

VIII. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
<u>T-48</u> [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	—	5	経口	—	2000	—	>2000	Eurofins/Product Safety Lab. (米国) (2006)	t-10
T-01	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	経口	1333、 2000、 3000、 4500、 6750	889、1333、 2000、3000、 4500、6750	3631	2884	残留農薬研究所 (1984)	t-11
T-02	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5 (*10)	5 (*10)	経口	400、500、640、800、1000*、 1260、1600*、2000*、3200、 4000*、5000		1954	1336	CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-13
T-03	急性毒性 (21日間観察)	マウス	10	10	経口	3900、5070、 6591		>5000		残留農薬研究所 (1984)	t-14
T-04	急性毒性 (14日間観察)	マウス	5	5 (*10)	経口	250、320、 400、500、 640、800	400*、500、 640*、800*、 1000*、1260*、 2000*、2500、 3200	490	1219	CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-15
T-05	急性毒性 (14日間観察)	モルモ ット	5	5	経口	320、400、 500、640、 800	320、400、 500、640	542	400~640	CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-16
T-06	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	5	5	経口	250、500、1000、2300		835	937	CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-17
<u>T-49</u> [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		Eurofins/Product Safety Lab. (米国) (2006)	t-18
<u>T-50</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		CTL ¹⁾ (英国) (1984)	t-19
T-07	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	経皮	3000、5000		>5000		残留農薬研究所 (1984)	t-20
T-08	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	経皮	1000		>1000		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-21
T-09	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	5	5	経皮	1000		>1000		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-22

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

下線は食品安全委員会未評価 (平成 26 年 2 月追加提出)

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 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-10	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	腹腔内	100、128、 160、200、 250、320	64、80、 100、 126、128、 160	160-250	99	CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-23
<u>T-51</u> [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	吸入	2020 mg/m ³		>2020 mg/m ³		CTL ¹⁾ (英国) (2006)	t-24
T-11 [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	吸入	540、1840、3700、 5190 mg/m ³		4790 mg/m ³	3130 mg/m ³	CTL ¹⁾ (英国) (1988)	t-26
<u>T-52</u> [GLP]	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	1	2	貼付	500mg		軽微な刺激性 あり		Eurofins/Product Safety Lab. (米国) (2006)	t-28
T-12	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	—	6	貼付	500mg		軽度の刺激性 あり		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-29
T-13	反復皮膚刺激性 (5回塗布、 19日間観察)	ラット	5	5	貼付	250mg/kg 24時間貼付を24 時間間隔で5回		軽度の刺激性 あり		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-31
<u>T-53</u> [GLP]	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	—	非洗眼 3	点眼	50 mg		軽度の刺激性 あり		Eurofins/Product Safety Lab. (米国) (2006)	t-33
T-14	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	—	非洗眼 6 洗眼3	点眼	100mg		中等度の刺激 あり (洗眼効果あり)		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-34
<u>T-54</u> [GLP]	皮膚感作性 (局所リンパ節 試験法)	マウス	—	4	適用 (耳背部)	—	10、25、 65% w/v 調製液 25µL/耳	感作性なし		CTL ¹⁾ (英国) (2006)	t-37
T-15	皮膚感作性 (Maximization法)	モルモ ット	投与 20、 対照 8	—	感作 (皮内投与) : 0.1mL 惹起 (貼付) : 0.3mL		感作性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-39	
<u>T-61</u> [GLP]	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	経口	0、30、150、500		150	30	Harlan Laboratories (スイス国) (2013)	t-41
—	急性遅発性 神経毒性										t-44

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

下線は食品安全委員会未評価 (平成 26 年 2 月または 7 月追加提出)

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 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-16	90日間反復経 口投与毒性	ラット	20	20	混餌	0、50、250、 1250ppm	250 ppm	250 ppm	CTL ¹⁾ (英国) (1983)	t-45	
						5.46、 27.7、 139	8.15、 39.6、 205	27.7			39.6
T-17	90日間反復経 口投与毒性	ラット	20	20	混餌	0、50、250、 1250ppm	250 ppm	250 ppm	食品農医薬品安 全性評価センタ ー (1984)	t-51	
						3.21、 16.0、 81.6	3.54、 17.9、 90.7	16.0			17.9
T-18 [GLP]	90日間反復経 口投与毒性	イヌ	4	4	経口	0、3、15、450	15	15	CTL ¹⁾ (英国) (1987)	t-57	
T-19	21日間反復経 皮投与毒性	ウサギ	10 (無傷5；擦 擦過傷5)	10 (無傷5；擦 過傷5)	経皮	0、10、100、1000	10	10	Huntingdon ²⁾ (英国) (1980)	t-63	
—	90日間反復吸 入毒性									t-67	
—	反復経口投与 神経毒性									t-68	
—	28日間反復投 与遅発性神経 毒性									t-71	
T-20 [GLP]	52週間反復経 口投与毒性	イヌ	6	6	経口	0、15、75、300	15	15	CTL ¹⁾ (英国) (1984)	t-72	
T-21 [GLP]	反復経口投与 毒性/ 発がん性併合 (24か月投与)	ラット	60	60	混餌	0、50、250、 1250ppm	250 ppm	250 ppm	Hazleton ³⁾ (英国) (1986)	t-80	
						2.0、 10.0、 50.2	2.6、 13.3、 69.0	10.0			13.3
								発がん性なし			
T-22	反復経口投与 毒性/ 発がん性併合 (24か月投与)	マウス	63	63	混餌	0、25、125、 750ppm	125 ppm	125 ppm	Hazleton ³⁾ (英国) (1986)	t-90	
						3.0、 15.0、 90.4	3.8、 19.6、 118.8	15.0			19.6
								発がん性なし			
T-23 [GLP]	繁殖毒性 2世代	ラット	15	30	混餌	0、50、250、 1250ppm	親動物： 250ppm		CTL ¹⁾ (英国) (1987)	t-98	
						F0世代： 4.85、 24.4、121	F0世代： 5.13、 25.9、 126	F0: 24.4 F1: 23.2			F0: 25.9 F1: 24.8
						F1世代： 4.72、 23.2、117	F1世代： 5.14、 24.8、 124	児動物： 250ppm			
								繁殖毒性なし			

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

2) Huntingdon Research Centre

3) Hazleton Laboratories Europe

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 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-24	催奇形性	ラット	—	24	経口	0、40、100、250		母動物：40 胎児動物：<40 催奇形性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1983)	t-107
T-25	催奇形性	ラット	—	24	経口	0、2.5、10、40、 100		母動物：>100 胎児動物：10 催奇形性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1984)	t-112
T-55	催奇形性	ウサギ	—	18	経口	0、25、75、125		母動物：75 胎児動物：75 催奇形性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1983)	t-116
T-26 [GLP]	催奇形性	ウサギ	—	18	経口	0、25、75、125		母動物：75 胎児動物：75 催奇形性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-121
T-27	変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S9 mix存在下、S9 mix非存在下： 10、50、100、500、 1000、2000、5000 µg/plate		陰性 (S9 mix存在下およ び非存在下)		残留農薬研究所 (1984)	t-126
T-56	変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538)			<i>in vitro</i>	S9 mix存在下、S9 mix非存在下： 1.6、8.0、40、200、 1000、5000 µg/plate (TA98のみ別途 100、200、500、 1000、2500、 5000µg/plateを 実施)		陰性 (S9 mix存在下およ び非存在下)		CTL ¹⁾ (英国) (1982)	t-128
T-28	変異原性 DNA修復	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)			<i>in vitro</i>	10、50、100、200、 500、1000、2000、 5000µg/ディスク		陰性		残留農薬研究所 (1984)	t-132
T-57	変異原性 遺伝子突然変異	マウスリンパ腫細胞 (LS178Y/TK ⁺)			<i>in vitro</i>	S9 mix存在下、S9 mix非存在下： 1.0、3.3、10.0、 33.3、60.0、80.0、 100.0、120.0、 140.0µg/mL		陰性 (S9 mix存在下およ び非存在下)		Inveresk Research International (英国) (1983)	t-133
T-29 [GLP]	変異原性 染色体異常	ヒト培養リンパ球			<i>in vitro</i>	試験1：S9 mix存在 下 (3h暴露) 50、250、500 µg/mL 試験2：S9 mix非存 在 (3h暴露) 50、250、500 µg/mL		陰性 (S9 mix存在下およ び非存在下)		CTL ¹⁾ (英国) (1990)	t-136
T-30 [GLP]	変異原性 小核	マウス骨髄細胞			経口	233、373		陰性		CTL ¹⁾ (英国) (1991)	t-139

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

下線は食品安全委員会未評価 (平成 26 年 2 月追加提出)

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 番号	試験の種類 ・期間		供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁	
				♂	♀						
T-58	変異原性 小核		マウス骨髓細胞			経口	87.5、140	陰性	CTL ¹⁾ (英国) (1983)	t-141	
T-31	変異原性 染色体異常 (5日間投与)		ラット骨髓細胞			経口	250	陰性	CTL ¹⁾ (英国) (1984)	t-143	
T-32	変異原性 染色体異常 (単回投与)		ラット骨髓細胞			経口	30、150、300	陰性	CTL ¹⁾ (英国) (1984)	t-145	
T-59	変異原性 優性致死		マウス	15	30	経口	25、100、300	陰性	CTL ¹⁾ (英国) (1983)	t-147	
T-60	変異原性 不定期DNA合成		ラット	2、3	—	経口	40、200、400	陰性	CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-150	
T-33	生 体 機 能 に 及 ぼ す 影 響	消化 器系	炭末移動 速度	マウス	10	—	経口	100	100	CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-152
		循環 器系	血圧、 心拍数、心 電図、呼吸 数	イヌ	3	—	経口	300	300		
		中枢 神経 系	症状観察	ラット	2	—	経口	0、100、500、 1000	1000		
			前後肢握 力	ラット	10	—	経口	0、100、500、 1000	1000		
			麻酔時間	ラット	—	3	経口	0、100、500、 1000	100		
		末梢 神経 系	輸精管収 縮作用	ラット	摘出標本			10μM	10μM		
			回腸収縮 作用	モルモ ット	摘出標本			10μM	10μM		
			気管収縮 作用	モルモ ット	摘出標本			10μM	10μM		
		末梢 神経 筋接 合部	神経付 横隔膜	ラット	摘出標本			10μM	10μM		
血液	溶血作用	ウサギ	血液			0.01、0.03、 0.1%	0.03%				

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

下線は食品安全委員会未評価 (平成 26 年 2 月追加提出)

2. 原体混在物および代謝物

資料 番号	試験の種類 ・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-34	急性毒性	ラット	—	3	経口					CTL ¹⁾ (英国) (1987)	t-159
T-35	急性毒性	ラット	—	3	経皮					CTL ¹⁾ (英国) (1987)	t-160
T-36	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	—	3	点眼					CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-161
T-37	皮膚感作性 (Stevens法)	モルモ ット	6 (対照群 4)							CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-162
T-38 [GLP]	(代謝物) 急性毒性	ラット	5	5	経口	200、400、800		713	568	CTL ¹⁾ (英国) (1986)	t-163
T-39	(代謝物) 急性毒性	ラット	10	10	経口	500、 1000、 2500、 5000	5000	> 5000		Bayer ⁴⁾ (西ドイツ国) (1986)	t-165
T-40	(代謝物) 急性毒性	マウス	10	10	経口	5000		> 5000		Bayer ⁴⁾ (西ドイツ国) (1986)	t-167
T-41	(代謝物) 急性毒性	ラット	10	10	腹腔内	250、 400、 630、 1000、 2500、 5000	630、 1000、 2500、 5000	> 5000		Bayer ⁴⁾ (西ドイツ国) (1986)	t-168
T-42	(代謝物) 急性毒性	ラット	3	3	経口	5000		> 5000		Ciba-Geigy (スイス国) (1984)	t-169

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

4) Bayer: Institut für Toxicologie Bayer

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 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-43 [GLP]	(代謝物) 変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S9 mix存在下、S9 mix非存在下： 10、50、100、500、 1000、5000 μg/plate		陰性 (S9 mix存在下およ び非存在下)	残留農薬研究所 (1985)	t-170	
T-44 [GLP]	(代謝物) 変異原性 DNA修復	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45)			<i>in vitro</i>	20、50、100、200、 500、1000、2000、 5000μg/7 ¹ イス		陰性	残留農薬研究所 (1985)	t-172	
T-45	(代謝物) 変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)			<i>in vitro</i>	20、100、500、 2500 、 12500μg/plate		陰性	Bayer ⁴⁾ (西ドイツ国) (1983)	t-174	
T-46	(代謝物) 変異原性 DNA修復	<i>Escherichia coli</i> (pol A ⁺)			<i>in vitro</i>	62.5、125、250、 500、1000μg/plate		陰性	Bayer ⁴⁾ (西ドイツ国) (1983)	t-177	
T-47	(代謝物) 変異原性 復帰突然変異	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)			<i>in vitro</i>	20、80、320、1280、 5120μg/plate		陰性	Ciba-Geigy (スイス国) (1984)	t-178	

4) Bayer: Institut für Toxicologie Bayer

3. 製 剤

資料 番号	試験の種類 ・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.5%粒剤	ラット	10	10	経口	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-1
F-02 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.5%粒剤	マウス	10	10	経口	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-3
F-03 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.5%粒剤	ラット	10	10	経皮	2000		> 2000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-4
F-04 [GLP]	皮膚刺激性 (7日間観察) 2.5%粒剤	ウサギ	—	6	貼付	0.5 g		軽度の刺激性あり		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-5
F-05 [GLP]	眼刺激性 (7日間観察) 2.5%粒剤	ウサギ	—	非洗眼 6 洗眼3	点眼	100 mg		軽度の刺激性あり 洗眼効果あり		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-7
F-06 [GLP]	皮膚感作性 (Maximization法) 2.5%粒剤	モルモ ット	—	投与20 対照10	感作 (皮内投与) : 0.1mL 惹起 (貼付) : 25%溶液		感作性なし		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1987)	f-9	

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 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-07 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ラット	10	10	経口	4167、5000、 6000	1395、1674、 2009、2411、 2894、3472、 4167、5000	> 6000	2880	食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-11
F-08	急性毒性 (15日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ラット	5	5	経口	0.5、1.0、2.5、4.0、5.0、 7.5、10.0 mL/kg (535、1070、2675、4280、 5350、8025、10700 mg/kg)	17.8 mL/kg (19046 mg/kg)	2.14 mL/kg (2290 mg/kg)	CTL ¹⁾ (英国) (1983)	f-12	
F-09 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 21.5%フオア [®] ル	マウス	10	10	経口	930、1302、 1822、2551、 3571 5000、7000、 5000、7000	1822、2551、 3571 5000、7000、 9800、13720	1775	3500	食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-14
F-10 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ラット	10	10	経皮	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-16
F-11	急性毒性 (15日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ラット	5	5	経皮	4.0 mL/kg (>4280 mg/kg)		> 40 mL/kg (>4280 mg/kg)		CTL ¹⁾ (英国) (1983)	f-17
F-12 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ラット	5	5	吸入	99、250 mg/m ³		> 250 mg/m ³		CTL ¹⁾ (英国) (1985)	f-18
F-13	皮膚刺激性 (3日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ウサギ	6	—	貼付	0.5 mL		軽度の刺激性あ り		CTL ¹⁾ (英国) (1983)	f-20
F-14	眼刺激性 (7日間観察) 21.5%フオア [®] ル	ウサギ	—	非洗眼 3 洗眼3	点眼	0.1 mL		軽度の刺激性あ り		CTL ¹⁾ (英国) (1983)	f-21
F-15	皮膚感作性 (Buehler法) 21.5%フオア [®] ル	モルモ ット	投与20 対照10	—	感作(貼付): 0.4mL 惹起(貼付): 0.2mL			感作性なし		CTL ¹⁾ (英国) (1987)	f-22
F-16 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.0%フオア [®] ル	ラット	10	10	経口	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-24
F-17 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.0%フオア [®] ル	マウス	10	10	経口	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-25
F-18 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 2.0%フオア [®] ル	ラット	10	10	経皮	5000		> 5000		食品農医薬品 安全性評価セ ンター (1984)	f-26

1) CTL: Central Toxicology Laboratory

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-48)

試験機関 : Eurofins/Product Safety

Laboratories (米国)

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット、雌 5 匹、開始時 9~12 週齢、体重範囲 171~232g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 上げ下げ法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁させて 35%濃度とし、胃ゾンデを用いて 1 回、強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 および 14 日に体重を測定し、観察期間終了時に肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与方法	経口
性別	雌
投与量 (mg/kg)	2000
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	開始時間 : 1 日後 消失時間 : 3 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として糞量減少が 2 匹、活動性低下が 1 匹にみられた。

体重に対しては、観察期間終了時に体重増加がみられた。

肉眼的病理検査では、異常所見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-01)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時5～6週齢、
体重 雄 96±6g、雌 89±5g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1週および2週時に生存動物の体重を測定し、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実施した。

結 果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1333、2000、3000、4500、6750	889、1333、2000、3000、4500、6750
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	3631 (3016～4370)	2884 (2285～3640)
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：投与6時間後 終了時間：投与4日後	開始時間：投与6時間後 終了時間：投与4日後
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与3時間後 消失時間：投与3日後	発現時間：投与3時間後 消失時間：投与5日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	889
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1333	889

中毒症状として1333mg/kg以上の投与群の雌雄いずれにおいても投与3～6時間後より行動の不活発化、無力性歩行、歩行困難、昏睡および流涙が観察された。雌の4500mg/kg投与群において投与2日後より消瘦が1例観察された。

死亡動物の剖検所見では、雄の2000mg/kg以上の投与群および雌の1333mg/kg以上の投与

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

群で肺のうっ血および水腫が認められた。

観察期間終了時における生存動物の剖検では、異常所見は認められなかった。

③ ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Alpk系ラット、1群雌雄各5または各10匹、試験開始時5~7週齢、
体重雄140~230g、雌115~180g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を
に懸濁させてカテーテルを
用いて1回強制経口投与した。
試験動物は投与前16~20時間絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。
投与前日、投与当日、投与2日後、5日後、7日後および14日後に生存動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	400*、500*、640*、800*、1000**、1260*、1600**、2000**、 3200*、4000**、5000* (*：雌雄5匹、**：雌雄10匹)	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1954 (1147~4985)	1336 (837~1969)
死亡開始時間および終了時間	開始時間：投与5時間後 終了時間：投与4日後	開始時間：投与5時間後 終了時間：投与3日後
症状発現時間および消失時間	発現時間：投与1時間後 消失時間：投与9日後	発現時間：投与1時間後 消失時間：投与9日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	400	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	400	500

主な症状として自発運動低下、よろめき歩行、正向反射消失、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難および尿失禁が400mg/kg群の雄を除く各投与群で認められた。生存動物について、全投与群の雌雄いずれにおいても、投与7~14日後に体重増加が認められた。

④ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：財団法人残留農薬研究所
報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、体重雄24.9～33.6g、
雌20.2～25.9g

試験期間：21日間観察

投与方法：検体を _____ に懸濁させて胃ゾンデを用いて1回、
強制経口投与した。

観察項目：中毒症状および生死を21日間観察した。投与直前、投与後1、2および3週時に生存動物の体重を測定し、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実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	3900、5070、6591	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：投与1日後 終了時間：投与1日後	開始時間：投与1日後 終了時間：投与5日後
症状発現時間 および消失時間	発現時間：投与30分後 消失時間：投与3日後	発現時間：投与30分後 消失時間：投与5日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3900	なし

中毒症状として投与30分後より全投与群の雌雄で立毛、投与1時間後より5070および6591mg/kg投与群雄の全例で行動の不活発化、さらに投与3時間後より6591mg/kg投与群雄の1例で鎮静が観察された。

生存動物で全投与群の雌雄いずれにおいても投与1週後に体重増加が認められたが、投与2週後には5070および6591mg/kg投与群雌で減少が認められた。また、投与後3週時には全投与群の雌雄いずれにおいても体重増加が認められた。

死亡動物の剖検所見では、肝臓、腎臓の退色および胃に赤色点が認められた。

⑤ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)
報告書作成年 : 1982 年

検体の純度 :

試験動物 : Alpk 系マウス、1 群雌雄各 5 または各 10 匹、試験開始時 5~7 週齢、
体重 雄 25~45g、雌 20~40g

試験期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を _____ に懸濁させてカテーテル
を用いて 1 回強制経口投与した。
試験動物は投与前 16~20 時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。
投与前日、投与当日、投与 2 日後、5 日後、7 日後および 14 日後に生存動物の体重を測定した。

結果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	250, 320, 400, 500, 640, 800 (各 5 匹)	400**, 500*, 640**, 800**, 1000**, 1260**, 2000**, 2500*, 3200* (* : 各 5 匹, ** : 各 10 匹)
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	490 (394~642)	1219 (算出不可)
死亡開始時間および終了時間	開始時間 : 投与 5 時間後 終了時間 : 投与 2 日後	開始時間 : 投与 5 時間後 終了時間 : 投与 3 日後
症状発現時間および消失時間	発現時間 : 投与 1 時間後 消失時間 : 投与 6 日後	発現時間 : 投与 1 時間後 消失時間 : 投与 6 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	250	なし

主な症状として自発運動低下、立毛、よろめき歩行、体温低下および昏睡が観察された。
生存動物について、全投与群の雌雄いずれにおいても、投与 14 日後に体重増加が認められた。

⑥ モルモットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Dunkin Hartley系モルモット、1群雌雄各5匹、

試験開始時4～7週齢、体重雄190～365g、雌245～330g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を

に懸濁させてカテーテル

を用いて1回強制経口投与した。

試験動物は投与前16～20時間絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

投与前日、投与当日、投与2日後、5日後、7日後および14日後に生存動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	320, 400, 500, 640, 800	320, 400, 500, 640
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	542 (432～717)	算出不可 (推定 400～640)
死亡開始時間および終了時間	開始時間：投与18時間後 終了時間：投与2日後	開始時間：投与18時間後 終了時間：投与2日後
症状発現時間および消失時間	発現時間：投与3時間後 消失時間：投与3日後	発現時間：投与3時間後 消失時間：投与3日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	320	400

主な症状として自発運動低下およびよろめき歩行が観察された。生存動物の体重は全投与群の雌雄いずれにおいても投与14日後に増加が認められた。

⑦ ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-06)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1982 年

検体の純度 :

試験動物 : New Zealand White 種ウサギ、1 群雌雄各 5 匹、試験開始時 11~17 週齢、
体重 雄 1.95~3.30kg、雌 1.85~3.20kg

試験期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体を _____ に懸濁させてカテーテル
を用いて 1 回強制経口投与した。
試験動物は投与前 16~20 時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

投与前日、投与当日、投与 2 日後、5 日後、7 日後および 14 日後に生存動物の体重を測定した。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	250、500、1000、2300	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	835 (250~2300)	937 (555~2026)
死亡開始時間および終了時間	開始時間 : 投与 18 時間後 終了時間 : 投与 3 日後	開始時間 : 投与 18 時間後 終了時間 : 投与 5 日後
症状発現時間および消失時間	発現時間 : 投与 1 時間後 消失時間 : 投与 12 日後	発現時間 : 投与 1 時間後 消失時間 : 投与 12 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	250	250

主な症状として自発運動低下およびよろめき歩行が観察された。

生存動物の体重は 1000mg/kg 投与群雌雄で投与 14 日後には減少が認められた。

⑧ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-49)

試験機関 : Eurofins/Product Safety
Laboratories (米国)

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各5匹、開始時10~11週齢
体重 雄337~363g、雌227~248g

試験期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を少量の蒸留水でペースト状にし、剃毛した腰背部皮膚 (2×3インチ ; 体表面積の約10%相当) に塗布被覆した。暴露時間は 24時間とし、暴露後、皮膚に残った検体を拭き取った。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。
投与直前、7日後、および14日後に体重を測定した。

結 果 :

投与方法	経 皮	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投 与 量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>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
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状は認められなかった。

体重に対しては、観察期間終了時に体重増加がみられた。

肉眼的病理検査では、異常所見は認められなかった。

⑨ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-50)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1984年 [GLP対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット (Alpk)、1群雌雄各5匹、開始時8～10週齢、
体重 雄281～349g、雌213～228g

試験期間：14日間観察 (投与日を試験1日と起算したので、観察終了日は試験15日)

投与方法：検体を少量の蒸留水でペースト状にし、剃毛した腰背部皮膚 (75mm×50mm) に塗布被覆した。暴露時間は 24時間とし、暴露後、皮膚に残った検体は微温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

試験1日の投与前、並びに試験6、8および15日に体重を測定した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>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
症状発現時間 および消失時間	開始時間：2日後 消失時間：8日後	開始時間：2日後 消失時間：15日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、尿失禁、脊椎彎曲、並びに適用部位の痂皮形成及び落屑が認められ、落屑を除く変化は、試験5日までに消失した。

体重に対しては、観察期間終了時に体重増加がみられた。

肉眼的病理検査では、異常所見は認められなかった。

⑩ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-07)

試験機関：財団法人残留農薬研究所
報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時6週齢、
体重雄194～215g、雌140～164g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を剃毛した背部皮膚に塗布し、1時間30分後に除去した。

試験項目：中毒症状および死亡を14日間観察した。

投与前、投与1および2週時に生存動物の体重を測定し、観察期間終了時に全動物について適用部位を含む組織および器官について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	3000、5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

雌雄いずれにおいても中毒症状は観察されなかった。

全投与群の雌雄いずれにおいても投与後1および2週時に体重の増加が認められた。

観察期間終了時における剖検では、異常所見は何ら認められなかった。

⑪ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-08)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年 : 1982年

検体の純度 :

試験動物 : Alpk系ラット、1群雌雄各5または各10匹、試験開始時5~7週齢、
体重 雄140~230g、雌115~180g

試験期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体をプロピレングリコールに懸濁させて剃毛した腰背部皮膚 (25mm×25mm) に塗布被覆した。暴露時間は 24時間とし、暴露後、皮膚に残った検体は微温湯で洗浄した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。

投与当日、投与2日後、7日後および14日後に生存動物の体重を測定した。

結果 : 試験期間を通じて検体投与によると思われる影響は観察されなかった。

投与方法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投 与 量 (mg/kg)	1000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>1000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1000	

⑫ ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-09)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、1群雌雄各5匹、試験開始時11～17週齢、
体重 雄1.95～3.30kg、雌1.85～3.20kg

試験期間：14日間観察

投与方法：検体をプロピレングリコールに懸濁させて剃毛した腰背部皮膚(75mm×50mm)に塗布被覆した。適用部位の皮膚に擦過傷を付けた群と無傷の群とを設けた。
暴露時間は24時間とし、暴露後、皮膚に残った検体は微温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

投与当日、投与2日後、7日後および14日後に生存動物の体重を測定した。

結果：試験期間を通じて検体投与によると思われる影響は観察されなかった。

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>1000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1000	

⑬ラットにおける急性腹腔内投与試験

(資料No.T-10)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Alpk系ラット、1群雌雄各5または各10匹、試験開始時5～7週齢、
体重 雄140～230g、雌115～180g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を _____ に懸濁させて10mL/kg
の用量で腹腔内に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。
投与当日、投与2日後、7日後および14日後に生存動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	100、128、160、200、250、320	64、80、100、126、128、160
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	算出不可 (推定160～250)	99 (79～117)
死亡開始時間および終了時間	開始時間：投与5時間後 終了時間：投与24時間後	開始時間：投与5時間後 終了時間：投与2日後
症状発現時間および消失時間	発現時間：投与1時間後 消失時間：投与6日後	発現時間：投与1時間後 消失時間：投与6日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	160	64

主な症状として自発運動低下、流涙、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難および尿失禁が各投与群で認められたが、生存動物の大部分は投与6日後までに回復した。

⑭ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-51)

試験機関 : Central Toxicology
Laboratory (英国)
報告書作成年 : 2006年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Wistar系ラット (HsdRccHan:WIST) 、1群雌雄各5匹、開始時10週齢
体重 雄240~254g、雌174~188g

試験期間 : 14日間観察 (暴露日を試験1日と起算したので、観察終了日は試験15日)

暴露方法 : 粉塵発生装置を用いて発生させた試験気体を暴露チャンバー内に導入し、動物に4時間鼻部暴露させた。試験気体をフィルターで捕集し、重量分析法で実際濃度を測定した。

暴露条件 :

設定濃度(mg/m ³)	2000	
実際濃度(mg/m ³)	2020±0.17	
粒子径分布(%)	(1時間30分後)	(約3時間後)
≥9.8 (μm)	3.56	2.47
9.8~6.0	8.79	15.31
6.0~3.5	13.78	10.62
3.5~1.55	58.43	56.05
1.55~0.93	9.74	10.62
0.93~0.52	2.85	2.96
≤0.52	2.85	1.98
空気力学的質量中位径(μm)	2.61	2.71
チャンバー容積(L)	27.6	
チャンバー内通気量(L/分)	25	
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露	

観察・試験項目 : 暴露中および暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。また、暴露前日、暴露直前 (試験1日) 、試験8および15日に体重を測定した。観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度(mg/m ³)	2020	
LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	>2020	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時間	開始時間：暴露中 消失時間：2日後	開始時間：暴露中 消失時間：4日後
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/m ³)	2020	

一般状態の変化として、雌雄ともに暴露中から鼻周囲の検体付着がみられ、暴露直後に拘束が原因と考えられる被毛湿潤がみられた。雌1匹で暴露後2日間にわたり反応性亢進がみられた。

体重に対しては、試験8および15日に体重増加がみられた。

肉眼的病理検査では、異常所見は認められなかった。

⑮ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-11)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1988年

[GLP対応]

検体の純度：

試験動物：Alpk:ApfSD (Wistar由来) 系ラット、試験開始時7週齢、

体重 雄223～279g、雌170～230g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：粉塵発生装置を用いて発生させた試験気体を暴露チャンバー内に導入し、動物に4時間鼻部暴露させた。試験気体をフィルターで捕集し、重量分析法で実際濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度(mg/m ³)	500	2000	3500	5000
実際濃度(mg/m ³)	540	1840	3700	5190
粒子径分布(%)				
≥9.8 (μm)	15.9	7.2	7.5	4.3
9.8～6.0	25.5	22.5	18.7	16.7
6.0～3.5	22.9	18.9	21.6	25.1
3.5～1.55	21.4	31.1	29.8	30.4
1.55～0.93	10.9	15.5	16.1	16.8
0.93～0.52	2.4	3.4	4.4	4.4
≤0.52	1.1	1.4	1.8	2.3
空気力学的質量中位径(μm)	4.53	3.40	3.25	2.89
呼吸可能な粒子(μm)の割合(%)	23.05	33.63	36.34	42.08
チャンバー容積(L)	27			
チャンバー内通気量(L/分)	15～16			
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露			

観察・試験項目：暴露中および暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。また、暴露前日、暴露直前、暴露1、2、7および14日後に体重を測定した。

観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を実施し、さらに肝及び肺の重量を測定した。

試験結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度(mg/m ³)	0、540、1840、3700、5190	
LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	4790	3130
死亡開始時間 および終了時間	開始時間：暴露当日 終了時間：暴露1日後	
症状発現および 消失時間	開始時間：暴露中 消失時間：消失せず	
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度(mg/m ³)	540	
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/m ³)	540	

5190mg/m³ および3700mg/m³暴露群では暴露開始後1時間30分以内に、また1840mg/m³暴露群では2時間30分以内にそれぞれ呼吸数の減少、呼吸深度の増加および音に対する反応の鈍化が観察された。

5190mg/m³暴露群雌雄各3例、3700mg/m³暴露群雄1例および雌4例、1840mg/m³暴露群雌1例について暴露後2日目までに死亡あるいは切迫屠殺した。

暴露翌日に体重増加量の著明な減少が5190mg/m³および3700mg/m³暴露群雌雄に認められた。また、3700mg/m³暴露群雄で肺重量の減少、雌で肺重量対体重比の用量相関性のある上昇が認められ、5190mg/m³暴露では統計学的に有意に増加した。

観察期間終了時の剖検では、検体暴露に関連する動物への影響は認められなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

① ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.T-52)

試験機関 : Eurofins/Product Safety
Laboratories (米国)

報告書作成年 : 2006 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、若齢成獣、雄 1 匹、雌 2 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 0.5g を蒸留水でペースト状とし、剃毛したウサギの背部に 4 時間、半閉塞貼付した後、適用部位の皮膚を清浄した。

観察項目 : 投与後 72 時間にわたり適用部位の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、皮膚一次刺激指数 (Primary Dermal Irritation Index) を求めて評価した。

試験結果 : 観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
雌 3501	紅斑	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌 3502	紅斑	4	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雄 3503	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	3	2	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	1.0	0.7	0.3	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

適用 1 時間後に全例で軽度の紅斑が認められ、その後は徐々に消失し、72 時間後にはいずれの動物でも変化は認められなかった。皮膚一次刺激指数は 0.5 であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、軽微な刺激性があるものと考えられる。

② ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.T-12)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、試験開始時11～17週齢、
体重 2.0～3.5kg、1群雌6匹

観察期間：3日間

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁させて剪毛したウサギの左右腹側部の皮膚に500mgを塗布・被覆した。右腹側部皮膚(25×25mm)については、あらかじめ擦過傷を付けた。
暴露時間は24時間とし、暴露終了後、皮膚に残った検体を微温湯で洗浄した。

観察項目：塗布24時間および72時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑および浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って評価した。

結果：観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			24時間		72時間	
			非擦過皮膚	擦過皮膚	非擦過皮膚	擦過皮膚
8♀	紅斑	4	1	1	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
9♀	紅斑	4	1	1	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
10♀	紅斑	4	1	1	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
11♀	紅斑	4	2	2	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
12♀	紅斑	4	1	2	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
13♀	紅斑	4	2	2	1	1
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	8	9	6	6
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	1.3	1.5	1.0	1.0
	浮腫	4	0	0	0	0

擦過傷の有無に関係なく、軽微もしくは輪郭のはっきりした紅斑が認められた。

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

評点より算出した皮膚一次刺激指数(合計評点÷最高評点)は1.21であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと考えられる。

③ラットにおける反復塗布皮膚刺激性試験

(資料No.T-13)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、試験開始時5~7週齢、体重 雄205~220g、雌 150~185g、雌雄各5匹

観察期間：19日間

投与方法：検体の12.5% プロピレングリコール懸濁液を剃毛した腰背部皮膚(約50×50mm)に250mg/kg (2mg/cm²) に相当する量で塗布・被覆した。

暴露時間は24時間とし、暴露後、皮膚に残った検体を微温湯で洗浄して除去した。24時間後に検体を同様に塗布し、これを合計5回繰り返した。

観察項目：検体除去1、2時間後および最終塗布終了後9日間、塗布部分の刺激性変化(紅斑、浮腫、痂皮)の有無等を観察した。

試験結果：Draize法に従って観察した刺激性変化の評点(平均値)を次表に示す。

変化	塗布期間(日)									
	1*	2	3*	4	5*	6	7*	8	9*	10
紅斑	—	—	—	—	—	—	—	雄0.4 (2/5)	—	雄0.4 (2/5)
浮腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
落屑	—	—	—	—	雌0.2 (1/5)	雌0.2 (1/5)	雌0.2 (1/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.2 (1/5)	—
痂皮	—	—	—	—	—	—	—	—	雌0.2 (1/5)	雌0.2 (1/5)

変化	塗布期間(日)								
	11	12	13	14	15	16	17	18	19
紅斑	—	—	—	—	—	—	—	—	—
浮腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—
落屑	—	—	—	—	—	—	—	—	—
痂皮	雌0.2 (1/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.4 (2/5)	雌0.4 (2/5)	—	—

()内の数字は刺激性変化の認められた動物数/試験動物数

—：正常

*：塗布日

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。

雄では反復塗布4回から5回にかけて軽微の紅斑が認められたが、その後の観察期間に刺激性変化は認められなかった。

雌では反復3回塗布後、一時的に軽微な落屑と痂皮形成が認められた。

以上の結果から検体はラットの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

④ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.T-53)

試験機関：Eurofins/Product Safety Laboratories (米国)

報告書作成年：2006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、若齢成獣、雌3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体 50mg をウサギの右眼結膜嚢内に投与し、左眼には投与せずに対照とした。

観察項目：投与後 72 時間及び投与後 4 および 7 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法および Kay と Calandra の修正法に従って評価した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

項目	最高 評点	適用後時間							
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日		
動物 番号 3401	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0
		面積	4	0	1	1	1	1	0
	虹 彩	2	1	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0
	合計	110	11	14	9	7	7	0	
非洗 眼群 動物 番号 3402	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0
		面積	4	0	1	1	1	1	0
	虹 彩	2	1	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	1	1	1	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0
	合計	110	15	14	7	7	7	0	
動物 番号 3403	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	1	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0
	合計	110	13	13	2	0	0	0	
3 匹の平均	110	13.0	13.7	6.0	4.7	4.7	0.0		

最高 110 点 = (角膜混濁 × 範囲) × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

適用 1 時間後に全例で結膜及び虹彩の変化が認められ、24 時間後から徐々に消失し、7 日後にはいずれの動物でも変化は認められなかった。適用 24 時間後に 2 例で軽度の角膜混濁が認められ、4 日後まで持続した。最大平均評点は 13.7 であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、軽度の刺激性があるものと考えられる。

⑤ ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No.T-14)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ、試験開始時11~17週齢、
体重2.0~3.5 kg、洗眼群雌3匹、非洗眼群雌6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体約100mg を9匹のウサギの左眼結膜嚢内に投与し、右眼には投与せずに対照とした。
このうち3匹については、投与20~30秒後に洗眼し、他の6匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与直後に非洗眼動物6頭について初期痛を観察した。

投与後1~2時間及び投与後1、2、3、4および7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法およびKayとCalandraの修正法に従って評価した。

試験結果：観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

項目			最高 評点	適用後時間						
				1~2 時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 109	角膜 混濁	程度	4	—	1	0	0	0	0
			面積	4	—	3	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
	分泌物		3	2	2	1	1	0	0	
	合計			110	10	30	9	4	2	0
	動物 番号 110	角膜 混濁	程度	4	—	1	0	0	0	0
			面積	4	—	1	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0
結膜		発赤	3	1	2	1	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	
	分泌物	3	2	1	0	0	0	0		
合計			110	10	13	2	2	2	0	
動物 番号 111	角膜 混濁	程度	4	—	1	1	0	0	0	
		面積	4	—	2	1	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	
分泌物		3	2	2	1	1	1	0		
合計			110	8	20	11	2	2	0	

—：観察せず

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1~2 時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 112	角膜 混濁	程度	4	—	0	0	0	0	0
			面積	4	—	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0
	合 計			110	10	8	2	0	0	0
	動物 番号 113	角膜 混濁	程度	4	—	1	1	0	0	0
			面積	4	—	2	1	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0
分泌物			3	2	1	1	0	0	0	
合 計			110	12	18	11	2	2	0	
動物 番号 114	角膜 混濁	程度	4	—	1	0	0	0	0	
		面積	4	—	2	0	0	0	0	
	虹	彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	
合 計			110	12	18	2	0	0	0	
合 計			330	51	62	22	3	3	0	
平 均			110	2.4	3.0	1.0	0.1	0.1	0	
洗 眼 群	動物 番号 115	角膜 混濁	程度	4	—	0	0	0	0	0
			面積	4	—	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0
	合 計			110	6	2	0	0	0	0
	動物 番号 116	角膜 混濁	程度	4	—	0	0	0	0	0
			面積	4	—	0	0	0	0	0
		虹	彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
分泌物			3	0	0	0	0	0	0	
合 計			110	4	2	2	0	0	0	
動物 番号 117	角膜 混濁	程度	4	—	0	0	0	0	0	
		面積	4	—	0	0	0	0	0	
	虹	彩	2	0	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0	
合 計			110	6	2	0	0	0	0	
合 計			330	24	9	3	0	0	0	
平 均			110	1.1	0.4	0.1	0	0		

—：観察せず

非洗眼群では、検体投与直後に中等度の初期痛が認められ、続いて5例に軽微な角膜混濁および6例の結膜に中等度の発赤および結膜浮腫と分泌物が認められた。

虹彩炎はどの動物にも認められなかった。

これらの角膜および結膜の刺激性変化は投与後7日目には消失した。

洗眼群では結膜の軽微な発赤および結膜浮腫と分泌物が認められたが、角膜混濁および虹彩炎は認められなかった。なお、結膜の刺激性変化は投与後3日目には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、非洗眼の場合は中等度、洗眼の場合は軽度の刺激性があるものと考えられる。

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

(3) 皮膚感作性

①マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）

（資料 No.T-54）

試験機関 : Syngenta Central Toxicology
Laboratory (英国) [GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

検体の純度 :

試験動物 : CBA/Ca/Ola/Hsd マウス、8~12 週齢、1 群雌 4 匹

観察期間 : 6 日間（3 日間塗布、最終塗布 3 日後に標識チミジン投与）

試験方法 : 局所リンパ節試験法を用いた。

検体の 10、25 および 65% w/v ジメチルホルムアミド調製液約 25 μ L/耳を各動物の両側の耳の背部表面に塗布した。

最終塗布の 3 日後に、比放射能 2.0Ci/mmol の 3 H-メチルチミジンを約 20 μ Ci 含有するリン酸緩衝生理食塩水（PBS）約 250 μ L を尾静脈から投与した。約 5 時間後にマウスを安楽死させて両側耳介リンパ節を摘出し、リンパ節細胞懸濁液を調製した。このリンパ節細胞懸濁液をシンチレーションカウンターで測定し、分裂細胞に取り込まれるラベル標識チミジン量を測定して試料処理部位の T リンパ球増殖レベルを確認した。

[用量設定根拠]

予備試験において、検体を最高 65%w/v の濃度で塗布した結果、何らの変化もみられなかったことから、65%w/v を最高濃度とした。

[陽性反応の判定基準]

検体の 1 つ以上の濃度において、チミジン取り込み量が溶媒対照群の 3 倍以上に増加した場合に陽性と判定した。

結果 : 表 1 に放射能計数および対照群との比を示した。

検体投与群のチミジンの取り込み量が、溶媒対照群の 2 倍未満であったことから、検体には皮膚感作性がないとみなした。

一方、陽性対照群では、25%w/v 濃度でチミジンの取り込み量が 3 倍以上に増加し、試験方法の妥当性が確認された。

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。

表 1. 放射能計数および溶媒対照群との比率

試験濃度 (% w/v)	検査した リンパ節数	放射能計数 (dpm)	リンパ節当 りの dpm	溶媒対照との 比率 ^d	
試験群	0 ^a	8	4530	566	—
	10	8	3804	476	0.8
	25	8	3176	397	0.7
	65	8	3964	496	0.9
陽性対照群 ^b	0 ^c	8	5939	742	—
	5	8	10111	1264	1.7
	10	8	13747	1718	2.3
	25	8	38015	4752	6.4

^a ジメチルホルムアミド

^b ヘキシルシンナムアルデヒド

^c オリーブ油/アセトン(1:4)混合液

^d 各試験群の活性を溶媒対照群の活性で除した値

以上の結果から、本試験条件下において、検体は皮膚感作性を示さないと判断された。

② モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：Dunkin Hartley系モルモット、試験開始時4～7週齢、体重335～480g、
投与群雄20匹、対照群雄8匹

方法：Maximization法

感作；

1) 皮内注射；

動物の肩甲骨上を剃毛し、正中線の両側縦1列の3部位に下記の注射液各0.1mLを1回皮内注射した。

尚、注射液の濃度は、局所および全身的に許容できる最高濃度である5%以下とした。

①フロイントの完全アジュバントおよびコーン油 (1:1)

②検体をジメチルホルムアミドに溶解し、コーン油を添加した検体1% (w/v) 溶液

③検体をジメチルホルムアミドに溶解し、コーン油およびフロイントの完全アジュバントを添加した検体1% (w/v) 溶液

2) 塗布；

皮内注射1週間後に動物の肩甲骨上を再び剃毛し、検体75% (w/v)

溶液0.2～0.3mLを染み込ませた濾紙を48時間貼付した。尚、塗布溶液の濃度は過度の炎症を誘発しない最高濃度とした。

惹起； 塗布による感作の2週間後、動物の腹側部を剃毛し、検体50% (w/v)、25% (w/v) および10% (w/v) のジメチルホルムアミド溶液各0.2～0.3mLを染み込ませた濾紙を剃毛した部位の3箇所貼付した。尚、塗布溶液の濃度は刺激を起こさない最高濃度を含む3段階の濃度を用いた。

対照群については、検体を含まない試験溶液を投与群と同様に処理した。

陽性対照群については、下記の処理を行った。

感作；皮内注射による感作には、ホルムアルデヒド (40%溶液) の0.05%水溶液0.1mL

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。

を用い、貼付による感作には、ホルムアルデヒド（40%溶液）の75%水溶液0.2～0.3mLを用いた。

惹起；ホルムアルデヒド（40%溶液）の75%水溶液0.2～0.3mLを貼付し惹起した。

対照群については、ホルムアルデヒドを含まない試験溶液を投与群と同様に処理した。

観察期間： 48時間

観察項目： 惹起暴露の除去24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果： いずれの感作部位においても検体50% (w/v) 溶液で惹起した場合には、投与群の4例および対照群の2例に、また25% (w/v) 溶液では、投与群および対照群の各1例に軽微な紅斑が投与部位全体に認められたが、10% (w/v) 溶液には同様の皮膚反応は認められなかった。
Draize法に従って観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

	群			動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
					24 時間 後				48 時間 後				24 時間	48 時間		
	感 作		惹 起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点					計	
	皮 内	経 皮			0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	1%	75%	50%	20	16	3	1	0	4/20	19	1	0	0	1/20	20	5
			25%		19	1	0	0	1/20	20	0	0	0	0/20	5	0
			10%		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒対照1			8	6	2	0	0	2/8	8	0	0	0	0/8	25	0
	溶媒対照2				7	1	0	0	1/8	8	0	0	0	0/8	13	0
	溶媒対照3				8	0	0	0	0/8	8	0	0	0	0/8	0	0
陽性 対照	0.05%	75%	75%	20	0	0	4	16	20/20	0	0	0	20	20/20	100	100
	溶媒対照			8	2	5	1	0	6/8	6	2	0	0	2/8	75	25

以上の結果から、検体はモルモットの皮膚に対して軽度の刺激性を示したが、皮膚感作性は陰性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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-61)

試験機関 : Harlan Laboratories (スイス国)

報告書作成年 : 2013 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Wistar 系ラット (RccHan : WIST) 、 1 群雌雄各 10 匹

開始時 7 週齢、開始時体重 雄 : 185.6~212.5g、雌 : 153.7~180.3g

試験期間 : 14 日間観察 (2013 年 2 月 27/28 日に投与、3 月 14/15 日に屠殺)

[投与日を試験 1 日と起算した。]

投与方法 : 検体を

に懸濁し、 0、30、150 および 500mg/kg 用量

を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

[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 回観察した。

死亡は認められなかった。

一般症状 ; 全動物について一般症状を毎日観察した。

投与に関連する変化はなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を試験 1~8 日まで毎日、および試験 15 日に測定した。

表 1 に平均体重および平均体重増加量を示す。

検体投与に関連する変化として、500mg/kg 群の雄で試験 1~2 日の体重増加量に有意な低値がみられた。

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

30 および 150mg/kg 群の雄および全投与群の雌では、投与に関連する変化はみられなかった。

表 1. 平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		30	150	500	30	150	500
体重	試験 1 日	99	99	101	100	98	100
	試験 2 日	100	99	100	100	98	100
	試験 3 日	100	100	101	100	99	98
	試験 4 日	100	100	102	99	99	101
	試験 5 日	100	101	102	99	98	102
	試験 6 日	100	100	101	99	97	102
	試験 7 日	100	100	101	99	97	103
	試験 8 日	100	100	101	98	96	102
	試験 15 日	100	100	102	99	100	101
体重増加量	試験 1~2 日	116	68	↓16	147	153	193
	試験 1~3 日	124	138	105	114	128	66
	試験 1~4 日	114	117	110	100	112	125
	試験 1~5 日	109	114	110	98	96	129
	試験 1~6 日	108	103	100	91	90	127
	試験 1~7 日	104	106	99	93	95	128
	試験 1~8 日	104	105	100	92	86	119
	試験 1~15 日	103	104	102	96	108	106

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnnett の検定 (↓ : p<0.05)

摂餌量；摂餌量を試験 1~2 日、2~3 日、8~9 日および 14~15 日に測定した。

表 2 に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化として、試験 1~2 日に、平均摂餌量の低値が 150mg/kg 群の雌および 500mg/kg 群の雌雄で認められ、500mg/kg 群の雌では試験 2~3 日にも低値がみられた。30mg/kg 群の雌雄および 150mg/kg 群の雄では、投与に関連する変化はみられなかった。

表 2. 平均摂餌量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		30	150	500	30	150	500
試験 1~2 日		101	93	84	95	67	70
試験 2~3 日		108	112	112	101	102	76
試験 8~9 日		101	99	98	94	86	89
試験 14~15 日		98	98	99	103	110	108
全期間平均		102	101	99	98	93	87

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

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。

詳細な機能検査；投与前、並びに試験 1、8 および 15 日に実施した。試験 1 日については投与後 3~4 時間（反応がピークに達すると予測される時間）に行った。

- ・次の所見を含む詳細な観察（ホームケージ内、ハンドリング時、オープンフィールド内）：
ハンドリングに対する反応、皮膚の状態、被毛の状態、眼の状態、粘膜の状態、尿の状態（排尿回数、色調）、排糞の状態（量、硬さ）、瞳孔径の大きさ、筋緊張度、体温、呼吸の回数および状態、流涙、流涎、鼻汁、立毛、発声、眼球突出、眼球陥入、眼瞼閉鎖、削瘦、脱水、紅涙、着色鼻汁、オープンフィールド内での活動性（1 分間観察）、オープンフィールド内での立ち上がり回数（1 分間観察）、姿勢／歩行の状態、痙攣（convulsion および spasm）、振戦、線維束性収縮、挙尾、旋回運動、常同行動、異常／奇妙な行動
- ・次の項目を含む刺激に対する反射／反応性：眼瞼、耳介、瞳孔、押し返し（extensor thrust reflex）、クリック音、接近、姿勢反射、立ち直り反射、疼痛（爪先をつまむ）。
- ・聴覚：プライヤー反射
- ・握力：前肢および後肢
- ・着地開脚幅
- ・体温

表 3 に投与に関連する変化を示す。

検体投与に関連する変化として、試験 1 日に、500mg/kg 群の雌雄で体温の有意な低下がみられた。

30 および 150mg/kg 群の雌雄では、投与に関連する変化はみられなかった。

なお、30mg/kg 群の雌で試験 1 日に前肢握力の有意な高値（0.96kg）がみられたが、値は投与前と同等（0.93kg）であり、より高用量の群では同様の変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。

表 3. 詳細な機能検査

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	30	150	500	0	30	150	500
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
体温 (°C)	投与前	37.9	38.0	37.8	37.8	38.2	37.8	38.2	38.0
	試験 1 日	37.8	37.7	37.5	↓↓37.3	38.0	38.0	37.8	↓↓37.0
	試験 8 日	37.7	37.7	37.4	37.6	38.1	38.2	38.4	38.2
	試験 15 日	37.7	37.7	37.4	37.6	38.3	38.0	38.1	38.1

統計解析：Dunnnett の検定（↓↓p<0.01）

自発運動量の測定；詳細な機能検査の終了直後に、オープンフィールドで自動装置を用いて測定し、以下の項目を評価した。

水平運動：総距離（cm）、垂直運動：立ち上がり回数（回）、その他：中央部に留まる時間（秒）

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 4 に結果を示す。

検体投与に関連する変化として、試験 1 日に、150 および 500mg/kg 群の雌で垂直運動量の有意な低値が認められ、500mg/kg 群の雌では水平運動量にも有意な低値がみられた。

30mg/kg 群の雌および全投与群の雄では、投与に関連する変化はみられなかった。

表 4. 自発運動量

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg)	0	30	150	500	0	30	150	500
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
試験 1 日	水平運動： 総距離(cm)	2205.7	2428.6	2444.3	2328.2	2801.4	2867.7	2871.7	↓1918.9
	垂直運動： 立ち上がり回数(回)	31	33	28	23	50	52	↓23	↓↓11
	その他： 中央部に留まる時間(秒)	110	166	187	241	134	285	228	79

統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01)

臓器重量測定；観察期間終了時に、各群雌雄各 5 匹を対象として灌流固定・屠殺後に脳重量を測定し、体重比を算出した。

投与に関連すると考えられる変化はなかった。

肉眼的病理検査；臓器重量測定に供した動物を対象として、灌流固定後に実施した。

投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査；対照群および 500mg/kg 群の脳重量測定に供した動物を対象として以下の通りに実施した。

- 樹脂包埋し、1%トルイジン・ブルー染色を施した以下の部位：
脊髄神経節（C4～C7 の間で 2 か所以上、L4～L5 の間で 2 か所以上）、脊髄神経後根（C4～C7 の間で 2 か所以上、L4～L5 の間で 2 か所以上）、脊髄神経前根（C4～C7 の間で 2 か所以上、L4～L5 の間で 1 か所以上）、坐骨神経近位端*、脛骨神経近位端（膝蓋部）*、脛骨神経遠位端（後肢下端）*
- パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した以下の部位：
脳（前葉、頭頂葉、中脳、橋、小脳、延髄、海馬）、眼球、網膜、視神経、頸部脊髄（C4～C7）、腰部脊髄（L4～L5）、三叉神経節、腓腹筋、坐骨神経近位端*、脛骨神経近位端*、脛骨神経遠位端*、全ての肉眼的異常部位

*樹脂包埋とパラフィン包埋には半分ずつ供した。

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。

表 5 に全ての病理組織学的所見を示した。

投与に関連する変化はみられなかった。

表 5. 全ての病理組織学的所見

性別	雄		雌		
投与量 (mg/kg)	0	500	0	500	
検査動物数	5	5	5	5	
腓腹筋	単核細胞浸潤	1	0	0	0
坐骨神経	軸索変性	0	1	0	0
三叉神経節	限局性ニューロン空胞化	0	0	1	0

表中の数字は発現動物数を示す。

統計解析は実施していない。

以上より、本剤をラットに 1 回強制経口投与した結果、500mg/kg 群の雄で体重増加量低下、摂餌量低下および体温低下が認められ、雌で摂餌量低下、体温低下および自発運動量低下がみられた。150mg/kg 群の雌で摂餌量低下および自発運動量低下がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雄 150mg/kg、雌 30mg/kg 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。

(5) 急性遅発性神経毒性

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。

(6) 90日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-16)

試験機関： Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年： 1983年

検体の純度：

試験動物： Wistar系ラット(Alpk:AP₁SD)、約4～5週齢、1群雌雄各20匹
開始時体重 雄：170～208g、雌：137～179g

試験期間： 投与期間(13週間) 1982年5月～1982年8月

投与方法： 検体を0、50、250および1250ppm含有した飼料を13週間摂食させた。なお、検体は飼料に直接添加した。投与量設定には28日間混餌投与試験の結果を参考にした。検体を混入した飼料は5週間に1回調製した。

<用量設定根拠>

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群を含む全群雌雄で、投与期間を通じて一般状態に変化はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与開始直前に1回及び投与開始後は週1回測定した。

1250ppm投与群雌で投与後6、8及び10～13週時に対照群と比較して統計学的に有意な体重増加の抑制がみられた(表1)が、それ以外に有意な変化は認められなかった。

表 1 累積体重増加量

性 別	雌		
	投与量 (ppm)	50	250
6 週	96.2	102.0	92.7 ↓
8 週	99.6	100.9	94.2 ↓
10 週	99.6	99.2	94.3 ↓
11 週	101.0	99.3	93.8 ↓↓
12 週	101.9	102.8	93.7 ↓
13 週	101.0	101.8	93.1 ↓↓

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
統計解析：Student's t-test、↓：p<0.05、↓↓：p<0.01

摂餌量および食餌効率；週 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

統計学的に有意差が認められた変化を表 2 に示す。1250ppm 投与群雌で、摂餌量に対照群と比較して統計学的に有意な減少がみられた。また、250ppm 投与群雌でも投与 5 週に有意な減少が認められた。50ppm 投与群雄で 6 週に認められた減少は、この週だけみられた単発的变化であったこと、用量依存性が認められなかったことから、偶発的变化と考えられた。

食餌効率は、1250ppm 投与群雌で投与 9～13 週において有意な増加が認められたが、増加であったため悪影響とはみなさず、この他には統計学的に有意な変化は認められなかった。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	50	250	1250	0	50	250	1250
摂餌量	4 週	100				100			95.8 ↓
	5 週	100				100		95.2 ↓	94.7 ↓↓
	6 週	100	78.1 ↓			100			90.7 ↓↓
	8 週	100				100			92.9 ↓
	10 週	100				100			93.6 ↓
	11 週	100				100			93.8 ↓
食餌効率 (9-13 週) (g growth/100g food)		9.88 (100)	9.70 (98)	9.80 (99)	10.5 ↑ (106)	15.8 (100)	16.0 (101)	16.3 (103)	17.5 (111)

摂餌量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
食餌効率は実数および括弧内の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値で示したもの
統計解析：Student's t-test、↓↑：p<0.05、↓↓：p<0.01

検体摂取量；摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量を下頁の表に示した。

投与量 (ppm)		50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.46	27.7	139
	雌	8.15	39.6	205

血液学的検査；投与開始前及び投与4週時に全群の雌雄各10匹を対象として、尾静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (PCV (Ht 値))、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分率、網赤血球数について検査した。また、投与期間終了時 (投与13週時) に心臓穿刺により採血し、上記項目及びカオリン-セファリン時間、プロトロンビン時間を測定し、大腿骨骨髓の細胞学的検査を実施した。

1250ppm 投与群雌で、プロトロンビン時間およびカオリン-セファリン時間の短縮がみられた。これ以外に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた変化は、それらの測定値が同系統のラットにおける背景データの範囲内であったため、パクロブトラゾール投与による影響とは考えられなかった。

表 3. 血液学的検査結果

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	50	250	1250	50	250	1250
4 週	PCV (Ht 値)						97 ↓
	好中球数	139 ↑				189 ↑↑	
	好酸球数				18 ↓		
13 週	MCHC						99 ↓
	好中球数	178 ↑↑					
	プロトロンビン時間					90 ↓	86 ↓↓
	カオリン-セファリン時間						79 ↓↓

数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの
統計解析：Student's t-test、↓↑: p<0.05, ↓↓↑↑: p<0.01

血液生化学的検査；投与開始前および投与4、13週時に全群の雌雄各10匹を対象として尾静脈より採血し、血漿中のアルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、グルコース、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、尿素窒素 (BUN)、トリグリセリドについて検査した。

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表4に示した。

1250ppm 投与群雌で総コレステロールおよびBUNの、また同群雄でGPTの増加がみられた。250ppm 投与群雌で投与13週時にBUNの僅かな増加がみられた。これらの変化は、用量相関性が不明瞭であり、また変化量も少なかったため、毒性学的に有意とは考えられなかった。これ以外に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた変化は、雌雄で一

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。

質した変化ではないため、検体投与による影響とは考えられなかった。(申請者による)。

表 4. 血液生化学検査結果

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	50	250	1250	50	250	1250
4 週	GPT			140 ↑↑			
	総コレステロール						120 ↑↑
	BUN					88 ↓	
13 週	GOT						87 ↓
	GPT			115 ↑			
	総コレステロール						113 ↑
	アルブミン	96 ↓		95 ↓			
	BUN					111 ↑	113 ↑

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑: p<0.05, ↓↓↑↑: p<0.01

尿検査： 投与開始直前及び投与 4、13 週時に全群の雌雄各 10 匹を対象として、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲンについて検査した。また、投与開始前及び投与 9、10 週時に雄、11 週時に雌をそれぞれ各群から 5 匹ずつ選択して採尿し、尿中の被験物質について検査した。

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 5 に示した。

投与に関連した変化は認められなかった。

全投与群雄で投与 13 週時に尿量が僅かに減少し、1250ppm 投与群雄で蛋白の増加がみられた。定性的検査項目には有意な変化は認められなかった。

[申請者注]：尿量の変化は、用量相関性が不明瞭であり、変化量も少なく、最高投与量群の雌にはみられなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。また 1250ppm 投与群雄で蛋白の増加がみられた。これ以外に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた変化は、用量相関性がなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

表 5. 尿検査結果

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	50	250	1250	50	250	1250
13 週	尿量	86 ↓	86 ↓	83 ↓↓	150 ↑↑		
	pH	98 ↓		98 ↓			
	比重				99 ↓↓		
	蛋白			119 ↑			

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑: p<0.05, ↓↓↑↑: p<0.01

眼科的検査； 投与 11 週時に、対照群および 1250ppm 投与群の雌雄各 20 匹（全例）を対象として眼科的検査を行った。試験 13 週時に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。対照群および 1250ppm 投与群で、通常みられる程度の変化以外に、異常な所見はみられなかった。

肝臓アミノピリン N-デメチラーゼ (APDM) 活性；投与期間終了時に全群雌雄各 10 匹を対象として、肝を摘出し APDM 活性を測定した。
1250ppm 投与群雌雄で対照群と比較して統計学的に有意な APDM 活性の上昇がみられた。また、250ppm 投与群雌で、対照群と比較して統計学的に有意な APDM 活性の上昇がみられたが、この変化は、肝の組織学的変化を伴っていなかったため、適応性の変化と考えられた。

表 6. 肝 APDM 活性

性別 投与量(ppm)	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
APDM 活性 (μ mol formaldehyde/h/g liver)			110 $\uparrow\uparrow$		111 $\uparrow\uparrow$	133 $\uparrow\uparrow$

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 $\uparrow\uparrow$: p<0.01

臓器重量； 投与期間終了時に全動物を対象として、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎及び精巣もしくは卵巣の重量を測定した。投与 11 週時に、対照群および 1250ppm 投与群の雌雄各 20 匹（全例）を対象として眼検査を行った。試験 13 週時に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

1250ppm 投与群雌雄で肝重量の対照群と比較して統計学的に有意な増加が、また同群雌で副腎重量の有意な減少がみられた。

〔申請者注〕：副腎重量の低下が雌の 1250ppm 投与群でみられたが、体重比重量（最終体重をもとに補正した重量）に有意差がみられていないことから投与の影響ではないと考えられた。

表 7. 臓器重量

性別 投与量(ppm)	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
肝臓（実重量）			108 $\uparrow\uparrow$		107 \uparrow	116 $\uparrow\uparrow$
肝臓（体重比）					106 \uparrow	119 $\uparrow\uparrow$
副腎（実重量）						91 \downarrow

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 $\downarrow\uparrow$: p<0.05, $\downarrow\downarrow\uparrow\uparrow$: 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病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、食道、脳、脊髄、眼、ハーダー腺、唾液腺、胸腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮体及び頸管、脾、リンパ節（頸部、腸間膜）、大腿骨、坐骨神経、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、肺、気管、副腎、心臓、大動脈、皮膚、乳腺、骨髄、随意筋及び肉眼的病変部について、病理組織標本を作製し鏡検した。

1250ppm 投与群雄で中等度の肝小葉中心性の脂肪化および同群雌雄で肝臓の水腫様変化がみられたが、これら以外に毒性学的に意義のあると考えられる組織学的変化は認められなかった。50 および 250ppm 投与群では、投与に関連した変化は認められなかった。

表 8. 肝臓における組織学的検査所見

性 別	雄				雌			
	0	50	250	1250	0	50	250	1250
投与量(ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
小葉中心性脂肪化（中程度）	0	0	0	1	0	0	0	0
水腫様変化（軽微）	8	5	9	11	7	2	4	10

統計解析： χ^2 検定（有意差なし）（申請者が実施）

以上の結果から、パクロブトラゾールの 13 週間飼料混入投与による影響として、1250ppm 投与群雌で体重増加の抑制、プロトンピン時間及びカオリンーセファリン時間の短縮、雌雄動物で肝臓 APDM 活性の上昇及び雄動物に肝小葉中心性の脂肪化がみられた。

従って、パクロブトラゾールの無毒性量は 250ppm（雄 27.7 mg/kg/day、雌 39.6 mg/kg/day）であると判断される。

② ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：財団法人食品農医薬品安全性評価センター
報告書作成年：1984 年

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット、5 週齢、1 群雌雄各 20 匹
開始時体重 雄：170～208g、雌：137～179g

試験期間：投与期間（13 週間）1984 年 2 月 28 日から 1984 年 5 月 29 日

投与方法：検体を飼料中に 0、50、250 および 1250 ppm 含有した飼料を 13 週間摂食させた。なお、パクロブトラゾールは飼料に直接添加した。

検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

対照群を含む雌雄全群で、投与期間を通じて一般状態に変化はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化；投与開始前および投与開始後週 1 回、全動物の体重を測定した。

全投与群雌雄で対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

摂餌量、食餌効率および飲水量；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

また、投与 1、6 および 12 週時に各群 10 匹を対象として飲水量を測定した。

全投与群雌雄で摂餌量および食餌効率に、対照群と比較して統計学的に有意な増加または減少がみられた。しかし、いずれも一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられた。

250ppm 投与群雌雄で、飲水量に対照群と比較して統計学的に有意な増加が投与 12 週時にみられた。これらは、いずれも一過性の変化であり、検体投与による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、下表のとおりであった。

投与量(ppm)		50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.21	16.0	81.6
	雌	3.54	17.9	90.7

血液学的検査；投与期間終了時に全群の雌雄各 10 匹を対象として、腹部大動脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (PCV (Ht 値))、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分率及び網赤血球数について検査した。対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次の表に示した。

1250ppm 投与群雌では PCV (Ht 値) 及び赤血球数の僅かな増加がみられた。これ以外に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた変化は、それらの測定値が同系統のラットにおける背景データの範囲内であったため、パクロブトラゾール投与による影響とは考えられなかった。

表 2. 血液学的検査結果

性別 投与量(ppm)	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
PCV (Ht 値)						102 ↑
赤血球数						103 ↑
MCH					99 ↓	99 ↓
MCHC					99 ↓	99 ↓↓
血小板数				108 ↑		
網赤血球数			120 ↑			89 ↓

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
統計解析：Student's t-test、↓↑: p<0.05, ↓↓↓↑: p<0.01

血液生化学的検査；投与期間終了時に全群の雌雄各 10 匹を対象として腹部大動脈より採血し、血清中のナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、カルシウム (Ca)、リン (P)、グルコース、尿素窒素 (BUN)、尿酸、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP) およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、アラニントランスアミナーゼ (GPT)、血漿中の乳酸脱水素酵素 (LDH) について検査した。

表 3. 血液生化学的検査結果

性別 投与量(ppm)	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
K					96 ↓	94 ↓↓
Cl	101 ↑					
Ca		104 ↑		97 ↓		
P			89 ↓			118 ↑
グルコース				92 ↓	91 ↓	
BUN		111 ↑				
尿酸		75 ↓↓	83 ↓	127 ↑↑	136 ↑↑	118 ↑↑
総コレステロール				109 ↑		122 ↑↑
総蛋白				105 ↑↑	107 ↑↑	110 ↑↑
アルブミン						105 ↑↑
総ビリルビン				112 ↑	109 ↑	
GOT		91 ↓				79 ↓↓
GPT					76 ↓	69 ↓↓
LDH						75 ↓

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓↑: p<0.05, ↓↓↓↑↑: p<0.01

1250ppm 投与群雄で P の減少がみられた。同群雌で P、総コレステロール、総蛋白、アルブミンの増加、K、GOT、GPT 及び LDH の減少がみられた。250ppm 投与群雌で総蛋白の増加および GPT の減少がみられた。また、全投与群雌で尿酸が増加したが、これは対照群の値が低いため、検体投与による影響とは考えられなかった。対照群と比較して統計学的に有意な差がみられたこれ以外の変化は、用量相関性がないこと、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査：投与期間終了時に全群の雌雄各 10 匹を対象として尿量、色調、比重、pH、グルコース、蛋白、ケトン体、潜血、ビリルビン及びウロビリノーゲンを測定した。

1250ppm 投与群雌雄でビリルビンの増加、また 1250 及び 250ppm 投与群雌雄でウロビリノーゲンの増加がみられたが、これらの変化は軽微であり、特定の臓器の障害を示唆するものとは考えられなかった。

臓器重量：投与期間終了時の全生存動物を対象として、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓及び精巣もしくは卵巣について重量を測定した。また、体重比重量も算出した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次頁の表に示した。

表 4. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		50	250	1250	50	250	1250
検査項目							
肝臓	重量			106 ↑			115 ↑↑
	体重比			104 ↑↑		105 ↑↑	117 ↑↑
腎臓	重量			106 ↑			
	体重比	103 ↑		104 ↑↑			
精巣		97 ↓					
心臓 体重比							106 ↑↑

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑: p<0.05, ↓↓↓↑: p<0.01

1250ppm 投与群雄で肝臓及び腎臓重量の僅かな増加が、また肝臓及び腎臓の体重比重量の増加がみられた。1250ppm 投与群雌で肝臓重量の、また肝臓及び心臓の体重比重量の増加がみられた。250ppm 投与群雌では肝臓の体重比重量の増加がみられた。一方、50ppm 投与群雄で腎臓の体重比重量の増加および精巣重量の減少がみられたが、用量相関性はないことから、50ppm 投与群雄で認められた変化はいずれも検体投与による影響とは考えられなかった

肉眼的病理検査：投与期間終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

1250ppm 投与群雄で肝の奇形様結節が、また 250 及び 50ppm 投与群雄で肺の斑点が、それぞれの 1 例にみられた。50ppm 投与群雄の一例に精嚢の萎縮がみられた。また、1250、250ppm 投与群及び対照群雌で肝の奇形様結節、卵巣の嚢腫及び子宮腔の拡張がそれぞれの 1 例ないし数例ずつにみられた。しかし、これらの諸変化はラットの自然発生病変として対照群にもみられており、検体投与とは関係ないと考えられた。

病理組織学的検査：投与期間終了時に全動物を対象として、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、食道、脊髄、眼、唾液腺、胸腺、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、前立腺、子宮体及び頸管、リンパ節、大腿骨、坐骨神経、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、肺と付属した気管支、気管、副腎、大動脈、皮膚、乳腺、骨髄及び肉眼的病変部について、病理組織標本作製し鏡検した。

対照群を含む全群雌雄で肝臓の脂肪変性、脾臓の色素沈着がみられた。肝臓の脂肪変性は 1250ppm 投与群にやや多くみられたが、病変の程度は軽度で発生部位にも特異性はみられなかった。

対照群を含む全群雄で腎臓の尿細管上皮再生、ネフローゼ及び副腎の空胞変性が、また

全群雌で肝臓のリンパ球浸潤、肉芽性炎、腎臓の石灰沈着、卵巣の嚢胞及び骨髄の組織球増生がみられた。肝臓にみられた以外の観察された変化は、すべてこの系統のラットでは自然発生的なもので検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表 5. 主な病理組織学的所見

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓 脂肪変性	4	6	5	11*	3	12**	9*	15**	
リンパ球浸潤	2	1	0	0	7	11	7	6	
肉芽性炎	0	0	0	0	5	2	3	4	
脾臓 色素沈着	19	19	19	19	20	20	20	17	
腎臓 尿細管上皮再生	5	9	9	10	0	0	0	1	
ネフローゼ	20	20	19	20	0	0	0	0	
石灰沈着	1	0	1	2	13	15	7	10	
副腎 空胞変性	20	20	20	20	0	0	0	0	
卵巣 嚢胞	—	—	—	—	2	3	3	3	
骨髄 組織球増生	0	0	0	0	5	10	4	3	

統計解析： χ^2 検定 * <0.05 , ** <0.01 (申請者が実施)

以上の結果から、パクロブトラゾールの 13 週間飼料混入投与による影響として、1250ppm 投与群雄では、血中 P の減少、肝臓及び腎臓重量の増加、同群雌で PCV(Ht 値) 及び赤血球数の僅かな増加、K、GOT、GPT 及び LDH の減少及び P、総コレステロール、総蛋白、アルブミン及び肝臓重量の増加がみられた。1250ppm 投与群雌雄で肝の脂肪化が他群と比べてやや多くみられた。250ppm 投与群雌に総蛋白の増加、GPT の減少及び肝重量対体重比の増加がみられた。

従って、パクロブトラゾールの無作用量は、雄で 250 ppm (16.0 mg/kg/day)、雌で 50 ppm (3.54 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

③ イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：Central Toxicology Laboratory ICI (英国)

報告書作成年：1987 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 (投与開始時 20～23 週齢)、1 群雌雄各 4 頭投与

試験期間：投与期間：13 週間 (1986 年 6 月 17 日～ 1986 年 9 月 25 日)

投与方法：パクロブトラゾールをゼラチンカプセルに充填し、0、3、15 及び 450mg/kg/day の投与レベルで 90 日間にわたって毎日 1 回経口投与した。

<用量設定根拠>

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。投与 1 週間前及び投与 13 週時に全動物を対象として胸部の聴診を行った。

対照群を含む全群雌雄で、投与期間を通じて一般状態に変化はなく、死亡例も認められなかった。また、検体投与に関連すると思われる異常な臨床症状もみられなかった。

体重変化；投与前週 1 回、投与開始日及び投与開始後週 1 回、全動物の体重を測定した。

450mg/kg/day 投与群雄で投与期間の最初の 2 週間に体重増加の抑制がみられ、その後の体重増加量が対照群とほぼ同じであったため、450mg/kg/day 投与群雄と対照群との体重差は

投与期間終了時まで持続した。また、450mg/kg/day 投与群雌で投与期間の最初の2週間に対照群と比較して僅かな体重減少が、また投与期間を通じて極く僅かな体重増加量の減少がみられた。

摂餌量 ; 雄は 400g/day、雌は 350g/day の制限給餌を行った。投与前 4 週間及び投与期間を通じて毎日残餌量を測定した。

全投与群雌雄の摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。

血液学的検査 ; 投与 1 週間前及び投与 4、8 及び 13 週時に全動物を対象として、頸静脈より採血し、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (PCV (Ht 値))、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球百分率、血小板数、カオリン-セファリン時間、プロトロンビン時間及び赤血球の形態について検査した。抗凝固剤として、EDTA または 0.1M クエン酸ナトリウムを用いた。

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 1 に示した。

全投与群雌雄でいくつかのパラメーターに対照群と比較して統計学的に有意な変化がみられたが、それらの変化は軽微であり、散発的であったので血液学的に有意な変化とは考えられなかった。

表 1. 血液学的検査結果

検査時期 (週)	性別 投与量(mg/kg/day) 検査項目	雄			雌		
		3	15	450	3	15	450
4	単球数					36 ↓	
8	MCH			102 ↑			102 ↑
	MCHC	102 ↑		102 ↑↑		102 ↑	102 ↑
13	PCV (Ht 値)				106 ↑		93
	赤血球数				107 ↑		92
	MCH			104 ↑			
	MCHC			104 ↑↑			
	血小板数						129
	単球数			167 ↑			

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
統計解析 : Student's t-test、 ↓ ↑ : p<0.05, ↓↓↑↑ : p<0.01

血液生化学検査 ; 投与 1 週間前及び投与 4、8 及び 13 週時に全動物を対照として、抗凝固剤としてヘパリンリチウムを用いて頸静脈より採血し、血漿中の尿素、グルコース、アラニントランスアミナーゼ (GPT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、アルカリホスフ

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。

アターゼ (ALP)、クレアチンキナーゼ、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白及びアルブミンについて測定した。採血は給餌前に実施した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 2 に示した。

表 2. 血液生化学的検査結果

検査 時期 (週)	性別	雄			雌		
	投与量(mg/kg/day)	3	15	450	3	15	450
	検査項目						
4	Ca	104 ↑					
	アルブミン			95 ↓	104 ↑		94 ↓↓
	総蛋白	105 ↑			104 ↑		
	ALP			121 ↑↑			119 ↑↑
8	トリグリセリド			214 ↑↑			
	GPT				164 ↑		
	K		113 ↑				
	アルブミン						91 ↓↓
	総蛋白						95 ↓
	ALP			130 ↑↑			128 ↑↑
13	トリグリセリド			142 ↑			
	GPT			138 ↑			
	GOT						73 ↓
	Na			99 ↓			
	アルブミン			94 ↓			93 ↓↓
	ALP			139 ↑↑			131 ↑↑

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑ : p<0.05, ↓↓ ↑↑ : p<0.01

450mg/kg/day 投与群雌雄で投与期間を通じて、アルブミンの減少及び ALP の顕著な上昇がみられた。同群雄でトリグリセリドの増加がみられた。3 及び 15mg/kg/day 投与群のいくつかの検査項目にみられた変化は、一過性であり、用量相関性もなかったため検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査：投与 1 週間前及び投与開始後 13 週時に全動物を対象として検眼鏡による検査を行った。

検体投与による影響はいずれの動物にもみられなかった。

臓器重量：投与期間終了時に全動物を対象として、精巣、精巣上部、卵巣、肝臓、脳、副腎、腎臓及び甲状腺について重量を測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表3に示した。

表3. 臓器重量

性別 投与量(mg/kg/day)		雄			雌		
		3	15	450	3	15	450
検査項目							
体重		103	103	94↓	99	106	90
精巣上部	絶対重量	97	100	68↓↓			
	補正重量*	98	100	68↓↓			
	体重比@	96	98	73↓↓			
腎臓	絶対重量	101	110	111	105	106	119↑
	補正重量*	98	101	118↑	104	102	127↑↑
	体重比@	99	102	118↑	103	101	132↑
肝臓	絶対重量	104	107	135↑↑	95	106	136↑↑
	補正重量*	101	104	140↑↑	96	101	146↑↑
	体重比@	101	104	143↑↑	95	100	150↑↑
精巣	絶対重量	89	101	49↓↓			
	補正重量*	89	100	51↓↓			
	体重比@	88	97	52↓			

数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

統計解析：Student's t-test、↓↑: p<0.05, ↓↓↓↑: p<0.01, 無印:有意差なし。

@体重比は申請者が実施した。

*体重調整値

450mg/kg/day 投与群雌雄で肝臓重量の顕著な増加及び腎臓重量の増加がみられた。また、精巣重量及び精巣上体重量の顕著な減少がみられたが、これは体重増加量の減少による性成熟開始の遅れが原因と考えられた。

肝臓アミノピリン N-デメチラーゼ (APDM) 活性；投与期間終了時に、全動物の肝臓約 5g を採取し、APDM 活性を測定した。

表4に結果を示す。450mg/kg/day 投与群雌雄で、対照群と比較して統計学的に有意な APDM 活性の上昇がみられた。

表4. 肝 APDM 活性

投与量 (mg/kg/day)	3	15	450
雄	106	109	139↑↑
雌	86	101	138↑↑

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、↑↑: p<0.01

肉眼的病理検査：投与期間終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

450mg/kg/day 投与群雄の全例に小型精巣が、2例に小型前立腺がみられた。

病理組織学的検査：投与期間終了時に全動物を対象として副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上体、眼、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜及び前肩甲骨）、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、肋骨、唾液腺（下顎）、坐骨神経、皮膚（側臀部）、脊髄（腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺／上皮小体、気管、膀胱、子宮体部、随意筋（半膜様筋）及び肉眼的病変部について、病理組織標本を作製し鏡検した。

450mg/kg/day 投与群雄の全例に軽微ないし軽度の肝細胞の脂肪化が認められた（表5）。これ以外にみられた所見は、すべてこの系統のこの齢のイヌにおいては典型的なもので、検体投与に関連した影響ではなかった。

450mg/kg/day 投与群雄の全例に精巣の発育不全がみられ、これらの動物のうち2例に前立腺の発育不全がみられた。精巣の組織学的検査から、精巣は明らかに未成熟な状態であり、また精巣上体中に精子は認められなかった。これらのことから、450mg/kg/day 投与群雄では体重増加量の減少により性成熟の遅れがみられたが、検体投与による生殖器への直接的な毒性影響ではないと考えられた。

450mg/kg/day 投与群雌雄で肝重量の顕著な増加及び腎重量の増加がみられた。また、精巣重量及び精巣上体重量の顕著な減少がみられたが、これは体重増加量の減少による成熟開始の遅延が原因と考えられた。

表5. 主な肝臓病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	3	15	450	0	3	15	450
投与量 (mg/kg/day)								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝細胞空胞化（軽微）	0	0	0	1	1	0	1	0
肝細胞脂肪化（軽微）	1	0	0	2	1	2	1	1
肝細胞脂肪化（軽度）	0	0	1	2	0	1	0	0

程度については5段階に分類（軽微－軽度－中程度－重度－最重度）

統計解析： χ^2 検定（有意差なし）（申請者が実施）

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。

以上の結果から、パクロブトラゾールのイヌにおける 90 日間強制経口投与による影響として、450mg/kg/day 投与群雌雄でパクロブトラゾール投与に関連すると考えられる体重増加抑制、トリグリセリドの増加及びアルブミンの減少がみられた。一方、ALP の顕著な上昇、肝 APDM 活性の上昇及び肝重量の増加がみられたが、これらは毒性作用ではなく、肝臓の適応性反応であると考えられた。パクロブトラゾール 15 及び 3mg/kg/day 投与群では投与に関連した影響は何らみられなかった。従って、イヌにおける無毒性量は雌雄ともに 15mg/kg/day であると判断される。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

① ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-19)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年：1980 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイトウサギ（試験開始時約 13～16 週齢）、1 群雌雄各 10 匹

試験期間：試験期間 21 日間（1978 年 9 月 7 日～1978 年 9 月 29 日）

投与；計 15 日間（連続 5 日 x 3 週間）

投与方法：投与開始 24 時間前に動物の背部中央（体表面の約 10%に相当する面積）を剃毛し、各群とも半数の雌雄各 5 頭については投与部位に小刀で擦過傷を与えた。投与部位は試験期間中必要に応じて剃毛し、擦過傷は週 1 回与えた。

検体を 1%メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、投与用量は 0、10、100 及び 1000mg/kg とし、投与液量 2mL/kg に調製した。1 日 6 時間、週 5 日、3 週間にわたり閉塞性包帯下に反復塗布した。また、対照群には MC 水溶液のみを同様に塗布した。

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因すると思われる一般状態の変化はいずれの投与群にもみられなかった。

投与期間終了時における動物の死亡数を下表にまとめる。

投 与 量 (mg/kg/day)	0		10		100		1000	
	非擦過傷	擦過傷	非擦過傷	擦過傷	非擦過傷	擦過傷	非擦過傷	擦過傷
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
死亡雄動物数	0	2	0	0	1	1	0	0
死亡雌動物数	0	0	0	0	2	1	0	0

これらの死亡には用量依存性がみられなかったため、パクロブトラゾール投与に関連したものではないと考えられた。

体重変化；投与開始直前及び投与期間中に週 1 回全生存動物の体重を測定した。

1000mg/kg/day 投与群（擦過傷なし）の雌で対照群と比較し僅かな体重増加抑制がみられたが、擦過傷を与えた同群ではこのような抑制はみられなかった。

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

摂餌量； 全生存動物の摂餌量を週 1 回測定した。

1000mg/kg/day 投与群（擦過傷なし）の雌で摂餌量の減少がみられた。

皮膚刺激性；検体を塗布する前に試験部位の皮膚刺激性（紅斑及び浮腫）を観察した。

投与開始後全投与群で軽度から重度の紅斑及び浮腫がみられ、刺激性の程度は投与量に応じて増大した。また、擦過傷の有無による刺激性には差がなかった。これらの刺激性は、1000mg/kg/day 投与群で最も強く、100mg/kg/day 投与群でも、対照群と比較して僅かに強くなる傾向であった。また、その程度は投与開始後 12～17 日目に最高となり、その後僅かに軽減した。1000mg/kg/day 投与群では、投与後 3 週時には投与部位の硬化が雌雄 20 例中 15 例にみられ、またひび割れ、出血、痂皮形成及び壊死塊形成もみられた。

血液学的検査；投与開始前及び投与開始後 3 週時に全生存動物を対象として、耳動脈より採血し、ヘマトクリット値（PCV(Ht 値)）、ヘモグロビン量（Hb）、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球血色素濃度（MCHC）及び平均赤血球容積（MCV）を測定した。1000mg/kg/day 投与群（擦過傷あり）の雌で MCV が対照群と比較して僅かに低い値を示した。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同時にその血清を用いて尿素、総蛋白、アルブミン(A/G 比)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、カルシウム (Ca)、リン (P)、クレアチニン、コレステロール、アルカリホスファターゼ (ALP) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT) を、また血漿を用いてグルコースを測定した。

投与後 3 週時に対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 1 に示した。

1000mg/kg/day 投与群（擦過傷あり）の雌で Na 及び P の増加がみられた。しかしながら、これらを含めすべての変化は毒性学的に有意でなく、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表 1. 血液生化学検査結果

性別	雄						雌					
	10		100		1000		10		100		1000	
投与量 (mg/kg/day)	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
擦過傷の有無												
総蛋白		102 ↑										
Na		99 ↓										101 ↑
K									91 ↓			
Ca				90 ↓				106 ↑				
P												125 ↑↑
コレステロール			52 ↓↓									
グルコース			139 ↑↑									

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑: p<0.05, ↓↓↑↑: p<0.01

臓器重量； 投与期間終了時の全生存動物を対象として、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定し、体重比重量を算出した。

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表 2 に示した。

表 2. 臓器重量

性別	雄						雌					
	10		100		1000		10		100		1000	
投与量 (mg/kg/day)	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
擦過傷の有無												
脳						110 ↑						
肺								94 ↓				
脾臓					142 ↑							
副腎									73 ↓			
精巣				123 ↑								

数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

統計解析：Student's t-test、 ↓ ↑: p<0.05, ↓↓↑↑: p<0.01

全投与群で対照群と比較して統計学的な有意差が散見されたが、いずれも用量相関性がなく、また雌雄あるいは擦過傷の有無に共通した変化もなかったため、これらの変化は、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

擦過傷の有無にかかわらず、一部の 1000mg/kg/day 投与群雌雄の投与部位にパクロブトラゾール投与によると考えられる痂皮形成、潰瘍、紅斑等がみられた。

その他には、対照群を含む全群で大動脈の血管内皮斑、対照群及び 1000mg/kg/day 投与群

で肺の鬱血、100 及び 10mg/kg/day 投与群で卵管嚢胞等がみられたが、いずれも散発的であり検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象して、副腎、脳（延髄、小脳、皮質）、盲腸、子宮頸管、十二指腸、回腸、眼及び眼窩内腺、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、肺及び気管支、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、骨髄、食道、下垂体、前立腺、唾液腺、骨格筋、皮膚（投与部位及び非投与部位）、胃（腺胃及び前胃）、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮体及び肉眼的病変部について病理組織標本を作製し、対照群、10 及び 1000mg/kg/day 投与群の全例について病理組織学的検査を実施した。

〔皮膚における所見〕投与部位の皮膚にみられた変化及びその発生頻度を表 3 に示した。1000mg/kg/day 投与群雌雄で、表皮の肥厚及び痂皮形成を伴う角化症、真皮表層の炎症性細胞巣及び浮腫、潰瘍がみられた。擦過傷の有無による差はなかった。試験部位以外の皮膚には有意な変化はみられなかった。

表 3. 投与部位皮膚の病理組織学的所見

性別	雄						雌					
	0		10		1000		0		10		1000	
投与量(mg/kg/day)	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
擦過傷の有無	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有
表皮 過角化症	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	4	5
表皮 表皮肥厚	0	0	2	1	5	5	0	0	0	0	4	5
潰瘍	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	2
真皮表層 炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	4	5
真皮表層 限局性浮腫	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	3	3

〔その他の臓器・組織における所見〕1000 及び 10mg/kg/day 投与群及び対照群で、気管支周囲及び血管周囲のリンパ球集簇、気管上皮下の慢性炎症、肝細胞空胞化、腎皮質尿管腔の拡張、大動脈の退行性変性、限局性心筋炎等がみられたが、いずれも散発的であったので、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、パクロブトラゾールの 21 日間経皮投与による影響として、擦過傷の有無にかかわらず 1000mg/kg/day 投与群雌雄で投与部位の皮膚に重度の刺激性変化、痂皮形成、潰瘍、角化症、真皮表層の炎症性細胞の集簇等が、100mg/kg/day 投与群で皮膚に軽度の刺激性変化がみられた。従って、パクロブトラゾールの無作用量は雌雄とも 10mg/kg/day と判断される。また、いずれの投与群でも経皮投与による投与部位限局的な影響は認められたが、全身的な影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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

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) 反復投与神経毒性

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 日間反復投与遅発性神経毒性