

(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-15)

試験機関：

報告書作成年：1980年

報告書番号：なし

検体純度：

供試動物：F344ラット (Fisher-CD (F344) CRJ)、5週齢、1群雌雄各20匹、
開始時体重：雄 76～90g、雌 68～84g

投与期間：13週間

雄：1980年3月19日～1980年6月18日

雌：1980年3月12日～1980年6月11日

投与方法：検体をパラコート原体として0、10、30、100および300 ppm (パラコートイオンとして0、6.8、20.3、67.6および202.8ppm) 含有する飼料を13週間にわたり摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、死亡および一般状態に変化は認められなかった。

体重変化；全ての動物の体重を週1回測定した。

平均体重を表1に、体重増加量を表2に示す。

300 ppm投与群の雌雄で試験期間を通じて体重増加の抑制が認められた。

表1. 平均体重

性別	雄				雌				
	10	30	100	300	10	30	100	300	
投与量(ppm)	10	30	100	300	10	30	100	300	
投与開始後時間	0週 ^{a)}	100	100	100	100	100	100	100	
	1週	↓97	↓98	↓↓↓96	↓↓↓93	100	100	100	↓↓96
	2週	102	101	99	↓↓↓93	99	99	100	↓↓97
	3週	103	103	99	↓↓↓91	100	102	100	↓↓↓95
	4週	100	101	99	↓↓↓89	99	99	99	↓↓↓93
	5週	↓96	101	98	↓↓↓89	101	101	100	↓↓↓94
	6週	99	101	99	↓↓↓89	100	101	100	↓↓↓93
	7週	100	100	98	↓↓↓89	100	102	101	↓↓↓94
	8週	100	99	98	↓↓↓89	101	102	101	↓↓94
	9週	100	99	98	↓↓↓88	99	101	101	↓↓↓92
	10週	100	99	99	↓↓↓87	101	102	101	↓↓95
	11週	99	99	98	↓↓↓86	101	101	101	↓↓94
	12週	99	99	98	↓↓↓85	101	101	101	↓↓↓94
	13週	100	99	98	↓↓↓85	102	102	101	↓↓95

統計解析法： Student's t-test (↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01、↓↓↓ : p<0.001)

数値は対照群を100とした場合の値。

a)投与開始前

表2. 累積体重増加量

性別	雄				雌				
	10	30	100	300	10	30	100	300	
投与量(ppm)	10	30	100	300	10	30	100	300	
投与開始後時間	1週	↓↓88	↓↓91	↓↓87	↓↓80	101	102	98	↓↓77
	2週	104	101	98	↓↓86	97	98	101	↓↓90
	3週	104	104	99	↓↓84	100	104	100	↓↓88
	4週	100	102	98	↓↓83	98	99	97	↓↓83
	5週	↓↓94	101	98	↓↓83	101	102	100	↓↓87
	6週	98	101	99	↓↓84	100	101	100	↓↓87
	7週	100	100	98	↓↓84	100	103	101	↓↓88
	8週	100	99	97	↓↓84	101	104	102	↓↓90
	9週	100	99	97	↓↓83	98	101	100	↓↓86
	10週	100	99	98	↓↓82	101	103	102	↓↓90
	11週	99	99	97	↓↓81	101	102	102	↓↓90
	12週	99	99	97	↓↓80	101	103	101	↓↓90
	13週	100	99	98	↓↓79	102	103	102	↓↓91

統計解析法 (申請者が実施) : Dunnett's test (↓↓ : p<0.01)

数値は申請者が算出し、対照群を100とした場合の値で示す。

摂餌量および食餌効率； 投与期間を通じて週 2 回、ケージ毎（1 ケージ 5 匹収容）に摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率を表3に示す。

300 ppm投与群の雄で試験期間を通じて摂餌量の低値がみられた。同群の雌でも摂餌量の低値が散見され、総平均値（1~13週）も低値であった。300 ppm投与群雌雄に食餌効率の低値が認められた。

その他の群に影響は認められなかった。

表3. 摂餌量および食餌効率

性別		雄				雌				
		10	30	100	300	10	30	100	300	
摂餌量	投与開始後時間	投与量(ppm)	10	30	100	300	10	30	100	300
		1 週	104	103	98	95	100	97	98	95
		2 週	105	105	104	88	102	99	100	93
		3 週	106	104	98	86	102	102	99	89
		4 週	98	100	88	83	101	97	95	85
		5 週	97	95	95	86	102	101	99	91
		6 週	112	102	100	89	105	100	103	96
		7 週	107	101	99	91	101	101	101	96
		8 週	99	102	94	93	102	102	102	97
		9 週	99	98	99	93	101	100	103	96
		10 週	100	97	99	90	103	104	105	98
		11 週	101	100	100	90	99	102	102	96
		12 週	99	106	101	90	104	101	104	98
	13 週	105	103	105	94	104	107	105	104	
	合計（1~13 週）	102	101	98	90	102	101	101	95	
	食餌効率（1~13 週）	97	97	99	88	101	103	102	97	

統計解析法：ケージ毎に測定しており、個体別値が不明であることから、統計解析は実施できなかった。数値は対照群を 100 とした場合の値。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は表4のとおりであった。

表4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	30	100	300
パラコート原体 (mg/kg/日)	雄				
	雌				
パラコートイオン ^{a)} (mg/kg/日)	雄	0.458	1.35	4.43	13.2
	雌	0.486	1.43	4.80	14.3

a)申請者が算出

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。

飲水量； 試験期間を通じて、週2回ケージ毎（1ケージ5匹収容）に飲水量を測定した。

飲水量を表5に示す。

300 ppm投与群の雌雄で試験期間を通じて減少傾向が認められた。

その他の群に影響は認められなかった。

表5. 飲水量

性別	雄				雌				
	10	30	100	300	10	30	100	300	
投与量 (ppm)									
投与開始後時間	1 週	109	105	104	93	76	80	79	92
	2 週	103	99	91	101	91	92	86	84
	3 週	86	96	86	82	76	71	71	70
	4 週	91	107	96	86	92	93	85	79
	5 週	94	100	97	84	107	109	103	106
	6 週	107	98	99	99	76	97	79	94
	7 週	101	97	97	87	129	115	103	99
	8 週	104	95	96	96	120	130	105	107
	9 週	98	100	101	77	114	119	113	87
	10 週	95	130	97	91	93	88	97	91
	11 週	97	104	98	93	98	112	102	81
	12 週	101	101	95	91	105	109	110	92
	13 週	114	107	95	100	96	98	99	95
平均値 (1~13 週)	100	103	96	90	96	99	93	90	
総飲水量 (1~13 週)	100	103	96	90	96	99	93	90	

統計解析法：ケージ毎に測定しており、個体別値が不明であることから、統計解析は実施できなかった。
数値は対照群を 100 とした場合の値。

血液学的検査； 試験終了時に、各群雌雄各10匹を対象として後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、ヘマトクリット (Ht) 値、赤血球数、総白血球数、白血球百分画、血小板数、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)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を表6に示す。

散見された変化は、いずれも検体投与に起因するものとは考えられなかった。

表6. 血液学的検査結果

性別	雄				雌			
	10	30	100	300	10	30	100	300
投与量 (ppm)								
Ht 値		↑↑111			↓94	↓94		
赤血球数		↑↑111		↑108	↓95	↓94		
白血球数				↓91	↓88			
分節核好中球数	↓↓71		↓↓57	↓↓↓57				
リンパ球数					↓85			
単球数							↑100	
血小板数								↓88
MCV				↓99	↓↓99			
MCH		↓↓90		↓92		↑106		
MCHC		↓↓90		↓93	↑106	↑106		

統計解析法：Student's t-test (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↓↓↓：p<0.001)
 数値は対照群を100とした場合の値。

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

血清中のアルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総コレステロール、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)、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、カルシウム (Ca)、ナトリウム、カリウム (K)、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた検査項目を表7に示した。

表7. 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
	10	30	100	300	10	30	100	300
投与量 (ppm)								
ALP								↑114
LDH	↑115			↑↑↑142				
BUN			↑109				↑108	
グルコース								↑110
総コレステロール				↓94				↓↓88
ALT/GPT				↓↓86				↓84
Ca				↓↓↓95				↓↓96
K				↑↑105				↑108
総タンパク	↑103							↓↓↓89
アルブミン	↑↑103							↓↓↓89
グロブリン				↓↓97				↓↓↓85
A/G比				↑↑103				

統計解析法：Student's t-test (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↑↓↓↓：p<0.001)
 数値は対照群を100とした場合の値。

300 ppm投与群雌雄で変化が認められたが、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

尿検査； 試験終了時にすべての動物を対象として、鼠蹊部圧迫により尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時にすべての動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、生殖腺（精巣および卵巣）、筋肉（下腿三頭筋）

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた検査項目を表8に示した。

300 ppm投与群雌雄では大部分の臓器の絶対重量が減少した。これは体重増加の抑制に起因するものであり、検体投与に直接関連した変化とは考えられなかった。

表8. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	30	100	300	10	30	100	300
最終体重 ^{a)}		100	99	98	↓↓↓85	102	102	101	↓↓95
脳	絶対重量				↓↓98		↑101	↑102	
	対体重比				↑↑↑115				↑↑↑106
下垂体	絶対重量		↓96		↓↓92				
	対体重比		↓96		↑↑↑107				
甲状腺	絶対重量		↓86		↓↓84				
	対体重比		↓87						
心臓	絶対重量				↓↓↓87				↓96
肺	絶対重量								↑107
	対体重比				↑↑113				↑↑↑113
胸腺	絶対重量				↓↓↓80				
肝臓	絶対重量				↓↓↓84				↓91
腎臓	絶対重量	↓95			↓↓↓90	↑↑105		↑↑106	
	対体重比	↓↓95			↑↑106	↑104		↑104	↑106
脾臓	絶対重量				↓↓↓87				
	対体重比								↑↑↑110
副腎	対体重比				↑↑↑117				
精巣	対体重比				↑↑↑112				
卵巣	対体重比								↑113
筋肉	絶対重量				↓↓↓91		↑105	↑105	
	対体重比				↑↑↑108				↑↑↑109

統計解析法：Student's t-test (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01、↑↑↑↓↓↓：p<0.001)

数値は対照群を100とした場合の値。

a) 参考として示す。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時にすべての動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、生殖腺（精巣および卵巣）および筋肉（下腿三頭筋）、坐骨神経、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膀胱、尿道、前立腺、精囊、精巣上体、凝固腺、頸部および腸間膜リンパ節、唾液腺、気管、眼球、ハーダー腺、内涙腺、骨髄（大腿骨および胸骨）、肉眼的病変部

認められた全ての病理組織学的所見を表9に示す。

300 ppm投与群雄で肺胞上皮細胞の腫大が20例中6例に認められ、投与の影響と考えた。同群雌では脾臓の褐色色素沈着が他の群に比較して多かったが、投与の影響かどうかは不明であった。

100 ppm以下の投与群では検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、パラコートの子ラットに対する飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、300 ppm投与群雌雄に体重増加抑制、摂餌量、食餌効率および飲水量の低値が認められ、同群雄で肺胞上皮細胞の腫大が、同群雌で脾臓の褐色色素沈着が認められた。したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも100 ppm（パラコートイオンとして67.6ppm：雄4.43mg/kg/日、雌4.80 mg/kg/日（申請者計算））と判断される。

表9. 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
心臓	心筋炎	7	6	6	5	5	1	0	1	0	0
	乳頭筋萎縮・線維化	3	3	5	2	2	1	0	0	0	1
	心筋萎縮・線維化	4	4	1	5	4	0	0	1	2	1
腎臓	限局性尿管上皮萎縮	4	1	2	4	1	0	0	0	0	0
	限局性尿円柱	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿管石灰沈着	0	0	0	0	0	18	15	12	11*	9**
	嚢胞形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	異所性骨形成	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸膜下リンパ球増生	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
	肺泡上皮細胞腫大	0	0	0	0	6*	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺動脈壁石灰沈着	0	0	0	0	0	1	3	0	1	0
	気管支周囲リンパ球増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気管支周囲線維増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
下垂体	ラトケ嚢遺残	0	2	0	0	1	2	1	0	0	0
甲状腺	嚢嚢遺残	0	2	2	0	3	5	4	4	2	2
	限局性嚢胞化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	精子形成低減	0	0	0	1	1	/	/	/	/	/
肝臓	小肉芽腫	0	0	0	0	1	1	2	3	1	3
	肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	被膜線維性肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	褐色色素沈着増加	0	0	1	0	3	3	4	3	3	9
子宮	腔拡張	/	/	/	/	/	2	6	6	0	0
腸	リンパ濾胞腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ濾胞石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05、** : p<0.01)

(B) : 良性

2) マウス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：

報告書作成年： 1980年

報告書番号：なし

検体純度：

供試動物： ICR-CRJ系マウス、5週齢、1群雌雄各20匹

投与期間： 13週間（1980年2月29日～1980年5月30日）

投与方法： 検体をパラコート原体として0、10、30、100および300 ppm（パラコートイオンとして0、6.8、20.3、67.6および202.8ppm）含有する飼料を13週間にわたり摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

300 ppm投与群の雌で、投与2週目に1例および投与11週目に1例の死亡が認められた。これらの動物では、死亡する1～2週前から体重減少、被毛粗剛および元気消失が認められ、死因は肺障害と診断された。

その他の動物に異常は認められなかった。

体重変化； 投与期間中は週1回、全生存動物の体重を測定した。

平均体重を表1に、体重増加量を表2に示す。

300 ppm投与群の雌雄で、投与1～2週目から体重増加の抑制が認められた。

その他の群に投与の影響は認められなかった。

表1. 平均体重

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	10	30	100	300	10	30	100	300
投与開始後時間	1週	99	95	99	97	100	100	100	100
	2週	99	97	98	97	99	100	99	97
	3週	98	95	98	96	103	99	99	↓93
	4週	98	96	98	96	97	98	98	↓94
	5週	97	95	98	↓94	100	101	100	96
	6週	97	96	98	↓94	98	101	100	97
	7週	97	96	97	↓94	101	101	100	96
	8週	97	97	99	↓94	100	102	102	96
	9週	98	98	100	96	100	101	101	↓93
	10週	98	98	101	94	101	102	101	↓91
	11週	99	98	101	↓93	102	105	103	95
	12週	98	99	101	94	101	101	101	↓92
	13週	99	99	101	↓93	101	102	101	95

統計解析法：Student's t-test (↓：p<0.05)

数値は対照群を100とした場合の値。

表2. 累積体重増加量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	30	100	300	10	30	100	300
投与開始後時間	1週	86	↓↓54	80	74	100	109	91	100
	2週	89	↓84	86	↓83	93	107	93	70
	3週	90	↓↓77	87	↓80	84	96	96	↓↓63
	4週	89	↓84	90	↓81	85	89	92	75
	5週	87	↓83	89	↓↓78	99	103	103	86
	6週	88	85	90	↓↓77	91	104	101	88
	7週	87	86	89	↓79	104	105	101	84
	8週	91	90	94	↓80	100	106	107	87
	9週	93	95	98	↓81	100	102	101	77
	10週	95	94	101	82	102	104	102	↓73
	11週	97	93	101	81	106	114	108	87
	12週	95	96	101	84	101	101	102	78
	13週	96	97	102	82	102	106	103	86

統計解析法（申請者が実施）：Dunnett's test (↓：p<0.05、↓↓：p<0.01)
 数値は対照群を100とした場合の値。

摂餌量および食餌効率；投与期間を通じて週2回ケージ毎（1ケージ5匹収容）に摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率を表3に示す。

投与群および対照群の摂餌量に差は認められなかった。

300 ppm投与群雌雄で、食餌効率に低下が認められた。

その他の群に投与の影響は認められなかった。

表3. 摂餌量および食餌効率

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		10	30	100	300	10	30	100	300	
摂餌量	投与開始後時間	1週	100	98	96	102	107	107	107	107
		2週	94	96	94	106	105	103	103	103
		3週	88	86	90	90	105	98	100	90
		4週	93	93	93	93	108	100	105	105
		5週	98	103	88	78	113	103	110	110
		6週	88	92	86	86	104	96	111	113
		7週	98	109	96	98	115	102	102	102
		8週	98	102	96	96	100	95	100	91
		9週	117	111	135	102	96	98	107	91
		10週	110	105	83	95	87	96	80	87
		11週	100	102	100	98	109	98	129	107
		12週	93	100	93	98	98	98	98	100
		13週	98	102	100	93	109	97	109	106
合計（1～13週）		98	100	96	95	104	99	105	101	
食餌効率（1～13週）		100	98	110	86	100	109	100	85	

統計解析法：ケージ毎に測定しており、個体別値が不明であることから、統計解析は実施できなかった。
 数値は対照群を100とした場合の値。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は表4のとおりであった。

表4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	30	100	300
パラコート原体 (mg/kg/日)	雄				
	雌				
パラコートイオン ^{a)} (mg/kg/日)	雄	0.80	2.47	7.77	24.2
	雌	0.93	2.64	9.33	28.3

a)申請者が算出

飲水量； 投与期間を通じて毎週2回飲水量を測定した。

投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与期間終了時に各群の雌雄各10匹を対象として後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数、総白血球数、白血球百分画、血小板数、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)

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

投与による影響は認められなかった。

表5. 血液学的検査結果

性別	雄					雌				
	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
投与量 (ppm)										
MCV			↓97		↓↓97					
MCHC				↑107						
血小板数		↓↓79					↑114		↑123	
桿状核好中球数					↓100					
単球数										↓100

統計解析法：Student's t-test (↑↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01)
数値は対照群を100とした場合の値。

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

血漿中の総タンパク、アルカリホスファターゼ、グルコース、尿素窒素 (BUN)、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)、総コレステロール、カルシウム

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を表6に示す。

投与による影響は認められなかった。

表6. 血液生化学的検査結果

性別	雄					雌				
	0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
投与量 (ppm)										
ALT/GPT					↓75					
総タンパク							↑106			
BUN					↓86					↑114

統計解析法：Student's t-test (↑↓ : p < 0.05)

数値は対照群を100とした場合の値。

尿検査； 投与期間終了時に全生存動物を対象として、鼠蹊部圧迫法により尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

比重、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 投与期間終了時にすべての生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、筋肉（下腿三頭筋）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表7に示す。

300ppm雄で肝臓の絶対重量および対体重比の減少、同群雌で下垂体、肺、腎臓、脾臓の絶対重量及び対体重比の増加並びに卵巣の絶対重量及び対体重比の減少がみられ、投与の影響と考えられた。

その他の変化は、いずれも軽度の増減であり、検体投与による影響とは考えられない。

表7. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	30	100	300	10	30	100	300
最終体重 ^{a)}		99	99	101	↓93	101	102	101	95
下垂体	絶対重量								↑122
	対体重比								↑126
心臓	絶対重量				↓↓91				
肺	絶対重量						↓95		↑107
	対体重比				↑107				↑↑113
肝臓	絶対重量				↓↓88				
	対体重比				↓94				
腎臓	絶対重量								↑↑109
	対体重比								↑↑↑114
脾臓	絶対重量					↑113	↑118		↑121
	対体重比						↑118		↑129
卵巣	絶対重量								↓81
	対体重比								↓86
精巣	絶対重量	↑107							
筋肉	絶対重量				↓92				
甲状腺	対体重比								↑130

統計解析法：Student's t-test (↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01、↑↑↑：p<0.001)

数値は対照群を100とした場合の値。

a)参考として示す。

肉眼的病理検査； 途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

300ppm投与群雌の死亡例2例では、肺水腫が認められた。

その他に投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺、心、肺、胸腺、肝、脾、腎、副腎、精巣、卵巣、筋肉（下腿三頭筋）、坐骨神経、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膀胱、尿道、前立腺、精巣上体、精囊、凝固腺、頸部および腸間膜リンパ節、唾液腺、気管、眼球、ハーダー腺、内涙腺、骨髄（大腿骨、胸骨）および肉眼的病変部

認められた全ての病理組織学的所見を表8に示す。

300 ppm投与群雌の死亡例で肺水腫が認められ、肺胞内に炎症性の小円形細胞あるいは貪食細胞の浸潤が認められた。投与期間終了時の生存動物のうち、300 ppm投与群雌雄で肺の肺胞上皮細胞の好酸性腫大が認められ、投与の影響と考えられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、300 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率の低下および肺胞上皮細胞の好酸性腫大が認められ、同群雄で肝臓の絶対重量および体重比の減少が認められ、同群雌では2例が死亡し（死因は肺障害）、下垂体、肺、腎臓、脾臓の絶対重量及び体重比の増加並びに卵巣の絶対重量及び対体重比の減少がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも、100 ppm（パラコートイオンとして67.6ppm 雄 7.77 mg/kg/日、雌 9.33 mg/kg/日）であると判断される。

表8. 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	小肉芽腫	7	5	7	2	3	8	6	8	4	6
	肝細胞腫大・空胞化	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0
	限局性リンパ球増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	4	6	2	5	1
膀胱	上皮肥厚・増生	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	嚢胞形成	2	3	1	0	2	1	1	2	1	1
	限局性尿管上皮萎縮	4	1	1	1	1	1	0	1	0	0
	肉芽腫形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	近位尿管上皮空胞化	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体血管壁肥厚・硝子化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性リンパ球増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	限局性精細管萎縮	0	1	0	0	2	/	/	/	/	/
	精子形成低減	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
胃	前胃上皮増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
胸腺	萎縮	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1 ^{a)}
	皮質リンパ球増生	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
脾臓	リンパ濾胞肥大	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	造血系幼若細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	皮質小円形細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	被膜石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮髄境界部脂肪化	0	0	0	0	0	2	4	2	0	0
	皮質線維増生	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	限局性リンパ球増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	気管支周囲リンパ球増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞上皮細胞好酸性腫大	0	0	0	0	17**	0	0	0	0	13 ^{a)**}
	好酸性細胞結節増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血・水腫	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 ^{b)}
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞内小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}
	食細胞・泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}
	肺胞上皮細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	ラトケ嚢遺残	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
腸	リンパ濾胞腫大	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
心臓	心耳内うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}	
子宮	腔拡張	/	/	/	/	/	0	0	0	1	
腹腔内脂肪組織	脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B)：良性

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (** : p<0.01)

a)死亡例1例でみられた所見を含む

b)死亡例2例でみられた所見を含む

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-17)

試験機関：

報告書作成年：1981年

報告書番号：CTL/C/1027

検体純度：

供試動物： ビーグル犬、約7～9ヶ月齢、開始時体重：雄 11.3～17.3 kg、雌 10.6～12.2 kg、
1群雌雄各3匹

投与期間： 90日間 (1980年3月25日～1980年6月24日)

投与方法： 検体をパラコートイオンとして0、7、20、60および120 ppm含有する飼料を90
日間にわたり摂食させた。なお、飼料は毎日400g給餌した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および生死； 一般状態および生死を毎日観察した。

投与開始前、投与開始後6および12週目に、全生存動物を対象として眼科学的
検査および聴診を含む詳細な状態の観察を行った。

120 ppm投与群雌雄各2例で顕著な呼吸困難（投与開始後15～22日）が認めら
れたため、雄はそれぞれ投与開始後16日（動物番号86M）および23日（動物番
号88M）に、雌はそれぞれ投与開始後18日（動物番号117F）および23日（動物
番号113F）に切迫屠殺した。これらの動物では、剖検時に顕著な肺の病変が
認められた。

一般状態ではその他に投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査では、120 ppm投与群雌雄各1例および、20および7 ppm投与群雌
1例で網膜の充血が認められた（投与3および13週時）。この所見の発生率は
低く、検体投与に関連しているかどうかは不明である^{申請者注}。

聴診では、投与の影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始前および投与開始後は週1回、すべての動物の体重を測定した。また剖検直前にも体重を測定した。

体重変化を表1に示す。

120 ppm投与群の雌雄で体重減少が認められた。

60、20および7 ppm投与群雌では累積体重増加量の有意な低値が認められたが、用量に伴った変化ではなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表1. 体重変化

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		7	20	60	120 ^{a)}	7	20	60	120 ^{a)}
検査時期 (平均体重)	-11週	94	101	100	101	102	97	98	100
	-1週	99	100	99	96	102	99	102	100
	1週	100	100	99	95	100	97	98	98
	2週	101	100	100	96	100	97	98	97
	3週	101	98	98	97	100	96	98	96
	4週	101	98	101	105	98	94	96	100
	5週	101	98	97	104	99	93	96	99
	6週	102	98	98	104	98	93	97	98
	7週	102	98	98	104	99	93	98	99
	8週	103	97	98	106	98	92	98	95
	9週	103	97	98	104	98	90	98	92
	10週	103	98	98	105	97	91	97	93
	11週	103	99	98	102	96	91	97	87
12週	103	100	98	102	97	89	96	85	
13週	104	101	98	102	96	88	95	85	
累積体重増加量 (kg)		0.43	-0.10	-0.40	△	↓0.50	↓↓-0.23	↓↓0.30	△

対照群を100とした場合の値

統計解析法 (平均体重；申請者が実施)：Dunnett's test (有意差なし)

統計解析法 (累積体重増加量)：t-test (↓：p<0.05、↓↓：p<0.01)

a) 2例切迫屠殺したため、投与4週以降は1例のデータ。累積体重増加量 (kg) の算出および統計解析は実施されていない。

摂餌量； 投与期間中、毎日個体別の摂餌量を測定した。

摂餌量を表2に示す。

120 ppm投与群の雌1例で、投与8週目以降、摂餌量の減少が認められた。

その他に投与の影響は認められなかった。

表2. 摂餌量

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	7	20	60	120 ^{a)}	7	20	60	120 ^{a)}
投与開始後時間(週)	1週	100	100	100	100	100	100	97	100
	2週	100	100	100	97	100	100	91	100
	3週	100	81	100	100	100	100	94	100
	4週	99	99	100	(100)	100	98	87	(100)
	5週	100	100	100	(100)	100	100	97	(100)
	6週	100	100	100	(100)	100	100	96	(100)
	7週	100	91	100	(100)	100	100	99	(100)
	8週	100	79	100	(100)	100	100	89	(60)
	9週	100	100	100	(100)	100	100	97	(72)
	10週	100	100	100	(100)	105	105	86	(55)
	11週	100	100	100	(100)	100	100	100	(33)
	12週	100	100	100	(100)	100	100	100	(78)
	13週	100	100	100	(100)	100	100	90	(74)

数値は対照群を100とした場合の値

統計解析法 (申請者が実施): Dunnett's test (有意差なし)

a) 2例切迫屠殺したため、投与4週以降は1例のデータ。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量を表3に示す。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		7	20	60	120
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.20	0.55	1.75	3.52
	雌	0.24	0.71	1.92	4.26

申請者が算出

血液学的検査; 投与前および投与4、6および12週目にすべての動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン、平均赤血球容積、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、総白血球数、白血球百分画^{a)}、血小板数^{a)}、プロトロンビン時間^{a)} (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間^{a)}

a) 投与6および12週目のみ検査した。

統計学的有意差のみられた項目を表4に示す。

いずれの投与群においても、投与に関連する影響は認められなかった^{申請者注}。

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. 血液学的検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		7	20	60	120 ^{a)}	7	20	60	120 ^{a)}
PT	6週								↓↓82
単球数	12週								↑0.27 ^{b)}

数値は対照群を100とした場合の値

統計解析法 (申請者が実施): Dunnett's test (↑: $p < 0.05$, ↓↓: $p < 0.01$)

a) 2例切迫屠殺したため、1例のデータ

b) 対照群が0のため、実測値 (×1000/cmm) で示す。

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

グルコース、コレステロール^{a)}、尿素窒素、ビリルビン^{a)}、総タンパク^{a)}、アルブミン^{a)}、グロブリン^{a)}、アルカリホスファターゼ^{a)}、クレアチンホスフォキナーゼ^{a)}、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ナトリウム^{a)}、カリウム^{a)}、カルシウム^{a)}、塩素^{a)}

a) 投与6および12週目のみ検査した。

統計学的有意差のみられた項目を表5に示す。

いずれの投与群においても、投与に関連する影響は認められなかった^{申請者注}。

表5. 血液生化学的検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		7	20	60	120 ^{a)}	7	20	60	120 ^{a)}
ナトリウム	6週				↓95				↓↓95
塩素	6週				↑109				↑↑121
	12週								↓93
カルシウム	6週				↑↑139				↑↑147
コレステロール	12週			↓79					
総タンパク	12週								↑↑131
α2グロブリン	12週								↑↑260
γグロブリン	6週								↑↑375

数値は対照群を100とした場合の値

統計解析法（申請者が実施）：Dunnett's test (↑↓：p<0.05、↓↓↑↑：p<0.01)

a) 2例切迫屠殺したため、1例のデータ

尿検査； 投与前、投与4および6週目および投与終了前にカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を検査した。

比重、pH、タンパク、ケトン体、糖、血液、ビリルビン、還元物質、ウロビリノーゲン、尿沈渣

いずれの投与群においても投与に関連する影響は認められなかった。

臓器重量； 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

脳、副腎、下垂体、腎臓、脾臓、生殖腺、胸腺、心臓、肺、
甲状腺、肝臓

なお、腎臓と肺については、切迫屠殺動物についても重量を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を表6に示す

120 ppm投与群の雌雄全例および60 ppm投与群雌雄各1例で肺の絶対重量および相対重量が、対照群と比較して増加した^{申請者注}。

表6. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		7	20	60	120 ^{a)}	7	20	60	120 ^{a)}
最終体重 ^{b)}		104	101	98	92	96	89	95	86
腎臓	体重比								↑126
	絶対重量			108 ^{b)}	↑176			123 ^{b)}	↑↑175
	体重比			110 ^{b)}	↑192			129 ^{b)}	↑↑204
肺	補正重量 ^{c)}			109 ^{b)}	↑177			115 ^{b)}	↑154

数値は対照群を100とした場合の値

統計解析法（申請者が実施）：Dunnett's test（絶対重量、体重比）、ANCOVA（補正重量）

（↑↓：p<0.05、↓↓↑↑：p<0.01）

a)切迫屠殺動物を含む3例の平均値

b)参考として示す

c)最終体重で補正した臓器重量

肉眼的病理検査； 切迫屠殺動物および最終屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

120ppm投与群雌雄および60ppm投与群雌全例および60 ppm投与群雄1例で肺葉に灰色あるいは赤色の大きな陥凹部が認められ、投与に関連すると考えられた。

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、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。

副腎、大動脈（大動脈弓および後大動脈）、骨髓塗抹（大腿骨）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（下顎および腸間膜）、骨格筋（四頭筋）、食道、卵巣、膝、下垂体、前立腺、肋骨および骨髓、坐骨神経、皮膚および乳腺、脊髄、脾臓、胃、唾液腺（下顎腺）、精巣、気管、胸腺、甲状腺、舌、膀胱、子宮（体部および頸部）、肉眼的病変部

なお、腎臓と肝臓については、さらにオイルレッドOで染色した。

全ての病理組織学的検査結果を表7に示す。

120投与群雌雄及び60ppm投与群雌全例および60 ppm投与群雄2例で、肺肺炎（浸出性および増殖性の反応が混在する）が認められた。また、120 ppm投与群の雌雄各1例および60 ppm投与群の雄1例で、皮質尿細管拡張が認められたが、その毒性学的意義は不明であった。

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。

以上の結果から、本剤のイヌに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、120および60 ppm投与群雌雄で肺炎および肺重量の増加が認められた。さらに、120 ppm投与群雌雄で呼吸困難、体重減少が認められ、雌雄各2例を切迫屠殺した。また、同群雌では摂餌量の減少が認められた。120ppm投与群雌雄および60ppm投与群雄で皮質尿細管拡張が認められた^{申請者注}。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄ともにパラコートイオンとして20 ppm（雄で0.55 mg/kg/日、雌で0.71 mg/kg/日、申請者計算）であると判断された。

表7. 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	7	20	60	120 ^{a)}	0	7	20	60	120 ^{a)}
臓器	所見/検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肺	肺炎	0	0	0	2	3	0	0	0	3	3
	肺炎	2	2	2	0	0	2	1	2	0	0
	細気管支炎	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1
	線維性間質性肺炎	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	1	0	2	1	0	0	0	0	0	1
	血管周囲リンパ球増加/白血球集積	2	3	1	1	0	2	0	3	0	0
	細気管支周囲白血球遊走	2	3	2	1	0	3	2	2	0	0
	細気管支周囲色素細胞遊走	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞骨形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	皮質尿細管拡張	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	皮質尿細管再生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	髓質鉍質化	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	腎炎	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	腎盂腎炎	0	1	0	1	2	1	1	0	0	1
	脂質減少	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
副腎	被膜鉍質化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈 (大動脈の近縁)	動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	血管周囲リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸/空腸	リンパ濾胞のうっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
空腸	線虫症	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1

統計解析法 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

a)2例の切迫屠殺動物を含む

(つづく)

表8. 病理組織学的検査結果 (つづき)

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	7	20	60	120 ^{a)}	0	7	20	60	120 ^{a)}
臓器	所見/検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓	門脈周囲の白血球巢	2	2	1	1	1	3	3	3	3	1
	小葉内の白血球巢	2	2	3	2	2	2	2	3	2	1
気管支 リンパ節	赤血球食細胞増多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜 リンパ節	肉芽腫	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
下垂体	後葉の嚢胞	2	2	1	1	1	2	0	2	1	1
前立腺	前立腺炎/間質部 リンパ球巢	1	2	2	0	0	/	/	/	/	/
卵巣	発情前期	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
皮膚	毛包炎	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	1	2	0	0	0	0	0	1	1
	線維症	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	筋肉炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃底部粘膜鉍質化	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
下顎腺	間質リンパ球巢	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	萎縮	0	1	0	1	0	/	/	/	/	/
胸腺	退縮	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
舌	舌炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	膀胱炎	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1
	粘膜のリンパ濾胞形 成およびうっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球過形成	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0

統計解析法 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

a)2例の切迫屠殺動物を含む

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：

報告書作成年：1986 年

報告書番号：S-2718

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホホワイト種ウサギ、1 群雌雄各 6 匹、投与開始時約 10～12 週齢、
投与開始時体重；雄 1918～2383 g、雌 1881～2318 g

投与期間： 21 あるいは 22 日間（1985 年 9 月 10 日～1985 年 10 月 1 日）

投与方法： 投与約 24 時間前に動物の胴体全体を刈毛した。投与開始後は必要に応じて（大部分の場合、少なくとも週 1 回）刈毛した。

検体を蒸留水に溶解し、刈毛した背部の皮膚にパラコートイオンとして 0.5、1.15、2.6 および 6.0 mg/kg を 1 日 6 時間、21 日間あるいは 22 日間反復して閉塞貼付した。また、対照群には溶媒（蒸留水）のみを同様に投与した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。また、詳細な状態の観察を 1、2、4、8、11、15、18 および 21 日目の投与前に行った。

全例に一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化； 投与 1、4、8、11、15 および 18 日目の投与前に全動物の体重を測定した。

体重変化を表 1 に示す。

全ての測定時点において、統計学的有意差は認められず、投与の影響は認められなかった。

表 1. 体重変化

性別 投与量 (mg/kg)	雄				雌			
	0.5	1.15	2.6	6.0	0.5	1.15	2.6	6.0
1 日	98	101	96	99	103	98	98	97
4 日	100	103	97	99	99	97	97	97
8 日	97	103	96	98	98	97	97	97
11 日	97	103	97	100	98	97	97	97
15 日	97	103	97	98	98	96	97	96
18 日	97	103	97	98	98	96	97	95

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法： 統計解析決定樹による解析 (Levene's test + ANOVA + Terpestra-Jonckheer + Dunnett's test)
(有意差なし)

摂餌量； 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

摂餌量を表 2 に示す。

平均摂餌量および総摂餌量において、統計学的有意差は認められず、投与の影響は認められなかった。

表 2. 摂餌量

性別 投与量 (mg/kg)	雄				雌			
	0.5	1.15	2.6	6.0	0.5	1.15	2.6	6.0
1 週	99	112	107	105	90	98	97	102
2 週	99	108	101	99	102	100	97	102
3 週	104	109	103	93	101	105	102	93
総摂餌量	106	114	108	103	99	102	99	99
平均摂餌量	105	114	107	103	99	101	99	99

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法： 統計解析決定樹による解析 (Levene's test + ANOVA + Terpestra-Jonckheer + Dunnett's test)
(有意差なし)

皮膚刺激性； Draize らの方法に従い、1、2、4、8、11、15、18 および 21 日目の投与前に動物の皮膚刺激性の徴候について観察した。

皮膚刺激性を表 3 に示す。

6mg/kg 群雌雄で、紅斑および痂皮が認められ、2.6mg/kg 群雌雄において、痂皮が認められた。

その他の群では、皮膚刺激性変化は認められなかった。

表 3. 皮膚刺激性の検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
検査例数		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
軽微な 紅斑	1日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11日	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4
	15日	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5
	18日	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4
	21日	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
境界明瞭 な紅斑	1日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	18日	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	21日	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
小さな 痂皮	1日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11日	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	15日	0	0	0	0	6	0	0	0	1	6
	18日	0	0	0	2	6	0	0	0	1	6
	21日	0	0	0	2	6	0	0	0	1	6

数値は所見を有する動物数

統計解析法：実施せず

血液学的検査；試験開始前および終了時に全動物を対象として、内側耳介動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、総白血球数、白血球百分画

試験終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液学的検査

性別	雄				雌			
	0.5	1.15	2.6	6.0	0.5	1.15	2.6	6.0
赤血球数		↓90	↓89	98 ^{a)}				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法：統計解析決定樹による解析 (Levene's test + ANOVA + Terpestra-Jonckheer + Dunnett's test)

(↓: p<0.05)

a)統計学的有意差はないが、参考として示す。

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

いずれの群においても、投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液を用い、以下の項目の測定をおこなった。

ナトリウム、カリウム、塩素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、カルシウム、リン、総ビリルビン、血中尿素窒素、クレアチニン、血中尿素窒素/クレアチニン比率、グルコース、総コレステロール、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、クレアチンホスホキナーゼ、乳酸脱水素酵素、直接ビリルビン、トリグリセリド、尿酸

試験終了時に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

いずれの群においても、投与の影響は認められなかった。

表5. 血液生化学的検査

性別	雄				雌			
	0.5	1.15	2.6	6.0	0.5	1.15	2.6	6.0
アルブミン						↑111	105 ^{a)}	108 ^{a)}

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

統計解析法：統計解析決定樹による解析 (Levene's test + ANOVA + Terpestra-Jonckheer + Dunnett's test)

(↓ : p<0.05)

a)統計学的有意差はないが、参考として示す。

臓器重量；試験終了時、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

脳および脳幹全体、肝臓および排液した胆嚢、副腎、腎臓、精巣、卵巣、肺

いずれの臓器の重量、対体重比および対脳重量比においても、統計学的有意差 (統計解析決定樹による解析 (Levene's test + ANOVA + Terpestra-Jonckheer + Dunnett's test)) は認められず、投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時、全動物を対象として、剖検を行った。剖検には以下の肉眼的検査を含めた。

外表面、全ての開口部、脳および頭蓋腔、頸部、胸部、腹部内臓

検体投与に関連していると考えられた肉眼的病理所見を表6に示す。

表6. 検体投与の影響と考えられた肉眼的病理所見

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
皮膚 (処置部)	痂皮	0	0	0	2	6	0	0	0	1	5
	発赤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肥厚	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	顕著な皮下血管	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

統計解析法：実施せず

皮膚において投与に関連した影響として、6.0 mg/kg 群の雌雄で投与部位の痂皮、発赤、肥厚、顕著な皮下血管が認められた。投与部位の痂皮は2.6 mg/kg 群の3匹（雌1匹および雄2匹）にも認められた。

その他に、投与の影響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成し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、検鏡した。

肺、肝臓、脾臓、副腎、脳（脳幹全体を含む）、心臓、腎臓、生殖腺、皮膚（未処置部および処置部）、肉眼的病変

皮膚（処置部位）における所見を表7に、認められた全ての病理組織学的所見を表8に示す。

検査した組織では全身毒性を示す病理組織学的所見は認められなかった。

皮膚（処置部位）における検体投与に関連した変化として、6.0 mg/kg 群の雌雄および2.6 mg/kg 群の雄で表皮のびらん/潰瘍、表面の滲出液、棘細胞増生、中等度から重度の慢性活動性炎症のような皮膚刺激性を示す所見が認められた。

2.6 mg/kg 群の雌では、慢性活動性炎症および棘細胞増生の平均評点が低用量群および対照群よりわずかに高かったが、びらん、潰瘍、表面の滲出液あるいは炎症反応の顕著な亢進を示す所見がみられなかったことから、検体投与との関連性は不明であった。

その他の群に投与の影響は認められなかった。

表 7. 皮膚（処置部位における所見）

性別	雄					雌				
	0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
投与量 (mg/kg)	0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
慢性活動性炎症	3 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	4 (1.7)	6 (3.0##)	4 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (1.2)	5 (2.8)
びらん/潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	5* (3.0#)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
表面滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	5* (3.2#)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
棘細胞増生	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (1.2)
角化亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
毛包鉍質沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

() 内には皮膚における病変の程度の平均評点（基準は以下のとおり）を示した。

0；正常、1；軽微、2；軽度、3；中等度、4；やや重度、5 重度

統計解析法（申請者が実施）：Fisher's exact test (*：p<0.05) および Mann-Whitney U 検定 (#：p<0.05、##：p<0.01)

以上の結果から、本剤のウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験において、6.0 mg/kg までの投与量では一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量、剖検および病理組織学的検査において、全身毒性を示唆する所見は認められなかった。皮膚刺激性の観察では、2.6mg/kg 以上の群雌雄で紅斑および（または）痂皮がみられ、剖検では、痂皮形成、発赤および（または）皮膚の肥厚が認められた。また、病理組織学的検査では 6.0 mg/kg 群の雌雄および 2.6 mg/kg 群の雄の投与部位にびらん/潰瘍、表面の滲出液、棘細胞増殖、炎症のような皮膚刺激性を示す所見が認められた。

表 8. 病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
脳	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	非化膿性髄膜炎	1	1	1	2	1	2	1	0	2	1
副腎	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	限局性皮質過形成	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
	脂肪変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	血管周囲/気管支周囲リンパ球様細胞過形成	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
	間質性肺炎	3	3	5	4	3	3	3	3	4	2
	色素性マクロファージ	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	単核細胞浸潤	0	1	1	3	2	2	0	3	2	2
	血管鈣質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心筋線維化	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
脾臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	リンパ網内系過形成	0	1	0	0	0	0	0	1	3	2
肝臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	門脈単核細胞浸潤	6	3	3	5	5	4	6	6	6	5
	小葉中心部淡明化	1	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	細胞質内硝子滴	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	多発性亜急性炎症	0	1	1	1	1	0	2	1	1	2
	脂肪変性	0	2	1	1	0	0	1	0	1	1
	門脈周囲淡明化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	門脈線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	多発性肝線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	尿細管細胞空胞化	1	0	1	2	0	0	2	4	1	3
	尿細管上皮再生	2	3	0	2	1	2	1	2	3	4
	鈣質沈着	2	2	2	2	1	1	2	3	0	1
	慢性間質性腎炎	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1
	蛋白円柱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計解析法 (申請者が実施): Fisher's exact test (有意差なし)

(つづく)

表 8. 病理組織学的所見 (つづき)

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0	0.5	1.15	2.6	6.0	0	0.5	1.15	2.6	6.0
精巣	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	/	/	/	/	/
	両側性精細管萎縮	1	2	1	1	1	/	/	/	/	/
	片側性無精子症 (未成熟動物)	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	両側性無精子症 (未成熟動物)	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	限局性精細管壊死	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/
	片側性精細管萎縮	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	6	6	6	6	6
	傍卵巣嚢腫	/	/	/	/	/	1	1	0	1	0
未処置 皮膚	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	慢性活動性炎症	3 (0.5)	4 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.5)	4 (0.7)	5 (1.5)	6 (1.2)	3 (0.5)	5 (1.0)	6 (1.5)
	棘細胞増生	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
処置 皮膚	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	慢性活動性炎症	3 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.5)	4 (1.7)	6 (3.0##)	4 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (1.2)	5 (2.8)
	びらん/潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	5* (3.0#)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
	表面滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	5* (3.2#)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
	棘細胞増生	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (1.2)
	角化亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
	毛包鉤質沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃	所見\検査動物数	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	びらん/潰瘍	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性うっ血/出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	限局性脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
骨 その他	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨折 (治癒)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	無菌性壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

() 内には皮膚における病変の程度の平均評点 (基準は以下のとおり) を示した。

0 ; 正常、1 ; 軽微、2 ; 軽度、3 ; 中等度、4 ; やや重度、5 重度

統計解析法 (申請者が実施) : Fisher's exact test (* : p<0.05)、皮膚においては、さらに Mann-Whitney U 検定 (# : 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。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料 No.T-19)

90日間反復吸入毒性

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が認められないことから試験を省略した。

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-20)

試験機関 :

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

報告書番号 : PR1322-REG

検体純度 :

供試動物 : Wistar ラット (Alpk:AP_fSD)、約 6 週齢、体重 ; 雄 211~272 g 雌 157~195 g、
1 群雌雄各 12 匹

投与期間 : 90 日間 (2005 年 3 月 22 日~24 日に投与開始)

投与方法 : 検体をパラコートイオンとして 0、15、50 および 150 ppm の濃度で飼料に混
入し、90 日間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果 :

死亡率 ; 投与直前および投与期間中、全動物の生死を毎日観察した。

15 ppm 投与群の雄 1 匹が試験 22 日に死亡したが、投与に関連した死亡は認められなかった。

一般状態 ; 投与直前および投与期間中、ケージ内動物の一般状態および行動を毎日観察した。

投与期間中、一般状態に検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前および開始後毎週1回、全動物の体重を測定した。

試験期間中の体重変化を表1に示す。

いずれの群においても、投与の影響は認められなかった。

表1. 体重変化

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	15	50	150	15	50	150
1週	102	100	100	98	99	98
2週	102	100	↓99	98	99	98
3週	103	101	100	98	95	99
4週	103	100	100	99	97	98
5週	102	100	100	98	97	97
6週	102	99	100	99	98	98
7週	103	99	100	99	96	99
8週	103	99	99	98	97	99
9週	102	99	98	97	97	97
10週	103	99	98	98	98	97
11週	103	100	98	98	96	99
12週	103	100	97	99	97	99
13週	104	100	98	99	97	99
14週	103	99	97	99	97	98

統計解析法：Student's t-test (↓：p<0.05)

表中の値は対照群を100とした場合の値。

摂餌量および食餌効率；摂餌量は試験期間中ケージ毎に測定し、1週間隔で1匹当たりの摂餌量 (g/日) を算出した。また、食餌効率 (飼料 100 g 当たりの体重増加量) も算出した。

摂餌量及び食餌効率を表2に示す。

摂餌量および食餌効率に投与の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。

表 2. 摂餌量および飼料効率

検査項目	性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	15	50	150	15	50	150
摂餌量	1週	100	100	↓96	99	102	100
	2週	101	102	100	89	90	98
	3週	101	100	100	94	101	102
	4週	100	100	99	98	97	97
	5週	99	99	100	97	98	100
	6週	99	97	97	97	99	106
	7週	100	98	96	97	102	103
	8週	99	99	98	98	103	105
	9週	100	100	100	99	102	105
	10週	102	100	99	100	101	106
	11週	100	98	96	101	102	103
	12週	100	97	97	99	97	105
	13週	102	97	97	99	99	103
食餌効率	1~4週	101	99	101	105	95	95
	5~8週	107	100	93	92	91	95
	9~13週	111	100	88	127	110	110
	1~13週	105	100	96	103	97	96

統計解析法：Student's t-test (↓: p<0.05)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。

検体摂取量； 投与期間中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)		15	50	150
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.0	3.4	10.2
	雌	1.1	3.9	11.9

詳細な状態の観察および機能検査； 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、下記の項目の検査および測定を実施した。

ケージ内観察（異常行動、異常発声）

ケージからの取り出し時（接近反応、接触反応、異常発声）

アリーナ内での観察（活動性、昏睡、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、歩行異常、開脚歩行、爪先歩行、肢機能低下、脊椎の上方彎曲、脊椎の下方彎曲、立毛、腹部削瘦、粗毛、尿失禁、下痢）

動物の取扱い時（接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚色の変化、粗毛、体温変化、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、るい瘦、腹部削瘦、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢）

反射および反応（正向反射、音に対する反応、開脚反射、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射〔眼瞼反射がみられない場合のみ〕、耳介反射、屈曲反射〔後趾撤去反射〕）

その他、観察されるすべての症状

着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激からの尾回避時間）、握力測定（前肢および後肢）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。なお、統計解析は、着地開脚幅測定、tail flick 潜時および握力測定にのみ実施した。雌雄ともいずれの投与群においても詳細な状態の観察および機能検査に投与の影響は認められなかった。

着地開脚幅の増大が 50 ppm 群雄で試験 14 週に、Tail-flick 潜時の延長が 50 ppm 群雌雄で試験 2 週に、後肢握力の増加が 15 ppm 群雌で試験 14 週にみられ、統計学的有意差が認められた。しかしながら、これらの変化はいずれも一時期および 50ppm 群あるいは 15ppm 群に限定されていたことから、検体投与に関連しないものと考えられた。

表 4. 詳細な状態の観察および機能検査

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		15	50	150	15	50	150
着地開脚幅	14 週		↑119				
Tail-flick 潜時	2 週		↑140			↑138	
後肢握力	14 週				↑130		

統計解析法：Student' s t-test (↑↓：p<0.05)

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。

自発運動量測定；投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に、動物を個体別のケージに入れ、赤外線センサーを装備した自動測定装置により 50 分間(5 分×10)の自発運動回数を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定時間を表 5 に示す。

いずれの群においても、投与の影響は認められなかった。

投与群の雌雄では対照群と比較して統計学的有意差が散見されたが、それらの変化には一貫した傾向あるいは用量との相関性が認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

表 5. 自発運動量測定

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		15	50	150	15	50	150
2 週	6-10 分				↑114		
9 週	41-45 分				↑166		
14 週	1-5 分					↑117	
	6-10 分	↓86	↓86				
	26-30 分	↓↓45		↓↓34			
	1-50 分	↓78					

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

表中の値は対照群を 100 とした場合の値。

脳重量；試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に灌流固定後、脳重量を測定した。

脳の絶対重量並びに最終体重で補正した脳重量に統計学的有意差は認められず (統計解析法：Student' s t-test)、いずれの群においても投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物の眼を検査し、試験 13 週に 150 ppm 投与群および対照群について眼科学的検査を実施した。

いずれの群にも変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物について肉眼的病理検査を行った。

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150ppm投与群雌雄各5匹を対象に灌流

固定した後、以下の組織について、病理標本を作製した。

以下の組織についてはヘマトキシリン・エオジン染色し検鏡した。

脳、眼（視神経および網膜を含む）、腓腹筋、脊椎（頸膨大部および腰膨大部を含む）、頸膨大の脊椎神経根（後根線維および前根線維）、腰膨大の脊椎神経根（後根線維および前根線維）、頸膨大の後根神経節、腰膨大の後根神経節

以下の組織については、トルイジンブルー染色し検鏡した。

近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経（脛骨神経の腓腹筋分岐部）

認められた全病理組織学的検査結果を表6に示す。

中枢および末梢神経に投与と関連した病理組織学的所見は認められなかった。

なお、高用量群（150ppm）において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったため、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表6. 全病理組織学的検査結果

性別	雄				雌			
	0	15	50	150	0	15	50	150
投与量 (ppm)								
病理組織検査動物数	5			5	5			5
遠位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	4			3	1			2
近位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	4			3	1			3
近位坐骨神経：脱髄/神経線維変性（軽度）	4			4	2			3
眼（視神経を含む）：網膜変性（片眼）	0			1	0			0

統計解析法（申請者が実施）：Fisher's exact test（有意差なし）

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による神経毒性試験において、最高用量である150ppm投与群で、詳細な状態の観察、機能検査、および中枢および末梢神経系の病理組織学的検査に検体投与の影響が認められなかったため、神経毒性に関する無影響量は雌雄ともパラコートイオンとして150ppm(雄10.2mg/kg/日、雌11.9mg/kg/日)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。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-21)

28日間反復投与遅発性神経毒性

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。