

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## VIII. 毒性

(毒性一覧表)

### 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	1群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : > 2000 ♀ : > 2000	(2010)	毒 A-1
毒 A2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : > 2000 ♀ : > 2000	(2010)	毒 A-2
毒 A3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入 (ガス)	♂♀ : 5.20 mg/L	♂♀ : > 5.20 (mg/L)	(2013)	毒 A-3
毒 A4 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 g	刺激性なし	(2014)	毒 A-5
毒 A5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 g	極く軽度の 刺激性	(2014)	毒 A-6
毒 A6 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	感作群 ♀20, 対照群 ♀各10	Maximi- zation 法	感作 : 皮内 1%、経皮 50% 惹起 : 経皮 50%	皮膚感作性 なし	(2011)	毒 A-8
毒 A21 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各10	経口	♂♀ : 0, 125, 500, 2000	2000	(2014)	毒 A-10-1
	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の結果及び既知化学物質との化学構造の相関から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められたことから、試験を省略する。						毒 A-11
毒 A7 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀ 各10	飼料中 混入	♂ : 0, 5, 10, 20, 200 ppm ♀ : 0, 10, 20, 200, 1000 ppm ♂ : 0, 0.3, 0.6, 1.2, 11.5 ♀ : 0, 0.7, 1.4, 14.1, 69.8	♂ : 20 ppm ♀ : 20 ppm ♂ : 1.2 ♀ : 1.4	(2010)	毒 A-12
毒 A8 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀ : 4週間 各5 13週間 各10	飼料中 混入	4週間 : 0, 150, 1000 ppm 13週間 : 0, 50, 150, 500, 1000 ppm 4週間 ♂ : 0, 14.5, 95.1 ♀ : 0, 13.7, 92.6 13週間 ♂ : 0, 3.5, 10.5, 34.5, 68.1 ♀ : 0, 3.9, 12.0, 40.3, 77.5	♂ : 150 ppm ♀ : 150 ppm ♂ : 10.5 ♀ : 12.0	(2011)	毒 A-20
毒 A9 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	♂♀ 各4	飼料中 混入	0, 400, 4000, 40000 ppm ♂ : 0, 13.331, 133.068, 1505.946 ♀ : 0, 13.510, 129.699, 1787.931	♂ : 400 ppm <sup>1)</sup> ♀ : 400 ppm <sup>1)</sup> ♂ : 13.331 <sup>1)</sup> ♀ : 13.510 <sup>1)</sup>	(2013)	毒 A-32
	21日間反復経皮 投与毒性	当該農薬において長期暴露のおそれなく、急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから、試験を省略する。						毒 A-41
	90日間反復 吸入毒性	当該農薬において長期暴露のおそれなく、急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから、試験を省略する。						毒 A-42
	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、神経毒性を有する恐れがないと認められることから、試験を省略する。						毒 A-43

1) 申請者判断

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試 生物	1群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
	28日間反復投与 遅発性神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒 A-44
毒 A10 (GLP)	1年間反復 経口投与毒性 (52週間)	イヌ	♂♀ 各4	飼料中 混入	0, 200, 1500, 10000 ppm ♂ : 0, 5.13, 40.45, 327.01 ♀ : 0, 5.23, 43.26, 297.61	♂ : 200 ppm <sup>1)</sup> ♀ : 200 ppm <sup>1)</sup> ♂ : 5.13 <sup>1)</sup> ♀ : 5.23 <sup>1)</sup>	(2013)	毒 A-45
毒 A11 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 (慢性毒性: 12カ月 間、発がん性 24カ 月間)	ラット	慢毒 : ♂♀ 各20 発がん: ♂♀ 各65	飼料中 混入	慢毒 : 0, 30, 60, 200, 660 ppm 発がん : 0, 60, 200, 660 ppm ♂ : 0, 1.44, 2.84, 9.47, 31.5 ♀ : 0, 1.84, 3.48, 12.18, 41.4 ♂ : 0, 2.34, 7.82, 26.9 ♀ : 0, 3.01, 10.16, 34.6	慢毒 : ♂♀: 60 ppm 発がん : ♂♀: 60 ppm ♂: 2.84 ♀: 3.48 発がん : ♂: 2.34 ♀: 3.01 甲状腺腫瘍が認められた	(2013)	毒 A-54
毒 A12 (GLP)	発がん性 (18カ月間)	マウス	♂♀ 各51	飼料中 混入	0, 30, 180, 1000 ppm ♂ : 0, 3.38, 21.1, 116.8 ♀ : 0, 3.87, 23.2, 133.5	♂ : 30 ppm ♀ : 180 ppm ♂ : 3.38 ♀ : 23.2 発がん性なし	(2013)	毒 A-84
毒 A13 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂♀ 各30	飼料中 混入	0, 20, 50, 200, 800 ppm P世代 (生育期間) ♂ : 0, 1.2, 2.9, 11.6, 46.4 ♀ : 0, 1.6, 4.0, 16.3, 62.6 (妊娠期間) ♀ : 0, 1.3, 3.3, 13.4, 53.1 (哺育期間) ♀ : 0, 3.2, 8.1, 32.5, 126.8 F1世代 (生育期間) ♂ : 0, 1.3, 3.2, 13.0, 52.8 ♀ : 0, 2.0, 5.0, 19.9, 75.0 (妊娠期間) ♀ : 0, 1.4, 3.6, 14.7, 57.4 (哺育期間) ♀ : 0, 3.5, 8.8, 34.8, 128.8	繁殖毒性 P世代 : 800 ppm F1世代 : 800 ppm 一般毒性 P世代 : 50 ppm F1世代 : 50 ppm 繁殖毒性 P世代 ♂ : 46.4 ♀ : 62.6 F1世代 ♂ : 52.8 ♀ : 75.0 一般毒性 P世代 ♂ : 2.9 ♀ : 4.0 F1世代 ♂ : 3.2 ♀ : 5.0 繁殖毒性なし	(2013)	毒 A-105
毒 A14 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から 20日目まで 15日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 10, 100, 1000	一般毒性 母動物 : 1000 胎児 : 1000 催奇形性なし	(2012)	毒 A-123

1) 申請者判断

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)		供試 生物	1 群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
毒 A15 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 28 日目まで 23 日間投与)		ウサギ	♀20	経口	0, 10, 100, 500, 追加 : 0, 1000	一般毒性 母動物 : 500 胎児 : 500 催奇形性なし	(2013)	毒 A-127	
毒 A16 (GLP)	変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)		サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	陰性	(2009)	毒 A-138	
毒 A17 (GLP)	変異原性 染色体異常		チャイニーズ ハムスター 肺線維芽細胞 (CHL 細胞)		<i>in vitro</i>	(-S9) 6 hr 処理: 31, 63, 125 µg/mL 24hr 処理: 31, 63, 125 µg/mL (+S9) 6 hr 処理: 63, 125, 250 µg/mL	陰性	(2012)	毒 A-141	
毒 A18 (GLP)	変異原性 小核試験 (2 日間投与)		マウス	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2013)	毒 A-143	
毒 A19 (GLP)	生体 機能 影響	中枢 神経	一般 状態	マウス	♂♀ 各 3	経口	0, 200, 600, 2000	2000	(2013)	毒 A-145
			一般 状態	ラット	♂♀ 各 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
		呼吸 循環 器系	呼吸 器系	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
			血圧 心拍数	ラット	♂5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
毒 A20 (GLP)									毒 A-148	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 B1 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀5	経口	2000	>2000	(2011)	毒 B-1
毒 B2 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀1 or 5	経口	300, 2000	300~2000	(2011)	毒 B-2
毒 B3 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-3
毒 B4 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-4
毒 B5 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-5
毒 B6 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3 or 6	経口	300, 2000	300~2000	(2013)	毒 B-6
毒 B7 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3 or 6	経口	300, 2000	300~2000	(2013)	毒 B-7
毒 B8 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-8
毒 B9 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-9
毒 B10 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-10
毒 B11 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-11
毒 B12 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 B-12
毒 B13 (GLP)	代謝物 90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀各10	飼料中 混入	0, 50, 150, 500, 1000 ppm ♂ : 0, 3.5, 10.4, 34.1, 68.0 ♀ : 0, 3.9, 11.6, 39.1, 77.4	♂ : 150 ppm ♀ : 150 ppm ♂ : 10.4 ♀ : 11.6	(2012)	毒 B-13

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 B14 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2010)	毒 B-20
毒 B15 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-23
毒 B16 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9) : 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト (+S9) : 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-26
毒 B17 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-29
毒 B18 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陽性	(2010)	毒 B-32
毒 B19 (GLP)	代謝物 変異原性 小核試験	マウス (骨髄)	♂5	<i>in vivo</i>	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2013)	毒 B-35
毒 B20 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2010)	毒 B-37
毒 B21 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-40
毒 B22 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-43
毒 B23 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA/pKM101</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レト	陰性	(2013)	毒 B-46

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試 生物	1群 当りの 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 B24 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レート	陰性	(2013)	毒 B-50
毒 B25 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9) : 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レート (+S9) : 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レート	陰性	(2013)	毒 B-53
毒 B26 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 <sup>*</sup> レート	陰性	(2013)	毒 B-56

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 C1 (GLP)	10%フロアブル急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2012)	毒 C-1
毒 C2 (GLP)	10%フロアブル急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(2012)	毒 C-2
毒 C3 (GLP)	10%フロアブル皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3	塗布	0.5 mL	刺激性なし	(2012)	毒 C-3
毒 C4 (GLP)	10%フロアブル眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL	極く軽度の刺激性あり	(2012)	毒 C-4
毒 C5 (GLP)	10%フロアブル皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	感作群 ♀20、 対照群 ♀各10	Buehler法	塗布感作: 100% 惹起: 100%	皮膚感作性なし	(2012)	毒 C-6
毒 C6 (GLP)	0.7%粉剤急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀5	経口	2000	>2000	(2013)	毒 C-8
毒 C7 (GLP)	0.7%粉剤急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(2013)	毒 C-9
毒 C8 (GLP)	0.7%粉剤皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 g	軽微な刺激性	(2013)	毒 C-10
毒 C9 (GLP)	0.7%粉剤眼刺激性 (9日間観察)	ウサギ	♀3	点眼	重量体積比を求めて 0.1 mL 相当の重量	中等度の刺激性あり	(2013)	毒 C-11
毒 C10 (GLP)	0.7%粉剤皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	感作群 ♀20、 対照群 ♀各10	Buehler法	塗布感作: 50% 惹起: 10%	皮膚感作性なし	(2013)	毒 C-13
毒 C11 (GLP)	20%顆粒水和剤急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀6	経口	2000	>2000	(2013)	毒 C-15
毒 C12 (GLP)	20%顆粒水和剤急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂: 2000 ♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(2013)	毒 C-16
毒 C13 (GLP)	20%顆粒水和剤皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀3	塗布	0.5 g	刺激性なし	(2013)	毒 C-17
毒 C14 (GLP)	20%顆粒水和剤眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 g	極く軽度の刺激性あり	(2013)	毒 C-18
毒 C15 (GLP)	20%顆粒水和剤皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	感作群 ♀20、 対照群 ♀10	Buehler法	塗布感作: 50% 惹起: 50%	皮膚感作性なし	(2013)	毒 C-20

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 1. 原体を用いた毒性試験成績

### ① 急性経口投与毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、6 週齢

体重 雄 186.7～209.3 g、雌 125.0～138.5 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 固定用量法

検体は 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、強制的に経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食期間を設けた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。肉眼的病理検査で胸腺に所見がみられた 2 例について、当該臓器の病理組織検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は発現しなかった。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見では、雌の 2 例に胸腺の赤色化がみられたが、病理組織検査ではヘモジデリン沈着等は認められず、屠殺時の影響と考えられた。他の動物の剖検所見に異常は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒 A2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、雄 8 週齢、雌 10 週齢

体重 雄 266.5～289.0 g、雌 212.4～244.0 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をリント布に載せ、イオン交換水を添加後良く混合し、除毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、2、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに全身性の中毒症状は発現しなかったが、雌の 1 例に検体除去直前に尿道周囲の汚染が観察された。この症状は、検体除去後直ちに消失したこと、他の動物ではみられないことから、検体投与による変化ではないと考えられる。

投与 1 日後に全ての動物で体重減少が認められたが、投与 2 日後以降、全ての動物の体重は順調に増加した。この体重減少は、同施設にて実施したイオン交換水のみを塗布した実験でも確認されていることから、固定による物理的なストレスに起因するものと考えられる。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 急性吸入毒性試験

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物：Cri:CD(SD)系ラット、9～11 週齢

体重 雄 365～411 g、雌 227～261 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：検体を粉砕し、ダスト発生装置及び圧縮空気を用いて吸入装置内でダストエアロゾルを発生させ、4時間鼻部暴露した。実測の空気力学的質量中位径 (MMAD) (4.6  $\mu\text{m}$ ) は、許容範囲の1～4  $\mu\text{m}$ より僅かに上回るが、作製可能な最小粒径であり、ガイドラインの基準を満たすものと考えられる。

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	5
実測濃度 (mg/L) <sup>1)</sup>	5.20
粒子径分布 (%) <sup>2)</sup>	
> 21.3 ( $\mu\text{m}$ )	2.7
21.3 - 14.8	7.8
14.8 - 9.80	16.3
9.80 - 6.00	18.4
6.00 - 3.50	26.1
3.50 - 1.55	17.4
1.55 - 0.93	6.7
0.93 - 0.52	2.6
< 0.52	2.2
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ ) <sup>2)</sup>	4.6
呼吸可能な粒子 (< 7 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%) <sup>2)</sup>	67
チャンバー容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	23
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup> 重量測定法により5回測定した平均

<sup>2)</sup> 重量測定法により2回測定した平均

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。  
暴露 1（暴露前）、2、4、8、15 日目に全生存動物の体重を測定した。  
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った。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.20
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄とも > 5.20
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露終了直後から発現 暴露 1 日目 (暴露当日) に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.20

症状としては、暴露直後に被毛の湿潤が全動物でみられ、数例では暴露 1 時間後まで継続した。加えて、検体による鼻部及び顎部の汚れが、暴露直後から 2 時間後にかけて認められた。暴露 2 日目以降は、死亡を含めた何れの異常症状も認められなかった。

体重は、暴露翌日に雌雄ともに僅かな減少がみられたが、以降は増加が認められた。

肉眼的病理検査では、特記すべき変化はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2014 年

検体純度：

供試動物： JW 系ウサギ、17 週齢、体重：雌 2.79 ～ 3.10 kg、1 群 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 粉碎した 0.5 g の検体をリント布 (2.5×2.5 cm) に載せ、注射用水で均一に湿らせた状態で刈毛した動物の背部皮膚に暴露した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で除去した。

観察項目： 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間後に暴露部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

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			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	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
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\*：判定基準の最高評点

いずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア (各観察時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0 と算出された。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと結論される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2014 年

検体純度：

供試動物： JW 系ウサギ、14 週齢、体重：雌 2.53 ～ 2.57 kg、1 群 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 粉碎した検体 0.1 g を左眼に適用し、右眼は無処置対照眼とした。

観察項目： 投与 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。

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。

項 目	最高* 評点	適用後時間							
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間				
非 洗 眼 群	動物 番号 1	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	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		動物 番号 2	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	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	動物 番号 3	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	1	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	合 計			330	16	2	0	0	
	平 均			110	5.3	0.7	0	0	

\* : Draize法による判定基準の最高評点

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与 1 時間後に結膜発赤（評点 1）及び分泌物（評点 1 又は 2）が 3 例に、結膜浮腫（評点 1）が 1 例に認められたが、投与 48 時間後までに全て消失した。角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。Draize 法による平均評価点の最高値は 5.3 であった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して「極く軽度の刺激性」と結論される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑥ 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体純度：

供試動物： ハートレイ系モルモット (SPF)、投与開始時約8週齢、  
体重 394.3~525.3 g、検体投与群 雌20匹、溶媒対照群 雌10匹、  
陽性対照群 雌10匹

観察期間： 惹起後 2 日間

試験操作： Maximization 法

投与量設定根拠：

陽性対照；本試験では既知の感作性物質として DNCB (2,4-ジニトロクロロベンゼン) を用いた陽性対照群を設けた。

刈毛；皮内感作と惹起の前日及び直前にそれぞれの適用部位を刈毛した。経皮感作では溶媒対照群及び検体群は前日に刈毛を行い、10%ラウリル硫酸ナトリウム (白色ワセリン基剤) を 0.5 mL 開放塗布した。陽性対照群は暴露直前に刈毛を行った。

皮内感作；検体を含まない Freund's complete adjuvant (FCA)/0.9%NaCl 溶液 (1:1)、検体 1%を含む 5%アセトン含有コーンオイル溶液及び検体 1%を含む FCA/0.9%NaCl 溶液 (1:1) を検体投与群の動物 20 匹の肩部に各 0.1 mL、2ヶ所ずつ皮内注射した。溶媒対照群及び陽性対照群では、検体を含まない溶媒と検体の代わりに 0.5%DNCB を含んだ溶媒をそれぞれ用いて皮内感作を行った。

経皮感作；皮内感作の 7 日後に検体 50%を含む流動パラフィン溶液の 0.4 mL を 2×4 cm のガーゼパッチを用いて皮内感作と同じ部位に 48 時間閉塞貼付した。溶媒対照群では検体を含まない溶媒を用い、陽性対照群では 0.5%DNCB を含むエタノール溶液を用いて経皮感作を行った。

惹起；経皮感作の 14 日後に、検体投与群の 20 匹及び溶媒対照群 10 匹について 50%検体を含む流動パラフィン溶液の 0.2 mL を 2×2 cm のガーゼパッチを用いて左腹側部に 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群 10 匹では、0.05 及び 0.1%DNCB エタノール溶液を用いて左側の腹側部に惹起を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

観察項目：惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従って反応を評価した。

評点	判定基準
0	肉眼的変化なし
1	散在性または斑状の紅斑
2	中等度、び漫性の紅斑
3	強い紅斑と浮腫

結果：各観察時間における感作反応が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数									陽性率		
				24 時間後					48 時間後				24 時間	48 時間	
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点						計
感作	惹起	0	1	2	3	0	1		2	3					
		検体	皮内：1% 検体 経皮：50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20
溶媒対照	皮内：溶媒 経皮：溶媒	50% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0%	0%
陽性対照	皮内：0.5% DNCB	0.05% DNCB	10	0	0	10	0	10/10	0	1	9	0	10/10	100%	100%
	経皮：0.5% DNCB	0.10% DNCB	10	0	0	8	2	10/10	0	0	10	0	10/10	100%	100%

検体投与群及び溶媒対照群のいずれにも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な皮膚反応（散在性または斑状の紅斑～強い紅斑）がみられた。

以上の結果から、モルモットを用いたMaximization法において本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

⑦ 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2014 年

検体純度 :

試験動物 : Crl:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 47-50 日齢

試験期間 : 2 週間(投与日 2014 年 7 月 21-24 日、解剖日 2014 年 8 月 5-8 日)

投与方法 : 検体は 0、125、500 及び 2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与薬液は適切に調製されており、目標濃度の 92.8%から 95.4%の範囲にあった。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも 1 日に 2 回観察した。

試験期間中に観察された症状を以下の表に示した。投与直後及び試験期間中に投与に関連すると考えられる症状発現及び死亡はみられなかった。

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	125	500	2000	0	125	500	2000
所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9*
1日 正常	10	10	10	10	10	10	10	9
8日 正常	10	10	10	9	9	7	9	9
脱毛	0	0	0	1	0	1	1	0
痂皮	0	0	0	0	1	2	0	0
15日 正常	10	9	10	9	10	9	9	9
脱毛	0	0	0	1	0	1	1	0
擦過傷(乾燥)	0	1	0	0	0	0	0	0
16日 正常	10	9	10	9	10	9	9	9
脱毛	0	0	0	1	0	1	1	0
擦過傷(乾燥)	0	1	0	0	0	0	0	0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

体重；投与前(-1週)、投与日(1日)、その後は投与後8及び15日に測定し、更なる測定は機能観察バッテリー(FOB)実施時にも行った。体重増加量は1-8日、8-15日、1-15日を求めた。

試験期間中の体重増加量を以下の表に示した。500 mg/kg 群の雌の1-8日の体重増加量に低下傾向がみられたが、同様な変化が2000 mg/kg 群にはみられなかったため、偶発的な変化と考えられる。

投与量 (mg/kg)			0	125	500	2000
体重増加量 (g)	1-8日	雄	41	45 (108)	44 (107)	44 (106)
		雌	20	18 (91)	14 (70)	20 (101)
体重増加量 (g)	8-15日	雄	44	41 (93)	44 (101)	40 (90)
		雌	12	13 (111)	12 (97)	13 (107)
体重増加量 (g)	1-15日	雄	85	86 (100)	88 (104)	83 (98)
		雌	32	32 (99)	26 (80)	33 (104)

検定は Williams' test,  $P < 0.05$ 。表中の数字は増加量を示す、括弧内の数値は対照群を100とした場合の値

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週求めた。統計学的な評価は実施しなかった。

摂餌量には投与による影響は認められなかった。

機能観察バッテリー；投与開始前および投与約6時間後(投与1日)、投与後8及び15日に、全生存動物を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するかを知らずに行うようにした。

ホームケージ内での観察；異常行動(例えば、攣縮、痙攣、常同行動、過剰な匂い嗅ぎ、なめる行動、身繕い及び単収縮)、眼瞼の閉鎖、姿勢、振戦  
ホームケージ内での観察において、投与に関連した所見はみられなかった。

手に持った時の観察；ケージからラットの取り出し易さ、眼球突出、被毛の状態、流涙、立毛、ハンドリング時の反応性、流涎、発声

手に持った時の観察において、投与に関連した所見はみられなかった。

投与日(1日)の観察にて、雄の2000 mg/kg 群に身体の緊張低下が3例観察された。同時期の雌には、同所見は観察されなかった。しかし、投与後8日の観察にて雌の2000 mg/kg 群の1例に身体の緊張低下が観察された。この所見は、不確かな所見と考えられ、その他の関連した所見がみられないことから、悪影響とは考えられない。この所見の発生数については以下の表に示した。

投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	9
身体の緊張低下	1日	0	0	0	3	0	0	0	0
身体の緊張低下	8日	0	0	0	0	0	0	0	1

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

アリーナでの観察;異常行動(例えば、攣縮、痙攣、常同行動、過剰な匂い嗅ぎ、なめる行動、身繕い及び単収縮)、活動量、覚醒、糞塊数、歩行、眼瞼の閉鎖、姿勢、立ち上り回数、振戦、排尿

アリーナでの観察において、投与に関連した所見はみられなかった。

投与日(1日)の観察にて雄の2000 mg/kg群に眼瞼の閉鎖の発生数(6/10例)にわずかな増加がみられた。発生数は背景データ(0/10 - 4/10)を少し超えていたが、6例中2例は短期間のみ発生であった。この所見は雌では観察されていないことから、この傾向は偶発所見と考えられる。

投与日(1日)の観察にて雄の全投与群に振戦の発生数の増加傾向がみられた。発生数に投与量と関連性はなく、また、この試験の雄の対照群での発生数(3/10 - 5/10:投与前0例、投与後1日3例、投与後8日4例、投与後15日5例)とさほど違いはなかった。この所見も雌では観察されていないことから、この傾向は偶発所見と考えられる。

これらの所見の発生数については以下の表に示した。

投与量 (mg/kg)	所見\検査動物数	雄				雌			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
眼瞼の閉鎖(1日)	グレード 1	0	0	4	3	0	1	0	0
	グレード 2	1	2	0	3	0	1	0	0
眼瞼の閉鎖 短期間発生		0	0	1	2	0	0	0	0
眼瞼の閉鎖 長期間発生		1	2	3	4	0	2	0	0
振戦(投与前)	グレード 0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦(1日)	グレード 1	3	6	5	5	2	2	1	0
	グレード 2	0	1	0	2	0	0	0	0
振戦(8日)	グレード 1	4	7	5	6	1	0	0	1
	グレード 2	0	1	0	0	0	0	0	0
振戦(15日)	グレード 1	5	4	6	5	2	1	0	1
	グレード 2	0	2	0	1	0	0	0	0

反応性観察; 接近反応、体温、体重、握力、着地時の開脚幅、瞳孔反射、正向反射、驚き反射、尾を挟んだ際の反応、耳介反射、固有受容体刺激、

反応性の観察において、投与に関連した所見はみられなかった。

雄の2000 mg/kg群の投与日(1日)及び投与後8日に着地時の開脚幅と前肢の握力にわずかな低下及び体温測定中の振戦の発生数の軽度な増加がみられたが、これらは投与前の観察にて既にその発生傾向が認められていることや雌では同様な傾向が観察されていないことから、明らかに投与に関連した変化ではなかった。

これらの所見の測定値又は発生数については次頁の表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	9
着地時の開脚幅 (mm)	投与前	85	87	78	76	70	74	77	80
	1日	99	99	97	91	85	83	83	89
	8日	103	107	99	98	84	92	85	97
	15日	111	107	108	106	93	101	98	105
前肢の握力 (kg)	投与前	0.69	0.65	0.66	0.64	0.67	0.68	0.66	0.66
	1日	0.75	0.73	0.69	0.67	0.69	0.69	0.66	0.71
	8日	0.66	0.70	0.65	0.60	0.64	0.67	0.64	0.67
	15日	0.80	0.85	0.81	0.78	0.79	0.78	0.77	0.82
振戦	投与前	1	2	2	6	1	0	1	0
	1日	3	4	4	8	2	0	2	1
	8日	1	2	2	4	0	0	0	0
	15日	1	4	4	2	1	0	0	0

着地時の開脚幅及び前肢の握力の検定は Williams' test、 $P < 0.05$ 。表中の数字は実測値又は発生数を示す。

運動活性測定：投与開始前および投与約6時間後(投与1日)、投与後8及び15日に、全生存動物を以下のように検査した。個々の動物の運動活性を自発運動量測定システム(Version 2.0.5、HLS)で1時間計測(6分間測定を10回)した。

自発運動活性測定において、投与に関連した所見はみられなかった。

投与後8日の雄2000 mg/kg群に観察された6-12分の高位置のビーム遮断回数(立ち上がり活動数)及び12-18分の低位置のビーム遮断回数(ケージ床面の活動数)の統計学的な有意な減少は、一過性の減少で投与日(1日)の観察において観察されなかったことから投与に関連した変化ではなかった。6-12分の立ち上がり活動数の群平均(49.8)は、背景データ(54.4 - 61.9)を少し下回っていたが、一方の12-18分のケージ床面の活動数の群平均(78.0)は、背景データ(71.4 - 117.7)内であった。統計学的な有意差が認められた投与群に対する対照群の平均(83.0:6-12分の立ち上がり活動数、126.0:12-18分のケージ床面の活動数)は背景データを上回っていた。また、雌において同様な変化は観察されていない。

これらの所見の測定値については次頁の表に示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
測定項目\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	9
6-12分 立ち上がり活動数	1日	39.7	51.8	51.8	33.6	61.7	59.6	67.1	79.4
	8日	83.0	60.5	62.6	↓49.8	87.3	64.9	92.6	94.3
	15日	43.5	62.9	49.8	44.5	112.4	48.7	65.4	78.2
12-18分 ケージ床面の 活動数	1日	47.8	87.0	80.8	75.9	118.1	122.6	121.7	133.1
	8日	126.0	106.7	91.5	↓78.0	153.6	97.4	108.6	167.4
	15日	107.3	109.0	97.6	80.3	143.4	85.5	117.0	130.8

検定は Williams' test、↓: P<0.05、↓↓: P<0.01。表中の数字は実測値を示す。

病理検査、脳重量測定; 投与後 16 日に全動物をバルビタール酸塩の過量投与により屠殺し、1.5%グルタルアルデヒド:4%パラホルムアルデヒド溶液で灌流固定した。脳を取り出し、坐骨、脛骨、腓腹神経を露出し、脊椎を含む死体を固定液に保管した。

灌流固定した動物から脳を取り出し、脳重量を測定した。

脳の重量及び病理解剖に検体の影響はみられなかった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各群各性 5 匹の下記組織をパラフィンまたはエポキシ樹脂に包埋し、薄切し、それぞれヘマトキシリン・エオジンまたはトルイジンブルーで染色し、鏡検した。

パラフィン包埋; 脳(嗅葉、前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、眼球、視神経、骨格筋、脊髄

エポキシ樹脂包埋; 坐骨神経(切痕、大腿)、脛骨神経(膝部、腓腹筋分岐部)

病理組織観察において、投与に関連した所見はみられなかった。

対照群および高用量群の数匹に末梢神経に軽微な軸索変性がみられたが、発生頻度はこの 2 群では同等であり、自然発生の偶発所見と考えられる。これらの所見の発生数については以下の表に示した。

性別			雄		雌	
臓器・病変\投与量 (mg/kg)			0	2000	0	2000
坐骨神経	切痕	軸索変性	3/5	1/5	4/5	1/5
	大腿	軸索変性	1/5	0/5	1/5	2/5
脛骨神経	腓腹	軸索変性	0/5	1/5	3/5	1/5
	膝	軸索変性	2/5	1/5	0/5	1/5
脊髄	頸部	軸索変性	0/5	0/5	0/5	1/5

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

検体を CrI:CD(SD)系ラットに 125、500 及び 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。試験期間中に神経行動学的な所見及び神経系の組織観察にて病理学的な異常は認められなかった。本試験の無毒性量 (NOAEL) は 2000 mg/kg で、神経毒性は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑧ 急性遅発性神経毒性試験

急性経口毒性試験（資料 No.毒 A1）、急性神経毒性試験（資料 No.毒 A21）及び 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 No.毒 A7、毒 A8）の結果から、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められる。

また、本検体は、有機リン剤、カーバメート、ピレスロイド、ネオニコチノイド等の既知神経毒性物質のいずれにも属さない化学構造であり、現在の科学的知見において、既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

以上のことから、急性遅発性神経毒性試験の実施は不要と判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑨ 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた90日間混餌投与毒性試験 (資料No.毒 A7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

検体純度：

供試動物： Cri:CD (SD) 系ラット、1群雌雄各10匹、開始時約6週齢 (個別飼育)

投与期間： 13週間 (2009年3月31日～2009年7月2日)

投与方法： 検体は雄では0、5、10、20及び200ppm、雌では0、10、20、200及び1000ppmの濃度で直接飼料に混合し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混合した飼料は1カ月に1回調製した。これらの飼料は適切に調製されており、目標濃度の92%から108%の範囲にあった。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を1日に1～2回観察した。詳細な状態観察は投与開始前及びその後週1回行った。

投与期間中、死亡は認められなかった。

臨床症状及び詳細な症状観察で投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与開始日 (試験0日) 及びその後週1回測定した。体重変化量として、週毎の体重と0日目の体重の差を求めた。

投与終了時の平均体重及び平均体重変化量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)			5	10	20	200	1000
平均体重	13週	雄	101	103	101	105	-
		雌	-	103	105	107	104
平均体重変化量	0～13週	雄	101	104	101	108	-
		雌	-	107	111	114	109

多重比較法 (Dunnett)、表中の数値は対照群を100とした場合の値



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

平均体重に投与と関連した変化は認められなかった。

体重増加量では 200 ppm 群の雄で投与 5 週目に、また、10 ppm 群の雌で投与 12 週目に有意な増加が認められた。これらの変化は連続性を欠くこと、或いは投与量との関連性がみられないことから、偶発的な変化であると考えられる。

摂餌量及び摂餌効率；週 1 回全動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

投与開始から終了時の平均摂餌量及び摂餌効率を以下の表に示す。

投与量 (ppm)			5	10	20	200	1000
平均摂餌量	1 週	雄	100	99	103	101	-
		雌	-	101	108	110	98
	8 週	雄	105	106	109	105	-
		雌	-	109	108	↑119	114
	13 週	雄	95	102	101	101	-
		雌	-	107	107	112	111
体重当りの摂餌量	6 週	雄	103	↑110	↑108	104	-
		雌	-	89	102	104	105
	7 週	雄	103	108	↑109	102	-
		雌	-	98	94	104	102
	8 週	雄	105	104	↑110	100	-
		雌	-	106	103	113	110
摂餌効率	4 週	雄	94	92	87	101	-
		雌	-	134	↑142	118	109
	5 週	雄	104	106	108	↑119	-
		雌	-	106	104	93	96
	10 週	雄	127	126	127	106	-
		雌	-	58	↓36	64	86
	12 週	雄	179	152	100	117	-
		雌*	削除	↑ <sup>S</sup> 3.6	2.7	0.7	3.0
	13 週	雄	143	152	143	126	-
		雌	-	113	168	155	97

多重比較法 (Dunnett)、S: Steel test、↓↑: P<0.05、↑↑: P<0.01、↑↑↑: P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

\*対照群の摂餌効率が-0.9 であった為、12 週雌は摂餌効率の実測値 (%) を記載

摂餌量では、200 ppm 群の雌で投与 8 週目に有意な増加が認められた。

体重当りの摂餌量では、10 ppm 群の雄で投与 6 週目に、20 ppm 群の雄で投与 6~8 週目に有意な増加が認められた。摂餌効率では、20 ppm 群の雌で投与 4 週目に、200 ppm 群の雄で投与 5 週目に有意な増加がみられ、10 ppm 群の雌で投与 12 週目に有意な増加、20 ppm 群の雌で投与 10 週目に有意な減

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

少が認められた。これらの変化は連続性を欠くこと、或いは投与量との関連性がみられないことから、偶発的な変化であると考えられる。

検体摂取量；体重及び摂餌量から算出した投与期間中の 1 日当たり平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		5	10	20	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.3	0.6	1.2	11.5	-
	雌	-	0.7	1.4	14.1	69.8

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週目に対照群と高用量群を対象として、眼科学的検査を行った。

投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、絶食後、ソムノペンチル麻酔下で頸動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

総白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、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 (PLT)、網状赤血球数 (Reti)、白血球分画 (好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)、網状赤血球比率、血液凝固検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノーゲン濃度 (Fbg))

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		5	10	20	200	1000
検査動物数		10	10	10	10	10
MCV	雄	102	100	101	101	-
	雌	-	96	98	↓96	↓96
MCH	雄	101	100	101	101	-
	雌	-	97	100	97	↓95
Reti	雄	113	113	106	103	-
	雌	-	↑129	117	99	118
PLT	雄	95	98	102	97	-
	雌	-	102	104	105	↑121
PT	雄	112	99	97	123	-
	雌	-	99	101	98	↑110
APTT	雄	102	100	100	110	-
	雌	-	96	94	103	↑119
Fbg	雄	102	100	100	104	-
	雌	-	109	104	99	↑111

多重比較法 (Dunnett, Steel) ↑ ↓: P<0.05、↑↑: P<0.01、↑↑↑: P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1000 ppm 群の雌で、血小板数 (PLT) に有意な増加、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の有意な延長が認められた。これらの変化はラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験においても認められており、投与に起因する影響であると解釈される。また、200 及び 1000 ppm 群の雌で、平均赤血球容積 (MCV) の有意な減少、1000 ppm 群の雌で、平均赤血球血色素量 (MCH) の有意な減少及びフィブリノーゲン濃度 (Fbg) の有意な増加が認められ、投与の影響である可能性が考えられる。10 ppm 群の雌の網状赤血球数 (Reti) の有意な増加は投与量との関連が認められないことから偶発的な変化であると考えられる。

血液生化学検査；投与終了後に全動物を対象として、絶食後、ソムノペンチル麻酔下で頸動脈から血液を採取し、血清を分離後以下の項目を測定した。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、無機リン (IP)、カルシウム (Ca)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、グルコース (GLU)、総ビリルビン (T-BIL)、総蛋白 (T-P)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、トリグリセライド (TG)、総コレステロール (T-CHO)、コリンエステラーゼ (Ch-E)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		5	10	20	200	1000
検査動物数		10	10	10	10	10
γ-GTP (IU/l)	雄	0	0	0	0	-
	雌	-	0	1	↑1	↑5
GPT	雄	119	108	↑127	↑131	-
	雌	-	73	64	93	166
総ビリルビン	雄	100	100	67	↓67	-
	雌	-	100	80	↓60	↓0
総蛋白	雄	102	102	103	102	-
	雌	-	100	102	105	↑109
A/G 比	雄	102	102	98	93	-
	雌	-	108	101	99	↓84
尿素窒素	雄	103	110	109	106	-
	雌	-	107	112	119	↑122
カルシウム	雄	99	102	99	100	-
	雌	-	100	102	104	↑105

多重比較法 (Dunnett, Steel) ↑ ↓: P<0.05、↑ ↓: P<0.01、↑ ↓: P<0.001  
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値  
 γ-GTP のみ実測値 (IU/l) を示した。

200 ppm 以上の雌で γ-GTP の有意な増加がみられ、加えて、1000 ppm 群の雌で総蛋白の有意な増加、A/G 比の有意な減少、尿素窒素およびカルシウムの有意な増加が認められた。また、200 ppm 以上の投与群の雌雄に総ビリルビンの有意な減少がみられた。これらの変化は検体投与による影響であると考えられる。20 および 200 ppm 群の雄で GPT の有意な増加がみられたが、より高用量を投与した雌では影響が明確に認められず、検体投与による影響とは考えられない。

尿検査；投与終了後に全動物を対象として、絶食し、一晚尿を採取して、以下の項目を測定した。

飲水量、尿量、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、白血球、比重、尿沈渣

各測定項目に投与と関連した変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

機能検査；投与 12 週目に全ての生存動物について、以下の項目を測定した。

視覚刺激、聴覚刺激、固有受容器反応、握力、自発運動量、立ち上がり回数

各測定項目に投与と関連した変化は認められなかった。

病理学的検査：

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（卵管を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		5	10	20	200	1000	
検査動物数		10	10	10	10	10	
最終体重	雄	101	102	101	105	-	
	雌	-	104	105	106	105	
肝臓	雄	湿重量	97	99	99	107	-
		対体重比	96	96	98	101	-
	雌	湿重量	-	107	102	112	↑147
		対体重比	-	103	97	105	↑140
甲状腺	雄	湿重量	87	101	98	111	-
		対体重比	85	97	97	105	-
	雌	湿重量	-	110	102	104	↑140
		対体重比	-	106	97	97	↑133
副腎 (左)	雄	湿重量	91	103	99	104	-
		対体重比	90	98	98	98	-
	雌	湿重量	-	102	99	98	↑115
		対体重比	-	98	94	94	111
子宮	雌	湿重量	-	↑145	103	102	138
		対体重比	-	141	99	96	133

多重比較法 (Dunnett, Steel) ↑: P<0.05、↑: P<0.001

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1000 ppm 群の雌で、肝臓及び甲状腺の湿重量及び対体重比の有意な増加がみられた。また、同群の副腎 (左) の湿重量の有意な増加がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10 ppm 群の雌で、子宮の湿重量の有意な増加がみられたが、投与量との関連が認められないこと、組織所見が認められないことから偶発的な変化であると考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として、剖検を行った。最終屠殺動物に認められた肉眼所見を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	10	20	200	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉構造明瞭化	雄	0	0	0	0	-
		雌	0	-	0	0	0

\*統計学的検定は申請者が実施した：Fisher の直接確率検定（両側） ↑：P<0.05  
表中の数値は所見を有する動物数を示す

1000 ppm 群の雌 5 例で肝臓の小葉構造の明瞭化が投与の影響として認められた。その他、投与と関連した変化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、下記臓器・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定し、最高用量群及び対照群の病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製後、鏡検した。最高用量群で投与による変化が認められた肝臓、下垂体、甲状腺及び副腎については、高用量群、中用量群又は低用量群の観察も行った。なお、1000 ppm 群の雌の肝臓で観察された小葉周辺部の空胞を明らかにするため、対照群及び 1000 ppm 群の雌 3 例（動物番号：1110、5104 及び 5108）について脂肪染色（オイル赤 O 染色及びナイル青染色）を行った。なお、上皮小体が、スライド上に存在した場合には併せて検査対象とした。

観察した器官・組織：脳、脊髄（頸、胸、腰部）、下垂体、眼球（視神経とハーダー腺を含む）、外涙腺、鼻、咽頭、喉頭、甲状腺、上皮小体、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺）、卵巣、子宮（子宮体部及び子宮頸部）、膣、唾液腺（顎下、耳下、舌下）、顎下リンパ節、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、膝関節、大腿筋、坐骨神経、皮膚、乳腺（雌）及び異常臓器・組織

最終屠殺動物に認められた、投与の影響であると考えられる所見と発生数を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	5	10	20	200	0	10	20	200	1000
肝臓	検査動物数	10	0	0	1	10	10	1	10	10	10
	小葉周辺性脂肪化	0	-	-	1	0	0	0	0	2	↑9
	小葉中心性肝細胞肥大	0	-	-	0	0	0	0	0	0	↑10
甲状腺	検査動物数	10	0	0	10	10	10	0	10	10	10
	濾胞上皮細胞の肥大	0	-	-	0	0	0	-	0	2	↑10
	濾胞上皮細胞の限局性過形成	0	-	-	0	1	0	-	0	0	0
下垂体	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	10	10
	好塩基細胞性肥大	0	-	-	-	0	0	-	-	0	2
副腎	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	10	10
	皮質の脂肪化	0	-	-	-	0	0	-	-	0	4

Fisher の直接確率検定 (両側)    ↑: P<0.001

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

肝臓では 200 ppm 以上の投与群の雌に小葉周辺性脂肪化が観察された。対照群の雌 1 例及び 1000 ppm 群の雌 2 例について、オイル赤 O 及びナイル青染色で赤染し、脂質 (中性脂肪) であることが確認された。また、1000 ppm 群の雌全例に小葉中心性肝細胞肥大が観察され、薬物代謝酵素誘導に起因する可能性が考えられる。甲状腺では 200 ppm 以上の投与群の雌で濾胞上皮細胞の肥大が、200 ppm 群の雄で濾胞上皮細胞の限局性過形成が観察された。下垂体では 1000 ppm 群の雌で好塩基細胞肥大が観察された。副腎では 1000 ppm 群の雌で副腎皮質の脂肪化が観察された。

以上のように、90日間飼料中混入投与による反復投与毒性影響として、血液学的検査では、200又は1000 ppm群の雌に、血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間の延長、平均赤血球容積の減少、平均赤血球血色素量の減少、フィブリノーゲン濃度の増加が認められた。血液生化学的検査では、1000 ppm群の雌に総蛋白、尿素窒素及びカルシウムの増加、アルブミン/グロブリン比の減少、200 ppm群以上の雌にγ-GTPの増加、200 ppm群以上の雌雄に総ビリルビンの減少が認められた。臓器重量では、肝臓、甲状腺の湿重量及び対体重比と副腎の湿重量が増加した。

肉眼病理所見では、肝臓の小葉構造明瞭化、病理組織検査では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性脂肪化、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大及び限局性過形成、下垂体の好塩基細胞の肥大及び副腎皮質の脂肪化が認められた。これらの変化は何れも検体投与による影響と考えられる。

したがって、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は雌雄共に20 ppm (雄: 1.2 mg/kg/day、雌: 1.4 mg/kg/day) と判断した。また、標的臓器は肝臓、甲状腺、下垂体及び副腎であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ラットを用いた 90 日間混餌投与毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

供試動物: Crl:CD(SD)系ラット、  
中間試験; 1 群雌雄各 5 匹 本試験; 1 群雌雄各 10 匹、  
投与開始時 5~6 週齢 (33~39 日齢)、群飼育 (5 匹/ケージ)

投与期間: 4 週間 (中間試験)、2010 年 6 月 21 日~2010 年 7 月 18 日  
13 週間 (本試験)、2010 年 6 月 21 日~2010 年 9 月 20 日

4 週目と 13 週目の所見の比較により変化の進行を特定すること、同施設  
で実施する慢性毒性及び発がん性併合試験の用量設定のために実施した。

投与方法: 検体は 4 週間投与では 0、150、1000 ppm の濃度で、13 週間投与では 0、  
50、150、500 及び 1000 ppm の濃度で直接飼料に混合し、それぞれの期間  
随時摂食させた。検体を混合した飼料は毎週調製した。これらの飼料は適  
切に調製されており、目標濃度の 97.5% から 104.8% の範囲にあった。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を 1 日に少なくとも 2 回観察した。

投与期間中、死亡は認められなかった。また、投与に関連した症状は認められ  
なかった。

体重変化; 投与開始の 1 週間前、投与開始日、投与期間中の毎週及び病理解剖前に測  
定した。体重変化量として、投与 4 週目または 13 週目と投与開始時の体重  
の差を求めた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与終了時の平均体重及び平均体重変化量を下表に示す。

投与量 (ppm)			0	50	150	500	1000
平均体重	4 週	雄	100	-	107	-	99
		雌	100	-	93	-	95
	13 週	雄	100	99	101	99	94
		雌	100	104	99	105	100
平均体重 変化量	0~4 週	雄	100	-	112	-	99
		雌	100	-	96	-	96
	0~13 週	雄	100	97	102	98	91
		雌	100	105	98	108	99

Williams 検定

数値は対照群を 100 とした場合の値。

1000 ppm 群の雄において、体重変化量 (0~13 週) の僅かな減少が認められた。

他の投与群には投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；投与開始の 1 週間前、投与期間中は毎週摂餌量を測定し、ケージ毎に平均摂餌量を算出した。

投与 1 週目から投与 13 週目摂餌量の平均値を下表に示す。

投与量 (ppm)			0	50	150	500	1000
平均摂餌量	1~13 週	雄	100	98	99	98	93
		雌	100	102	100	103	98

Williams 検定

数値は対照群を 100 とした場合の値。

投与期間中に 1000 ppm 群の雄で僅かではあるが、一貫した摂餌量の減少が認められ、平均値 (投与 1~13 週目) は対照群の約 93%であった。

その他の投与群の摂餌量に、検体投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量から算出した投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)			50	150	500	1000
検体摂餌量 (mg/kg/day)	4 週	雄	-	14.5	-	95.1
		雌	-	13.7	-	92.6
	13 週	雄	3.5	10.5	34.5	68.1
		雌	3.9	12.0	40.3	77.5

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

詳細な症状観察；投与開始前及び投与期間中は週1回、全動物について詳細な身体的検査及びオープンフィールドにおける行動評価を実施した。特に、痙攣、振戦、歩行異常、行動異常等の神経毒性の徴候の有無を注視した。検査は盲検法にて実施した。

検体投与による変化は認められなかった。

感覚反応及び握力；本試験の全動物について投与12週目に以下の項目の検査を実施した。検査は盲検法にて実施した。

検査項目；接近反応、接触反応、聴覚驚愕反射、尾挟み反応、握力

検体投与による変化は認められなかった。

自発運動量測定；本試験の全動物について、投与12週目に自発運動量測定装置を用いてケージ内の床面上の活動及び立ち上がり活動を6分間ずつ10区間（計1時間）測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた区間を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
立ち上がり活動数	第4区間	100	143	157	↑244	85	91	81	57
	床面上の活動数	第1区間	137	125	116	↑137	108	104	121
床面上の活動数	第4区間	74	140	107	↑167	91	101	112	60
	第5区間	119	174	217	↑253	171	132	127	131
	総計	116	124	128	↑143	111	119	126	109

Dunnett 検定、Shirley 検定または Williams 検定 ↑:P<0.05、↑↑:P<0.01  
表中の数値は対照群を100とした場合の値。

1000 ppm 群の雄で、第4区間の立ち上がり活動数及び第1、4、5区間の床面上の活動数及びその総計が有意に増加した。しかしながら、これらの有意な増加は何れも10区間のうちの限られた区間に散見された変化であり、同群の雌には同様の変化はみられなかったため、投与の影響ではないと考えられる。

眼科学的検査；投与開始前の全動物、投与13週目の対照群及び1000 ppm 群の全動物を対象として、眼科学検査を行った。

検体投与による変化は認められなかった。投与に関連した変化が認められなかったため、50、150及び500 ppm 群の検査は実施しなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；中間試験の投与 4 週目及び本試験の投与 13 週目の動物について、一晩絶食後、麻酔下で舌下静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。また、分析装置を用いて血液像を確認し、形態変化を記録した。

ヘマトクリット値 (Hct)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、網状赤血球数 (Retic)、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)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数 (Plt)、総白血球数 (WBC)

白血球分画

好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M)、Large unstained cell (LUC)

血液凝固検査

プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000
4 週	検査動物数	-	5	-	<sup>1)-3):5</sup> <sup>4)-6):4</sup>	-	5	-	5
	Hb <sup>1)</sup>	-	98	-	100	-	104	-	↓96
	MCH <sup>2)</sup>	-	101	-	101	-	101	-	↓96
	MCHC <sup>3)</sup>	-	101	-	↑102	-	100	-	↓98
	Plt <sup>4)</sup>	-	112	-	112	-	108	-	↑121
	PT <sup>5)</sup>	-	97	-	↓93	-	97	-	↓92
	APTT <sup>6)</sup>	-	108	-	↑118	-	97	-	103
13 週	検査動物数	<sup>6):7</sup> <sup>1)-5),7)-8)</sup> :10	<sup>6):9</sup> <sup>1)-5),7)-8)</sup> :10	<sup>6):9</sup> <sup>1)-5),7)-8)</sup> :10	<sup>1)-5):10</sup> <sup>6):7</sup> <sup>7)-8):9</sup>	<sup>1)-6):8</sup> <sup>7)-8):9</sup>	10	10	10
	RBC <sup>1)</sup>	99	99	99	↓97	100	100	102	102
	MCV <sup>2)</sup>	102	102	101	102	99	100	98	↓96
	L <sup>3)</sup>	122	94	99	82	134	115	↑131	↑147
	E <sup>4)</sup>	83	74	74	74	171	157	157	↑200
	LUC <sup>5)</sup>	150	125	150	100	167	133	↑167	↑200
	Plt <sup>6)</sup>	102	107	114	↑119	107	122	↑125	↑153
	PT <sup>7)</sup>	101	99	99	101	100	99	96	↓87
	APTT <sup>8)</sup>	113	111	↑121	↑139	98	96	95	98

Shirley 検定または Williams 検定 ↑↓:p<0.05、↑↓:p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1)-8) 採血ミス及び/またはサンプル不良のため例数が異なる

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌において、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度が有意に減少した。投

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

与 4 週目の 1000 ppm 群の雄において、平均赤血球ヘモグロビン濃度が有意に増加した。また、投与 13 週目の 1000 ppm 群の雄において、赤血球数が有意に減少した。投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌において、平均赤血球容積が有意に減少した。これらの変化はわずかで雌雄に共通してみられないこと、4 週目と 13 週目で同様におこっていないことから、正常な生物学的変動と考えられた。

投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌において、リンパ球、好酸球及び LUC 数が有意に増加した。500 ppm 群の雌においても、リンパ球及び LUC 数が有意に増加したが、その値は 50 ppm でみられた値と同等であり、150 ppm では対照群と比較して有意差はみられていないこと、病理組織学的検査で炎症性の変化が認められていないことから、この変化の意義は不明である。

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌、並びに投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄及び 500 ppm 群の雌において、血小板数の有意な増加が認められた。また、投与 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雄において、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雄に認められた活性化部分トロンボプラスチン時間の僅かな延長は、全ての個体値が背景データの範囲内 (90 パーセントイル範囲 : 12.7~23.9 秒 ; n=387) であること、対照群の 1 例が対照群の平均値を下げていること等から、投与による影響とは考えられない。

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌雄及び投与 13 週目の雌で認められたプロトロンビン時間の短縮については、毒性的意義が無いと考えられることから、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

その他の各測定項目には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査 ; 中間試験の投与 4 週目及び本試験の投与 13 週目の動物から血液を採取した。血漿分離後、以下の項目の測定を行った。

アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (gGT)、総ビリルビン (Bili)、尿素、クレアチニン (Creat)、グルコース (Gluc)、総コレステロール (Chol)、トリグリセリド (Trig)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (Phos)、総蛋白 (Total Prot)、アルブミン (Alb)、A/G 比 (総蛋白及びアルブミンから算出した。)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000
4 週	検査動物数	-	5	-	5	-	5	-	5
	ALP	-	96	-	83	-	84	-	↓73
	gGT	-	0	-	↑3	-	1	-	↑4
	Bili	-	100	-	100	-	100	-	↓0
	Gluc	-	86	-	↓78	-	115	-	↑131
	Na	-	100	-	↑101	-	99	-	100
	Phos	-	104	-	100	-	92	-	↓86
	Total Prot	-	107	-	↑113	-	103	-	107
	A/G	-	96	-	↓87	-	98	-	↓89
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ALP	93	90	85	↓79	89	91	80	↓68
	AST	90	107	↓82	↓78	122	98	90	128
	gGT	0	↑1	↑2	↑3	0	0	↑2	↑8
	Bili	50	↓50	↓50	↓50	100	100	100	100
	尿素	91	96	90	↓88	106	104	106	96
	Chol	106	119	↑131	↑141	102	108	119	↑181
	K	103	↑111	↑113	↑111	95	100	103	100
	Cl	100	100	100	101	101	101	99	↓99
	Ca	102	102	↑106	↑106	101	102	↑106	↑110
	Total Prot	102	103	↑108	↑109	97	101	↑107	↑116
	Alb	100	100	↑105	↑105	95	98	100	↑107
	A/G	97	95	93	↓92	99	96	↓88	↓89

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。ただし、gGT は測定値 (U/l) を示す。  
Shirley 検定、Williams 検定または Fisher の正確確率検定 ↑↓:P<0.05、↑↑↓↓:P<0.01

投与 4 週目及び 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄で、γ-グルタミルトランスフェラーゼが有意に増加した。また、投与 13 週目の 150 ppm の雄及び 500 ppm 群の雌雄においても γ-グルタミルトランスフェラーゼが有意に増加した。投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄及び 500 ppm 群の雄で総コレステロールが有意に増加した。

中間試験及び本試験で血漿電解質量に変化が認められた。投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌で無機リンが有意に減少した。投与 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雌雄でカルシウムが有意に増加した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雄、並びに投与 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雌雄で総蛋白の有意な増加が認められた。投与 13 週目の 500 ppm 群の雄及び 1000 ppm 群の雌雄でアルブミンの増加が、投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌雄及び投与 13 週目の 500 ppm 群の雌及び 1000 ppm 群の雌雄で A/G 比の減少が認められた。

その他の以下に示す各測定項目に有意な変化がみられた。

- ・ 4 週目の 1000 ppm 群の雌：アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン
- ・ 4 週目の 1000 ppm 群の雄：ナトリウム
- ・ 4 週目の 1000 ppm 群の雌雄：グルコース（雌雄で相反する変化）
- ・ 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雄：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
- ・ 13 週目の 150, 500 及び 1000 ppm 群の雄：総ビリルビン、カリウム
- ・ 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄：アルカリフォスファターゼ
- ・ 13 週目の 1000 ppm 群の雄：尿素
- ・ 13 週目の 1000 ppm 群の雌：塩素

これらの変化はいずれもわずかで、投与量との関連がないこと又は片性に限定されていることから、毒性学的な意義はなく、正常な生物学的変動によるものと考えられる。

甲状腺ホルモン分析；中間試験の投与 4 週目及び本試験の投与 13 週目の動物から血液を採取した。血漿を分離後、次の項目の測定を行った。

総トリヨードサイロニン (T3)、総サイロキシシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000
4 週	検査動物数	-	5	-	5	-	5	-	5
	T3	-	↑163	-	↑146	-	108	-	108
	TSH	-	97	-	120	-	189	-	210
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	T3	98	105	107	119	86	95	95	↑133
	TSH	80	65	82	↑218	139	108	↑320	↑320

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。

Williams 検定 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

投与 4 週目の 150 ppm 群及び 1000 ppm 群の雄、並びに投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌で、総トリヨードサイロニンが有意に増加した。また、投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄及び 500 ppm 群の雌で、甲状腺刺激ホルモンが有意に増加した。総サイロキシシンには変化が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

尿検査：中間試験の投与4週目及び本試験の投与13週目に絶食、絶水し、一晚尿を採取して、以下の項目の測定を行った。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、胆汁色素、血色素、ウロビリノーゲン、沈渣

対照群と比べ投与群で有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000
4週	検査動物数	-	5	-	5	-	5	-	5
	尿量	-	81	-	102	-	86	-	↓46
	蛋白	-	111	-	126	-	106	-	↑153
13週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	pH	96	95	↓93	↓89	98	95	↓92	↓89
	比重	100	100	100	↑101	101	100	101	↑103
	蛋白	90	88	96	84	118	106	135	↑2082

表中の数値は対照群を100とした場合の値。

Shirley 検定または Williams 検定 ↑↓: P<0.01, ↑↓: P<0.05

投与4週目の1000 ppm群の雌で尿量が有意に減少した。投与4週目及び投与13週目の1000 ppm群の雌で、蛋白が有意に増加した。投与13週目の1000 ppm群の雌雄で、比重が有意に増加した。投与13週目の500及び1000 ppm群の雌雄でpHが有意に低下した。これらの変化は腎臓重量及び腎臓の病理組織学的検査に影響がないことから、毒性学的意義は低いと考えられる。

その他の項目には、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理学的検査：

臓器重量；中間試験の投与4週目及び本試験の投与13週目の各動物から下記の臓器を採取後、臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、子宮及び子宮頸部

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		50	150	500	1000	50	150	500	1000	
4 週	検査動物数	-	5	-	5	-	5	-	5	
	最終体重	-	108	-	100	-	93	-	95	
	肝臓	湿重量	-	118	-	↑124	-	98	-	↑147
		対体重比	-	109	-	↑125	-	105	-	↑154
	脾臓	湿重量	-	103	-	81	-	↓80	-	↓79
		対体重比	-	96	-	82	-	↓86	-	↓82
	甲状腺 及び上 皮小体	湿重量	-	118	-	↑147	-	94	-	138
		対体重比	-	108	-	↑149	-	100	-	↑141
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	最終体重	98	101	99	93	102	99	102	98	
	副腎	湿重量	103	98	105	107	103	108	↑114	↑112
		対体重比	105	99	107	115	101	109	112	↑113
	肝臓	湿重量	96	95	113	115	99	99	↑123	↑151
		対体重比	98	95	↑115	↑124	96	101	↑120	↑155
	脾臓	湿重量	95	95	92	↓83	108	104	112	98
		対体重比	96	94	93	↓89	104	106	110	99
	甲状腺 及び上 皮小体	湿重量	104	113	↑139	↑148	112	118	129	↑141
		対体重比	102	110	↑136	↑155	114	117	↑124	↑144
子宮及 び子宮 頸部	湿重量	-	-	-	-	143	123	132	↑136	
	対体重比	-	-	-	-	138	124	129	137	

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。

Dunnett 検定、Shirley 検定または Williams 検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

投与 13 週目の 1000 ppm 群の雌雄で、副腎の対体重比の僅かな増加が認められ、雌のみで統計学的に有意であった。500 及び 1000 ppm 群の雌において副腎の湿重量の増加がみられた。

投与 4 週目及び投与 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雌雄に、肝臓及び甲状腺の湿重量及び対体重比の増加が認められたが、投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌では甲状腺湿重量に有意差は認められず、投与 13 週目の 500 及び 1000 ppm 群の雄の肝臓湿重量に有意差は認められなかった。

投与 13 週目の 1000 ppm 群の雄で、脾臓の湿重量及び対体重比の減少が認められた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与 4 週目の雌で認められた脾臓の湿重量の減少は、投与 13 週目ではみられない変化であることから、投与による影響とは断定出来なかった。

投与 13 週目の子宮で認められた変化は、投与量との関連はないことから、投与による影響ではないと考えられる。

その他の臓器には、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全ての動物を対象として、剖検を行った。

投与に関連する肉眼所見を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	0	50	150	500	1000
4 週	検査動物数	5	-	5	-	5	5	-	5	-	5
	肝臓 大型化	0	-	0	-	0	0	-	0	-	3
13 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓 大型化	0	0	0	0	1	0	0	0	1	↑10
	甲状腺 大型化	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑P: <0.01

投与 4 週目の 1000 ppm 群の雌で肝臓の大型化が認められたが、統計学的有意差はなかった。投与 13 週目において、1000 ppm 群の雌で肝臓の大型化が認められ、1000 ppm 群の雌雄で甲状腺の大型化が認められた。

その他、投与と関連した変化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、以下の組織の病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製した。鏡検は、本試験の対照群及び 1000 ppm の全動物について実施した。なお、肝臓、甲状腺、下垂体及び副腎については中間試験及び本試験の全動物について検査を実施した。

副腎、大動脈（胸部）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、大腿骨及び膝関節、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎、腸間膜）、鼻、鼻甲介、食道、視神経、卵巣、脾臓、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、坐骨神経、精囊（凝固腺を含む）、骨格筋、皮膚及び乳腺（鼠径部）、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮及び子宮頸部、陰

なお、頭部（鼻腔、副鼻腔及び鼻咽頭を含む）、咽頭、喉頭は保存し、組織学的な観察は行わなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与に関連した病理所見を下表に示す。

性別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	0	50	150	500	1000	
4週	検査動物数	5	-	5	-	5	5	-	5	-	5	
	肝臓	びまん性肝細胞肥大	0	-	0	-	3	0	-	0	-	2
		小葉中心性肝細胞肥大	0	-	2	-	1	0	-	0	-	1
	甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	0	-	1	-	↑5	0	-	3	-	↑4
13週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肝臓	びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑5	0	0	0	2	↑4
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	4	4	4	6	7	0	3	2	↑5	↑10

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Fisher の直接確率検定 (片側) ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

投与 4 週目において、1000 ppm 群の雌雄にびまん性肝細胞肥大が認められ、150 ppm 群の雄では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、投与 4 週目に 150 及び 1000 ppm 群の雌雄に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められ、これらは検体投与に関連した変化であると考えられる。

投与 13 週目において、1000 ppm 群の雄並びに 500 及び 1000 ppm 群の雌で、びまん性肝細胞肥大が認められ、500 ppm 群及び 1000 ppm 群の雌の 1 例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

投与 13 週目において、500 及び 1000 ppm 群の雄で甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発生数が僅かに増加し、500 及び 1000 ppm 群の雌では有意に増加した。500 及び 1000 ppm 群に認められた甲状腺の濾胞上皮細胞肥大は検体投与に関連した変化であると考えられる。

その他の項目には、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

以上のように、検体の 90 日間飼料中混入投与による亜急性毒性試験における影響として、500 ppm 群以上の雌雄では、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ活性、総蛋白、カルシウムの増加と A/G 比の減少、尿 pH の減少（4 及び 13 週目）、肝臓重量の増加（雄：対体重比のみ、雌：湿重量及び対体重比）、甲状腺重量の増加（雄：湿重量及び対体重比、雌：500 ppm 群では対体重比のみ、1000 ppm 群では湿重量及び対体重比）、及び濾胞上皮細胞肥大が認められた。加えて 500 ppm 群以上の雌では、肝細胞肥大（小葉中心性及びびまん性）が認められた。1000 ppm 群の雌雄では、血小板、アルブミン、総コレステロール、尿比重の増加、TSH の増加、副腎重量の増加（雄：対体重比のみ、雌：湿重量及び対体重比）、肝臓のびまん性肝細胞肥大、甲状腺の大型化が、同群の雄では、体重増加量及び摂餌量の僅かな減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長及び脾臓重量の減少（湿重量及び対体重比）が、同群の雌では、無機リンの減少（4 週目）、尿蛋白の増加（4 及び 13 週目）、尿量の減少（4 週目）、総トリヨードサイロニンの増加、肝臓の大型化及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。500 ppm 群の雄では、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、アルブミン及び総コレステロールの増加が、同群の雌では、血小板及び TSH の増加、副腎重量の増加（湿重量のみ）が認められた。

150 ppm 群で認められた所見は、投与 4 週目の両性の総トリヨードサイロニンの僅かな増加、雌の甲状腺刺激ホルモンの僅かな上昇、雄の小葉中心性肝細胞肥大、及び雌雄の甲状腺濾胞細胞肥大に限定されており、これらの所見は 13 週目には認められなかった。よって 150 ppm 群では毒性学的意義のある所見が認められなかったことより、本試験での無毒性量 (NOAEL) は 150 ppm であると考えられる（雄では 10.5 mg/kg/day、雌では 12.0 mg/kg/day に相当する）。

本試験においてみられた一連の甲状腺における変化（甲状腺ホルモン、臓器重量、病理組織学的検査）は肝酵素誘導による二次的な変化であると考えられ、ヒトに対する毒性学的意義はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) ビーグル犬を用いた 90 日間混餌投与毒性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時約 5 ヶ月齢

投与期間: 90 日間 (2011 年 8 月 5 日~2011 年 11 月 4 日)

投与方法: 検体を 400 ppm、4000 ppm 及び 40000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって自由に摂取させた。検体を混入した飼料は週 1 回調製した。

投与量; 0、400、4000 および 40000 ppm

投与量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 外観、行動、生死および中毒症状を毎日定期的に観察した。詳細な症状観察は、投与期間中毎週実施した。全ての投与群において投与と関連する症状は観察されなかった。また、死亡もみられなかった。

ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性経口毒性試験 (資料 No. 毒 A10) で投与群の雌雄に発生頻度の増加がみられた便の異常 (軟便) の本試験の発生数を参考として以下の表に示す。

性別		雄				雌			
		0	400	4000	40000	0	400	4000	40000
軟便	観察された動物数	3	1	4	4	1	2	4	4
	症状発現回数	22	8	23	30	7	2	12	28

体重; 投与開始 1 日前、投与 1 日目から 3 ヶ月まで週 1 回測定した。体重を次頁表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	4000	40000	400	4000	40000
平均体重	1 週目	100	97	92	104	94	98
	2 週目	98	94	91	102	94	95
	3 週目	99	95	90	101	93	95
	4 週目	99	94	88	101	94	97
	5 週目	100	92	88	101	94	94
	6 週目	101	93	88	98	92	92
	7 週目	100	92	88	100	95	93
	8 週目	98	90	91	102	94	93
	9 週目	97	91	89	100	96	95
	10 週目	99	92	88	101	96	93
	11 週目	99	90	88	101	95	92
	12 週目	98	90	88	101	96	93
	13 週目	98	90	91	102	95	92
体重増加量*	1-13 週	94	64	88	89	97	63

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側)  
 表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

4000 及び 40000 ppm 群の雌雄の平均体重は、試験開始直後から試験期間を通じて、対照群と比較して低値であった。しかしながら、これらの体重変化は、全動物が健康で活動的であり、動物の全身的な健康状態に影響が認められないことから、毒性影響とは考えられなかった。

摂餌量および摂餌効率；毎週摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。  
 摂餌量を次頁表に示す。

眼科学的検査；全ての動物で試験開始前及び最終解剖前に実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	4000	40000	400	4000	40000
摂餌量	1 週目	96	84	↓64	107	92	95
	2 週目	91	79	79	104	83	111
	3 週目	98	97	87	109	93	140
	4 週目	98	85	83	104	92	131
	5 週目	82	85	89	107	95	131
	6 週目	104	94	100	103	92	141
	7 週目	101	88	98	124	110	145
	8 週目	94	90	108	112	98	126
	9 週目	92	93	109	103	99	115
	10 週目	100	95	114	109	103	113
	11 週目	101	93	119	112	98	↑150
	12 週目	96	89	114	110	104	123
	13 週目	92	97	121	112	97	127
平均摂餌量		96	90	99	109	97	127

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側) †: P<0.05、↓: P<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

40000 ppm 群の雄で投与 1 週目に摂餌量の有意な減少が認められたが、投与 3 週目以降、回復した。40000 ppm 群の雌で投与 2 週目以降、摂餌量は増加傾向を示した。40000 ppm 群の動物は対照群よりも体重が低く、摂餌量の増加に毒性学的意義は無いと考えられる。

40000 ppm 群の雌雄及び 400 ppm 群の雄で投与 1 週目に摂餌効率の有意な減少が認められたが、摂餌効率は全ての投与期間に渡って対照群を含め変動が大きいため、投与 1 週目の有意な変化は偶発と考えられる。

検体摂取量；投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		400	4000	40000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13.331	133.068	1505.946
	雌	13.510	129.699	1787.931

血液学的検査；検査は投与開始前、投与 7 週目及び最終解剖前に行った。血液は、一晚絶食後、頸静脈より採血し、以下の項目について検査した。

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

白血球分画

好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M)、その他の細胞

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	400		4000		40000		400		4000		40000	
投与量 (ppm)	400		4000		40000		400		4000		40000	
検査時期 (週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
好塩基球数	100	88	↑178	122	151	107	128	105	128	109	116	115
単球数	120	117	↑153	125	105	115	123	112	144	119	↑195	128
その他の細胞	97	89	163	144	130	123	135	142	167	↑182	135	151
網状赤血球数	94	71	136	120	133	137	78	126	117	121	97	↑164

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側) †: P<0.05、↑: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

投与 7 週目に 4000 ppm 群の雄で、単球及び好塩基球の増加 (単球:  $0.718 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好塩基球:  $0.080 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、40000 ppm 群の雌で単球の増加 ( $0.748 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、投与 13 週目に 40000 ppm 群の雌で網状赤血球数の増加 ( $54.53 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び 4000 ppm 群の雌でその他の細胞の増加 ( $0.100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) が認められた。これらの変化は全て軽度で、背景データ値\* (雄の単球数:  $0.565 \pm 0.41 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、雌の単球数:  $0.487 \pm 0.38 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、雄の好塩基球数:  $0.085 \pm 0.09 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、雌の網状赤血球数:  $37.91 \pm 40.12 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、雌のその他の細胞:  $0.060 \pm 0.07 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) の範囲内であり、毒性学的意義はないものと考えられる。投与群の他の血液学的検査値は全て対照群と同程度であった。

\*: 平均±2SD

血液凝固検査; 検査は投与開始前、投与 7 週目及び最終解剖前に行った。血液は、一晚絶食後、頸静脈より採血し、以下の項目について検査した。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	400		4000		40000		400		4000		40000	
投与量 (ppm)	400		4000		40000		400		4000		40000	
検査時期 (週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
PT	100	100	104	104	104	↑107	100	103	103	111	102	103

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側) †: <P 0.05

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

投与 13 週目に 40000 ppm 群の雄において PT が延長した (8.00 秒)。この変化は、背景データ範囲\* ( $7.01 \pm 0.75$  秒) よりもわずかに高値であったが、背景データ値の範囲外であったのは、40000 ppm 群の雄の 1 例のみであった。この変化は軽度であり、生物学的及び毒性学的意義はないものと考えられる。投与群の他の凝固検査値は全て対照群と同程度であった。

\*: 平均±2SD

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液生化学検査；検査は投与開始前、投与 7 週目及び最終解剖前に行った。血液は、一晩絶食後、頸静脈より採血し、血清を用いて以下の項目について検査した。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、トリグリセライド、総コレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ソルビトール脱水素酵素(SDH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌							
	400		4000		40000		400		4000		40000			
投与量 (ppm)	400	13	4000	13	40000	7	13	400	7	13	40000	7	13	
検査時期 (週)	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
カルシウム	99	97	96	95	95	↓94	99	97	98	97	95	↓95		
総ビリルビン	71	↓57	64	65	↓54	↓57	87	83	57	83	↓43	56		
総蛋白	98	94	95	95	91	↓92	100	100	94	↓95	92	↓92		
アルブミン	94	91	90	↓87	↓81	↓85	98	97	91	93	↓87	↓85		
A/G 比	92	93	90	↓80	↓80	↓81	96	90	92	94	91	83		

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

投与 7 週目の 40000 ppm 群の雌雄のアルブミン (雄: 2.38 g/dL、雌: 2.60 g/dL)、投与 13 週目の 4000 ppm 群の雄のアルブミン (2.73 g/dL) 及び雌の総蛋白 (5.23 g/dL)、40000 ppm 群の雌雄の総蛋白 (雄: 5.08 g/dL、雌: 5.08 g/dL) 及びアルブミン (雄: 2.65 g/dL、雌: 2.75 g/dL) の減少が、検体投与に関連して認められた。これらの変化は全て軽度であり、背景データ\* (雄のアルブミン:  $3.17 \pm 0.50$  g/dL、雌のアルブミン:  $3.22 \pm 0.52$  g/dL、雄の総蛋白:  $5.89 \pm 0.82$  g/dL、雌の総蛋白:  $5.76 \pm 0.75$  g/dL) の範囲内であったことから、毒性影響とは考えられず、生物学的及び毒性学的意義はないものと考えられる。これらの群では、アルブミンの変動の結果、二次的にカルシウム及び A/G 比の減少が認められた。総ビリルビンについては、投与 13 週目の 400 ppm 群の雄、投与 7 週目及び投与 13 週目の 40000 ppm 群の雄及び投与 7 週目の 40000 ppm 群の雌において減少が認められたが、この変化には生物学的及び臨床的な意味はない。他の検査項目の変化は認められなかった。

\*: 平均 $\pm$ 2SD



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

尿検査； 検査は投与開始前、投与7週目及び最終解剖前に行った。ケージ下に少なくとも16時間設置したスチール製の受皿から尿サンプルを採取した。下記項目を検査した。

外観、尿量、比重、沈渣、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

検体と関連した、統計学的に有意な変化はみられなかった。

臓器重量； 13週間の投与終了後に全生存動物を屠殺解剖し、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、胆嚢、脾臓、胸腺、甲状腺（含む上皮小体）、副腎、下垂体、精巣、精巣上体、卵巣（含む卵管）、子宮（含む頸部）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	4000	40000	400	4000	40000
肝臓	湿重量	103	109	140	110	117	123
	対体重比	103	121	↑154	109	↑124	↑134
	対脳重量比	99	108	136	116	122	130
胆嚢	湿重量	133	139	↑162	120	92	119
	対体重比	135	↑158	↑180	118	96	129
	対脳重量比	128	139	↑158	126	94	126
心臓	湿重量	93	91	104	111	99	104
	対体重比	94	102	↑116	110	104	112
	対脳重量比	90	91	101	116	101	110
精巣	湿重量	104	122	111	-	-	-
	対体重比	105	↑137	124	-	-	-
	対脳重量比	101	121	107	-	-	-
精巣上体	湿重量	↑142	122	131	-	-	-
	対体重比	↑142	↑134	↑147	-	-	-
	対脳重量比	↑138	121	128	-	-	-

Levene 検定の後、Dunnnett 又は Welch の t 検定（両側）↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。-: は該当せず。

4000 ppm 以上の群の雌雄の肝臓の湿重量及び対体重比の増加又は増加傾向が認められた。400 ppm 以上の雄で胆嚢の湿重量及び対体重比の増加又は増加傾向が認められたが、組織所見がなく、雌では同様の変化が認められないことから、毒性学的意義は明らかではなかった。

精巣及び精巣上体は投与量との関連がないこと、及び該当する組織所見が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；13週間の投与終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

組織病理学的検査；13週間の投与終了時の全生存動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、鏡検した。

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼球、視神経、瞬膜腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、卵管、子宮、膈、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下リンパ節、気管気管支リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿筋、坐骨神経、胸骨（骨髄を含む）、肋骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、膝関節、乳腺（雌）、皮膚、喉頭、咽頭、鼻及び全肉眼所見

対照群および検体投与群において認められた組織所見の一覧を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	4000	40000	0	400	4000	40000
臓器	所見 \ 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞	1	0	0	1	2	2	3	1
上皮小体	嚢胞	1	2	2	1	2	1	1	1
胸腺	びまん性リンパ球枯渇	0	0	1	0	0	0	0	1
気管	細胞浸潤、リンパ球	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	付着物/炎症/線維症、胸膜	1	0	0	0	0	0	0	1
	組織球症、肺胞	3	0	1	2	1	0	2	3
	亜急性/慢性炎症	1	0	2	1	3	1	2	4
顎下腺	線維症	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	髓外造血	2	0	0	1	0	0	0	1
	びまん性肝細胞肥大	0	0	14	14	0	0	3	14
	細胞浸潤、単球	4	4	4	3	3	4	4	4
	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	びまん性空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
胆嚢	亜急性慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	変性、尿細管	1	0	0	1	0	0	0	0
	鉍物化	4	4	4	4	4	4	4	4
	再生、尿細管	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	低形成、片側	0	0	0	1	-	-	-	-
前立腺	細胞浸潤、リンパ球	0	0	1	0	-	-	-	-
食道	細胞浸潤、リンパ球	0	1	0	0	0	0	0	0
結腸	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿筋	細胞浸潤、単球	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	炎症、毛包/表皮	0	0	1	0	0	0	1	0
喉頭	鉍物化、筋線維	0	0	0	0	0	1	0	0
咽頭	亜急性/慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
鼻、 レベル a	亜急性/慢性炎症	1	1	0	1	0	0	0	0
鼻、 レベル b	滲出液、鼻腔	1	0	0	0	0	0	0	0
	異物	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性/慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
鼻、 レベル c	滲出液、鼻腔	0	0	0	0	0	0	0	1
	異物	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定 (両側) ↑: P<0.05  
 表中の数値は動物数を示す。 -: 該当せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4000 ppm 以上の雌雄の肝臓にびまん性肝細胞肥大の増加又は増加傾向が認められた。びまん性肝細胞肥大は、巣状の好酸性細胞質内集積物を伴った、豊富なすりガラス状の好酸性細胞質によって特徴づけられる。

細胞質内集積物は、過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色及びオイルレッドO染色にて陰性であった。電子顕微鏡観察は実施しなかったが、細胞質内集積物は滑面小胞体（SER）と考えられた。SERの増加は、肝臓における酵素誘導を伴って認められることがある。このびまん性肝細胞肥大は、肝細胞の変性、壊死、炎症が関連して認められないこと及び血液化学的検査で明らかな所見がないことから、毒性影響とは考えられない。

他の全ての組織学的所見は偶発的なもの、又はこの月齢のビーグル犬で時折観察される種類のものであると考えられる。

以上のように、検体の90日間混餌投与による変化は、4000 ppm以上の群の雌雄にみられた肝臓重量（湿重量及び対体重比）の増加及びびまん性肝細胞肥大であった。このびまん性肝細胞肥大は、酵素誘導を反映している可能性があり、毒性影響とは考えられなかった。以上のことから、検体の雌雄犬に対する90日間投与の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも40000 ppm（雄 1505.946 mg/kg/day、雌 1787.931 mg/kg/day）と判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑩21 日間反復経皮投与毒性試験

当該農薬の使用者等が長期にわたって当該農薬の経皮暴露を受けるおそれがなく、急性経皮毒性試験(資料 No.毒 A2)の結果から、強い経皮毒性等を有する恐れがないと認められることから本試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

①90 日間反復吸入毒性試験

当該農薬の使用者等が長期にわたって当該農薬の経気道暴露を受けるおそれがなく、急性吸入毒性試験(資料 No.毒 A3)の結果から、強い吸入毒性を有する恐れがないと認められることから本試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑫反復経口投与神経毒性試験

90 日間反復経口投与毒性試験(資料 No.毒 A7、毒 A8)の結果から、神経毒性を有する恐れがないと認められることから本試験を省略する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑬28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

90 日間反復経口投与毒性試験(資料 No.毒 A7、毒 A8)の結果から、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められることから本試験を省略する。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑭ 1年間反復投与経口毒性及び発がん性試験

1) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による慢性経口毒性試験 (資料 No. 毒 A10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 6~6.5 カ月齢

投与期間: 12 カ月間 (2012 年 4 月 18 日~2013 年 4 月 18 日)

投与方法: 検体を 0、200、1500、10000 ppm の濃度で飼料に混入し、12 カ月間にわたって毎日摂食させた。検体を混和した飼料は週 1 回調製し、室温で保存した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 各動物の一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また、詳細な一般状態観察を入荷時及び毎週 1 回行った。

詳細な一般状態観察の結果を下表に示す。

性別		雄				雌			
		0	200	1500	10000	0	200	1500	10000
投与量 (ppm)		0	200	1500	10000	0	200	1500	10000
粘液便	観察された動物数	2	1	3	2	1	0	2	3
	症状発現回数	2	4	8	23	1	0	3	26
軟便	観察された動物数	4	4	4	4	4	4	4	3
	症状発現回数	19	44	101	89	11	14	25	45
水様便	観察された動物数	1	3	3	4	1	2	2	3
	症状発現回数	1	5	18	17	1	2	7	36
歯、褐色	観察された動物数	0	0	2	2	0	0	2	1
	症状発現回数	0	0	5	11	0	0	3	3

投与期間中において、検体投与に伴う変化はみられず、死亡も認められなかった。

1500 ppm 以上の投与群で異常な便 (粘液便、軟便、水様便等) の発生頻度が増加したが、健康状態に問題なかったこと、摂餌量、血液学的検査及び病理検査において関連する変化が認められなかったことなどから、毒性影響ではないと考えられる。1500 ppm 以上の投与群において、褐色に変色した歯を有する動物が認められたが、通常よく認められる所見であること及びごく一時的にしか認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体重変化；各動物の体重を入荷時、馴化期間（-14 及び 7 日）、投与開始時（1 日）、7 日及びその後毎週 1 回測定した。  
体重を下表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1500	10000	200	1500	10000
平均 体重	-1	103	104	101	96	98	94
	4	102	106	98	96	97	91
	8	100	106	98	96	95	88
	13	101	105	98	96	98	90
	52	100	98	96	102	100	94
増加量	-1~52	90	76	81	128	109	94

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定（両側）有意水準  $p < 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

雌雄ともに、10000 ppm 群における試験終了時の平均体重が、対照群と比較し、低値を示した。200 及び 1500 ppm 群の雌雄の平均体重は対照群と同程度であった。-1~52 週の体重増加量では雄の全群で対照群より 10%以上低値であった。雌では 10000 ppm 群で対照群と比較して 94%であった。

摂餌量及び摂餌効率；全動物の摂餌量を毎週測定し、摂餌効率を週 1 回算出した。  
摂餌量の抜粋を下表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1500	10000	200	1500	10000
摂餌量	1	100	97	110	83	90	81
	4	93	101	99	85	100	88
	8	98	105	↑127	86	91	84
	13	102	94	126	88	104	99
	20	97	95	109	123	↑133	128
	27	93	93	↑119	137	140	146
	34	96	100	116	80	98	107
	42	95	99	111	103	103	118
	52	92	100	127	117	111	111
	平均	97	100	119	96	103	102

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定（両側）、↑:  $p < 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

摂餌量は、動物個体あるいは測定時期により変動した。

雄の 10000 ppm 群では、対照群と比較し摂餌量の有意な増加が散見され、平均摂餌量では対照群と比較し増加傾向を示した。これは正常の摂餌量の変動内であり、加えて体重増加抑制及び高投与量であったことによると思われる。雄の 200 及び 1500 ppm 群の雌及び全投与群の平均摂餌量は、それぞれ対照群と同等であった。

なお、摂餌効率には検体投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の1日当たりの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	1500	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.13	40.45	327.01
	雌	5.23	43.26	297.61

血液学的検査；投与前、投与後3、6ヵ月及び最終屠殺前に、全動物を対象として頸静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、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血小板数、総白血球数、白血球分画、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)

白血球分画

好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M)、その他の細胞

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1500	10000	200	1500	10000
総白血球数	投与前	133	114	97	105	89	92
	3	118	128	102	114	115	106
	6	114	126	106	112	100	106
	最終屠殺	108	116	↑134	145	110	120
血小板数	投与前	101	99	95	92	85	78
	3	114	112	113	101	84	106
	6	116	115	125	103	95	98
	最終屠殺	123	115	↑141	101	104	102
好中球数	投与前	162	111	126	99	87	85
	3	128	135	120	112	123	104
	6	113	122	115	106	103	108
	最終屠殺	115	116	↑159	142	110	121

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側)、↑: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

雌雄ともに、いずれの検査時期にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

最終屠殺時に、10000 ppm群の雄で白血球数 ( $12.20 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、血小板数 ( $317.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 及び好中球数 ( $8.548 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) の有意な増加がみられたが、変化は小さく、背景データ範囲内\*の変化であり (総白血球数:  $9.18 \pm 3.44 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板数:  $285.8 \pm 110.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、好中球数:  $5.946 \pm 2.958 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、雌では同様の変化がみられなかったこと、また、組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられる (\*: 平均 $\pm$ 2SD)。

血液凝固検査；投与前、投与後3、6ヵ月及び最終屠殺前に、全動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。なお、検査値は、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

Levene's/ANOVA - Dunnett's/Welch's 検定 (両側) を用いて統計解析を実施した。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)

雌雄ともに、いずれの検査時期にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、トリグリセライド、総コレステロール、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ソルビトール脱水素酵素 (SDH)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1500	10000	200	1500	10000
ALP	投与前	114	87	149	89	109	105
	3	137	96	179	99	126	138
	6	127	121	↑237	124	147	149
	最終屠殺	139	141	↑425	146	167	↑228
ALT	投与前	80	99	88	96	92	94
	3	86	91	134	94	96	116
	6	80	101	↑135	92	98	115
	最終屠殺	83	110	↑128	102	105	108
アルブミン	投与前	105	98	105	98	99	100
	3	99	93	89	103	95	95
	6	99	94	↓87	100	97	93
	最終屠殺	101	96	↓83	99	95	↓89
A/G 比	投与前	104	100	113	106	104	104
	3	98	94	91	108	103	100
	6	93	93	85	100	106	98
	最終屠殺	100	96	↓78	97	100	89
$\gamma$ -GTP	投与前	132	87	105	110	133	100
	3	76	↓61	85	77	93	67
	6	77	57	77	109	165	130
	最終屠殺	100	79	92	94	137	94

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側)、↑↓:  $p < 0.05$ 、↑↓:  $p < 0.01$   
表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

10000 ppm 群の雄において、投与後 6 ヶ月及び最終屠殺時に、ALP 及び ALT の増加が認められた。10000 ppm 群の雌において、最終屠殺時に、ALP

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

の増加が認められた。

また、10000 ppm 群の雌雄において、投与後 6 ヶ月及び最終屠殺時に、アルブミンの減少又は減少傾向が認められ、二次的に A/G 比が低下した。その他の検査項目にも統計学的有意差を伴った変化が認められたが、投与量との関連性がなかったことから検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目の測定を行った。

尿量、色、濁度、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	1500	10000	200	1500	10000
尿量	投与前	85	51	77	61	243	51
	3	120	171	146	↓17	60	77
	6	93	67	122	123	76	71
	最終屠殺	86	121	179	528	372	541
pH	投与前	95	93	93	105	95	93
	3	105	105	102	98	97	93
	6	102	95	93	98	91	93
	最終屠殺	89	92	↓79	108	118	106

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定 (両側)、↓:  $p < 0.05$ 、↓:  $p < 0.01$   
表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

雌雄ともに、いずれの検査時期にも検体投与に関連する変化は認められなかった。雌の 200 ppm 群において、投与後 3 ヶ月に尿量 ( $47.5 \pm 34.28$  ml) の減少、雄の 10000 ppm 群において、最終屠殺時に pH の減少 ( $6.13 \pm 0.479$ ) が認められたが、散発的であることと、これらの項目に元々存在するばらつきのため(背景データ\*; 雌の尿量:  $127.4 \pm 243.8$  ml、雄の pH:  $6.90 \pm 1.28$ )、毒性学的意義がないと考えられる。

\*: 平均  $\pm 2SD$

眼科的検査；投与前、投与 6 ヶ月及び最終屠殺前に、全動物を対象として検査を実施した。

雌雄ともに、いずれの検査時期にも異常な所見はみられず、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器重量；最終屠殺時に全生存動物を対象として各臓器を摘出し、以下の臓器重量を測定後、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓（胆嚢含む）、腎臓、副腎、脾臓、前立腺、精巣、卵巣（卵管を含む）、精巣上体、子宮（子宮頸部含む）甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、胸腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
投与量 (ppm)	200	1500	10000	200	1500	10000	
最終体重	100	98	95	103	98	93	
心臓	湿重量	99	104	111	111	113	
	対体重比	99	105	116	108	107	↑121
	対脳重量比	101	102	111	106	104	107
肝臓	湿重量	123	↑134	↑147	112	114	↑132
	対体重比	123	↑135	↑153	108	115	↑140
	対脳重量比	126	↑131	↑148	107	113	↑124
前立腺	湿重量	90	74	60	—	—	—
	対体重比	90	75	63	—	—	—
	対脳重量比	93	73	↓61	—	—	—
胸腺	湿重量	54	61	62	138	92	126
	対体重比	59	65	67	121	89	125
	対脳重量比	55	61	63	133	94	122
甲状腺	湿重量	81	78	93	↓72	↓70	↓66
	対体重比	82	78	98	↓70	↓70	↓70
	対脳重量比	83	77	95	↓69	↓69	↓64

Levene 検定の後、Dunnett 又は Welch の t 検定（両側）↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした時の値。

—: 該当せず

雌雄の肝臓重量に、検体投与に関連した影響が認められた。雄の 1500 及び 10000 ppm 群ならびに雌の 10000 ppm 群において、肝臓の湿重量、対体重比及び対脳重量比に有意な増加が認められた。肝重量の増加は、病理組織学的検査で認められた肝細胞肥大を反映した変化と考えられる。

雄の 10000 ppm 群で前立腺の対脳重量比の低下（10000 ppm 群：0.0900%、背景データ：0.0538～0.1533%）が認められたが、関連する組織所見はなく、性成熟や腺腔内の分泌物の量のバラツキによるものと考えられる。雌の 200、1500 及び 10000 ppm で甲状腺の湿重量の減少（200 ppm 群：0.820 g、1500 ppm 群：0.787 g、10000 ppm 群：0.749 g、背景データ：0.175～1.014 g）、対体重比の減少（200 ppm 群：0.0099%、1500 ppm 群：0.0099%、10000 ppm 群：0.0099%、背景データ：0.0021～0.0126%）及び対脳重量比の減少（200 ppm 群：0.0113%、1500 ppm 群：0.0112%、10000 ppm 群：0.0104%、背景データ：0.0026～0.0160%）が認められたが、個体差による変化と考えられる（対照群に体重及び甲状腺重量が最大の動物が認められた）。雌の 10000 ppm 群で、心臓の対体重比の増加が認められたが（0.9757%、背景データ：0.6485～1.0190%）、雌の 10000

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

ppm 群の体重減少による可能性が考えられる。雄の 200、1500、10000 ppm 群で胸腺の湿重量の減少傾向 (200 ppm 群 : 7.047 g、1500 ppm 群 : 7.981 g、10000 ppm 群 : 8.099 g、背景データ : 3.170~14.054 g)、対体重比の減少 (200 ppm 群 : 0.0703%、1500 ppm 群 : 0.0775%、10000 ppm 群 : 0.0803%、背景データ : 0.0276~0.1080%) 及び対脳重量比の減少 (200 ppm 群 : 0.0891%、1500 ppm 群 : 0.0991%、10000 ppm 群 : 0.1029%、背景データ : 0.0400~0.1720%) が認められたが、老齢動物に認められるリンパ球枯渇程度の変動や重量測定時の脂肪組織の分離の難しさなどによるものと考えられる。上記臓器の統計学的有意差は、関連する組織学的所見が認められないこと及び背景データの範囲内であるため、偶発的であり、検体投与の影響とは考えられない。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群及び投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	1500	10000	0	200	1500	10000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
脳	拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
耳介	浮腫/肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
髄膜	白色巣	0	1	1	0	0	0	0	0
肺 (気管支)	褐色巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	小型化	0	0	0	0	0	0	0	1
卵管	嚢胞	-	-	-	-	0	0	1	0
下垂体	嚢胞	1	0	1	0	1	2	0	1
皮膚	結節	0	1	0	0	0	0	0	0
回腸	赤色巣	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮 (頸部)	拡張	-	-	-	-	1	0	0	0
	小型化	-	-	-	-	0	1	0	0

Fisher の直接確立検定 (両側) 有意水準  $p < 0.05$

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

- : 該当せず

雌雄ともに、検体投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。認められた所見はいずれも、1 例のみに観察され、投与量との関連性がない、病理組織学的に関連所見がないあるいは対照群にも同様の所見が観察された等の理由から、偶発的あるいはこの週齢の動物にしばしば認められる自然発生性の所見と判断される。

病理組織学的検査 ; 最終屠殺時に採取した各臓器から、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳 (大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄 (頸部、腰部、胸部)、眼 (視神経含む)、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、膵臓、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、腸管関連リンパ組織 (GALT)、鼻、喉頭、気管、肺 (気管支含む)、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下腺、耳下腺、舌下腺)、涙腺、肝臓、胆嚢、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣 (卵管含む)、子宮、陰、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

舌、咽頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、尿管、膀胱、大腿骨（骨髄含む）、肋骨（骨髄含む）、胸骨（骨髄含む）、関節（脛骨大腿骨）、大腿筋、坐骨神経、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的病変部

認められた病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
検査時期		12ヵ月				12ヵ月			
臓器	投与量 (ppm)	0	200	1500	10000	0	200	1500	10000
耳介	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
	耳介軟骨変性症	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣 上体	所見\検査動物数	4	4	4	4	—	—	—	—
	発育異常	1	0	0	0	—	—	—	—
	精液瘤	1	0	0	0	—	—	—	—
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	びまん性肝細胞肥大	0	0	3	14	0	0	2	14
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症、肉芽腫性	0	0	0	1	0	1	0	0
	異物	0	0	0	0	0	1	0	0
髄膜	所見\検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維化	0	1	1	0	0	0	0	0
卵管	所見\検査動物数	—	—	—	—	4	4	4	4
	嚢胞	—	—	—	—	0	0	1	0
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	2	2	1	2	4	2	2	2
皮下 組織	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞、ケラチン	0	1	0	0	0	0	0	0
回腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	—	—	—	—
	精子形成不全	0	2	0	1	—	—	—	—
胸腺	所見\検査動物数	2*	3*	4	4	4	4	3*	3*
	びまん性リンパ球枯渇	2	3	4	3	4	4	3	3
子宮 (頸部)	所見\検査動物数	—	—	—	—	4	4	4	4
	発育異常	—	—	—	—	0	1	0	0
	拡張、腺/内腔	—	—	—	—	1	0	1	0

Fisherの直接確立検定（両側）↑：p≤0.05

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

—：該当せず、\*：剖検時、胸腺の識別ができなかったため検査を行わなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1500 ppm 以上の投与群の雌雄の肝臓において、びまん性肝細胞肥大の増加又は増加傾向が認められた。肝細胞肥大は、顆粒状及び好酸性の細胞質によって特徴付けられた。びまん性肝細胞肥大は、生体異物暴露に対する肝臓の薬理的適応反応で、検体投与に関連していた。10000 ppm 群では ALP の増加が認められたことから、肝臓における変化は、毒性影響と考えられる。

他の所見はいずれも、1 例のみ観察され、用量との関連性がない、病理組織学的に関連所見がないあるいは対照群にも同様の所見がみられた等の理由から、偶発的あるいはこの週齢の動物にしばしば認められる自然発生性の所見と判断される。

以上の結果から、検体のビーグル犬に対する飼料混入投与による12ヵ月間慢性毒性試験における毒性影響として、10000 ppm群の雌雄における体重増加抑制、ALPの増加、びまん性肝細胞肥大が認められた。

したがって、本試験の無毒性量 (NOAEL) は1500 ppm (雄: 40.45 mg/kg/day、雌: 43.26 mg/kg/day) であると判断される。