA 修復	枯草菌 B. subtilis		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 20000 µg/disk	陰性	(1990)	219
8.8.5	<u>T-5.5</u> (GLP)	変異原性 遺伝子突然 変異	マウスリンパ腫株 化細胞 L5178Y TK ⁺		<i>in vitro</i>	1回目(µg/mL) +S9Mix 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160 -S9Mix 0, 40, 80, 160, 320, 640, 1280 2回目(µg/mL) +S9Mix 0, 15, 30, 60, 120, 240 -S9Mix 0, 50, 100, 200, 400, 800	陰性	(1992)	221

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。
資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁	
8.9.1	<u>T-6.1</u>	中枢 神経 系	行動観察	マウス	♂♀各 5	経 口	5, 15, 50	15 mg/kg	(1990)	223
			一般症状観察	ウサギ	♂3~4	経 口	5, 15, 50	全群に症状あり		
			麻酔強化作用	マウス	♂ 10	経 口	5, 15, 50	50 mg/kg		
			脳波	ウサギ	♂ 3	経 口	5, 15, 50	15 mg/kg		
		呼吸 ・ 循環 器系	呼吸 血圧 心拍数 心電図	イヌ	♂ 3	十二 指腸内	5, 15, 50	5 mg/kg		
		自律 神経 系	摘出回腸の 自動運動	ウサギ	♂3	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁶ g/mL		
			摘出回腸の 各 agonist	モルモット	♂5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL		
			摘出輸精管	ラット	♂5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL		
		消化 管	胃液分泌	ラット	♂7	十二 指腸内	5, 15, 50	15 mg/kg		
			炭末輸送能	マウス	♂10	経 口	5, 15, 50	50 mg/kg		
		末梢 神経 系	横隔膜神経筋	ラット	♂5		1×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL		
		血液	血液凝固	ラット	♂6	経 口	5, 15, 50	50 mg/kg		
溶血性	ウサギ		♂3		1×10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL				
8.A.1	<u>T-8.1 (GLP)</u>	免疫毒性	マウス	♀ 10	混 餌	0, 50, 100, 200, 400 ppm (400 ppm 投与群 は途中で中止)	200 ppm	(2011)	229B	
						0, 10, 22, 44, 61 (61は3日間の参 考値)	44			

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。
資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

・製剤毒性 (1%粒剤)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.1	<u>TF-1.1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 2048, 2560, 3200, 4000, 5000	♂ >5000 ♀ 4000~5000	(1990)	230
8.10.2	<u>TF-1.2</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 2000, 5000	♂♀ >5000	(1990)	232
8.10.3	<u>TF-1.3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1990)	233
8.10.4	<u>TF-1.4</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 2.63 mg/L	LC ₅₀ ♂♀ >2.63 mg/L	(1990)	234
8.10.5	<u>TF-1.5</u> (GLP)	皮膚刺激性 10日間観察	ウサギ	♂ 6	貼付	0.5 mL/2.5×2.5cm ² (背部) 4時間貼付	非刺激性	(1990)	236
8.10.6	<u>TF-1.6</u> (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	♂ 洗眼群 6 洗眼群 3	点眼	0.1 g/左眼、洗眼無し 洗眼 (2分後、30秒後)	弱い刺激性 洗眼効果あり	(1990)	238
8.10.7	<u>TF-1.7</u> (GLP)	皮膚感作性 Maximi法	モルモット	♀20 陽性対照 10	皮内感作 皮膚感作 惹起	0.625%液 0.05 mL 25%液 0.2 mL 25%液 0.1 mL 2.5%液 0.1 mL	陰性	(1990)	241

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

・製剤毒性 (1.5%粒剤)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.8	<u>TF-2.1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 2048, 2560, 3200, 4000, 5000	♂ >5000 ♀ 3741	(1999)	243
8.10.9	<u>TF-2.2</u> (GLP)	急性毒性 21日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1999)	244
8.10.10	<u>TF-2.3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1999)	245

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

・製剤毒性 (10%粒剤)

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.10.11	<u>TF-3.1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂ 265, 320, 375, 420, 450, 530 ♀ 190, 205, 225, 265	♂ 410 ♀ 205~265	(1989)	246
8.10.12	<u>TF-3.2</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂ 648, 778, 933, 1120, 1344 ♀ 540, 684, 778, 933, 1120	♂ 852 ♀ 684	(1994)	247
8.10.13	<u>TF-3.3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1989)	248
8.10.14	<u>TF-3.4</u> (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂♀各3	貼付	0.5 g/1×1 巾 (背部) 4時間貼付	軽度刺激性	(1989)	249
8.10.15	<u>TF-3.5</u> (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	♂♀各3	点眼	0.1g/右眼、洗眼無し	軽度刺激性	(1989)	251
8.10.16	<u>TF-3.6</u> (GLP)	皮膚感受性 Buehler 法	モルモット	20 陽性対照 10	皮膚感作 惹起	25%検体 0.4 mL を 6 時 間閉塞貼付 3 週連続、そ の 13 日後に惹起 25%検体 0.4 mL を 6 時 間閉塞貼付	陰性	(1989)	253

資料 No. にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

・製剤毒性 (30%液剤)

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.10.17	<u>TF-4.1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 38, 61, 98, 156, 250	♂ 210 ♀ 124	(1999)	255
8.10.18	<u>TF-4.2</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 100, 160, 256, 410, 655	♂ 324 ♀ 268	(1999)	256
8.10.19	<u>TF-4.3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	♂ >2000 ♀ 1782	(1999)	257
8.10.20	<u>TF-4.4</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	♂ 1.69, 1.85, 2.66, 3.18 mg/L ♀ 1.39, 1.69, 1.85, 2.66 3.18 mg/L	LC ₅₀ ♂ 2.78 mg/L ♀ 1.77 mg/L	(1999)	258
8.10.21	<u>TF-4.5</u> (GLP)	皮膚刺激性 30%SL 剤 3日間観察	ウサギ	♀ 6	貼付	0.5 mL/2.5×2.5 cm ² (背部) 4時間貼付	刺激性なし	(1999)	260
8.10.22	<u>TF-4.6</u> (GLP)	眼刺激性 30%SL 剤 7日間観察	ウサギ	♀非洗眼 群6 洗眼群3	点眼	0.1 mL/左眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果なし	(1999)	262
8.10.23	<u>TF-4.7</u> (GLP)	皮膚感受性 Maximi 法	モルモット	♀ 20 陽性対照 10	皮内感作 皮膚感作 惹起	1%液 0.1 mL 100%液 0.4 mL (7日後) 100%液 0.2 mL (21日後)	感受性あり	(1999)	265

資料 No. にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

・代謝物毒性

抄録番号	資料 No.	試験の種類 検体名 試験期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.11.1	<u>TM-1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 500, 1000, 2000, 4000	♂ 1297 ♀ 1231	(1991)	267
8.11.2	<u>TM-2</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀500, 1000, 2000, 4000	♂ 1414 ♀ 1625	(1991)	268
8.11.3	<u>TM-3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1991)	269
8.11.4	<u>TM-4</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 1000, 2000, 4000	♂ 2462 ♀ 3564	(1991)	270
8.11.5	<u>TM-5</u> (GLP)	急性毒性 21日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 70, 105, 158, 237, 355, 533, 800	♂ 268 ♀ 268	(1992)	271
8.11.5A	<u>TM-5A</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀6	経口	♀ 50, 300	♀ 50~300	(2017)	271A
8.11.6	<u>TM-6</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 800,1000,1400,2000,3150	♂ 1580 ♀ 1580	(1993)	272
8.11.7	<u>TM-7</u> (GLP)	反復経口 投与毒性 28日間	ラット	♂♀各10	経口	♂0, 94.5, 235.6, 473.6, 942.3 mg/kg/day ♀0, 95.0, 237.4, 473.9, 947.9 mg/kg/day	♂♀ 1000	(1993)	273
8.11.8	<u>TM-8</u> (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1991)	275
8.11.9	<u>TM-9</u> (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1991)	277
8.11.10	<u>TM-10</u> (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1991)	279
8.11.11	<u>TM-11</u> (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1991)	281
8.11.12	<u>TM-12</u> (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(1992)	283
8.11.12A	<u>TM-12A</u> (GLP)	変異原性	変異原性 復帰突然変異 Ames 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 4.88, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000 µg/Plate	陰性	(2016)	284A
8.11.13	<u>TM-13</u>	変異原性 ホスチアゼート原体 ホスチアゼート純品	コリンエステラーゼ活性阻 害比較試験		マウス 1群、♀5匹 各検体 10 mg/kg を経口投与し、 5 時間後に採血して、血漿アチルコリン エステラーゼ (PBChE) を測定	ホスチアゼート原体およ び高純度品を除き、 各検体共に無処理 対照とほぼ同等の PBChE であった。	(1991)	285	

資料 No.にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。
資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 検体名 試験期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.14	TM-14 (GLP)	変異原性	復帰変異 細菌 <i>S. typh.</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 33, 100, 333, 1000, 5000 µg/Plate	陰性	(1993)	286
8.11.14 A	TM-14A (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	-S9Mix 0, 350, 700, 1400 µg/mL +S9Mix 0, 87.5, 175, 350, 700, 1400 µg/mL	陰性	(2017)	288A
8.11.15	TM-15 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK ^{+/+} 細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 900,1000,1500,2000, 2500,3000,4000,4500, 5000 µg/mL	陰性	(1993)	289
8.11.16	TM-16 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂♀ 5-10	経口	♂ 0,250,500,1000 ♀ 0,450,900,1800 24, 48, 72 時間後骨髓塗沫 標本作製	陰性	(1994)	292
8.11.17	TM-17 (GLP)	皮膚刺激性	ウサギ	♀ 1	貼付	0.5 mL/2.5 cm×2.5 cm (背側部) 4 時間貼付	腐食性	(1993)	294A
8.11.18	TM-18 (GLP)	眼刺激性	ウサギ	♀ 1	結膜 囊内	0.1 mL/右眼	刺激性あり	(1993)	294D
8.11.19	TM-19 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 6	経口	♂♀ 200, 2000	♂♀ > 2000	(2002)	294G
8.11.20	TM-20 (GLP)	変異原性	変異原性 復帰突然変異 Ames 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(2002)	294H
8.11.21	TM-21 (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 686, 980, 1400 µg/mL	陰性	(2002)	294K
8.11.22	TM-22 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK ^{+/+} 細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 340, 680, 1360 µg/mL	陰性	(2002)	294M
8.11.23	TM-23 (GLP)	急性毒性	ラット	♂ 3 ♀ 6	経口	♂ 200 ♀ 200, 2000	♂♀ 300~500	(2002)	294O
8.11.24	TM-24 (GLP)	変異原性	変異原性 復帰突然変異 Ames 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	-S9Mix 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate +S9Mix 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(2002)	294P
8.11.25	TM-25 (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	-S9Mix 0, 744, 1063, 1519, 2170, 3100 µg/mL +S9Mix 0, 1519, 2170, 3100 µg/mL	陰性	(2002)	294S
8.11.26	TM-26 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK ^{+/+} 細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 758, 1520, 3030 µg/mL	陰性	(2002)	294X
8.11.27	TM-27 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂♀各 5	経口	♂ 0, 25,50, 100 ♀ 0, 10, 20, 40 24, 48 時間後骨髓塗沫標本 作製	陰性	(2003)	294Z

資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 検体名 試験期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.28	TM-28 (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 275, 550, 1100 µg/mL	陰性	(2017)	294 AC
8.11.29	TM-29 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AE
8.11.30	TM-30 (GLP)	変異原性	染色体異常 ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 720, 1200, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AG
8.11.31	TM-31 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AJ
8.11.32	TM-32 (GLP)	変異原性	染色体異常 ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	±S9Mix (3時間) 0, 259.2, 432, 720, 1200, 2000 µg/mL -S9Mix (21時間) 0, 432, 720, 960, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AM
8.11.33	TM-33 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AR
8.11.34	TM-34 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂5	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 mg/kg 体重/日 23~24 時間後骨髓標本作 製	陰性	(2017)	294 AU
8.11.35	TM-35 (GLP)	変異原性	染色体異常 ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 720, 1200, 2000 µg/mL	陽性	(2018)	294 AW
8.11.36	TM-36 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2017)	294 AZ
8.11.37	TM-37 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂6	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 mg/kg 体重/日 18~24 時間後骨髓標本作 製	陰性	(2018)	294 BD

資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

抄録 番号	資料 No.	試験の種類 検体名 試験期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg/day)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.11.38	TM-38 (GLP)	変異原性	染色体異常 ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	±S9Mix (3時間) 0, 256.89, 428.16, 713.59, 1189.32, 1982.2 µg/mL -S9Mix (21時間) 0, 92.48, 154.14, 256.89, 345.52, 428.16, 570.87, 713.59, 951.46, 1189.32, 1585.76, 1982.2 µg/mL	陽性	(2017)	294 BE
8.11.39	TM-39 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	-S9Mix (3時間) 0, 7.74, 15.49, 30.97, 61.94, 123.89, 247.78, 495.55, 991.1, 1486.7, 1982.2 µg/mL +S9Mix (3時間) 0, 61.94, 123.89, 247.78, 495.55, 743.3, 991.1, 1486.7, 1982.2 µg/mL -S9Mix (24時間) 0, 30.97, 61.94, 123.89, 247.78, 495.55, 991.1, 1486.7, 1982.2 µg/mL	陰性	(2017)	294 BG
8.11.40	TM-40 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂5	経口	♂ 0, 250, 500, 1000 mg/kg 体重/日 20~22 時間後骨髓標本作製	陰性	(2017)	294 BK
8.11.41	TM-41 (GLP)	変異原性	変異原性 復帰突然変異 Ames 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(2018)	294 BM
8.11.42	TM-42 (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2018)	294 BO
8.11.43	TM-43 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陽性	(2018)	294 BQ
8.11.44	TM-44 (GLP)	変異原性 コメット	マウス	♂5	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 mg/kg 体重/日 3 時間後標本作製	陰性	(2018)	294 BT
8.11.45	TM-45 (GLP)	変異原性	変異原性 復帰突然変異 Ames 細菌 <i>S. typh.</i> <i>E. coli</i>		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/Plate	陰性	(2018)	294 BV
8.11.46	TM-46 (GLP)	変異原性	染色体異常 CHL細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 500, 1000, 2000 µg/mL	陽性	(2018)	294 BX
8.11.47	TM-47 (GLP)	変異原性	遺伝子突然変異 L5178YTK+/-細胞		<i>in vitro</i>	±S9Mix 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/mL	陰性	(2018)	294 BZ
8.11.48	TM-48 (GLP)	変異原性 コメット 小核併合	マウス	♂5	経口	♂ 0, 500, 1000, 2000 mg/kg 体重/日 3 時間後標本作製	陰性	(2018)	294 CB

資料 No.に網掛けがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で未評価。

・解毒試験

抄録 番号	資料 No.	供試 動物	1群当り 供試数	試験内容	投与量 (mg/kg)	結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.12.1	<u>T-7.1</u>	ラット	♂10	死亡率確認	原体 100 mg/kg を経口投与	死亡率 90%	(1990)	295
			♂ 5	解毒薬検討	原体 100 mg/kg を経口投与 群 1-アトピン 20 mg/kg を腹腔内投与 群 2-アトピン 10 mg/kg+PAM 75 mg/kg を腹腔内投与 群 3-アトピン 10 mg/kg+PAM 75 mg/kg を腹腔内投与、3 時 間後再投与	効果なし 症状抑制効果あり 症状抑制効果あり		
8.12.2	<u>T-7.2</u>	ラット	♂ 5	コリンエステラーゼ 活性阻害 抑制検討	原体 50 mg/kg を経口投与後、1、3、 6 時間後に解毒薬投与 群 1- アトピン 6.25, 25, 100 mg/kg/回 を皮下投与 群 2- PAM 12.5, 50, 200 mg/kg/回 を皮下投与 群 3- アトピン+PAM 6.25+12.5、 25+50、100+200 mg/kg/回を 皮下投与	効果なし 体重増加抑制拮抗 効果なし 効果なし	(1991)	298
8.12.3	<u>T-7.3</u>	ラット	♂ 10	致死作用 抑制検討	原体 90 mg/kg を経口投与後、1、3、 6 時間および 1 日後に解毒薬投与 群 1- アトピン 6.25, 25, 100 mg/kg/回 を皮下投与 群 2- PAM 12.5, 50, 200 mg/kg/回 を皮下投与 群 3- アトピン+PAM 6.25+12.5、 25+50、100+200 mg/kg/回を 皮下投与	死亡率減少 症状抑制効果あり 軽度の症状抑制効 果あり 死亡率減少 症状抑制効果あり	(1991)	300
8.12.4	<u>T-7.4</u>	ラット	♂ 10	致死作用 抑制検討	原体 50、90 mg/kg を経口投与後、1、 3、6 時間および 1 日後に解毒薬投与 低用量区- アトピン 0.10, 0.39, 1.56, 6.25 mg/kg/回を皮下投与 高用量区- アトピン 0.10, 0.39, 1.56, 6.25 mg/kg/回を皮下投与	死亡率減少 症状抑制効果あり 死亡遅延 症状抑制効果あり	(1992)	302

資料 No. にアンダーラインがある試験は、残留農薬安全性評価委員会又は残留農薬調査会で評価済。

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験（資料 No. T-1.1）

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： SD系ラット、約5週齢、体重：雄 102～159 g、雌 91～134 g、一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： コーン油を媒体として用い、10 mL/kgの容量で経口投与した。投与前に約18時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前日、1、8および15日目に体重を測定。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雌雄共	41、51、64、81、128
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	73 (61～85)
	雌	57 (44～70)
死亡開始時間及び終了時間	雄	投与後3時間から開始、投与後3日に終了
	雌	投与後3時間から開始、投与後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	雄	投与後15分から発現、生存例では投与後3日までに消失
	雌	投与後15分から発現、生存例では投与後2日までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	51

中毒症状としては、嗜眠、自発運動低下、腹臥、円背位、筋肉振戦、緩徐呼吸、呼吸数増加、立毛、運動失調、筋緊張亢進、眼窩着色分泌物、興奮、蒼白、流涎、鼻口部着色汚染、下痢、喘ぎ呼吸が観察された。

剖検所見としては、死亡動物において被毛の汚れや消化管内容物の変化が認められ、腺胃粘膜の暗調化と子宮膨満が1例ずつ認められたが、生存動物では投与に起因する変化は認められなかった。

8.1.2 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： ICR系(CD1)マウス、1群雌雄各5匹、投与時5週齢、体重 雄 22~28g、
雌 17~24g

観察期間： 14日間

試験方法： コーン油を媒体として用い、10 mL/kgの容量で約18時間絶食後に経口投与

試験項目： 臨床症状及び生死を14日間観察。投与前日、1、8及び15日目に体重を測定。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雌雄共 51、81、102、128、161	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	104 (86~123)
	雌	91 (68~114)
死亡開始時間及び終了時間	雄	投与後1時間から開始、投与後4日に終了
	雌	投与後30分から開始、投与後3日に終了
症状発現時間及び消失時間	雄	投与後30分から発現、生存例では投与後2日までに消失
	雌	投与後30分から発現、生存例には症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	81
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	81

臨床症状としては102 mg/kg以上の群のみに自発運動低下、円背位、運動失調及び筋肉振戦等の中毒症状がみられたが、生存例では2日目までに回復した。死亡は4日目まで起こった。

剖検所見としては途中死亡例の剖検では、消化管内容物の変化、肺の暗調化等が認められたが、生存例には異常はみられなかった。

8.1.3 ラットにおける急性経皮毒性試験（資料 No. T1.3）

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： SD系ラット、約10週齢、体重：雄197～273g、雌181～246g、
一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を刈毛した背部に24時間にわたり閉塞貼布した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前日、1、8及び15日目に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮	
投与量 (mL/kg)	雄	1.59、2.00、2.52、3.17
	雌	0.25、0.40、0.63、1.00、1.26、1.59、2.00
LD ₅₀ (mL/kg) [mg/kg] (95%信頼限界)	雄	1.92 (1.59～2.24) [2396 (1992～2799)]
	雌	0.69 (0.53～0.85) [861 (661～1061)]
死亡開始時間及び終了時間	雄	投与後3日から開始、投与後8日に終了
	雌	投与後2日から開始、投与後4日に終了
症状発現時間及び消失時間	雄	投与後15分から発現、生存例では投与後13日までに消失
	雌	投与後15分から発現、生存例では投与後13日までに消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共	なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mL/kg)	雄	なし
	雌	0.40 [500 mg/kg ¹⁾]

中毒症状としては、削瘦、嗜眠、自発運動低下、腹臥、円背位、筋肉振戦、緩徐呼吸、呼吸数増加、運動失調、後弓反張、眼窩着色分泌物、興奮、蒼白、流涎、鼻口部着色汚染、喘ぎ呼吸、身づくろいの消失、眼球膨大が観察された。
生存動物では投与後7日まで体重が減少したが、その後は順調に増加した。
剖検所見では、死亡動物において被毛の汚れ、消化管内容物の変化等が認められた。
生存動物では投与に起因する変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

8.1.4 マウスにおける急性経皮毒性試験（資料 No.T-1.4）

試験機関

報告書作成年 1996年 [GLP対応]

供試動物： ICR系(CD1)マウス、7週齢、体重：雄 31.1~36.0 g 雌 23.2~27.9 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 検体を刈毛した背部に 24 時間にわたり閉塞貼布した。

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与日、投与後 1、2、3、7、10
及び 14 日に体重を測定。観察終了時の全生存動物について投与部位を含む組織の肉
眼病理学的検査を行なった。

結 果：

投与方法	経 皮	
投 与 量 (mg/kg)	雌雄共	0、250、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄	1072 (768-1495)
	雌	1231 (938-1616)
死亡開始時間及び終了時間	雄	投与後 1 日から開始、投与後 4 日に終了
	雌	投与後 6 時間から開始、投与後 3 日に終了
症状発現時間及び消失時間	雄	投与後 4 時間から発現、生存例では投与後 2 日までに消失
	雌	投与後 4 時間から発現、生存例では投与後 1 日までに消失
毒性徴候の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄	250
	雌	500
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	雄	500
	雌	500

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動低下、歩行異常(よろめき歩行)、流涙、挙尾、腹臥、緩徐呼吸、低体温及び鼻吻部よごれ(透明物質)が観察された。剖検所見では、死亡例で腺胃の暗赤色点と小腸あるいは大腸の暗赤色内容物、ならびに胸腺の萎縮が認められた。生存例では投与に起因する変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

8.1.5 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No.T-1.5)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP対応]

供試動物： SD系ラット、6週齢、体重：雄 161.1~178.3 g 雌 131.6~153.0 g、一群雌雄各 8 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体溶液をエアロゾルとして含む空気を 100 L/分の流量で、動物を収容した暴露室 (容量 380 L) に導入して 4 時間に亘って暴露した。動物は個別にアクリル樹脂製チューブホルダーに固定して、鼻部だけがエアロゾルに暴露するようにした。本試験では予備試験の結果に基づいて空気中のエアロゾルおよび検体の濃度を設定し、別に空気だけを同様に暴露する対照を設けた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	0.6		0.78		1.01		1.32	
実際濃度 (mg/L)	0.532		0.796		0.900		1.231	
粒子径分布 (%)	60 分	180 分	60 分	180 分	60 分	180 分	60 分	180 分
>11 μm	1.83	1.09	1.75	1.50	1.06	2.40	1.62	3.68
7.0~11 μm	3.08	2.55	3.00	4.87	1.34	4.19	3.23	3.20
4.7~7.0 μm	8.88	7.78	8.40	9.12	11.21	8.42	9.00	7.88
3.3~4.7 μm	17.10	14.04	14.20	13.92	17.08	13.41	14.62	13.85
2.1~3.3 μm	25.48	24.47	24.26	22.91	25.96	24.48	24.72	22.91
1.1~2.1 μm	27.24	28.83	29.48	27.49	27.50	27.76	28.59	29.14
0.65~1.1 μm	13.67	16.81	15.35	16.28	12.31	16.92	15.14	15.86
0.43~6.5 μm	2.06	3.40	1.75	1.60	1.85	1.83	1.31	1.19
<0.43 μm	0.67	1.02	1.82	2.31	1.68	0.60	1.76	2.31
空気力学的質量中位径 (μm)	2.29		2.15		2.25		2.20	
呼吸可能な粒子 (<4.7 μm) の割合 (%)	86.22	88.57	86.86	84.51	86.38	85.00	86.14	85.26
チャンバー容積	380 L							
チャンバー内通気量	100 L/分							
暴露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部暴露							

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結 果： 予備試験

実測濃度 (mg/L)	エアロゾル	0.49	0.99	1.43
	検体	0.514	1.131	1.507
死亡率 (死亡数/供試数)	雄	0/5	2/5	5/5
	雌	0/5	5/5	5/5

本試験

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.532、0.796、0.900、1.231
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界幅)	雄 0.832 (0.656~1.042) 雌 0.558 (算出できず)
死亡開始時間および終了時間	雄 暴露終了 30 分後から 2 日目 雌 暴露直後から 4 日目
症状発現および消失時間	雄 暴露終了直後から 3 日目 雌 暴露終了直後から 3 日目
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄雌共 <0.532
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄雌共 <0.532

中毒症状としては自発運動の低下、流涎、呼吸数減少、四肢麻痺、腹臥、口腔周囲の汚れ、鼻出血、眼出血、流涙が認められた。

肉眼的病理検査において、死亡例では雌雄共に肺の充血・出血、胃内ガス貯留、腺胃粘膜出血、眼球白濁が認められ、死因は呼吸器系の障害と推測された。生存例では雄の一例で肺の出血が認められたが、その他の異常は認められなかった。

8.2 皮膚及び眼に対する刺激性

8.2.1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験－（資料 No. T-1.6）

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、約3ヵ月齢、体重 2.36～2.83 g、雄2匹、雌4匹

観察期間： 72時間

試験方法： 各動物の背部の左右2ヶ所を剃毛し、各々6 cm×6 cmの貼付部位を設定した。検体0.5 mLをガーゼパッチ（3 cm×2 cm）に浸み込ませて左背部の貼付部位に貼付した。更にパットを重ね、弾力性の包帯を巻いて半閉塞貼付した。右背部の貼付部位を対照として、無処理のガーゼを同様に貼付した。4時間後にパッチを取り除き、温水で貼付部位に残った検体を除去した。

観察項目： 貼付除去1、24、48及び72時間後に貼付部分の刺激性変化（紅斑・痂皮、浮腫）の有無を観察した。皮膚刺激反応の評価は「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」（農林水産省の59農蚕第4200号、昭和60年1月28日）に従って行った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	観察項目	最高評点	暴露開始後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
24TN706M	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24TN707M	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24TN710F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24TN711F	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24TN712F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
24TN713F	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	1	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.2	0.2	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は1匹ごとの数値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

貼付除去 24 時間後までの間に 2 匹の動物に非常に軽度の紅斑が観察されたが、48 時間後までに回復した。その他の変化は観察期間を通じて観察されなかった。また、対照皮膚には刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、ホスチアゼート原体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと考えられた。

8.2.2 ウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 1989年【GLP 対応】

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、3ヶ月齢以上、体重 2.82～3.12 kg、雄4匹、雌2匹

観察期間： 8日間

投与方法： 検体 0.1 mL を右眼結膜嚢内に適用した。投与後、両眼瞼を1秒間緩やかに合わせ保持した。洗眼はしなかった。左眼は無処理対照として用いた。途中死亡例及び切迫殺した動物は剖検した。

観察項目： 投与の1、24、48、72時間後及び8日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、採点した。眼の評価は「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(農林水産省の59農蚕第4200号、昭和60年1月28日、採点表下に記述した)に従って行った。また、ウサギの行動を検体投与後数分間観察し、動物の一般状態及び生死については毎日観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。

投与1時間後には、全ての動物に結膜の血管の充血、結膜浮腫及び分泌物がみられ、また、4例に虹彩のうっ血、2例に角膜の混濁が発現した。

投与5時間後に1例が事前徴候なしに死亡し、また他の2例が自発運動低下、腹臥、筋肉振顫、呼吸困難、縮瞳等を呈したので切迫殺した。

3例の生存動物は、72時間後まで結膜発赤が持続し、1例にはウサギの角膜及び虹彩の刺激性変化が観られたが、これらの刺激性変化は48時間後までに消失していた。全ての眼刺激性変化は検体投与7日後には完全に消失した。

検体の点眼により、ウサギに軽微な程度の初期傷み反応が観察された。

死亡例及び切迫殺した動物の剖検では、3例すべてに頭部、前肢、尿生殖器周囲の被毛の汚れ及び胸腺の斑状暗色病巣が、またそのうち1例には肺の全葉に多数の暗色域もまた観察された。

以上の結果より、ホスチアゼート原体はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性があると思われる。また、死亡又は切迫殺した3例については、検体が眼から吸収されて全身性毒性が発現したものと考えられた。

眼刺激性採点表

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間					
				時間				日	
				1	24	48	72		8
非 洗 眼 群	24TN 675M	角膜	程度	4	0	—	—	—	—
			面積	4	0	—	—	—	—
		虹彩		2	1	—	—	—	—
		結膜	発赤	3	2	—	—	—	—
			浮腫	4	1	—	—	—	—
			分泌物	3	1	—	—	—	—
	24TN 676M	角膜	程度	4	2	0	0	0	0
			面積	4	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	24TN 677M	角膜	程度	4	0	—	—	—	—
			面積	4	0	—	—	—	—
		虹彩		2	1	—	—	—	—
		結膜	発赤	3	3	—	—	—	—
			浮腫	4	1	—	—	—	—
			分泌物	3	2	—	—	—	—
	24TN 688F	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
24T 705M	角膜	程度	4	2	—	—	—	—	
		面積	4	4	—	—	—	—	
	虹彩		2	1	—	—	—	—	
	結膜	発赤	3	2	—	—	—	—	
		浮腫	4	2	—	—	—	—	
		分泌物	3	1	—	—	—	—	
24TN 715F	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	0	
		浮腫	4	2	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
合計*			330	77	19	10	8	0	
平均**			110.0	25.7	6.3	3.3	2.7	0.0	

—：死亡・切迫殺により観察不能

*及び**：3匹（24TN676M、24TN688F及び24TN715F）の合計及び平均
Kay and Calandra (1962) による評価点（最高 330, 110 点）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.2.3 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 - 洗眼試験 - (資料 No. T-1.8)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

ウサギにおける眼一次刺激性試験(資料 No. T-1.7)において、投与 72 時間後でも眼刺激性反応が回復しなかったことから、本試験を実施した。

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、約 3 ヶ月齢、体重 2.87~3.35 kg、雌 3 匹

観察期間： 8 日間

投与方法： 検体 0.1 mL を各動物の右眼結膜嚢に適用し、両眼瞼を 1 秒間緩やかに合わせ、保持した。投与 2~3 分後に約 180 mL の微温水でおよそ 5 分間洗眼した。左眼は無処理対照として用いた。

観察項目： 投与の 1、24、48、72 時間後及び 8 日後に眼刺激性変化を検査し、採点した。眼の評価は「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(農林水産省の 59 農蚕第 4200 号、昭和 60 年 1 月 28 日)に従って行った。また、ウサギの行動を検体投与後数分間観察し、初期傷み反応を評価した。動物の一般状態及び生死については毎日観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

眼刺激性採点表

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間					
				時間				日	
				1	24	48	72		8
洗 眼 群	24TN738F	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	24TN739F	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
24T740F	角膜	程度	4	0	0	1	1	0	
		面積	4	0	0	4	2	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	
合計*			330	20	14	28	18	0	
平均			110.0	6.7	4.7	9.3	6.0	0.0	

*: Kay and Calandra (1962) による評価点 (最高 330 点)

3 例すべてで検体投与 1 時間後に結膜の発赤、眼瞼の部分的反外を伴った結膜浮腫が観察された。投与 48 時間後には結膜浮腫は消失したが、結膜の発赤、結膜血管の充血は 72 時間後においても継続していた。1 例には、角膜の大部分に軽度の混濁が 48 及び 72 時間後にみられた。これらの全ての眼刺激性変化は 7 日後には完全に消失した。

検体の点眼により、全ての動物に軽度の初期傷み反応が観察された。

以上の結果より、ホスチアゼート原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられた。また、投与 2~3 分後の洗眼は、検体の眼刺激性をほとんど軽減するものではないと考えられた。

8.3 皮膚感作性

8.3.1 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.9)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： Dunkin-Hartley 系白色モルモット、体重 300~407 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；感作及び惹起の濃度設定のため、同種の動物を用いて予備試験を実施した。皮内投与濃度の設定のため、無希釈の検体及び 1、3、5、10、30 及び 50% にパラフィンオイルもしくは Freund Complete Adjuvant (FCA) で調製し、それぞれ 0.1 mL 検体を動物に皮内投与したところ、全例が死亡した。次いで、検体を 0.25、0.5、1、3、5% に調製して動物に皮内投与したところ、すべての濃度で壊死もしくは潰瘍を認めなかった。この結果より、皮内投与濃度として 1% を選択した。経皮投与濃度設定のため、無希釈の検体及びパラフィンオイルで 10、30 及び 50% に調製した検体を貼付したところ、いずれの濃度においても皮膚反応は認められなかった。以上の結果から、感作時の濃度は 30% を、惹起時の濃度は無希釈の検体及び 30% を選択した。

感 作； ①FCA、②検体 1% のパラフィン液及び③検体 1% の FCA 液をそれぞれ調製した。肩部を刈毛し、1 動物あたり 2 箇所(各 0.1 mL) に皮内投与した。皮内投与の 7 日後、検体の 30% パラフィンオイル液 0.6 mL を皮内投与した部位に 48 時間閉塞貼付した。対照群には検体を除いて同様の処置をした。

惹 起； 最終感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に無希釈の検体、検体の 30%(w/w) パラフィン液及びパラフィンオイル原液それぞれ 0.03 mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起貼付除去の 24 及び 48 時間後、貼付部位を観察し、皮膚反応について、以下の基準に従って採点した。感作群において非感作群に認められた最高評点を上回る反応を認めた動物を感作陽性動物とした。(申請者見解)

評点	皮膚反応
0	反応なし
±	かろうじて識別できる紅斑
1	軽度の紅斑
2	中等度の紅斑
3	重度の紅斑

結 果： 皮膚反応の観察結果を次表に示す。

皮膚反応採点表

試験群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)			
				24時間後					計	48時間後						計	
感作	惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点					時間					
		0	±	1	2	3	0	±	1	2	3	24	48				
検体感作群	皮内 1% 検体	検体無希釈	20	7	4	9	1	0	10/20	2	8	5	3	0	8/18*	50	44
	経皮 30% 検体	検体 30%	20	6	5	7	1	0	8/20	10	5	2	2	0	4/19*	40	21
		溶媒	20	18	1	0	1	0	1/20	16	1	2	1	0	3/20	5	15
検体非感作群	皮内 溶媒	検体無希釈	20	10	8	2	0	0	2/20	11	9	0	0	0	0/20	10	0
		検体 30%	20	13	7	0	0	0	0/20	15	5	0	0	0	0/20	0	0
	経皮 溶媒	溶媒	20	13	6	1	0	0	1/20	16	2	0	2	0	2/20	5	10

非感作群における惹起後の皮膚反応の最高評点は、24 及び 48 時間後でそれぞれ無希釈検体による惹起で評点 1 及び ±、30% 検体による惹起で 24 及び 48 時間後ともに ± であった。非感作群を上回る反応として、無希釈検体による惹起では 24 時間後の観察で評点 2 が 1/20 例、48 時間後の観察で評点 1 及び 2 の動物がそれぞれ 5/20 例及び 3/20 例であった。30% 検体による惹起では、24 時間後の観察で評点 1 及び 2 の動物が 7/20 例及び 1/20 例、48 時間後の観察で評点 1 及び 2 の動物が 2/20 例及び 2/20 例であった。

従って、検体感作群における陽性率は、無希釈の検体による惹起により、24 時間後の観察で 50%、48 時間後の観察で 44% であり、30% 検体による惹起により、24 時間後の観察で 40%、48 時間後の観察で 21% であった。

以上の結果から、ホスチアゼート原体の皮膚感作性は陽性であると判断する。

8.4 急性神経毒性

8.4.1 ラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.10)

試験機関

報告書作成年 1997年 [GLP 対応]

供試動物： SD系ラット、1群雌雄各40匹、投与時6週齢
(神経行動学的評価に雌雄各群10匹、コリンエステラーゼ測定に雌雄各群30匹)
体重；雄166～237g、雌；132～163g

試験期間： 1回投与後14日間観察

投与方法： 脱イオン水を媒体として用い、10mL/kgの容量で一晩絶食後に、雄は0.4、10、40mg/kg及び雌は0.4、10、20mg/kgの用量で単回経口投与を実施した。対照群には同容量の媒体のみ投与した。群構成を以下に示す。

投与量 (mg/kg)	神経行動学的 評価群		コリンエステラーゼ測定群					
	動物数		動物数					
	雄	雌	0日屠殺		7日屠殺		14日屠殺	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	10	10	10	10
0.4	10	10	10	10	10	10	10	10
10	10	10	10	10	10	10	10	10
20	—	10	—	10	—	10	—	10
40	10	—	10	—	10	—	10	—

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	0	0.4	10	20	40	
死亡率 (%)	雄	0	0	0	—	0
	雌	0	0	0	0	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験期間中、動物の死亡はいずれの群においても認められなかった。

一般状態；神経行動学的評価群を対象に、一般状態を毎日観察した。

投与日には 40 mg/kg 投与群の雄 1 例で外陰部着染、20 mg/kg 投与群の雌 1 例に外陰部着染、糞の減少、並びに前肢と鼻吻部の乾燥赤色物付着が認められ、同じ雌は 1 日後の観察でも外陰部着染のみが認められた。これらは検体投与によるものと考えられた。

体重変化；神経行動学的評価群を対象に、試験前、絶食前、試験 0、7 及び 14 日に全動物の体重を測定した。平均体重は雌雄ともに全群で同等であった。

詳細な状態の観察 (FOB)；神経行動学的評価群を対象に、投与開始前、投与 3 時間後、7 日後及び 14 日後に全ての生存動物について、以下の項目の観察を盲検法にて行った。

- ホームケージ観察 (姿勢、不随意運動、嘔み付き行動、眼瞼閉鎖及び発声)
- 動物取り扱い時の観察 (ホームケージからの取り出し易さ、取り扱い容易さ、流涙、涙の色調、流涎、立毛、被毛の外観、眼瞼閉鎖、眼球突出及び呼吸)
- オープンフィールド観察 (運動性、姿勢、不随意運動、歩行異常、覚醒、常同行動、異常行動、起立回数、排便回数、排尿回数及び発声)
- 反射試験 (接近、接触、瞬き、スナッフ音及び尾部挟締)、正向反射、後肢進展力及び瞳孔光反応

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。

性別	雄											
	投与 3 時間後				7 日後				14 日後			
検査日												
投与量(mg/kg)	0	0.4	10	40	0	0.4	10	40	0	0.4	10	40
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
オープンフィールド観察												
運動性低下	0	0	0	10↑	0	0	0	0	0	0	0	0
異常姿勢	0	0	0	6↑	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行異常	1	0	0	10↑	0	0	0	0	0	0	0	0
覚醒(低下)	0	0	0	9↑	0	0	0	0	0	0	0	0
立ち上がり	0	0.1	0.2	0	0	0.2	0.1	0.2	0	1.0↑	0	0.3
排便	0.1	0.4	0.1	0	0.3	0.6	0.9	1.3	0	0.7	0.2	1↑
排尿	0.4	1.1	0.5	2↑	0.4	2.1	0.5	1.5	0.7	1.7	1.3	0.5
反射試験												
尾部挟締	0	2	3	0	5	1	2	0	0	6↑	1	4
正向反射(低下)	0	0	0	6↑	0	0	0	0	0	0	0	0
性別	雌											
	投与 3 時間後				7 日後				14 日後			
検査日												
投与量(mg/kg)	0	0.4	10	20	0	0.4	10	20	0	0.4	10	20
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
オープンフィールド観察												
異常姿勢	0	0	0	6↑	0	0	0	1	0	0	0	0
歩行異常	0	1	0	7↑	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数値は、変化を示した動物数を示す。ただし、立ち上がり、排便、排尿では群平均数を示す。

Bonferroni t-test ↑ ↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雄の 40 mg/kg 投与群では、試験 0 日(投与 3 時間後)の観察で、オープンフィールド観察における運動性(軽度～中等度の低下)、異常姿勢(円背 5 例、後肢開脚と身体の引きずり 1 例)、歩行異常(軽度～重度)、覚醒(低下)及び排尿(尿プール数)、ならびに反射試験における正向反射の低下が有意な増加を示した。また、試験 7 日に排便(糞塊数)の増加傾向がみられ、14 日の検査では有意に増加した。上記の変化は検体投与に関連するものと考えられた。

雌の 20 mg/kg 投与群では、試験 0 日の観察でオープンフィールド観察における姿勢(円背)及び歩行異常(軽度)が有意な増加を示し、検体投与に関連するものと考えられた。

10 mg/kg 投与群では雌雄ともに有意な変動は認められなかった。

0.4 mg/kg 投与群の試験 14 日の検査において、雄では立ち上がり回数及び尾部挟縮に対する反応に統計学的有意差が認められたが、用量との関連性がなく偶発性のものと判断した。同群の雌では有意な変動は認められなかった。

機能検査；神経行動学的評価群を対象に、投与開始前、投与 3 時間後、7 日後及び 14 日後に全ての生存動物について、以下の項目の測定を行なった。

前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、自発運動量

握力と着地開脚幅に関して、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。

検査項目	握力 (前肢, kg)							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	0.4	10	40	0	0.4	10	20
ベースライン	0.348	0.371	0.351	0.351	0.311	0.331	0.363	0.328
投与 3 時間後	0.272	0.286	0.257	0.323	0.230++	0.252	0.323↑	0.318↑
7 日後	0.207	0.219	0.189	0.269	0.167	0.205	0.247	0.237
14 日後	0.280	0.260	0.302	0.286	0.195	0.199	0.251	0.244

検査項目	着地開脚幅 (mm)							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	0.4	10	40	0	0.4	10	20
ベースライン	48.4	65.4⇕	58.9	67.9⇕	55.1	54.9	53.7	51.0
投与 3 時間後	53.3	72.6⇕	67.5	67.9↑	59.8	68.8	72.0	65.4
7 日後	53.5	76.9⇕	66.8	78.4⇕	59.4	68.8	63.0	60.7
14 日後	52.2	74.6⇕	60.1	75.2⇕	65.5	66.4	61.4	58.3

表中の数値は、群平均数を示す。

Bonferroni t-test ↑↓ : P<0.05 ⇕⇓ : P<0.01

傾向検定 + : P<0.05 ++ : P<0.01

投与 3 時間後に、10 及び 20 mg/kg 投与群の雌の平均前肢握力が有意に高く、傾向検定でも有意差がみられた。しかし、用量との関連性が明らかではなかったこと、雄で有意な変化がみられなかったこと、ならびに関連する項目に変化がみられなかったことなどから、ベースライン値を含む対照群の値が各検査時でいずれも低いことに起因する偶発性のものと判断した。

また、0.4 及び 40 mg/kg 投与群の雄において、ベースライン並びに投与 3 時間後、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

7日後及び14日後に着地開脚幅の有意な高値が認められ。しかし、これらはいずれも投与群と対照群との間で認められたベースライン値の差がそのまま試験中も継続したことに起因する偶発性のものと判断した。

自発運動量に関して、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。

検査日	性別	雄				雌			
		傾向 検定	0.4	10	40	傾向 検定	0.4	10	20
投与3時間後	移動距離 (cm)	++	104	116	16↓		106	124	29↓
	休憩時間 (秒)		97	94	136↑		91	90	147↑
	歩行時間 (秒)	++	104	118	20↓		106	121	31↓
	常同行動時間 (秒)	++	106	109	41↓		113	108	49↓
	突発的常同行動 (回)		106	117	35↓		109	112	44↓
	水平運動回数 (回)	++	101	106	21↓		111	113	30↓
	総運動回数 (回)	++	100	108	14↓		109	120	25↓
	垂直運動回数 (回)	++	104	97	1↓	++	113	115	9↓
	垂直遮断 (回)	++	97	109	1↓	++	106	110	12↓
投与7日後	移動距離 (cm)		90	87	73		100	85	74
	休憩時間 (秒)		105	108	110		102	110	114
	歩行時間 (秒)		89	88	77		99	88	78
	常同行動時間 (秒)		94	89	91		99	93	91
	突発的常同行動 (回)		91	91	87		98	91	87
	水平運動回数 (回)		91	85	75		101	84	76
	総運動回数 (回)		87	83	66		100	83	70
	垂直運動回数 (回)		86	96	55		100	82	69
	垂直遮断 (回)		93	91	64		96	90	74
投与14日後	移動距離 (cm)		106	102	91	++	94	86	63↓
	休憩時間 (秒)		91	100	101		103	104	122↑
	歩行時間 (秒)		106	103	95	++	94	92	68↓
	常同行動時間 (秒)		116	99	100		99	100	84
	突発的常同行動 (回)		111	102	99		95	98	78↓
	水平運動回数 (回)		112	99	91		97	85	63↓
	総運動回数 (回)		107	100	89	++	96	81	58↓
	垂直運動回数 (回)		109	99	91	++	91	75	54↓
	垂直遮断 (回)		112	108	98		90	85	71

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ノンパラメトリックの場合

対照群との比較はDunn's summed rank test ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

傾向検定はJonckheere's test ++ : P<0.01

パラメトリックの場合

対照群との比較はBonferroni t-test ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

傾向検定は最小二乗回帰分析 ++ : P<0.01

投与3時間後に、40 mg/kg 投与群の雄ならびに20 mg/kg 投与群の雌の動物はほとんど動きを示さず、全項目で対照群と比較し統計学的有意差を認めた。

投与7日後の検査では、40 mg/kg 投与群の雄ならびに20 mg/kg 投与群の雌で、有意差はないものの3時間後と同様の変化がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与 14 日後の検査では、20 mg/kg 投与群の雌において移動距離、休憩時間、歩行時間、突発的常同行動、水平運動回数、総運動回数及び垂直運動回数に関して、有意差な変動がみられ、他の項目も有意ではないものの 3 時間後と同様の変動がみられた。

コリンエステラーゼ測定；コリンエステラーゼ測定群を対象に、投与 3 時間後、7 日後及び 14 日後に、各群雌雄 10 例ずつの腹部大動脈から採取した血液（赤血球及び血漿）ならびに脳（大脳皮質、小脳、脳幹）を用い、コリンエステラーゼの測定を行った。

検査日	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg)	傾向検定	0.4	10	40	傾向検定	0.4	10	20
投与 3 時間後	血漿	++	97	26↓	7↓	++	96	14↓	7↓
	赤血球		87↓	72↓	67↓	++	90	75↓	67↓
	大脳皮質	++	101	79↓	23↓	++	101	70↓	35↓
	小脳	++	100	76↓	33↓	++	100	69↓	38↓
	脳幹	++	96	73↓	22↓	++	99	65↓	34↓
投与 7 日後	血漿		95	87	89		95	89	103
	赤血球	++	89	79↓	73↓	++	101	81↓	76↓
	大脳皮質	++	103	92	49↓	++	100	77↓	54↓
	小脳		100	107	76↓	++	104	96	78↓
	脳幹	++	100	92	67↓	++	110	96	80↓
投与 14 日後	血漿		97	103	101		105	100	86
	赤血球		97	86↓	82↓	++	101	91↓	86↓
	大脳皮質	++	97	93↓	63↓	++	102	91↓	73↓
	小脳	++	100	97	92↓		111	108	105
	脳幹	++	102	96	80↓	++	101	92	90

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

ノンパラメトリックの場合

対照群との比較は Dunn's summed rank test ↑↓ : P<0.05 ▲↓ : P<0.01

傾向検定は Jonckheere's test ++ : P<0.01

パラメトリックの場合

対照群との比較は Bonferroni t-test ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

傾向検定は最小二乗回帰分析 ++ : P<0.01

投与 3 時間後の検査では、40 mg/kg 投与群の雄、20 mg/kg 投与群の雌、10 mg/kg 投与群の雌雄において、血漿、赤血球、大脳皮質、小脳及び脳幹のコリンエステラーゼ値が低下し、検体投与の影響と考えられた。0.4 mg/kg 投与群では雄で赤血球コリンエステラーゼ値が統計学的に有意な減少を示したが、毒性学的に意義のある 20%以上の抑制ではなかった。

投与 7 日後の検査では、40 mg/kg 投与群の雄ならびに 20 mg/kg 投与群の雌において赤血球、大脳皮質、小脳及び脳幹のコリンエステラーゼ値が低下した。10 mg/kg 投与群では赤血球において雄は 20%を超える低下、雌も 19%の低下を示し、雌ではさらに大脳皮質でも低下が認められた。これらは検体投与の影響と考えられた。

投与 14 日後の検査では、40 mg/kg 投与群の雄で大脳皮質、小脳ならびに脳幹のコリンエステラーゼ値が低下した。20 mg/kg 群の雌は大脳皮質のコリンエステラーゼ値が低下した。10 mg/kg 群の雌雄では大脳皮質のコリンエステラーゼ値が低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

これらは検体投与の影響と考えられた。これらの群では赤血球コリンエステラーゼ値においても統計学的に有意な低下であったものの、毒性学的に意義のある20%以上の抑制ではなかった。

神経病理学的検査；神経行動学的評価群の各群の雌雄各5匹を投与16日後に、メトファン吸入麻酔後、全身灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

パラフィン包埋

脳(前脳、中脳を含む大脳中央部、橋及び延髄を含む小脳の輪状断)、脊髄(第5～6頸髄、第6～7胸髄、第1～2腰髄の輪状断及び縦断)、坐骨神経(輪状断と縦断)、腓腹筋

プラスチック包埋

三叉神経節、脛骨神経(輪状断及び縦断)、腓骨神経(輪状断及び縦断)、第2～4頸髄の背根、腹根及び背部神経根神経節、第3～4腰髄の背根、腹根及び背部神経根神経節

対照群と高用量群の動物(雌雄)を対象に病理組織学的標本を作製し鏡検した。

40 mg/kg 投与群の雄及び20 mg/kg 投与群の雌ともに、中枢神経系及び末梢神経系組織に被験物質に関連した病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験における影響として、10 mg/kg 以上の投与群の雌雄に、血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ値の低下が、また高用量群である40 mg/kg 投与群の雄と20 mg/kg 投与群の雌にFOB項目及び自発運動量の変動が認められたので、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも0.4 mg/kgであると判断される。

8.4.2 ニワトリにおける急性遅発性神経毒性 (資料 No. T-1.11)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物： ニワトリ(品種；Sterling Ranger 雑種)、投与時約 12 ヶ月齢、体重 1.60~2.54 kg、雌 18 羽 (溶媒対照群 6 羽、陽性対照群 6 羽)

観察期間： 44 日間 (1 及び 23 日目に 2 回投与)

試験方法： 5、10、20、30、40 mg/kg の用量で実施した予備試験の結果、推定急性経口毒性 LD₅₀ 値が 10~20 mg/kg と考えられた。これに基づき本試験では、検体をコーンオイルに溶解し、一晚絶食後に 20 mg/kg の投与レベルで経口投与した。明かに遅発性神経毒性の徴候はみられなかったため、23 日目に再投与した。

1、2 日目ならびに 23、24 日目に、検体投与群で急性毒性徴候が顕著であった動物に対し、保護剤として 5% の 2-PAM (pyridine-2-aldoxime methyl methan sulphonate) 生理食塩水投与液あるいは 8.9% の硫酸アトロピン生理食塩水投与液を、1 回あたりそれぞれ 2 mL あるいは 0.2 mL にて胸部の筋肉内に投与した。

溶媒対照群にはコーンオイルを 4 ml/kg、また陽性対照群には TOCP (tri-ortho cresyl phosphate) を 600 mg/kg の用量で経口投与した。なお、陰性及び陽性対照群についても 23 日目に再投与した。

観察・試験項目：一般状態及び生死を 44 日間に亘り毎日観察し、さらに週 2 回運動をさせ観察した。体重を 1 及び 2 回目の投与前日、投与直前、ならびに観察期間中は週 1 回測定した。44 日後に最終屠殺した動物、ならびに試験途中の切迫殺動物について、緩衝 4% ホルマリン生理食塩水で全身還流固定後、神経組織を摘出し、以下の組織を病理組織学的に検査した。

延髄、大脳皮質、小脳皮質、頸部脊髄、胸部脊髄、腰部脊髄、坐骨神経、脛骨神経近位部と分岐部

結 果：

臨床症状；

溶媒対照群；試験期間中、1 羽が一時的な羽毛脱を示した以外に異常はみられなかった。

検体投与群；1 回目投与後に全例が急性毒性によると思われる歩様踴躍、運動能低下、座位、起立不能、翼下垂等を呈し、うち 2 羽が 6 日以内に死亡したが、7 日目には全例が回復した。1 羽が 9~13 日目に歩様踴躍、運動能低下、座位、起立不能等を呈し 13 日目に切迫殺された。別の 1 羽は 11 日目から歩様踴躍と運動能低下を示し、その後、軽度の異常歩行を呈し、23 日目の 2 回目の投与を挟んで、筋力低下、眼瞼閉鎖、翼下垂開脚、あるいは腹臥等を呈したため 26 日目に切迫殺された。その他の動物は 23 日目に 2 回目の投与を受けた後、最大 26 日目まで急性毒性と思われる症状を呈し、2 日以内に 4 羽が死亡した。27 日目を降の生存例 9 羽は最終屠殺まで異常を示さなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

陽性対照群 (TOCP) ; 1回目の投与後、6羽すべて7日目まで異常を呈さず、8~17日目から歩様踴躍、運動能低下、座位あるいは起立不能を示し、うち3羽は11~18日目の間に、2羽は2回目投与後の23あるいは37日目に切迫殺した。残り1羽は44日目の最終屠殺に供した。

臨床症状の発生頻度を次表に示す。

群		溶媒対照群				検体投与群				陽性対照群			
試験日		1-7	8-22	23-26	27-44	1-7	8-22	23-26	27-44	1-7	8-22	23-26	27-44
検査動物数		6	6	6	6	18	16	14	9	6	6	3	2 ^a
行動・姿勢・神経症状	歩様踴躍	0	0	0	0	18**	2	12**	0	0	6**	3*	2
	運動能低下	0	0	0	0	9*	2	12**	0	0	1	1	2
	座位	0	0	0	0	12**	1	10**	0	0	6**	1	2
	起立不能	0	0	0	0	5	1	9*	0	0	2	0	0
	翼下垂	0	0	0	0	3	0	8*	0	0	1	0	0
	腹臥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	軽度の歩行異常	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	筋力低下	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
	間代性痙攣	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	開脚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	頸部を床に伸張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	運動能亢進	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
注意力欠如	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
その他	羽毛脱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	呼吸促迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鶏冠と顔面発赤	0	0	0	0	3	0	2	0	0	0	0	0
	眼瞼閉鎖	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
累積死亡数		0	0	0	0	2	4	9*	9*	0	3	4*	5**

Fisherの直接確率計算法 * , P<0.05 ** , P<0.01 (申請者実施)

^a 臨床症状に関しては生存動物数が少ないため統計検定を実施せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化；平均体重及び平均増体量を次表に示す。

(単位, kg)

	溶媒対照群	検体投与群	陽性対照群
-1	2.21 ± 0.08 ^a	1.99 ± 0.22	2.01 ± 0.31
1	2.19 ± 0.07	1.97 ± 0.21	2.00 ± 0.32
8	2.10 ± 0.12	1.92 ± 0.22	1.87 ± 0.33
15	1.99 ± 0.22	2.07 ± 0.21	1.87 ± 0.36
21	1.89 ± 0.32	2.06 ± 0.20	1.89 ± 0.23
22	1.90 ± 0.31	2.14 ± 0.20	1.89 ± 0.21
23	1.83 ± 0.27	2.02 ± 0.20	1.93 ± 0.13
30	1.84 ± 0.30	1.99 ± 0.19	1.65 ± 0.07
37	1.85 ± 0.26	2.08 ± 0.18	1.51 ± 0.01
44	1.94 ± 0.23	2.09 ± 0.15	1.34
増体量	-0.28 ± 0.22	- ^b	0.02 ± 0.09

a, 平均 S.D.

b, 生存例 1 例のため記載せず。

溶媒対照群；試験期間中、大きな増減はみられなかった。
 検体投与群；試験期間中、大きな増減はみられなかった。
 陽性対照群 (TOCP)；投与後、体重が顕著に減少した。

病理組織学的所見；病理組織学的所見の発生頻度を次表に示す。

組織・所見	群 転帰	溶媒対照群			検体投与群			陽性対照群		
		A	B	計	A	B	計	A	B	計
大脳皮質	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
異常なし		0	6	6	2	9	11	5	1	6
小脳皮質	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
神経膠症, 限局性	軽微	1	0	1	0	0	0	0	0	0
延髄	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
異常なし		0	6	6	2	9	11	5	1	6
頸部脊髄	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
好酸性硝子様物蓄積		0	0	0	0	0	0	3	0	3
髄鞘空胞化, 多発性	軽度	0	0	0	0	0	0	2	0	2
髄鞘空胞化, びまん性	軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	2
軸索腫脹		0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経膠症, 多発性	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	0	0	0	0	0	0	1	1	2

転帰：A, 切迫殺 B, 最終屠殺

Fisher の直接確率計算法 * , P<0.05 ** , P<0.01 (申請者実施, A と B の合計頻度を比較)

(前頁からの続き)

組織・所見	群 転帰	溶媒対照群			検体投与群			陽性対照群		
		A	B	計	A	B	計	A	B	計
胸部脊髄	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
好酸性硝子様物蓄積		0	0	0	0	0	0	1	0	1
髄鞘空胞化, 多発性	軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	合計	0	0	0	0	0	0	4	0	4*
軸索腫脹		0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経膠症, 多発性	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腰部脊髄	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
神経膠症, 多発性	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経膠症, 限局性	軽微	0	0	0	1	0	1	0	0	0
坐骨神経	検査動物数	0	6	6	2	9	11	5	1	6
髄鞘空胞化, 多発性	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経膠症, 限局性	軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経膠症, 多発性	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	1

転帰：A, 切迫殺 B, 最終屠殺

Fisher の直接確率計算法 * , P<0.05 ** , P<0.01 (申請者実施, A と B の合計頻度を比較)

溶媒対照群；1例に小脳皮質の限局性神経膠症が所見されたが偶発性のものと判断した。

検体投与群；試験途中の切迫殺例2羽ならびに最終屠殺された9羽すべてにおいて、遅発性神経毒性に起因すると考えられる所見はみられなかった。

陽性対照群 (TOCP)；試験途中の切迫殺例において、頸部及び胸部脊髄に髄鞘空胞化、好酸性硝子様物の蓄積及び軸索腫脹、坐骨神経に髄鞘空胞化が認められた。最終屠殺された1羽においても、頸部脊髄の髄鞘空胞化が認められた。これらは遅発性神経毒性を示唆する所見と考えられた。

946 :	試験 1～3 日	歩様踳踳、座位、運動能低下
	試験 4～8 日	異常なし
	試験 9～13 日	運動能低下、歩様踳踳、座位、起立不能、注意力欠如、 眼瞼閉鎖、開脚、頭部を床に伸張
	試験 13 日	切迫殺
920 :	試験 1～6 日	歩様踳踳、座位、運動能低下
	試験 7～10 日	異常なし
	試験 18～22 日	軽度の歩行異常、歩様踳踳
	試験 23 日	2 回目の検体投与
	試験 23～26 日	運動能低下、軽度の歩行異常、歩様踳踳、翼下垂、座位、 起立不能、筋力低下、腹臥
	試験 26 日	切迫殺

このように、これら 2 羽は第 1 回目の投与後、いったん急性中毒症状が回復し、一定期間をおいたのち一般状態の悪化が再発した。一方、陽性対照物質である TOCP 投与群では、第 1 回目の投与直後に急性中毒症状は認められなかったが、一定期間(8 日以上)をおいて歩様踳踳、運動能低下、座位、起立不能、翼下垂、腹臥が認められている。いずれの群においても、これらの所見は一般状態観察として記録されたもので、運動失調のスコアリングを行ったものではなく、所見の記述から AChE 阻害による急性中毒なのか、OPIDN による運動失調なのか明確に区別することは不可能であった。さらに、TOCP 投与群と異なり、ホスチアゼート投与群では 2 回目の投与による急性中毒回復後に症状が悪化した個体は認められなかった。

病理組織学的検査においては、TOCP 投与群では頸部及び胸部脊髄の髄鞘空胞化、好酸性硝子様物の蓄積及び軸索腫脹、坐骨神経の髄鞘空胞化など有機リン剤誘発性遅発性神経毒性(OPIDN)に特徴的な神経線維の変性を示唆する所見が認められ、同群における上述の臨床症状とこれらの組織所見は関連付けられるものと判断した。一方、ホスチアゼート投与群ではいずれの個体においても臨床症状に関連する病理組織学的変化は認められていなかった。このように本試験系においては病理組織学的検査が遅発性神経毒性の有無を判断する上で最も確かな判定基準と考えられる。

AChE 阻害に起因する急性神経毒性は組織学的異常を伴わないことから、問題の上記 2 例において病理組織学的所見が認められていない理由も AChE 阻害によるものとする。当該試験で急性中毒症状が一旦回復した後、一般状態の悪化が再発したことを傍証する生化学的データはないが、ラットを用いた急性神経毒性試験(資料 No. T-1.10)において、投与 14 日後に脳 AChE の 20%以上の抑制が認められているので、ニワトリにおいても同様に持続的な AChE 抑制があることは否定できず、これが臨床所見の発現につながったものではないかと推察した。

以上の事から、総合的にホスチアゼートは遅発性神経毒性を誘発しないものと判断される。

8.5 亜急性毒性

8.5.1 ラットにおける 13 週間混餌投与及び 10 週間回復による毒性試験 (資料 No. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

供試動物： CD(SD)系ラット、投与開始時 4~6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、体重 54~76g
(回復試験群とした対照群と最高用量群は、さらに雌雄各 10 匹)

投与期間： 試験群： 投与期間 13 週間 (1986 年 11 月 25 日~1987 年 2 月 24 日)

回復群： 投与期間 13 週間 (1986 年 11 月 25 日~1987 年 2 月 24 日)

回復期間 10 週間 (1987 年 2 月 24 日~1987 年 5 月 11 日)

試験方法： 検体を 0、1.07、10.7、53.6 及び 429 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。回復群(対照群と最高用量群)については投与 13 週後より基礎飼料を 10 週間摂食させた。検体混入飼料は週 1 回調製した。

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡；生死及び一般状態を毎日観察した。

投与に起因した死亡は認められなかった。認められた所見を次表に示す。

性別	雄					雌				
	0	1.07	10.7	53.6	429	0	1.07	10.7	53.6	429
投与量 (ppm)	0	1.07	10.7	53.6	429	0	1.07	10.7	53.6	429
検査動物数	20	10	10	10	20	20	10	10	10	20
消瘦	0	0	0	0	5↑	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	9↑	0	0	0	0	1
脱毛	4	3	3	1	20↑	2	0	0	2	18↑
振戦	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定 ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01 【申請者にて実施】

429 ppm 投与群の雌雄で頻呼吸、脱毛及び振戦が、429 ppm 投与群の雄で消瘦が、いずれも最大 4 週までの間に認められた。また、詳細な観察時には 429 ppm 投与群の雌雄で知覚神経過敏が認められた。これらは投与による影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化；投与開始時及び開始から毎週1回すべての動物の体重を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	1.07	10.7	53.6	429	1.07	10.7	53.6	429
投与量 (ppm)	1.07	10.7	53.6	429	1.07	10.7	53.6	429
増体量 (0-1週)	98	102	105	37↓	100	119↑	92	38↓
増体量 (1-13週)	104	111↑	100	93	106	105	99	100
増体量 (0-13週)	103	109↑	101	85↓	105	108	97	87↓
増体量 (回復期)	—	—	—	120	—	—	—	172↑

Student の t 検定 ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.001

— : 検査対象動物なし

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

検体投与による影響として、429 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。10週間の回復期間中は、429 ppm 投与群の体重増加量は対照群より有意に増加した。

摂餌量及び飼料要求率；毎週3回ケージ (同性5匹/ケージ)毎に測定し、飼料要求率を算出した。

検体投与による影響が認められた週を次表に示す。

性別	雄				雌			
	1.07	10.7	53.6	429	1.07	10.7	53.6	429
投与量 (ppm)	1.07	10.7	53.6	429	1.07	10.7	53.6	429
摂餌量 (1週)	99	99	106	68	98	99	102	69
摂餌量 (2週)	101	99	103	91	95	95	91	97
摂餌量 (回復期)	—	—	—	94	—	—	—	107
飼料要求率 (1週)	100	96	100	183	97	85	112	176

— : 検査対象動物なし

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

検体投与による影響として、429 ppm 投与群の雌雄で投与第1週時に摂餌量の減少が認められたが、その後は回復し、13週の投与終了まで対照群と同程度で推移した。10週間の回復期間中は、429 ppm 投与群の雌で軽度に摂餌量が増加した。また、429 ppm 投与群の雌雄で第1週目に飼料要求率の増加が認められた。

摂水量；肉眼的に観察し、量の測定は行わなかった。

投与によると考えられる変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中(13 週間)の週毎の平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から次の通り算出した。

投与量 (ppm)	性	1.07	10.7	53.6	429
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.08	0.77	4.12	36.37
	雌	0.09	0.89	4.74	41.03

眼科学的検査；投与開始前に全動物について、投与12週後と回復3週後に対照群と429 ppm群について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与12週後にすべての動物を対象として、回復3週後に対照群及び429 ppm投与群を対照として眼窩静脈叢より採血した血液を用い、以下の項目の測定を行なった。

ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン濃度(Hb)、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分類(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、血小板数、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素濃度(MCHC)及びプロトロンビン時間(PT)

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。

検体投与による影響として、429 ppm投与群の雌雄及び53.6 ppm投与群の雌でHT、Hb及び赤血球数の減少が、また429 ppm群の雌雄でMCVの減少が認められた。これらの変化は、すべて回復3週後には認められなかった。

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

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(α 1、 α 2、 β 及び γ)、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム及び無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与による影響として、429 ppm投与群の雌雄でALT及びASTの増加及び総蛋白の減少、雌で尿素の増加が認められた。10.7 ppm以上の投与群の雄並びに53.6 ppm以上の投与群の雌でカルシウムの減少が、10.7及び53.6 ppm投与群の雄並びに429 ppm投与群の雌雄で無機リンの増加が認められたが、何れも回復3週後には認められず、また腎臓に病理組織学的所見は認められなかったため、有害性変化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石原産業株式会社にある。

コリンエステラーゼ測定；血液学的検査で使用した血液及び回復5、7及び9週後に同様に採血した血液を用い、赤血球アセチルコリンエステラーゼ(赤血球AChE)、血漿ブチリルコリンエステラーゼ(血漿BChE)、血漿アセチルコリンエステラーゼ(血漿AChE)を測定した。また、投与13週後と回復10週後に屠殺した動物の脳について脳アセチルコリンエステラーゼ(脳AChE)を測定した。測定結果を次表に示す。

投与12/13週後に、10.7 ppm以上の投与群の雌雄において血漿BChE及び血漿AChEが有意に低下した。赤血球AChEは10.7 ppm以上の投与群の雌及び53.6 ppm以上の投与群の雄において低下が認められた。雄の1.07及び10.7 ppm投与群の赤血球AChE活性の有意な低下には用量との関連性がないため、偶発的な変化と考えられた。1.07 ppm投与群の雌における赤血球AChEの有意な増加は偶発性のものと判断した。429 ppm投与群の血漿BChE及び血漿AChEは回復期間の第3週より有意な回復がみられ、赤血球AChEは回復期間の第5週より完全な回復がみられた。また、429 ppm投与群の脳AChEも回復9週時に完全な回復が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与後11週及び回復期間3週目に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血及び沈渣

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与による影響として、投与11週の検査時に429 ppm投与群の雌雄で尿が酸性を示したが、回復3週後には正常であった。

臓器重量； 投与13週後と回復10週後の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓及び卵巣又は精巣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検体投与に起因すると考えられる変化として、429 ppm投与群の雌雄において、副腎及び肝臓重量の増加または増加傾向が認められた。
それ以外の変化は用量との関連性が認められず、検体投与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石原産業株式会社にある。

肉眼病理学的検査；投与13週後及び回復10週後に全動物について剖検を行なった。検体投与による影響の認められた項目を次表に示す。

検体投与に起因すると考えられる変化として、429 ppm投与群の雌4匹で副腎の退色が認められた。この所見は回復10週後には認められなかった。

病理組織学的検査；投与13週後に剖検した動物のうち、対照群と429 ppm投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈(胸部大動脈弓)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経(左側)、大腿骨及び関節、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸管膜)、乳腺(尾側)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(左側)、坐骨神経(左側)、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨及び骨髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮及び子宮頸管

さらに投与13週後に剖検した動物のうち1.07、10.7及び53.6 ppm投与群の全動物、並びに回復期に剖検した全ての動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、腎臓、肝臓、肺及び卵巣

検体投与による影響の認められた項目を次表に示す。

検体投与に起因すると考えられる変化として、53.6 ppm以上の投与群の雌雄において副腎の束状帯細胞質空胞化の発生頻度の増加または増加傾向、429 ppm投与群での副腎の球状帯細胞質空胞化の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。ま

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た、429 ppm投与群の全例で卵巣の間質細胞空胞化が、雄3例で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの変化は、10週の回復期間終了後に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飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、53.6 ppm以上の投与群の雌雄で、赤血球AChE及び脳AChEの阻害、副腎皮質の細胞質空胞化、53.6ppm投与群の雌でHt、Hb、RBCの減少とALTの上昇、429 ppm投与群の雌雄で脱毛、振戦、頻呼吸、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球関連項目の変動としてHt、Hb、RBC、MCV、MCHの減少、ASTの上昇、尿素の増加、アルブミンの増加及びグロブリンの減少、血漿蛋白の減少、尿pHの低下、副腎及び肝臓重量の増加または増加傾向、雄で消瘦、ALTの上昇、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雌で卵巣の間質細胞空胞化が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも10.7 ppm (雄 0.77 mg/kg/day、雌 0.89 mg/kg/day)であると判断される。また、10週間の回復期間を経てこれらの有害作用は回復した。

8.5.2 イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

試験動物： ビーグル種イヌ、投与開始時 24 週齢、1 群雌雄各 4 匹、体重 4.9~8.1kg (搬入時)

試験期間： 投与期間 13 週間 (1986 年 12 月 17 日~1987 年 3 月 17 日)

試験方法： 検体をコーン油に溶解後ゼラチンカプセルに 0、0.054、0.11、0.54 及び 5.4 mg/kg/day となる様に封入し、1 日 1 回経口投与した。

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると考えられる徴候や動物の死亡はなかった。

体重変化；全動物について週 1 回測定した。増体量について、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量； 全動物について毎日測定した。検体投与に伴う変化はなかった。

飲水量； 全動物について週 1 回測定した。検体投与に伴う変化はなかった。

獣医学及び神経学的検査；全動物について投与開始前と投与 12 週後に以下の項目に関して実施した。検体投与に伴う変化はなかった。

獣医学的検査：歯、歯肉、可視粘膜、皮膚、耳、表在リンパ節、腹部触診、外陰部と乳腺部、胸部聴診、歩調、歩幅、一般的状態及び外観

神経学的検査：脳神経反射、脊髄節反射、姿勢反応、全身状態観察

血液学的検査；投与開始前、投与 6 及び 12 週後に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント、血小板数(Plat)、プロトロンビン時間(PT)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

活性化トロンボプラスチン時間(APTT)

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。

12週後に雌の5.4 mg/kg/day投与群でHt、Hb及びRBCの低下が認められ、検体投与の影響と考えられた。

その他の変動は、他の検査項目に関連する変動がないものか用量との関連性のないものであり、偶発性のものと判断した。

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

GPT、GOT、窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb、分画も検査)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、リン(P)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

認められた変動はいずれも一時的なもの、用量との関連性のないもの、あるいは他の検査項目に関連する変動がないものであり、偶発性のものと判断した。

コリンエステラーゼ測定；血液学的検査で使用了血液を用い、赤血球アセチルコリンエステラーゼ(赤血球AChE)、血漿ブチリルコリンエステラーゼ(血漿BChE)、血漿アセチルコリンエステラーゼ(血漿AChE)を測定した。また、最終屠殺した動物の脳について脳アセチルコリンエステラーゼ(脳AChE)を測定した。測定結果を次表に示す。

6及び12週後に血漿BChE及び血漿AChEの有意な低下が0.11mg/kg/day以上の投与群の雌、0.54 mg/kg/day以上の投与群の雄、赤血球AChEの有意な低下が5.4 mg/kg/day投与群の雌雄で認められた。また13週後の検査で、脳AChEの有意な低下が5.4 mg/kg/day投与群の雌雄で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始前と投与 12 週後に全動物を対象として、尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白質、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、
ビリルビン、ウロビリリン、硝酸塩、血液、沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前と投与 12 週後に全動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 13週後の剖検時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣、精巣及び甲状腺（上皮小体を含む）

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。

投与に起因した変化として、5.4 mg/kg/day投与群の雄で副腎の絶対重量と対体重比の増加が認められた。

肉眼病理学的検査； 投与期間終了時に全動物を常法に従って剖検した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象に以下の組織について病理標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経、大腿骨及び膝関節、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸管膜、気管支周囲)、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮及び子宮頸管

副腎皮質に認められた主要な所見の発生頻度表とその個体別所見を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

副腎皮質に認められた変化の発生頻度表

副腎皮質に認められた変化の個体別所見

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

0.054 mg/kg/day群の雌に認められた球状帯細胞質淡明化は片側のみの発生であった。雌雄の0.11 mg/kg/day投与群においても、これらは本質的に軽微なものであり、この投与量が副腎皮質の変化に対する無毒性量と考えられた。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する13週間反復経口投与毒性試験における影響として、5.4 mg/kg/day投与群の雌雄における赤血球AChEと脳AChEの阻害、雌における赤血球数減少、雄における副腎重量の増加が認められたので、無毒性量は、雌雄ともに0.54 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る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.3 ラットにおける混餌投与による90日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 1997年 [GLP 対応]

供試動物： SD系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時6週齢
体重:雄181~227g、雌145~181g
(神経行動学的評価に雌雄各10匹、コリンエステラーゼ測定に1群雌雄各30匹)

試験期間： 13週間 (1995年9月15日~12月19日)

試験方法： 検体摂取量が0、0.05、0.5及び2.5 mg/kg/dayとなるように検体を飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は毎週1回調製した。以下に調製した濃度を要約する。

(ppm)

目標投与量 (mg/kg/day)	雄			雌		
	0.05	0.5	2.5	0.05	0.5	2.5
1週	0.48	3.4	17.0	0.40	3.5	19.1
2週	0.70	6.5	26.0	0.71	5.7	24.5
3週	1.04	6.7	29.8	0.87	4.8	25.9
6週	0.89	7.8	30.3	1.01	6.6	28.7
9週	0.84	9.7	38.0	0.80	8.7	33.1
13週	0.89	9.3	46.3	0.99	6.6	35.2
平均濃度	0.81	7.2	31.2	0.80	6.0	27.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

設定した試験群を下表に示す。

目標投与量 (mg/kg/day)	神経行動学的 評価群		コリンエステラーゼ測定群					
	動物数		動物数					
	雄	雌	5週屠殺		9週屠殺		14週屠殺	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10	10	10	10	10
0.05	10	10	10	10	10	10	10	10
0.5	10	10	10	10	10	10	10	10
2.5	10	10	10	10	10	10	10	10

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 神経行動学的評価群を対象に、生死を毎日観察した。いずれの群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態； 神経行動学的評価群を対象に、一般状態を毎日観察した。試験期間中、投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化； 神経行動学的評価群を対象に、毎週1回、すべての動物の体重を測定した。投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量； 神経行動学的評価群を対象に、試験期間を通じ週1回測定した。中用量群の雄で投与5週目の絶対摂餌量が有意に低下したが、これは投与5週目のみであり、高用量群ではみとめられなかったことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

目標投与量 (mg/kg/day)		0.05	0.5	2.5
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.07	0.56	2.4
	雌	0.08	0.57	2.5

詳細な状態の観察 (FOB)；

神経行動学的評価群を対象に、投与開始前と投与第4、8及び13週目に、神経行動学的評価群の全例を対象として、以下の項目の観察を行った。

- ・ ホームケージ観察 (姿勢、発声、噛みつき行動、眼瞼閉鎖、不随意自発運動)
- ・ 動物取り扱い時の観察 (ホームケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛)
- ・ オープンフィールド観察 (発声、反応性、姿勢、歩行異常、運動性、不随意自発運動、立ち上がり回数、尿プール、糞塊数、常同運動、異常行動)
- ・ 反応検査 (近接反応、接触時の反応、驚愕反応、正向反射、尾部圧迫反応、瞳孔反応)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与による影響は認められなかった。

機能検査；神経行動学的評価群を対象に、投与開始前と投与第 4、8 及び 13 週目に、全例を対象として、以下の項目の観察を行った。

前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、自発運動量

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	0.07	0.56	2.4	0.08	0.57	2.5
後肢握力 (4 週)	86 \downarrow	95	100	91	91	79 \downarrow
着地開脚幅 (8 週)	94	106	91	125	108	126 \uparrow

Categorical data analysis $\uparrow\downarrow$: P<0.05 $\uparrow\downarrow$: P<0.01

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

4 週時に高用量群の雌の後肢握力が有意に低下したが、その後の検査時に同様の変動はみられず、他の検査項目に関連する変動が認められないことから、投与に関連性はないものと判断した。また、低及び中用量群の雄の後肢握力の有意な低下は用量との関連性がないことから偶発性のものと判断した。

8 週時に高用量群の雌で着地開脚幅の有意な高値がみられたが、他の検査時期には同様の変動はみられず、他の検査項目に関連する変動が認められないことから投与に関連性はないものと判断した。

自発運動量に関して、対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検査時	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)	0	0.07	0.56	2.4	0	0.08	0.57	2.5
4 週	移動距離 (cm)	3542	2823	2631 \downarrow	2912	3572	3147	3541	3196
	休憩時間 (秒)	415	469	497 \uparrow	453	416	452	443	445
	歩行時間 (秒)	162	133	122 \downarrow	139	157	140	154	142
	突発的常同行動 (回数)	1206	1081	964 \downarrow	1109	1108	1059	1076	1056

Categorical data analysis $\uparrow\downarrow$: P<0.05 $\uparrow\downarrow$: P<0.01

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

4 週時に群の中用量群の雄で、移動距離、休憩時間、歩行時間及び突発的常同行動に有意な変動が認められたが、用量との関連性は認められず、偶発性のものと判断した。

コリンエステラーゼ測定；5 及び 9 週時、ならびに試験終了時に、コリンエステラーゼ測定群の各群雌雄 10 匹ずつを対象に、腹大動脈から採取した血液を用いて血漿及び赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

のコリンエステラーゼ活性を測定し、さらに脳（大脳皮質、小脳、脳幹）のコリンエステラーゼ活性も測定した。
概要を次頁の表に示す。

いずれの検査時期においても、高用量群の雌雄で、血漿、赤血球、大脳皮質、小脳及び脳幹のコリンエステラーゼ値の有意な低下が認められた。

中用量群の雌は全検査時期に、中及び低用量群の雄では9週時に血漿コリンエステラーゼの有意な低下が認められたが、いずれも一時的な変動であり、血漿のみの変動の場合は毒性影響と判断しなかった。

14週時には中用量群の雌雄で赤血球、雌で大脳皮質コリンエステラーゼの有意な低下が認められたが、いずれも一時的な変動で、20%未満の低下であることから毒性影響と判断しなかった。

神経病理学的検査；試験終了時に神経行動学的評価群から選抜した各群雌雄各5匹を対象に、Metofan™を用いて麻酔し、アルデヒド系固定液を用いて全身灌流固定した後、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

脳	頸部背根神経節
大脳皮質（3レベル）	頸部背根神経線維
中脳	頸部腹根神経線維
小脳	腰部背根神経節
橋	腰部背根神経線維
延髄	腰部腹根神経線維
脊髓	坐骨神経（大腿部中央部）
頸膨大（C3-C6）	坐骨神経（坐骨切痕の部位）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

腰膨大 (L1-L4)

腓腹神経

ガッセル神経節

脛骨神経

中枢神経系の組織はパラフィンブロック、末梢神経系の組織は、グリコールメタクリレートに包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。鏡検は対照群と高用量群について実施した。検査の結果、検体投与に関連した病理組織学的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90日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、高用量群の雌雄に血漿、赤血球、大脳皮質、小脳及び脳幹のコリンエステラーゼ値の有意な低下が認められたので、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雄 0.56 mg/kg/day、雌 0.57 mg/kg/dayであると判断される。

8.5.4 ラットにおける4週間混餌投与毒性試験(資料 No. T-2.4)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

供試動物: CD (SD)系ラット、投与開始時4~6週齢、1群雌雄各10匹

投与期間: 4週間(1986年3月27日~1986年4月25日)

試験方法: 検体を0、0.5、1、5、10、100及び400ppmの濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は週1回調製した。

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡; 生死及び一般状態を毎日観察した。

400ppm投与群の雄1例が投与21日目にハーダー腺炎で切迫殺されたが、偶発性のものであり、試験を通じて投与に起因した死亡は認められなかった。認められた所見を次表に示す。

性別	雄						
投与量 (ppm)	0	0.5	1	5	10	100	400
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
脱毛	0	0	0	0	0	0	10**
性別	雌						
投与量 (ppm)	0	0.5	1	5	10	100	400
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
振戦	0	0	0	0	0	0	4*
脱毛	0	0	0	0	0	0	1

Fisherの直接確率検定 * : P<0.05 ** : P<0.01【申請者にて実施】

400ppm投与群の雄全例と雌1例に脱毛(背部と頭部)、雌の4例に振戦が認められ、検体投与による影響と考えられた。

体重変化: 投与開始時及び開始から毎週2回すべての動物の体重を測定し、増体量を算出した。統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄						雌					
	0.5	1	5	10	100	400	0.5	1	5	10	100	400
0-7日	106	111↑	92	102	97	31↓	85	100	82	82	74↓	15↓
7-28日	111↑	112↑	102	108	97	104	100	100	100	100	103	98
0-28日	109↑	111↑	99	106	97	79↓	93	100	93	93	92	67↓

Studentのt検定 ↑↓ : P<0.05 ⇕↓ : P<0.01 ↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

400ppm投与群の雌雄で第1週目と通期の増体量が有意に減少し、100ppm投与群の雌でも第1週目の増体量が有意に減少した。これらは検体投与による影響と考えられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た。0.5及び1 ppm投与群の雄における増体量の有意な増加は偶発性のものと判断した。

摂餌量及び飼料要求率；毎週1回測定し、飼料要求率も算出した。概要を次表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	0.5	1	5	10	100	400	0.5	1	5	10	100	400
摂餌量 (1週)	105	105	96	101	99	67	94	98	95	96	97	70
摂餌量 (2週)	102	101	97	98	96	91	98	100	98	101	100	99
摂餌量 (3週)	105	103	97	101	99	103	98	97	97	96	104	112
摂餌量 (4週)	109	107	101	105	103	113	94	98	93	96	104	111
飼料要求率 (1週)	100	96	104	100	104	217	109	97	111	111	131	471
飼料要求率 (2週)	100	97	100	100	107	100	93	98	91	81	94	106
飼料要求率 (3週)	100	100	100	97	100	100	92	103	103	125	107	110
飼料要求率 (4週)	82	81	84	81	95	90	116	95	94	100	97	115

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

第1週目に400 ppm投与群の雌雄で認められた摂餌量の顕著な減少と飼料要求率の高値は検体投与による影響と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		0.5	1	5	10	100	400
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.05	0.10	0.48	0.97	9.69	40.87
	雌	0.05	0.10	0.50	1.00	10.67	43.52

血液学的検査；投与25/26日後に0、5、10、100及び400 ppm群投与の生存ラットの眼窩静脈洞より採血し、以下の項目の測定を行なった。

ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン濃度(Hb)、赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、白血球数、白血球分類(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

400 ppm投与群の雄でHt、Hb、MCVの減少、同群の雌でMCVの減少が認められ、検体投与による影響と考えられた。その他に認められた統計学的に有意な変化には用量との関連性がないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

生化学的検査；投与 25/26 日後に全動物の眼窩静脈叢より採血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(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、総蛋白(TP)

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。

400 ppm投与群の雌雄でALP及びALTの増加が認められ、雌ではさらにTPの減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。0.5 ppm投与群の雌で認められたTPの減少は用量との関連性がなく、偶発性のものと判断した。

コリンエステラーゼ測定；生化学的検査で用いた血液の一部を用いて、血漿ブチルコリンエステラーゼ(PBChE)、血漿アセチルコリンエステラーゼ(PAChE)及び赤血球アセチルコリンエステラーゼ(CAChE)を測定した。また、投与28日後に屠殺した動物の脳について脳アセチルコリンエステラーゼ(BAChE)を測定した。
測定結果を次表に示す。

PBChEとPAChEは100 ppm以上の投与群の雄と5 ppm以上の投与群の雌で有意に低下し、CAChEは5 ppm以上の投与群の雄と10 ppm以上の投与群の雌において低下した。BAChEは100 ppm以上の投与群の雄と5 ppm以上の投与群の雌で有意に低下した。1 ppm投与群の雌におけるBAChEの有意な増加は偶発的な変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器重量；最終解剖時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。
副腎、腎臓及び肝臓

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。

400 ppm投与群の雌雄において、副腎の絶対及び相対重量の増加または増加傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

肉眼病理学的検査；全動物について剖検を行なった。検体投与による影響の認められた項目を次表に示す。

400 ppm投与群の雄5例と雌1匹で脱毛が認められ、検体投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査；対照群と5、10、100及び400 ppm投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

副腎、腎臓、肝臓及び肉眼的異状部位

検体投与による影響の認められた項目を次頁の表に示す。

400 ppm投与群の雄において副腎のび慢性脂肪性空胞化の程度が増強し、同群の雌では副腎の海綿状肥大・淡明の発生頻度が有意に増加した。これらは検体投与の影響と考えられた。

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28日間反復経口投与毒性試験における影響として、10 ppm以上の投与群の雌で、赤血球コリンエステラーゼの阻害、100 ppm以上の投与群の雄で赤血球コリンエステラーゼの阻害、雌で第1週目の摂餌量の減少、雌雄で脳コリンエステラーゼの阻害、400 ppm投与群の雌雄で脱毛、投与初期の摂餌量の減少と飼料要求率の増加を伴う体重増加抑制、MCVの減少、ALPとALTの増加、副腎及び肝臓重量の増加が認められ、雄ではさらにHtとHbの減少、副腎のび慢性脂肪性空胞化の増強、雌でTPの減少、副腎の海綿状肥大・淡明化が認められた。従って、無毒性量は雄が10 ppm (0.97 mg/kg/day)、雌は5 ppm (0.50 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る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.5 ラット 18 週間混餌投与におけるコリンエステラーゼ活性値の変化 (資料 No. T-2.5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 18 週間飼料混入投与による試験における影響として、10 ppm 投与群の雌雄で赤血球 AChE 活性値の有意な低下が認められ、無毒性量は 5 ppm であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.6 ラットにおける日齢別感受性試験（資料 No. T-2.6）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織	動物	NOAEL
血漿	母獣	0.1 mg/kg/day
	胎児	0.7 mg/kg/day
	児動物及び若齢成獣（急性暴露）	0.7 mg/kg
	児動物及び若齢成獣（反復投与）	0.1 mg/kg/day
赤血球	母獣	0.1 mg/kg/day
	胎児	0.7 mg/kg/day
	児動物及び若齢成獣（急性暴露）	0.7 mg/kg
	児動物及び若齢成獣（反復投与）	0.7 mg/kg/day
脳	母獣	0.7 mg/kg/day
	胎児	0.7 mg/kg/day
	児動物及び若齢成獣（急性暴露）	0.7 mg/kg
	児動物及び若齢成獣（反復投与）	0.7 mg/kg/day

本剤のラットに対するコリンエステラーゼ阻害作用に関して、母獣が最も高い感受性を示し、胎児、児動物ならびに若齢成獣の感受性は概ね同等であった。

8.5.7 ラットにおける 21 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 No. T-2.7)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

供試動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

投与期間： 21 日間 (1988 年 11 月 8 日～1988 年 11 月 28 日)

投与方法： 体表面積の少なくとも 10% となるように動物の肢帯間の背部を剃毛した。貼付部の皮膚は、週ごともしくは投与期間中に必要と思われる場合に剃毛した。
コーン油中で調製した検体を剃毛部の皮膚に 0、0.5、2.5、25 及び 250 mg/kg/day の投与量になるよう、毎日 6 時間以上 8 時間未満、21 日間反復して閉塞貼付した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日確認した。

投与開始後、250 mg/kg/day 群の動物の一般状態が悪化し、試験 2～6 日に雄 2 例、雌 4 例が死亡・切迫殺された。試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	0.5	2.5	25	250
死亡率 (%)	雄	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	2/5 例 (40%)
	雌	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	0/5 例 (0%)	4/5 例* 80%

Fisher の直接確率計算法 *、 $P < 0.05$ **、 $P < 0.01$ (申請者実施)

250 mg/kg/day 群の雌雄で、消瘦、不活発、振戦、円背位、雌で、低体温、あえぎ呼吸、伏臥、音に対する過敏性、蒼白、頻呼吸及び立毛が認められた。

25 mg/kg/day 以下の投与群では異常は認められなかった。また、いずれの群においても検体を貼付した皮膚に異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前、開始から毎週 2 回、ならびに剖検前にすべての動物の体重を測定した。平均値と増体量を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0.5	2.5	25	250	0.5	2.5	25	250
検査日	0	101	98	98	99	100	101	100	98
	3	101	96	95	89	101	99	102	89
	7	102	96	95	91 ^c	102	99	102	83 ^c
	10	101	94	94	88 ^c	102	98	100	81 ^c
	14	102	95	94	87 ^c	106	101	101	86 ^c
	17	102	94	93	87 ^c	106	103	102	86 ^c
	21	104	96	93	84 ^c	99	100	101	83 ^c
増体量 (0-3日) ^a (g)		19	12	13	-4 [↓]	2	-5	5	-21 [↓]
増体量 (0-21日) ^b (g)		70	55	49	15 [↓]	5	5	10	-24

Student の *t* 検定 ↑↓ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01

表中の平均体重は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

a, 対照群 : 雄 19 g, 雌 1 g.

b, 対照群 : 雄 62 g, 雌 7 g.

c, 生存動物 : 雄 3 例, 雌 1 例

試験 3 日に 250 mg/kg/day 群の雌雄で低体重が認められ、以降も同群の生存雄 3 匹中 2 匹及び生存雌 1 匹は体重の低値が認められた。増体量は雌雄ともに有意な低値を示した。

2.5 および 25 mg/kg/day 群の雄の体重も低値で推移したが、統計学的有意差は認められず用量関連性は明確ではなかった。0.5 mg/kg/day 群の雄ならびに 25 mg/kg/day 以下の投与群の雌では影響は認められなかった。

摂餌量および摂餌効率：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、摂餌効率(摂餌量/増体量)も算出した。摂餌量を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0.5	2.5	25	250	0.5	2.5	25	250
検査週	1	98	96	92	91	102	101	109	69
	2	101	98	94	91	112	102	104	103
	3	103	97	93	96	87	102	104	109
	総平均	101	97	93	92	101	102	106	94

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

試験期間を通じて 25 および 250 mg/kg/day 群の雄でわずかに低値を示した。250 mg/kg/day 群の生存雌では第 1 週の摂餌量が顕著に低かったが、その後の影響はみられなかった。

摂餌効率を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0.5	2.5	25	250	0.5	2.5	25	250
検査週	1	98	118	114	184	71	253	65	a
	2	92	106	111	194	45	59	114	53
	3	a	a	a	a	a	a	a	a
	総平均	89	109	118	280	145	160	79	a

表中の値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

a, 体重増加なし、あるいは減少のため計算せず。

25 および 250 mg/kg/day 群の雄において対照群と比べ総平均が高値を示し、検体投与の影響が示唆された。

血液学的検査；試験 20 日に一晚絶食させた生存動物の後眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、血色素濃度(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球数(Reti)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント、血小板数(Plat)、プロトロンビン時間(PT)

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。

250 mg/kg/day 群の雄では、リンパ球の減少に伴う白血球数の顕著な減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

0.5 および 2.5 mg/kg/day 群の雄でみられた PT の減少は用量との関連性がないことから偶発性のものと判断した。

血液生化学的検査；血液学的検査で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。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホルファターゼ(ALP)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Creat)、血糖(Gluc)、総ビリルビン(T.Bil)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob; α 1、 α 2、 β 及び γ)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)

対照群と比べ差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

250 mg/kg/day 群の雌雄と 25 mg/kg/day 群の雄で有意差はみられなかったものの BUN が高値を示し、検体投与の影響と考えられた。
その他の変動は軽微なものであり、片性だけに認められたものや用量との関連性を欠き、偶発性のものと判断した。

コリンエステラーゼ検査；血液学的検査で採取した血液から得られた血漿、赤血球、ならびに最終解剖時に採取した全動物の脳の半分を用いて以下の項目の測定を行った。

血漿ブチリルコリンエステラーゼ(血漿BuChE)、血漿アセチルコリンエステラーゼ(血漿AChE)、赤血球アセチルコリンエステラーゼ(赤血球AChE)、脳コリンエステラーゼ(脳AChE)

対照群との比較を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

25 又は 250 mg/kg/day 群では雌雄ともに血漿 BuChE、血漿 AChE、赤血球 AChE 及び脳 AChE が対照群と比較し用量反応性の低値を示した。雌では雄よりも重度の影響がみられ、雌では脳 AChE を除き検体投与の影響は 2.5 mg/kg/day 群にまで及んでいた。

尿検査； 試験 17 日に生存動物全例を対象に実施した。
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び試験 18 日に、全動物について検査した。
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

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を測定し、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、副腎、腎臓、肝臓、精巣(雄)、卵巣(雌)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ差の認められた項目を次表に示す。

250 mg/kg/day 群では、有意差は認められなかったものの、雌雄ともに副腎重量が高値を示し、検体投与の影響と考えられた。同群では雌雄の脳の相対重量が増加傾向、雌で肝臓の相対重量が増加を示し、雄の精巣の相対重量が有意な高値を示したが、低体重に起因するものであり、毒性学的意義はないものと判断した。

肉眼病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与による変化を次表に示す。

250 mg/kg/day 群の雄 2 匹及び雌 4 匹が試験 1 週に死亡または切迫殺された。これらの動物で消瘦、肛門周囲被毛汚れ、胃壁暗色化、胃壁肥厚、胃、十二指腸及び空腸の異常内容物が認められた。また、最終屠殺された雌雄各 1 例に消瘦と雄 1 例に被毛の汚れが認められた。これらは検体投与に起因する変化と考えられた。
25 mg/kg/day 以下の投与群では、検体与に起因する肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群と高用量群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

副腎、卵巣、脳、坐骨神経、腎臓、皮膚(貼付部位と非貼付部位)、肝臓、肺、肉眼的異常部位

さらに、高用量以外の投与群の全動物についても以下の組織の検査を行なった。

副腎、腎臓、肝臓、肺肉眼的異常部位

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頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

250 mg/kg/day 群の雌雄において、副腎皮質束状帯空胞化が認められ、検体投与の影響と考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 21 日間反復経皮投与毒性試験における影響として、250 mg/kg/day 群の雌雄で動物が死亡した。さらに、2.5 mg/kg/day 投与群の雌ならびに 25 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄に赤血球 AChE の阻害、25 mg/kg/day 以上の雌雄に脳 AChE の阻害、250 mg/kg/day 群では一般状態の悪化と死亡、生存動物の低体重、副腎の重量増加と皮質束状帯空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 mg/kg/day、雌で 0.5 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る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.8 ラットを用いた吸入暴露による 28 日間反復投与毒性試験 (資料 No. T-2.8)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

供試動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、暴露開始時約 9 週齢、
暴露開始時体重 雄；246～306 g 雌；176～219 g

暴露期間： 4 週間 (雄；2005 年 4 月 7 日～5 月 5 日)
(雌；2005 年 4 月 8 日～5 月 6 日)

暴露方法： 検体を、噴霧器を用いてミストとして発生させ、0 (ろ過空気)、0.0005、0.005 及び 0.05 mg/L の濃度で 4 週間 (6 時間/日、5 日/週の連続 4 週間、計 20 回) 鼻部暴露した。暴露空気をグラスファイバー製フィルターで捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。また、カスケードインパクトを用いて粒子径を測定した。暴露条件及び測定結果を次表に示す。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	0.0005	0.005	0.05
実測濃度 (mg/L)	0.00050	0.0050	0.050
MMAD ± GSD (µm)	1.3 ± 1.91	1.5 ± 1.87	2.0 ± 1.93
チャンバー容積 (L)	8.6		
チャンバー内通気量 (L/分)	27.7～32.7		
暴露条件	ミスト、6 時間/日、5 日/週の連続 4 週間 鼻部暴露		

MMAD：空気力学的質量中位径

GSD：幾何標準偏差

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態を暴露前及び暴露後 0～1 時間後の 1 日 2 回、暴露を実施しない日は 1 日 1 回観察した。生死を投与期間中毎日 1 日 2 回観察した。

雌雄のいずれの投与群にも途中死亡動物はなく、被験物質投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；暴露開始 1 週間前から暴露期間中に週 1 回、全例を対象として、動物をホームケージから出し、標準アリーナで以下の項目について観察した。

皮膚、被毛、眼、粘膜、分泌物、排泄物、自律活動の変化、歩行、姿勢、取り扱いに対する反応、間代性/硬直性痙攣の有無、常同行動、異常行動等

いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；暴露開始 2 週間前から暴露期間中の週 1 回、全生存動物について体重を測定した。

最終体重及び対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	0.0005	0.005	0.05	0.0005	0.005	0.05
投与量 (mg/L)	0.0005	0.005	0.05	0.0005	0.005	0.05
最終体重 4 週	97	94	93	101	100	105
体重増加量 3-4 週	90	67	67↓	133	100	183

Dunnett 検定 ↑↓: $P \leq 0.05$ 、↑↓: $P \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

体重増加量の低値傾向が、0.05 mg/L 投与群の雄では全試験期間を通して、0.005 mg/L 投与群の雄では試験 1-2 週から試験終了時まで認められた。統計学的有意差は 0.05 mg/L 投与群の試験 3-4 週にのみ認められた。

摂餌量； 各動物について、暴露開始 1 週間前から暴露期間中に週 1 回摂餌量を測定し、対応する期間の体重を用いて 1 日あたりの摂取量 (g/匹/日) を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/L)		0.0005	0.005	0.05	0.0005	0.005	0.05
摂餌量	0-1 週	96	96	96	125↑	113	125↑
	3-4 週	NA	NA	NA	105	100	116↑

Dunnett 検定 ↑↓; $P \leq 0.05$, ↑↓; $P \leq 0.01$

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

NA: 試験 27 日に雄全群の摂餌量が記録されなかったため、適用せず。

摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。雌の 0.0005 及び 0.05 mg/L 投与群で統計学的に有意な変動が散見されたが、用量相関性がないことから、毒性学的な関連はないと判断された。

血液学的検査; 4 週間暴露終了後に、一晩絶食させた全動物について、イソフルラン麻酔下で後眼窩静脈叢 (凝固検査用には大静脈) より血液を採取し、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 (MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網状赤血球数、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、白血球数、白血球ディファレンシャルカウント (リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。統計学的に有意な変動はいずれも偶発的なものと判断された。【申請者注: 統計学的有意差の認められた検査項目には用量相関性がないか、あるいは関連する項目の変化を伴わないため、検体投与との関連のない偶発的な変動と判断した。】

血液生化学的検査; 血液学的検査のために採取した血液から得られた血清を用いて、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、血糖、総コレステロール (T.Chol)、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。雄の 0.05 mg/L 投与群で Alb 及び T.Chol の統計学的に有意な低下が認められた。また、TP の有意な低下、A/G 比のわずかな低下(統計学的有意差なし)も認められ、いずれも Alb 低値による二次的な変化と考えられた。T.Chol の統計学的に有意な低下は 0.005 mg/L 投与群の雄でもみられた。いずれの変化もわずかであり、同様の変化が雌に認められなかったことから、検体投与に関連はないと考えられた。

尿検査； 4 週間暴露終了後に全動物について、以下の項目を検査した。

色、外観、尿量、尿沈渣、尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検体投与による影響は認められなかった。【申請者注：0.0005 mg/L 投与群の雌でみられた pH の有意な増加は、用量相関性がなく偶発的なものと考えられた。】

眼科学的検査；全動物について、暴露開始 2 週間前及び暴露期間終了付近（雄は第 3 週、雌は第 2 週時）に検眼鏡及び細隙灯顕微鏡（散瞳薬使用）による眼科学的検査を行った。

検体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；4 週間暴露終了後に大静脈から採血し、血漿コリンエステラーゼ(血漿 ChE)及び赤血球コリンエステラーゼ(赤血球 ChE)を測定した。また、と殺後に採取した脳について脳コリンエステラーゼ(脳 ChE)を測定した。測定結果を次表に示す。

血漿、赤血球及び脳 ChE 値に対し、検体投与の影響が 0.05 mg/L 投与群の雄及び 0.005 mg/L 以上の投与群の雌に認められた。【申請者注：0.05 mg/L 群雌雄で脳 ChE、0.05 mg/L 投与群の雄及び 0.005 mg/L 以上の投与群の雌で赤血球 ChE が統計学的に有意かつ 20%以上の抑制がみられ、検体投与による毒性影響と判断した。】

臓器重量； 4 週間暴露終了後の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。両側性の臓器は一緒に測定した。

副腎、脳、精巣上部、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

0.05 mg/L 投与群の雌において副腎絶対重量が統計学的に有意に高かったが、関連する肉眼所見及び病理組織学的所見が認められず、雄で同様の変化が認められないことから、検体投与との関連がない偶発的な変動と判断された。

肉眼的病理検査；4週間暴露終了後の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；0及び0.05 mg/L 投与群の全例に対し、以下の組織及び臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、骨及び骨髄（胸骨、大腿脛骨関節を含む大腿骨）、脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、眼球（視神経を含む）、眼窩外涙腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（縦隔及び気管気管支）、乳腺（雌のみ）、鼻腔、卵巣及び卵管、膵臓、坐骨神経、咽頭、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、精嚢、大腿直筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、精巣、精巣上体、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

対照群と比べ統計学的に有意な所見はなく、検体投与に関連する所見はなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する吸入暴露による28日間反復投与毒性試験における影響として、雄では0.05 mg/L 投与群で赤血球及び脳ChEの低下、雌では0.005 mg/L以上の投与群で赤血球ChEの低下、0.05 mg/L 投与群で脳ChEの低下が認められた。したがって、本試験の無毒性量は、脳ChEに対して雌雄ともに0.005 mg/L、赤血球ChEに対して雄で0.005 mg/L、雌で0.0005 mg/Lと考えられた。