

VIII. 毒 性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無 毒 性 量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	2000、2500 3000、4000	1000 2000 2500	3302	2000	Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1994年)	t-10
T02	急性毒性 7日間観察	ラット	5	5	経口	1670、2150 2780、4640		2780		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1973年)	t-11
T03	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	2100、2500 3000、3600 4300、5200	1450、1700 2100、2500 3000、3600	3100	2200		
T04	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	皮下	4300、5200、6200 7500、9000		>9000	>9000	臨床医科学研究所 (1980年)	t-12
T05	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	腹腔 内	580、700 840、1000 1200、1450	400、480 580、700 840、1000	830	620		
T06	急性毒性 14日間観察	ラット	10	10	経皮	4000		>4000	>4000		
T07	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	経口	700、840、1000、 1200、1450、1700		1150	1170		
T08	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	皮下	1700、2100、2500 3000、3600、4300		2400	2700	臨床医科学研究所 (1980年)	t-14
T09	急性毒性 14日間観察	マウス	10	10	腹腔 内	280、330、400、 480、580、700		418	410		
T10 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	2000		>2000	>2000	Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1994年)	t-16
T11 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	4.33mg/L (4時間鼻部暴露)		LC50 >4.33 mg/L		Stillmeadow Inc. (米国、1994年)	t-17
T12	急性毒性 7日間観察	ラット	9	9	吸入	1.75 mg/L (4時間鼻部暴露)		LC50 >1.75 mg/L		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	t-19
T13 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL/2.5×2.5cm ²		軽微刺激性		Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1994年)	t-20
T14	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL/2.5×2.5cm ²		軽微刺激性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1973年)	t-22

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁			
			♂	♀		♂	♀	♂	♀					
T15 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	3	3	点眼	0.1mL		軽微刺激性		Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1994年)	t-24			
T16	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	3	3	点眼	0.1mL		刺激性なし		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1973年)	t-27			
T17	皮膚感作性 Optimization 24時間観察	モルモ ット	10	10	皮内/ 貼付	0.1%/0.1mL		陽性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1977年)	t-28			
T18 (GLP)	皮膚感作性 Buchler法 48時間観察	モルモ ット	10	-	貼付	原液 0.4mL		陽性		Hazleton Wisconsin Inc. (米国、1994年)	t-29			
T19 (省略)	急性神経 毒性	急性毒性試験および90日間反復経口投与試験の結果から神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-31			
T20 (省略)	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないことから試験省略									t-34			
T21	亜急性 3か月間投与	ラット	20	20	混餌	0、300、1000、3000、 9000 ppm		300ppm	300ppm	大雄会医科学 研究所 (1981年)	t-35			
T22 (GLP)	亜急性 3か月間投与	ラット	10	10	混餌	0、20.2、65.70、17.8、57.1 197.5、678.0	0、2.32、 23.4、259	20.2	17.8	23.4	Novartis Crop Protection AG (スイス国、1999年)	t-41		
T23	亜急性 6か月間投与	イヌ	6 (8)*	6 (8)*	混餌	0、100、300、1000 ppm	0、2.92、 9.71、29.61	0、2.97、 8.77、29.42	300ppm	300ppm	9.71	8.77	IRDC (米国、1980年)	t-47
T24 (省略)	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないことから試験省略									t-55			
T25 (省略)	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないことから試験省略									t-56			
T26 (省略)	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-57			
T27 (省略)	28日間反復 経口投与遅発 性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから試験省略									t-61			

*：回復試験あるいは中間屠殺動物を含む対照群および最高投与群の供試数

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T28 (GLP)	慢性毒性 1年間投与	イヌ	8	8	混餌	0, 100, 300, 1000 ppm 0, 3.5, 9.7 32.7	0, 3.6, 9.7 33.0	300ppm 9.7	300ppm 9.7	Ciba-Geigy Corp. (米国, 1989年)	t-62
T29	慢性毒性/ 発がん性 24か月間投与	ラット	60 (70)*	60 (70)*	混餌	0, 30, 300, 3000 ppm 0, 1.35, 13.65, 141.3	0, 1.69, 18.51, 179.86	300ppm 13.65	300ppm 18.51	Hazleton Inc. (米国, 1983年)	t-70
T30	発がん性 24か月間投与	マウス	68	68	混餌	0, 300, 1000, 3000 ppm 0, 50.8, 174.8, 555.7	0, 68.1, 232.9, 711.5	1000 ppm 174.8	1000 ppm 232.9	Hazleton Inc. (米国, 1982年)	t-105
T31	繁殖性 2世代	ラット	15	30	混餌	0, 30, 300, 1000 ppm (F0世代) 0, 2.38, 23.5, 75.8 (F1世代) 0, 2.34, 23.7, 76.6	(F0世代) 0, 2.63, 26.0, 85.7 (F1世代) 0, 2.58, 25.7, 84.5	親動物: ♂,♀ 300ppm 23.5 26.0 児動物: ♂,♀ 300ppm 23.7 25.7	繁殖毒性なし	Toxi Genics Inc. (米国, 1981年)	t-124
T32	催奇形性 10日間投与	ラット	—	25	経口	—	0, 30, 100, 300, 1000	母動物: 100 児動物: 300	催奇形性なし	Argus Res.Lab.Inc. (米国, 1985年)	t-132
T33	催奇形性 10日間投与	ラット	—	25	経口	—	0, 60, 180, 360	母動物: 180 児動物: 360	催奇形性なし	Ciba-Geigy Ltd. (スイス国, 1976年)	t-135
T34	催奇形性 13日間投与	ウサギ	—	16	経口	—	0, 36, 120, 360	母動物: 36 児動物: 360	催奇形性なし	Argus Res.Lab. Inc. (米国, 1980年)	t-137
T35 (GLP)	変異原性: 復帰変異	サルモネラ菌: TA1535, TA100, A1537 TA1538, TA98 大腸菌: WP2uvrA			<i>in vitro</i>	50~5000µg/plate (S-9 mix 非存在下および 存在下)		陰 性		野村生物科学 研究所 (1986年)	t-139
T36	変異原性: 復帰変異	サルモネラ菌: TA1535, TA100, TA1537 TA1538, TA98 大腸菌: WP2uvrA			<i>in vitro</i>	1~1000µg/plate (S-9 mix 非存在下) 10~10000µg/plate (S-9mix 存在下)		陰 性		日本食品分析 センター (1985年)	t-141

*: 回復試験あるいは中間屠殺動物を含む対照群および最高投与群の供試数

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T37	変異原性： 復帰変異	サカモリ菌： TA1535、 TA100、TA1537 TA1538、TA98 大腸菌： WP2uvrA			<i>in vitro</i>	100~5000µg/plate (S-9 mix 非存在下および存在下)		陰 性		野村総合研究所 (1979年)	t-143
T38	変異原性： 復帰変異	サカモリ菌： TA1535、TA100、 TA1537、TA98			<i>in vitro</i>	100~100000µg/ml. (S-9 mix 非存在下および存在下)		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1976年)	t-145
T39 (GLP)	変異原性： 突然変異	マウス リンホーマ細胞			<i>in vitro</i>	9.5~190nl/ml (S-9 mix 非存在下) 10.5~210 および 56~ 280nl/ml (S-9 mix 存在下)		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1984年)	t-147
T40 (GLP)	変異原性： 染色体異常	チャイニーズハムスター CHL 細胞			<i>in vitro</i>	0.15、0.3、0.6mM (6 および 24 時間処理) 0.0375、0.075、0.15mM (48 時間処理)		陽 性		野村生物科学 研究所 (1986年)	t-149
T41 (GLP)	変異原性： 染色体異常	チャイニーズハムスター CHO 細胞			<i>in vitro</i>	62.5、125、250µg/mL (3 時間処理、 S-9mix 非存在下) 31.25、62.5、125µg/mL (3 時間処理、 S-9mix 存在下) 15.63、31.25、62.5µg/mL (24 時間処理、 S-9mix 非存在下)		陰 性		Ciba-Geigy Ltd (スイス国、1990年)	t-151
T42 (GLP)	変異原性： 核異常	チャイニーズハムスター	3	3	経口	1250、2500、5000 (1回/日、2日投与)		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1984年)	t-154
T43	変異原性： 優性致死	マウス	20	40	経口	100、300		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1976年)	t-155
T35 (GLP)	変異原性： Rec-assay	枯草菌： H-17、M-45			<i>in vitro</i>	50~5000µg/plate (S-9 mix 非存在下および存在下)		陰 性		野村生物科学 研究所 (1986年)	t-157
T36	変異原性： Rec-assay	枯草菌： H-17、M-45			<i>in vitro</i>	150~10000µg/disk (S-9mix 非存在下)		陰 性		日本食品分析 センター (1985年)	t-159
T37	変異原性： Rec-assay	枯草菌： H-17、M-45			<i>in vitro</i>	500~25000µg/disk (S-9mix 非存在下)		陰 性		野村総合研究所 (1979年)	t-160
T44 (GLP)	変異原性： DNA 修復	ラット肝細胞			<i>in vitro</i>	0.25、1.25、6.25、 31.25nl/mL		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1984年)	t-161
T45 (GLP)	変異原性： DNA 修復	ヒト線維芽細胞			<i>in vitro</i>	0.125、0.625、3.125、 15.625nl/mL		陰 性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1984年)	t-162

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T46 (GLP)	変異原性: UDS (RDS)	ラット	3	3	経口	3, 30, 300, 500 mg/kg		UDS: 陰性 (RDS: 陽性)		Hazleton Biotech. Comp. (米国, 1988年)	t-163
T47 (GLP)	変異原性: UDS	ラット	3	3	経口	500, 1000, 2000, 3000, 4000 mg/kg		陰 性		Hazleton Washington Inc. (米国, 1994年)	t-166

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T48	生体の機能に及ぼす影響								影響量 mg/kg		東邦大学医学部 /薬効開発研究 会 (1980年)	t-170
	1) 中枢神経系に対する作用											
	一般状態	マウス	7	—	経口	0, 200, 600, 1000		運動量低下、 過敏反応、反応低下、 痙攣				
	白糸運動量	マウス	10	—	経口	0, 200, 400, 600		運動量の抑制				
	2) 末梢神経系に対する作用											
	摘出横隔膜 神経筋懸垂 動作	ラット	4	—	—	10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ , 10 ⁴ g/ml.		10 ⁶	—			
	瞳孔径	マウス	7	—	経口	0, 100, 200, 400		200	—			
	3) 平滑筋に対する作用											
	摘出回腸	モルモト	6	—	—	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ , 10 ⁴ g/mL		10 ⁷	—			
	摘出子宮	ラット	—	6	—	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ , 10 ⁴ g/mL		—	10 ⁷			
	4) 呼吸・循環器系に対する作用											
	呼吸数	ウサギ	4~5	—	経口	0.1, 1, 10, 30	0.1	—				
	血 圧						1	—				
	心 拍 数						1	—				
	呼吸振幅						1	—				
	拍動数	ウサギ 摘出心	5	—	注入	10 ⁵ , 10 ⁴ , 10 ³ g	10 ⁻¹	—				
	還流量						10 ⁻⁵	—				
	心収縮力						10 ⁻⁵	—				
	収縮幅	モルモト 摘出心房	3	—	還流	10 ⁶ , 10 ⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁶	—				
	収縮回数						10 ⁻⁶	—				
5) 血液に対する作用												
血液凝固能	ラット	3	—	静注	1, 5, 10		影響なし					
溶血性	ラット	1	—	混和	0.01, 0.1, 1 μg/mL, 0.01, 0.1, 1mg/mL		0.01 mg/mL	—				

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T49 (11)	肝臓に対す る影響を検 討： 60日間投与										
T50 (GLP)	RDS										

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
IT-01	代謝物 変異原性： 復帰変異	枯草菌 TA1535、 TA100、TA1537、 TA1538、TA98 大腸菌 WP2uvrA		in vitro	10~5000µg/plate (S-9mix 非存在および存在下)		S-9mix 非存在下お よび存在下で TA100 に対して 陽性		日本食品分析 センター (1985年)	t-188	
	代謝物 変異原性： Rec-assay	枯草菌 H-17、 M-45			150~10000µg/disk (S-9mix 非存在下および存在下)		陰性				
IT-02 (GLP)	代謝物 変異原性： 小核試験	マウス	6	—	経口	250、500、1000		陰性		野村生物科学 研究所 (1986年)	t-191

3. 製剤を用いた試験成績

3-1. 45%メトラクロール乳剤

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT01 (GLP)	急性毒性 14日間観察 メトラクロール45% 乳剤	ラット	10	10	経口	1821、2367、3077、 4000、5200、6760	3725	3231	臨床医科学研究所 (1986年)	f-1	
FT02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 メトラクロール45% 乳剤	ラット	10	10	経皮	2000	>2000	>2000	臨床医科学研究所 (1986年)		
FT03 (GLP)	急性毒性 14日間観察 メトラクロール45% 乳剤	マウス	10	10	経口	(808)、1050、1365、 1775、2308、3000、 3900 (カポリンに溶解のみ)	2327	1974	臨床医科学研究所 (1986年)	f-3	
FT04	急性毒性 7日間観察 メトラクロール45% 乳剤	ラット	9	9	吸入	1961mg/L (4時間鼻部暴露)	LC50 >2mg/L		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	f-4	
FT05	皮膚刺激性 72時間観察 メトラクロール45% 乳剤	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL/2.5×2.5cm ²	軽度刺激性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	f-5	
FT06	眼刺激性 7日間観察 メトラクロール45% 乳剤	ウサギ	3	3	点眼	0.1mL/眼	軽度刺激性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	f-7	
FT07 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 48時間観察 メトラクロール45% 乳剤	モルモ ット	25	-	皮膚 貼付	感作：0.1%0.05mL (皮内) 50%0.5mL (貼付) 誘発：5%0.5mL (貼付)	陽性		臨床医科学研究所 (1986年)	f-9	

3-2. 15%アトラジン/25%メトラクロール水和剤

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当たり 供 試 数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
FT01 (GLP)	急性毒性 14日間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	ラット	10	10	経口	1050、1365、1775、 2308、3000、3900	1883	1512	臨床医科学研究所 (1986年)	f-11	
FT02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	ラット	10	10	経皮	2000	>2000	>2000	臨床医科学研究所 (1986年)	f-12	
FT03 (GLP)	急性毒性 14日間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	マウス	10	10	経口	1365、1775、2308、 3000、3900、5070	3420	2700	臨床医科学研究所 (1986年)	f-13	
FT04	急性毒性 7日間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	ラット	9	9	吸入	0.651mg/L (4時間鼻部暴露)	LC50 >0.651 mg/L		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1974年)	f-14	
FT05	皮膚刺激性 72時間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	ウサギ	3	3	貼付	0.5mL/2.5×2.5cm ²	中等度 刺激性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1982年)	f-15	
FT06	眼刺激性 7日間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	ウサギ	3	3	点眼	0.1mL/眼	軽度 刺激性		Ciba-Geigy Ltd. (スイス国、1982年)	f-17	
FT07 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 48時間観察 アトラジン/メトラクロール (15/25%)水和剤	モルモ ット	25	-	皮膚 貼付	感作：0.1%0.05mL (皮内) 50%0.5mL (貼付) 誘発：5%0.5mL (貼付)	陽性		臨床医科学研究所 (1986年)	f-20	

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口および経皮毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：Hazleton Wisconsin Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：SD系ラット (CrI:CD^R (SD) BR) 若齢成獣 (体重 226~299g)、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を希釈せずに胃ゾンデを用いて単回投与した。

試験項目：中毒症状および生死を投与日 (0日) およびその後14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

雌雄	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000、2500、3000、4000	1000、2000、2500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼性限界)	3302 (2639~4131)	2000 (1454~2750)
死亡開始時間 および終了時間	1時間 24時間	1時間 24時間
症状発現 および消失時期	1時間後発現 10日後消失	1時間後発現 8日後消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	1000

中毒症状としては雌雄ともに、軟便、縮瞳、流涙、虚脱、呼吸困難、円背位、振戦、歩行失調、自発運動の低下、強直性痙攣、正向反射の消失、接触に対する過敏反応、流涎、全身性紅斑、顔の赤色着色、泌尿・生殖器部の暗色および/または黄色着色が認められ、これらの症状は10日後には消失した。ただし、4000mg/kgを投与した雄1例は14日後の試験終了時まで泌尿・生殖器部に暗色着色が観察された。体重変化に投与の影響はなく、肉眼的病理検査では死亡動物および生存動物に特記すべき変化は認められなかった。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1973 年

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (1if:RAI)、6~7 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：7 日間観察

試験方法：検体を 2%CMC 溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて単回投与した。

試験項目：中毒症状および生死を 7 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

投与方法	経口投与
投与量 (mg/kg)	雌雄とも：1670、2150、2780、4640
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄とも：2780 (2180~3545)
死亡開始時間 および終了時間	1 時間 24 時間
症状発現 および消失時期	2 時間 3~5 日

中毒症状としては雌雄ともに、自発運動の低下、呼吸困難、眼球突出、うずくまり、咬瘡、強直性間代性痙縮および立毛がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡動物および生存動物に特記すべき変化は認められなかった。

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

③ ラットにおける急性経口、皮下、腹腔内並びに経皮毒性試験

(資料 No.T-03、04、05、06)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1980年

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (Jcl:SD)、5週齢、1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をオリーブ油で希釈して単回投与した。ただし、経皮投与の場合は検体をそのまま塗布した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む全身の組織、臓器の肉眼的病理検査を行なった。
体重変化は皮下および経皮投与の場合にのみ、試験開始時および3、7、10、14日に体重を測定した。

試験結果：

投与方法	経口	皮下
投与量 (mg/kg)	雄：2100、2500、3000、3600、 4300、5200 雌：1450、1700、2100、2500、 3000、3600	雌雄とも：4300、5200、6200、 7500、9000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：3100 (2696~3565) 雌：2200 (1897~2552)	雌雄とも：9000以上
死亡開始時間 および終了時間	20分 24時間	2日 4日
症状発現 および消失時期	10分 24時間	10分 24時間
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	-	雄：4300、雌：7500

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

投与方法	腹腔内	経皮
投与量 (mg/kg)	雄：580、700、840、1000、 1200、1450 雌：400、480、580、700、 840、1000	雌雄とも：4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：830 (722~955) 雌：620 (539~713)	雌雄とも：4000 以上
死亡開始時間 および終了時間	10 分 24 時間	死亡例なし
症状発現 および消失時期	5 分 24 時間	塗布後間もなく 24 時間
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄：580、雌：400	雌雄とも：4000

中毒症状としては雌雄ともに、立毛、流涎、流涙、全身性痙攣および自発運動低下が観察された。経口投与による死亡動物では眼瞼出血が観察された。肉眼的病理検査では、皮下投与において死亡動物の投与部位に軽度の炎症および少量の検体貯留が散見された以外、特記すべき変化は認められなかった。なお、体重については、皮下および経皮投与の場合にのみ検討したが、皮下投与では雄で用量依存性の体重増加抑制が、雌では 9000 mg/kg 群に体重増加抑制が認められた。また、経皮投与では雄の 4000mg/kg 群に体重増加抑制が認められた。

④ マウスにおける急性経口、皮下並びに腹腔内毒性試験 (資料 No.T-07、08、09)

試験機関：臨床医学研究所
報告書作成年：1980年

検体の純度： %

試験動物：Jcl：ICR系マウス（5週齢）、1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をオリーブ油で希釈して単回投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき適用部位を含む全身の組織、器官の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

投与方法	経口	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄とも： 700、840、1000、1200、1450、 1700	雌雄とも： 1700、2100、2500、3000、3600、 4300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1150 (1018~1299) 雌：1170 (1017~1346)	雄：2400 (1951~2952) 雌：2700 (2250~3240)
死亡開始時間 及び終了時間	10分 24時間	15~20分 48時間
症状発現 及び消失時期	5分 24時間	5~10分 48時間
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：700	雌雄とも：1700
投与方法	腹腔内	
投与量 (mg/kg)	雌雄とも： 280、330、400、480、580、 700	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：418 (367~477) 雌：410 (350~480)	
死亡開始時間 及び終了時間	3~5分 24時間	
症状発現 及び消失時期	2~3分 24時間	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：280以下	

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

中毒症状としては雌雄ともに、立毛、流涎、流涙、全身性痙攣および自発運動低下が観察され、うずくまったまま死に至った。

肉眼的病理検査では、皮下投与において死亡動物の投与部位に薬物の残留および軽度の炎症が散見された以外、特記すべき変化は認められなかった。

⑤ ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-10)

試験機関：Hazleton Wisconsin Inc. (米国)
報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ (体重 2304~2508g)、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：背部の無傷の皮膚に検体 2000mg/kg を塗布し、ガーゼパッチで覆い、サランラップ、Elastoplast テープで24時間閉塞状態とした。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

雌雄	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現 および消失時期	2.5 時間後発現 3 日後消失	1 時間後発現 4 日後消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状としては雌雄各4例で自発運動の低下、雄3例で歩行失調が認められたが、投与4日後には、いずれも回復した。
体重に投与の影響はなく、肉眼的病理検査でも特記すべき変化は認められなかった。

2) 急性吸入毒性

① ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：Stillmeadow Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Sprague-Dawley ラット、雌雄各 5 匹 (若齢成獣)

開始時体重；雄 228~248g、雌 191~209g

観察期間： 14 日間

暴露方法： 空気噴霧バーナーを用いて検体（液体）のエアロゾルを噴霧し、4 時間鼻部暴露させた。4.33mg/L は発生可能な最高濃度であった。暴露空気を採取して 1 時間に 1 回濃度測定し、平均値を求めた。

設定濃度 (mg/L)	5.00
実際濃度 (mg/L)	4.33
粒子径分布 (%)	括弧内は累積
>9.0 (µm)	15.17 (100)
5.8-9.0	18.77 (84.83)
4.7-5.8	7.94 (66.05)
3.3-4.7	20.43 (58.11)
2.1-3.3	15.53 (37.68)
1.1-2.1	13.52 (22.15)
0.7-1.1	7.62 (8.62)
0.4-0.7	0.48 (1.00)
0.0-0.4	0.51 (0.51)
空気力学的質量中位径 (µm)	4.002
チャンバー容積 (L)	500
チャンバー内通気量 (L/分)	102
暴露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部暴露

観察・検査項目：曝露中および曝露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。

死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	4.33	4.33
LC50 (mg/L)	> 4.33	> 4.33
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および消失時間	4.5 時間後発現 5 日後消失	4.5 時間後発現 5 日後消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	4.33	4.33

中毒症状としては雌雄に関係なく、自発運動低下および立毛が認められたが、5 日後には回復した。肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

② ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-12)

試験機関：Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年：1974 年

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (Tif; RAI)、雌雄各 9 匹

開始時週齢；8~9 週齢、開始時体重；180~195g

試験期間：7 日間観察

試験方法：気中濃度；1.752±0.103mg/L

曝露条件；鼻部曝露

噴射圧 2 気圧、噴射量 60ml/時間、通気量 10L/分、4 時間曝露、

検体 (液体) を噴射

粒子径；7µm 以上 65%、3~7µm 15%、1~3µm 18%、1µm 以下 2%

試験項目：4 時間の曝露中および曝露後 7 日間、中毒症状および生死を観察した。試験終了時に全例の肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

動物種	性	LC ₅₀ 値 (mg/L)	死亡開始時間 および終了時間	症状発現 および消失時期
ラット	雄 雌	1.75 以上	死亡例なし	症状発現例なし

死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性試験

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-13)

試験機関：Hazleton Wisconsin Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各3匹、開始時体重；2441~2552g

観察期間：72時間

投与方法：剃毛したウサギの背中 of 皮膚 (約 6.25cm²) に検体 0.5mL を適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とした。

観察項目：暴露終了4、24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

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	項目	最高評点	暴露後時間			
			4時間	24時間	48時間	72時間
F 50070	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
F 50071	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0
F 50072	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0
	浮腫	4	2	0	0	0
F 50073	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	2	0	0	0
F 50074	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
F 50075	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	8	1	1	0
	浮腫	24	8	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.3	0.2	0.2	0
	浮腫	4	1.3	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シンジェンタジャパン株式会社にある。

暴露 4 時間後に非常に軽度から境界明瞭な紅斑および非常に軽度から軽度の浮腫が認められた。1 例で 48 時間後まで非常に軽度の紅斑が認められたが、72 時間後には全例で刺激反応は消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対してごく軽度の刺激性があると判断された。

② ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-14)

試験機関: Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年: 1973 年

検体の純度: %

試験動物: ロシア種ウサギ (体重 2~3kg、12 週齢)、雌雄各 3 匹

試験期間: 72 時間観察

試験方法: 検体 0.5mL を 2.5×2.5cm² のガーゼにしみ込ませて、剃毛した動物の両腹側部に貼付し、24 時間後に除去した。ただし、左腹側部を擦過皮膚接触部、右腹側部を非擦過皮膚接触部とした。

観察項目: 投与開始 24 時間後 (ガーゼパッチ除去時) および 72 時間後に投与部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) を観察した。なお、採点は Draize 法に従った。

試験結果: 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	項 目	最高 評点	非擦過皮膚		擦過皮膚	
			24 時間	72 時間	24 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	1	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	0	0	0
	浮腫	24	1	0	1	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.17	0	0	0
	浮腫	4	0.17	0	0.17	0

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

24 時間後の観察時に非常に軽度の皮膚刺激性変化が認められたが、72 時間後には消失した。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して、軽微な刺激性を有すると判断された。

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

2) 眼刺激性試験

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：Hazleton Wisconsin Inc. (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ (体重 2017~2332g)

非洗眼群；雄 3 匹、雌 3 匹 洗眼群；雌 3 匹

観察期間： 72 時間観察

投与方法： 検体 0.1mL を右眼に点眼し、3 匹は 30 秒後 1 分間洗眼した。残り 6 匹については洗眼しなかった。なお、左眼は無処理対照とした。

観察項目： 投与後 1、24、48 および 72 時間時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。
なお、採点は Draize 法に従った。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は表 1 (非洗眼群) および表 2 (洗眼群) の通りである。

非洗眼群では、角膜、虹彩および結膜に軽度から中程度の刺激性変化が認められたが、72 時間後までに正常に回復した。

洗眼群でも同様に軽度から中程度の刺激性変化が認められたが、48 時間後までに正常に回復した。

以上のことから、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると判断された。

表 1. 眼刺激性変化（非洗眼群）

項目			最高評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
動物 1 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	計*		110	8	2	0	0
動物 2 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	計*		110	8	0	0	0
動物 3 (雌)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	計*		110	6	2	0	0
動物 4 (雄)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	計*		110	6	2	2	0
動物 5 (雄)	角膜混濁	程度	4	1	0	0	0
		面積	4	1	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	計*		110	22	2	0	0
動物 6 (雄)	角膜混濁	程度	4	1	0	0	0
		面積	4	1	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	2	0	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	計*		110	22	2	2	0
合 計			660	72	10	4	0
平 均			110	12.0	1.7	0.7	0

* : 計 = (程度×面積×5) + (虹彩×5) + [(発赤+浮腫+分泌物)×2]

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

表 2. 眼刺激性変化 (洗眼群、3 匹の平均)

項目		最高評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
動物 7~9 (雌) の 平均	角膜混濁	程度	4	0	0	0	-
		面積	4	0	0	0	-
	虹彩		2	0	0	0	-
	結膜	発赤	3	0.8	0.3	0	-
		浮腫	4	1.0	0	0	-
		分泌物	3	0	0	0	-
	計*		110	5.3	0.7	0.0	-

*: 計 = (程度×面積×5) + (虹彩×5) + [(発赤+浮腫+分泌物)×2]

-: 観察せず

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

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-16)

試験機関: Ciba-Geigy Ltd. (スイス国)

報告書作成年: 1973 年

検体の純度: %

試験動物: ロシア種ウサギ (12 週齢)、雌雄各 3 匹

試験期間: 7 日間観察

試験方法: 検体 0.1mL を左眼に点眼し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。残り 3 匹については洗眼しなかった。なお、右眼は無処理対照とした。

観察項目: 投与後 24 時間、2、3、4 および 7 日経過時に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。なお、採点は Draize 法に従った。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		投与後時間				
		24 時間	2 日	3 日	4 日	7 日
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0

非洗眼群、洗眼群ともに刺激性変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤にはウサギの眼に対して刺激性はないと判断された。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

① モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Optimization test 法) (資料 No.T-17)

試験機関:Ciba-Geigy Ltd.(スイス国)

報告書作成年:1977年

検体の純度: %

試験動物: Pirbright white モルモット (体重 400~450g)、1 群雌雄各 10 匹

試験方法: Maurer らの Optimization test 法

感 作; モルモットの背部および右腹側部を剃毛し、検体の 0.1%プロピレングリコール溶液を感作第 1 日には両部に各 0.1mL、その後 1 日おきに背部にのみ 0.1mL を計 10 回皮内注射した。

感作第 2 週および第 3 週は、プロピレングリコールと Bacto adjuvant との混合液 (1:1) に検体を混合して皮内投与した。

陰性対照として溶媒のみを同様の方法で投与した。

誘 発; 最終感作の 14 日後に、検体の 0.1%プロピレングリコール溶液 0.1mL を左腹側部に皮内注射した。皮内注射による誘発の 10 日後に検体の軽度皮膚刺激量を左腹側部に 24 時間貼付した。

観 察; 感作第 1 週における各皮内投与 24 時間後および皮内誘発 24 時間後に皮膚反応を観察し、反応部位の容積すなわち感作反応量 (μL) を算出して比較した。
また、貼付による誘発の場合は、パッチの除去 24 時間後に、紅斑スコア (Draize スコア) を求めた。

試験結果: 皮内誘発の場合は、溶媒対照の陽性反応率 5/20 に対し、検体のそれは 16/20 であった。また、貼付による誘発の場合は、溶媒対照の陽性反応率 0/20 に対し、検体のそれは 12/20 であった。

試験群		動物数	陽性反応 動物数	陽性率 (%)
検 体	皮内誘発	20	16/20	80%
	貼付誘発	20	12/20	60%
溶媒対照	皮内誘発	20	5/20	25%
	貼付誘発	20	0/20	0%

以上の結果から、本剤のモルモットに対する皮膚感作性は陽性であると判断された。

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

② モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料 No.T-18)

試験機関: Hazleton Wisconsin Inc. (米国)

報告書作成年: 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度: %

供試動物: Crl:(HA)BR 白色モルモット若齢雄成獣、体重 372~452g

刺激スクリーニング 4 匹、感作群 10 匹、無処置対照群 10 匹、陽性対照群 4 匹

観察期間: 48 時間観察

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠;

感作; 背部を剃毛して、左背部に 0.4mL 検体を 1 週毎に 3 回、6 時間閉塞貼付した。
陽性対照群には、0.3%の 2,4-ジニトロクロロベンゼン (80%エタノール中) を同様に処置した。

惹起; 感作最終投与の 2 週間後、右背部に 0.4mL 検体を 6 時間閉塞貼付した。
陽性対照群には 0.1%の 2,4-ジニトロクロロベンゼン (アセトン中) を同様に処置した。

観察項目: 惹起投与 24 および 48 時間後に、投与部位を観察して、Buehler の評点法に従って皮膚反応を評価した。

結果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

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

群			供試動物数	感作反応動物数											陽性率 (%)		
				24 時間後						48 時間後							
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	24 時間	48 時間
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3			
検体	100%	100%	10*	8	1	0	0	0	1/9	1	4	3	1	0	8/9	11	89
	無処置	100%	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
DNCB	0.3%	0.1%	4	0	0	0	3	1	4/4	0	0	0	2	2	4/4	100	100

* : 1 例が感作 2 回日投与後に死亡

検体処理群では感作陽性率は 89%であった。無処理対照群では皮膚反応は全く認められなかった。

陽性対照群では、全動物に明瞭な感作反応が認められ、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して感作性を有すると判断された。

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

(4) 急性神経毒性

試験未実施

ラットを用いた急性及び90日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-19)

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

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

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

(5) 急性遅発性神経毒性

メトラクロールの急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-20)

試験成績提出の除外

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による3か月間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-21)

試験機関：大雄会医科学研究所

報告書作成年：1981年

検体の純度： %

試験動物：F344/DuCrj (Fischer) ラット、1群雌雄各20匹、投与開始時5週齢

試験期間：3か月 (1980年9月17日～12月19日)

試験方法：検体を0、300、1000、3000および9000ppmの濃度で飼料に混合し、3か月にわたって随時摂食させた。なお、飼料調製時にコーンオイルを2%添加した。検体を混合した飼料は2週間に1回調製した。

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死は毎日観察し、触診は週1回行なった。

対照群の雄1例が事故死したことを除けば死亡例はなく、投与による影響は認められなかった。

体重変化：体重は週1回測定した。

9000ppm投与群雌雄で全試験期間を通じて、3000ppm投与群雌雄で投与後4週時以降、同群雌雄で投与後5週時以降、また、1000ppm投与群雌雄で投与後4週時以降体重増加抑制が認められた(表1)。

1000ppm群の雄および300ppm群雌雄では投与の影響は認められなかった。

表1 体重変化

性別		雄				雌			
		300	1000	3000	9000	300	1000	3000	9000
体重	1週	102	100	100	91↓↓	99	97	99	94↓↓
	4週	99	98	97↓↓	86↓↓	98	95↓↓	97	95↓↓
	5週	100	99	97↓↓	87↓↓	99	96↓↓	96↓	94↓↓
	7週	102	99	97↓	88↓↓	99	95↓↓	95↓↓	93↓↓
	13週	102	100	97↓	89↓↓	98	95↓↓	95↓↓	93↓↓
体重増加量		102	100	96	86	98	92	90	88

体重変化は対照群に対する変動率で示した

統計解析：Student's 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

摂餌量、食餌効率および摂水量；毎週 2 日間の摂餌量および摂水量をケージごとに測定し、1 日 1 匹当りに換算した。なお、食餌効率についても算出した。

摂餌量には検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率は 9000ppm 投与群雌雄で投与後 1 週時に低く、同群雄では 13 週間の平均値でも低かったが、投与による直接的影響とは考えられなかった。

摂水量は雄では 13 週間の平均値に、雌では試験期間を通して用量と関連した低下が認められたが、投与による変化とは断定しがたいものであった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 2 検体摂取量

投与量(ppm)		300	1000	3000	9000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20.2	65.7	197.5	678
	雌	17.8	57.1	176.1	536

血液学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 10 匹を対象にして、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、プロトロンビン時間、白血球百分比および網赤血球数を測定し、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を算出した。
なお、採血は腹部大動脈より行なった。

表 3 に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

変動幅が小さく、用量相関性もないことから投与による影響と考えられなかった。

〔申請者注〕：

表3 血液学的検査

性 別	雄				雌			
	300	1000	3000	9000	300	1000	3000	9000
投与群 (ppm)								
赤血球数								96 ↓↓
白血球数	114 ↑							
ヘモグロビン量			96 ↓↓	98 ↓				95 ↓↓
ヘマトクリット値								96 ↓
MCH	103 ↑↑	95 ↓↓	96 ↓↓	94 ↓↓				
MCHC	101 ↑	97 ↓↓	99 ↓↓	99 ↓↓			98 ↓↓	99 ↓
網状赤血球数	79 ↓↓	68 ↓↓	84 ↓↓	116 ↑↑	83 ↓↓	94 ↓↓	106 ↑↑	106 ↑↑
プロトロンビン時間	97 ↓		108 ↑				94 ↓↓	93 ↓↓
桿状好中球					58 ↓↓	52 ↓↓	52 ↓↓	52 ↓↓
好酸球								33 ↓
単球					64 ↓			
リンパ球					104 ↑			

統計解析 ; Student's t-test、↑ (↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.05

↑↑ (↓↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.01

血液生化学検査 ; 投与期間終了時に各群雌雄各 10 匹を対象にして、その血清を用いてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT、AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT、ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、中性脂肪、β-リポ蛋白、総タンパク、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、グルコース、リン脂質について測定した。
なお、採血は腹部大動脈より行なった。

表 4 に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

〔申請者注〕 :

血糖およびリン脂質の増加が雌の全投与群でみられたが、用量相関性のない変化であり、投与に関連しない変化と考えられた。
その他にも有意な変動がみられたが、用量相関性がみられないこと、変動の幅が小さいこと、関連する変化がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表4 血液生化学検査

性 別	雄				雌			
	300	1000	3000	9000	300	1000	3000	9000
AST(GOT)				73 ↓↓				
ALT(GPT)			84 ↓	71 ↓↓	118 ↑			
LDH				73 ↓		68 ↓↓		
ALP			81 ↓	83 ↓↓			91 ↓	
総コレステロール			78 ↓↓				107 ↑	119 ↑↑
中性脂肪			87 ↓	78 ↓↓		113 ↑		84 ↓↓
β-リポ蛋白		117 ↑						
総蛋白				107 ↑↑				
A/G 比							83 ↓↓	111 ↑
BUN					114 ↑↑			114 ↑
尿酸				71 ↓		87 ↓	87 ↓	87 ↓
ナトリウム		101 ↑		101 ↑				
カリウム				91 ↓↓				
クロール					103 ↑			
カルシウム		95 ↓↓	93 ↓↓	97 ↓				103 ↑
血糖	91 ↓		89 ↓		128 ↑↑	120 ↑↑	119 ↑↑	116 ↑
リン脂質			87 ↓		106 ↑	109 ↑↑	108 ↑	117 ↑↑

統計； Student's t-test、↑ (↓)：対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.05

↑↑ (↓↓)：対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.01

尿 検 査； 投与後 13 週時に各群雌雄各 10 匹を対象にして、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重、沈渣について検査した。
なお、試料として 4 時間蓄尿を用いた。

1000ppm 以上の投与群の雄と 3000ppm 以上の投与群の雌における尿比重の上昇を含め、認められた変化はいずれも正常範囲内の変動であると考えられた。

臓 器 重 量； 試験終了時に全生存動物を対象にして、脳、唾液腺、胸腺、脾臓、腎臓、副腎、心臓、肺、肝臓、精巣または卵巣、下垂体の各重量を測定した。また体重比も算出した。

表 5 に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた臓器を示す。

1000ppm 以上の投与群の雄と 3000ppm 以上の投与群の雌で肝臓の実重量と体重比の増加、9000ppm 投与群雌雄で腎臓の重量と体重比の増加、1000ppm 群雄と 3000ppm 群の雌雄で腎臓体重比の増加および 9000ppm 投与群雄で副腎の重量と体重比の増加が認められ、投与による影響と考えられた。

申請者注：

表5 臓器重量

性 別	雄				雌				
	投与群 (ppm)	300	1000	3000	9000	300	1000	3000	9000
最終体重				97 ↓	88 ↓↓		95 ↓↓	95 ↓↓	92 ↓↓
脳	実重量 体重比				97 ↓↓ 109 ↑↑		106 ↑↑	104 ↑	107 ↑↑
唾液腺	実重量 体重比			94 ↓	89 ↓↓		87 ↓↓ 91 ↓	88 ↓↓	89 ↓↓
胸腺	実重量 体重比								116 ↑↑
心臓	実重量 体重比				96 ↓ 108 ↑↑	97 ↓	105 ↑	105 ↑↑	105 ↑↑
肺	実重量 体重比				92 ↓↓		90 ↓↓		87 ↓↓ 94 ↓
肝臓	実重量 体重比		109 ↑↑ 108 ↑↑	114 ↑↑ 117 ↑↑	136 ↑↑ 154 ↑↑		106 ↑↑	109 ↑↑ 115 ↑↑	128 ↑↑ 138 ↑↑
脾臓	実重量 体重比	105 ↑ 103 ↑	104 ↑	105 ↑ 108 ↑↑	96 ↓ 109 ↑↑	95 ↓	92 ↓↓ 96 ↓	93 ↓↓	93 ↓↓
腎臓	実重量 体重比	97 ↓↓	103 ↑	106 ↑↑	107 ↑↑ 121 ↑↑			109 ↑↑	105 ↑ 113 ↑↑
副腎	実重量 体重比				109 ↑ 123 ↑↑				
精巣	実重量 体重比			103 ↑	112 ↑↑				
卵巢	実重量 体重比						82 ↓ 86 ↓	85 ↓	
下垂体	実重量 体重比								115 ↑

統計； Student's t-test、↑ (↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.05

↑↑ (↓↓) : 対照群と比較して有意に増加 (減少)、P<0.01

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を対象として検査を行なった。

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；試験終了時に対照群および 9000ppm 投与群の全生存動物を対象にして皮膚、乳腺、胸骨、脊椎、大腿骨（骨髄を含む）、骨格筋、リンパ節（下顎、腸間膜）、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、脾、肝臓、膵臓、腎臓、副腎、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、食道、膀胱、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球、ハーダー腺および肉眼的病変部位について病理標本を作製し鏡検した。

なお、300ppm、1000ppm および 3000ppm 投与群については、全動物を対象にして肝臓、腎臓、心臓および肉眼的病変部を検査した。

9000ppm 投与群雄の肺に軽度ではあるが、リンパ球の浸潤と肺胞内への大食細胞の浸潤を高頻度に認めたため、300ppm、1000ppm および 3000ppm 投与群雄の全例について肺の病理組織学的検査を行なった。

これらの変化には用量との明らかな相関がないため、投与による直接的な影響とは考えられなかった。（表6）。

そのほかの臓器および組織には著変は認められなかった。

表6 雄ラットの肺における病理組織学的検査結果

所見	投与群	対照群	300ppm	1000ppm	3000ppm	9000ppm
検査動物数		19	20	20	20	20
正常		13	3	7	3	8
細胞湿潤（軽度）		4	12*	10	15**	12*
大食細胞湿潤（軽度）		4	12*	10	15**	12*
肺動脈の石灰化（軽度）		4	15**	7	7	2

統計：Fisher's exact test, *：対照群と比較して有意差あり、P<0.05、
**：対照群と比較して有意差あり、P<0.01

以上の結果から、本剤の3か月間混餌投与による亜急性毒性試験の影響として、1000ppm 以上の投与群の雌と 3000ppm 以上の投与群の雄において体重増加抑制が、1000ppm 以上の投与群の雄と 3000ppm 以上の投与群の雌において肝臓重量とその体重比の増加が、9000ppm 投与群雌雄において腎臓重量とその体重比の増加が、また、9000ppm 投与群雄において副腎重量とその対体重比の増加がみられた。

従って、本試験における無毒性量は 300ppm（雄：20.2 mg/kg/日、雌：17.8 mg/kg/日）であると判断される。

- 2) ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. T-22)
試験機関：Novartis Crop Protection AG (スイス国)
報告書作成年：1999 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット (CrI:CD(SD)BR)、約 7 週齢
対照群雌雄各 20 匹、投与群雌雄各 10 匹、
開始時体重；雄 190.9～246.0g、雌 149.2～190.5g

試験期間：1998 年 2 月 2 日～1998 年 5 月 6 日

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

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を 1 日 2 回 (平日は午前および午後) 観察した。
30ppm 群雄 1 例が投与 80 日に、300ppm 群雌 1 例が投与 92 日の採血後に死亡し
た。その他の動物は試験終了時まで生存した。

一般状態；全動物について毎日観察した。
投与に関連した一般症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週測定した。
雌の 3000ppm 群で体重増加抑制がみられ、投与終了時には対照群と比較して体重
増加量が約 22%低下し、体重も約 11%低下し、投与の影響と考えられた。
雌の 30 および 300ppm 群で体重増加量に低下傾向がみられたが、用量相関性がみら
れないこと、また、これらの群では投与前の平均体重が対照群に比し 30ppm 群で 4%、
300ppm 群で 6%低かったことが関連したものと考えられ、投与による変化ではない

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

ものと判断された。

雄では、いずれの投与群にも体重変化に投与の影響はなかった。

表1 体重変化

投与量 (ppm)	雄					雌				
	投与前 (g)	13週時 (g)	変動率 (%)	増加量 (g)	変動率 (%)	投与前 (g)	13週時(g)	変動率 (%)	増加量 (g)	変動率 (%)
0	221.3	495.0	100	273.7	100	169.1	304.4	100	135.0	100
30	225.2	520.2	105	296.5	108	163.1	280.5	92	117.4	87
300	220.1	496.6	100	276.6	101	159.7	277.9	91	118.2	88
3000	220.5	486.6	98	266.1	97	166.2	271.0	89	104.8	78*-

増加量：投与開始時から投与終了時（13週間）までの累積体重増加量

変動率：対照群に対する変動率

統計：Lepage *: $p < 0.01$ 、Jonckheere -: $p < 0.01$.

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

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

摂餌量については、雌の3000ppm群で対照群に比べて、12%の減少が認められ、投与の影響と考えられた。なお、この群では1例に著しい餌こぼしがみられたため、この動物を除外して再計算した(表2)。

雄では、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

雌の30および300ppm群で摂餌量の軽度低下(11%)がみられたが、用量相関性がみられないこと、また、これらの群では投与前の摂餌量が対照群に比べ、30ppm群で7%、300ppm群で11%低かったことが関連したものと考えられ、投与による変化ではないものと判断した。

飼料要求量については、雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

表2 総摂餌量および飼料要求量

投与量 (ppm)	雄				雌			
	総摂餌量 (g/rat)	変動率 (%)	飼料要求量 (g/kg/day)	変動率 (%)	総摂餌量 (g/rat)	変動率 (%)	飼料要求量 (g/kg/day)	変動率 (%)
0	2387.9	100	66.66	100	1876.5	100	79.60	100
30	2482.6	104	65.28	98	1677.1	89	75.94	95
300	236.7	99	65.91	99	1669.1	89	76.58	96
3000	2406.2	101	68.75	103	1840.4	98	84.74	106
					1658.0 ^a	88	77.32 ^b	97

総摂餌は1-13週の通算平均摂餌量

a: 顕著な餌こぼしがみられた1例を除いた修正値

b: 申請者が計算、顕著な餌こぼしがみられた1例を除いた修正値

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

表3 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.00	20.2	210
	雌	2.32	23.4	259

摂水量；全動物について摂水量を毎週1回測定した。

雌雄とも摂水量に投与の影響は認められなかった。

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

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、メトヘモグロビン

表4に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示した。

投与に関連した変化は認められなかった。

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

表4 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	ヘモグロビン濃度				103+		
	白血球数					128+	
	好中球数						125↑
	好中球比					75-	
	好酸球比				61↓-	70↓-	
	リンパ球数					137+	
	リンパ球比					105↑+	

統計：Lepage の検定, ↑↓：P<0.05、Jonckheere の検定, +：P<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

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

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

表5 に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示した。

雄の 3000ppm 群で統計学的有意差はみられないものの、グロブリンおよび総タンパクの軽度増加、A/G 比の軽度減少が認められた。

3000ppm 群雄で AST の低下が認められ、一般に毒性を示唆する方向とは逆を示しているものの、投与との関連は否定できないと考えられた。

その他、雌で認められた統計学的に有意な差は、その変動の程度が小さいこと、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表5 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	グルコース				83-		
	クレアチニン				82↓-		
	総ビリルビン				130↑+	119+	
	総タンパク			(103) ^a			
	グロブリン			(104)			
	A/G 比			(96)			
	カリウム						114↑+
	カルシウム				103+		
	AST(GOT)			82↓-			

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

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(^a)：統計学的に有意ではないが、増加・減少傾向がみられた。

尿検査 ; 投与終了時に全生存動物を対象として以下の項目を測定した。
尿量、比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

雄の 3000ppm 群で尿中白血球の軽度増加 (168%) が認められた。
その他には雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

眼科検査 ; 投与開始前は全動物を対象として、投与終了時は対照群および 3000ppm 群の全生存動物を対象として眼科検査を実施した。
投与に起因した変化は認められなかった。

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

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣、精巣上体、脾臓

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示した。

雌では 3000ppm 群で肝臓の体重比に増加が認められ、投与の影響と考えられた。

雌の 3000ppm 群で脳重量の低下がみられたが、この変化は同群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

腎臓の体重比増加が雌の 300 および 3000ppm 群でみられた。この変化は、最終体重低下に関連したものであり、また、臨床検査および病理組織学検査において腎機能および形態学的変化に投与に関連した所見は認められなかった。

雄では、投与に関連した変化は認められなかった。

表 6 臓器重量

検査	性別		雄			雌		
	投与量(ppm)		30	300	3000	30	300	3000
14 週 時	最終体重						90 -	88 ↓-
	脳	重量						94 -
		重量					88 -	
	腎臓	体重比						109 ↑
		体重比					111 ↑+	113 ↑+

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

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

(-) : 統計学的に有意ではないが、減少傾向がみられた。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時の全生存動物を対象として実施した。

投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

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

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

認められた主な病理組織学的変化を表7に示した。

雄の3000ppm群で尿細管好塩基性変化、睪臓の腺房細胞萎縮（限局性）の頻度増加がみられた。

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

表7 主な病理組織学的所見

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数	(20)	(10)	(10)	(10)	(20)	(10)	(10)	(10)
14週時	脾臓：髓外造血亢進	11	7	4	8	15	10	8	7
	肺：急性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0
	心臓：炎症性細胞浸潤	8	1	3	1	1	2	0	0
	線維化を伴う炎症	7	7	5	5	2	1	0	0
	肝臓：髓外造血亢進	3	0	1	0	3	0	2	1
	炎症性細胞浸潤	5	2	3	1	6	5	6	5
	睪臓：腺房細胞萎縮	2	5	4	7*	3	1	0	2
	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎臓：尿細管好塩基性変化	12	3	8	10*	7	4	6	8
	皮髄境界部石灰沈着	1	0	0	0	18	8	9	9
前立腺：リンパ球・組織球浸潤	2	3	5	1	—	—	—	—	
副腎：皮質の脂肪化	6	3	2	4	0	0	0	0	

統計：Fisher's exact test, * : p<0.05

以上の結果より、メトラクロールを13週間混餌投与した影響として、3000ppm群の雌では摂餌量の減少をともなう体重増加抑制が、雄ではグロブリンおよび総タンパクの軽度増加とA/G比の軽度減少、ASTの低下ならびに尿中白血球増加が認められた。さらに、3000ppm群雌で肝臓の体重比増加が認められた。病理組織学的所見として、雄の3000ppm群で尿細管好塩基性変化、睪臓の腺房細胞萎縮（限局性）の頻度増加が認められた。

これらのことから、メトラクロールの無毒性量は雌雄とも300ppm（雄：20.2mg/kg/day、雌：23.4mg/kg/day）と判断された。

3) イヌを用いた混餌投与による 6 か月間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-23)
試験機関: IRDC* (米国)
報告書作成年: 1980 年

検体の純度: %

試験動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 6 匹、ただし、対照群と最高投与群では回復試験用動物としてさらにそれぞれ雌雄各 2 匹を含む。
投与開始時 6~8 か月齢**

試験期間: 6 か月、回復試験は 1 か月 (1978 年 12 月 5 日~1979 年 7 月 5 日)

試験方法: 検体をエタノールに溶解して、0、100、300 および 1000ppm の濃度で飼料に混和し、6 か月間にわたって摂食させた。
検体を混和した飼料は 1 週間に 1 回調製した。
投与終了後、対照群と最高投与群の雌雄各 2 匹に、1 か月間にわたり基礎飼料のみを与え回復試験を行なった。

<投与量の設定根拠>

試験項目および結果:

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、触診は週 1 回行なった。
嘔吐、軟便、眼脂等の症状が対照群を含む全群にみられたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。
試験期間中に死亡した動物や切迫屠殺動物はなかった。

体重変化; 毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。

1000ppm 投与群雌雄の投与終了時 (26 週) の体重および投与期間中の体重増加量は、統計学的に有意ではなかったが、対照群より低値であり、投与の影響と考えられた (表 1)。

回復期間終了時の体重は、対照群および 1000ppm 投与群の雌雄ともそれぞれ投与終了時のそれとほぼ同一であった。

* : International Research and Development Corporation

** : 対照群の雄 1 例は投与開始時に 18 か月齢であった。

表1 体重増加

投与量 (ppm)	雄			雌		
	体重 26週時	平均増加量 (kg)	変動率 (%)	体重 26週時	平均増加量 (kg)	変動率 (%)
0	100	2.44	100	100	2.06	100
100	96	1.80	74	103	2.08	101
300	90	2.18	89	100	1.89	92
1000	87	1.34	55	95	1.40	68

26週時体重は対照群に対する変動率(%)で示した
 平均増加量は各個体の投与開始時から投与終了時(26週)までの累積体重増加量の平均値
 変動率:対照群に対する変動率
 統計;Dunnett検定で有意差なし

摂餌量および食餌効率;摂餌量を週1回測定した。

なお、食餌効率については申請者が算出した。

摂餌量は、1000ppm投与群の雌雄で対照群より低値を示し、雌の1000ppm投与群では顕著であった。これらは投与の影響と考えられた。

回復期間における対照群および1000ppm投与群の雌雄の摂餌量は、投与終了時のそれぞれとほぼ同一であった。

食餌効率については、投与による影響は認められなかった。

表2 摂餌量

投与量 (ppm)	雄		雌	
	平均摂餌量 (g/頭/day)	変動率 (%)	平均摂餌量 (g/頭/day)	変動率 (%)
0	355	100	308	100
100	376	106	289	94
300	386	109	292	95
1000	349	98	279	91

統計;Dunnett検定で有意差なし

検体摂取量;摂餌量および投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は表3のとおりであった。

表3 検体摂取量

投与量(ppm)		100	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.92	9.71	29.61
	雌	2.97	8.77	29.42

血液学的検査;全動物を対象にして、投与開始前に1回および投与開始後は1か月間隔で投与後6か月時まで、また、回復試験動物については回復試験終了時に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、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(APTT)、メトヘモグロビン量およびハイツ小体数を測定した。なお、投与後4か月時以降は、網赤血球数についても検査した。

表 4 に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

投与に関連した変化は認められなかった。

雄の 300ppm（投与 3、4 および 5 か月時）および 1000ppm 投与群（投与 3 か月時）で、軽度ではあるが貧血を示唆する変化（赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下）が認められたが、その後は、貧血所見は認められなかった。

APTT の短縮が投与後 5 か月時および 6 か月時に 300ppm および 1000ppm 投与群雄で、投与後 5 か月時および回復試験終了時に 1000ppm 投与群雌でみられたが、対照群の変動範囲内にあり、またプロトロンビン時間に同様の影響が認められていないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他にも統計学的に有意差を認めた項目があったが、いずれも散発的で投与とは関係のないものであった。

表 4 血液学的検査

投与群 性別	100ppm												300ppm											
	雄						雌						雄						雌					
検査時期 (月)	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
赤血球数																↓	↓	↓						
ヘモグロビン濃度																↓	↓	↓						
ヘマトクリット値																↓	↓							
APTT												↓						↓						↓
血小板数												↑					↓							
白血球数																								
投与群 性別	1000ppm																							
	雄							雌																
検査時期 (月)	1	2	3	4	5	6	回復試験	1	2	3	4	5	6	回復試験										
赤血球数			↓																					
ヘモグロビン量			(91)																					
ヘマトクリット値																								
APTT					↓	↓							↓						↓					
血小板数													↑											
白血球数							↑																	

統計：Dunnctt 検定、↑ (↓)：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.05

↑ (↓)：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.01

()内の数値は対照群に対する変動率

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、尿素窒素（BUN）、グルコース、総コレステロール、総タンパク、カルシウム、カリウム、ナトリウム、クロール、直接および総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を表5に示す。

ALPの増加が、投与後6か月時に300ppm投与群では雄のみで、1000ppm投与群では雌雄でみられ、投与の影響と考えられた。この1000ppm投与群雌雄におけるALPの高値は摂餌量および体重増加量の低下で示された同投与群の軽度の成長抑制に関連する変化と考えられた。

そのほかにも統計学的に有意差を認めた項目があったが、いずれも散発的で、投与による影響とは考えられなかった。

表5 血液生化学検査

投与群 性別	100ppm						300ppm																	
	雄			雌			雄			雌														
検査時期(月)	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
グルコース																								
ALP																								
総ビリルビン																								
直接ビリルビン																								
ナトリウム クロール																								
ALT(GPT)																								
LDH																								

投与群 性別	1000ppm													
	雄						雌							
検査時期(月)	1	2	3	4	5	6	回復試験	1	2	3	4	5	6	回復試験
グルコース														
ALP														
総ビリルビン														
直接ビリルビン														
ナトリウム														
クロール														
ALT(GPT)														
LDH														

統計；Dunnnett 検定、↑(↓)：対照群と比較して有意に増加(減少)、P<0.05

↑(↓)：対照群と比較して有意に増加(減少)、P<0.01

()内の数値は対照群に対する変動率

尿検査；全動物を対象にして、投与開始前に1回、投与後2か月、4か月および6か月時に、また回復試験動物については回復試験終了時に、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、pH、沈渣、硝酸塩および潜血(投与後4か月、6か月時および回復試験時)について検査した。

1000ppm 投与群雄のpHが投与後4か月時に低下したが、それ以降の検査時には影響はみられなかった。

その他の投与群には投与の影響は認められなかった。

眼 検 査；全動物を対象にして、投与開始前と投与後 6 か月時に検査した。

投与後 6 か月時に各群の雌雄とも角膜に点状混濁を示す例の増加を認めたため、詳細に検討したところ外傷性的変化であることが示唆された。

臓器重量；投与後 6 か月時に各群の雌雄各 6 匹を対象として、また、回復試験終了時に対照群と 1000ppm 投与群のそれぞれ雌雄各 2 匹を対象にして、肝臓、腎臓、心臓、脳、脾臓、性腺、副腎、甲状腺および下垂体の重量を測定した。また、体重比および脳重比も算出した。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた臓器を表 6 に示す。

1000ppm 投与群の雄で下垂体の体重比に増加がみられたが、下垂体実重量および脳重比には差がなかった。この変化は最終体重が低値であったことによるものであった。

1000ppm 投与群の雌で心臓の脳重比に低下がみられたが、心臓実重量および体重比には変化はみとめられなかった。

その他にも統計学的に有意差を示す値が散見されたが、いずれも用量との相関のないものであった。

表 6 臓器重量

性 別	雄				雌			
	100	300	1000		100	300	1000	
投与群 (ppm)	100	300	1000		100	300	1000	
検 査 時 期	6 か月	6 か月	6 か月	回復試験	6 か月	6 か月	6 か月	回復試験
最終体重	94	87	86	92	102	100	99	84
下垂体 実重量								
下垂体 体重比	↑(123)		↑↑(123)					
下垂体 脳重比								
精巣 実重量								
精巣 体重比								
精巣 脳重比		↓(80)						
心臓 実重量								
心臓 体重比								
心臓 脳重比		↓(79)					↓↓(84)	
肝臓 実重量								
肝臓 体重比								
肝臓 脳重比					↓(87)			
甲状腺 実重量								
甲状腺 体重比								
甲状腺 脳重比						↑(132)		

統計；Mann-Whitney U-test、↑(↓)：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.05

↑↑(↓↓)：対照群と比較して有意に増加（減少）、P<0.01

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

肉眼的病理検査；投与後 6 か月時に各群の雌雄各 6 匹を対象として、また回復試験終了時に对照群と 1000ppm 投与群のそれぞれ雌雄各 2 匹を対象として肉眼的病理検査を実施した。

下垂体嚢胞、肺、肝臓および腎臓における退色病巣、精巣小型、乳房腫大などがみられたが、散発的な発現であり、投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、副腎、膵、大動脈、骨髄、脳、盲腸、結腸、食道、眼球、胆嚢、性腺、心臓、腎臓、肝臓、肺および気管支、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、骨格筋、胸腺、視神経、上皮小体、坐骨神経、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下）、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、甲状腺、気管、膀胱、子宮（頸部、体部）および肉眼的病変部について病理組織標本を作製し、検鏡した。

認められた主な病理組織学的変化を表 7 に示す。

病理組織学的所見に投与の影響は認められなかった。

子宮内膜増生が 300ppm および 1000ppm 投与群で増加したが、性周期による変化であり、発生数も少ないことから投与による影響とは考えられなかった。

その他の病変としては、下垂体の嚢胞、甲状腺旁濾胞細胞過形成、尿細管内石灰沈着、間質性肺炎、精子形成不全、乳腺の過形成などが認められたが、いずれもその発生頻度には用量との相関が認められなかった。

以上の結果から、イヌを用いた 6 か月間混餌投与による亜急性毒性試験の影響として、1000ppm 投与群雌雄で摂餌量の低下、体重増加抑制および ALP の低下が認められた。

また、1000ppm 投与群の雄で下垂体の体重比増加、同群雌で心臓脳重比の低下がみられたが、病理組織学的検査から下垂体並びに心臓の重量変動を示唆する病理組織所見は認められなかった。

従って、無毒性量は 300ppm（雄：9.71 mg/kg/日、雌：8.77 mg/kg/日）であると判断された。

表7 主な病理組織学的所見

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数	8	6	6	8	8	6	6	8
脾臓 : うっ血 (び慢性)	3	4	3	3	5	3	2	3
赤脾髄ヘモジリン沈着	0	0	1	1	0	1	0	2
気管 : リンパ球浸潤 (限局性)	1	1	2	1	5	0	1	3
肺 : 肺胞大食細胞集簇 (限局性)	0	2	2	1	2	1	3	2
気管支周囲へのリンパ球浸潤 (限局性)	5	5	4	5	1	5	5	4
肺胞の異物性肉芽腫	1	0	0	0	2	0	0	2
間質の炎症性細胞浸潤	0	0	2	0	1	1	0	0
急性間質性肺炎 (限局性)	1	3	1	0	1	0	2	2
リンパ球浸潤 (限局性)	0	1	1	4	0	0	0	1
肝臓 : 門脈への単核細胞浸潤 (限局性)	0	0	0	2	0	0	1	1
類洞への単核細胞浸潤 (限局性)	2	2	1	0	1	2	0	3
胆嚢 : リンパ球増生 (限局性)	1	1	0	0	0	0	1	1
腎臓 : 被膜線維化 (限局性)	3	3	0	0	0	0	2	4
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
間質リンパ球浸潤 (限局性)	1	2	0	1	0	1	0	1
慢性腎盂炎	4	3	2	2	1	0	1	0
髓質尿管中への石灰沈着	5	5	4	6	7	4	5	6
尿管尿管出柱出現	0	0	1	1	0	0	0	0
尿管尿管曲部細胞質色素沈着	1	1	0	3	2	2	1	3
精巣 : 精子形成不全	1	1	1	1	—	—	—	—
前立腺 : リンパ球浸潤 (限局性)	1	1	0	1	—	—	—	—
卵巣 : 成熟黄体	—	—	—	—	4	1	4	6
子宮体部 : 内膜増生 (び慢性)	—	—	—	—	0	0	3	5
腺過形成 (限局性)	—	—	—	—	1	0	0	0
下垂体 : 嚢胞	4	2	1	3	2	3	4	4
甲状腺 : 傍濾胞細胞過形成 (限局性)	3	2	2	2	5	4	2	4
嚢嚢遺残	0	0	0	0	1	0	0	2
乳腺 : 過形成	0	0	0	0	1	0	0	5
導管/腺房の拡張	0	0	0	0	1	0	3	1
皮膚 : 角化亢進	0	0	0	0	0	0	1	2

統計 : Fisher's exact test で有意差なし

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

(7) 21日間反復経皮投与毒性

メトラクロールの21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-24)

試験成績提出の除外

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

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

(8) 90日間反復吸入毒性

メトラクロールの90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-25)

試験成績提出の除外

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

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

(9) 反復経口投与神経毒性

試験未実施

ラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-26)

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

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

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

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

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

メトラクロールの28日間反復経口投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-27)

試験成績提出の除外

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