

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-56 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♀: 6	経口	♀: 175、550、2000	♀: 550	(2010)	t-7-c
T-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0、417、500、600、720、864、1037	♂: 783 ♀: 509	(1987)	t-8
T-2	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	♂♀: 500、1000、3000、4000	♂♀: 1517	(1978)	t-9
T-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0、289、347、417、500、600、720	♂: 548 ♀: 576	(1988)	t-10
T-4	急性毒性 14日間観察	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	♂♀: 800、1500、2500、3000	♂♀: 1490	(1979)	t-11
T-57 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂♀: 5000	♂♀: >5000	(2010)	t-11-a
T-5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 10 ♀: 10	経皮	♂♀: 0、2000	♂♀: >2000	(1988)	t-12
T-6	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂♀: 3000、4000	♂♀: >4000	(1979)	t-13
T-7	急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂: 3 ♀: 3	経皮	♂♀: 2000、6000	♂♀: >6000	(1979)	t-14
T-8 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂: 5 ♀: 5	吸入	♂♀: 0、5836mg/m ³	♂♀: >5836 mg/m ³	(1988)	t-15
T-58 (GLP)	皮膚刺激性 3週間観察	ウサギ	♂: 3	貼付	0.5g/皮膚	軽度刺激性	(2010)	t-16-a
T-9	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂: 3 ♀: 3	貼付	0.5mL/皮膚	軽度刺激性	(1978)	t-17
T-59 (GLP)	眼刺激性 1週間観察	ウサギ	♂: 3	点眼	0.1mL/眼	軽度刺激性	(2010)	t-18-a
T-10	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂: 3 ♀: 3	点眼	0.1mL/眼	軽微刺激性	(1978)	t-19
T-11	皮膚感作性 (Optimization 法)	モルモット	♂: 10 ♀: 10		皮内感作: 0.1%懸濁液 0.1mL 皮内惹起: 0.1%懸濁液 0.1mL 経皮惹起: 最小刺激濃度	感作性なし	(1979)	t-21
T-12 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモット	♂: 10 ♀: 10		皮内感作: 5.0%懸濁液 0.1mL 経皮感作: 100%懸濁液 0.4g 経皮惹起: 30%懸濁液 0.35mL	中等度の感作性	(1999)	t-22
T-13 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0、30、100、300	NOAEL: ♂♀: 30 神経毒性の NOEL: ♂♀: 100	(2005)	t-24
T-14	急性遅発性 神経毒性	急性神経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、省略可能と考えられる。						t-29
T-15	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂: 20 ♀: 20	混餌	0、240、1200、6000ppm (♂: 0、15.9、76.1、461.7 ♀: 0、16.8、77.6、480.9)	♂: 1200ppm (76.1) ♀: 240ppm (16.8)	(1979)	t-30
T-16 (GLP)	17週間反復 経口投与毒性	マウス	♂: 20 ♀: 20	混餌	♂: 0、20、500、850、1450、 2500ppm (0、2.7、65、112、 194、352) ♀: 0、20、500、2500pm (3.4、85、434)	♂: 20ppm (2.7) ♀: 500ppm (85)	(1991)	t-41

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-17 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂: 40	混餌	♂: 0, 20, 500, 850, 1450, 2500ppm (0, 2.8, 71, 121, 199, 360)	♂: 20ppm (2.8)	(1991, 1997)	t-48
T-18	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂: 4 ♀: 4	混餌	0, 50, 250, 1250ppm (♂: 0, 1.34, 6.89, 35.28 ♀: 0, 1.65, 7.56, 35.74)	♂: 250ppm (6.89) ♀: 250ppm (7.56)	(1979)	t-57
T-19-A (GLP)	28日間反復経皮投与毒性	ラット	♂: 10 ♀: 10	経皮	♂♀: 0, 10, 100, 1000	♂: 100 ♀: 100	(2001)	t-61-a
T-19-B	21日間反復経皮投与毒性	ウサギ	♂: 10 ♀: 10	経皮	♂♀: 0, 200, 1000, 5000	♂♀: <200	(1980)	t-61-g
T-20	90日間反復吸入毒性	他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないことから、省略可能と考えられる。						t-62
T-21 (GLP)	13週間反復経口投与神経毒性	ラット	♂: 12 ♀: 12	混餌	♂: 0, 200, 600, 3500ppm (0, 13, 38, 222) ♀: 0, 200, 600, 1500ppm (0, 15, 45, 111)	♂: 600ppm (38) ♀: 1500ppm (111) 神経毒性なし	(2013)	t-63
T-22	28日間反復投与遅発性神経毒性	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、省略可能と考えられる。						t-66
T-23 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	主群 ♂: 5 ♀: 5 回復群(0及び250ppmのみ) ♂: 2 ♀: 2	混餌	0, 5, 50, 250ppm (♂: 0, 0.17, 1.9, 8.4 ♀: 0, 0.19, 1.9, 8.9)	♂: 50ppm (1.9) ♀: 50ppm (1.9)	(1985)	t-67
T-24 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性併合	ラット	♂: 80 ♀: 80	混餌	0, 100, 500, 2500ppm (♂: 0, 3.60, 18.10, 96.46 ♀: 0, 4.57, 23.3, 130.6)	♂: 100ppm (3.60) ♀: 100ppm (4.57) 発がん性なし	(1985)	t-73
T-25 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性併合	マウス	♂: 64 ♀: 64	混餌	0, 100, 500, 2500ppm (♂: 0, 10.0, 49.4, 344.3 ♀: 0, 10.8, 55.6, 340.3)	NOAEL : ♂: 100ppm (10.0) ♀: 500ppm (55.6) 発がん性の NOEL : ♂: 500ppm (49.4) ♀: 2500ppm (340.3)	(1982, 1991)	t-118
T-26 (GLP)	18か月間反復経口投与発がん性	マウス	♂: 80	混餌	♂: 0, 100, 500, 850ppm (0, 11.0, 59.0, 107.6)	♂: 100ppm (11.0) 肝細胞腺腫の増加	(1997, 1999)	t-147

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-27 (GLP)	2世代繁殖	ラット	♂ : 15 ♀ : 30	混餌	0、100、500、2500ppm (F0♂ : 0、8.01、41.8、194 F0♀ : 0、9.36、46.8、224 F1♂ : 0、9.20、45.7、238 F1♀ : 0、9.99、50.9、259)	親動物 ♂ : 100ppm (F0 ; 8.01 F1 ; 9.20) ♀ : 100ppm (F0 ; 9.36 F1 ; 10.1) 児動物 ♂ : 100ppm (F0 ; 8.01 F1 ; 9.20) ♀ : 100ppm (F0 ; 9.36 F1 ; 10.1) 繁殖性への影響なし	(1985)	t-160
T-28 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~15日投与)	ラット	♀ : 24	経口	♀ : 0、30、90、360/300	母動物 : 30 胎児動物 : 30 催奇形性なし	(1987)	t-169
T-29 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~15日投与)	ラット	検体投与 ♀ : 189 溶媒対照 ♀ : 178	経口	♀ : 0、300	口蓋裂の発生なし	(1987)	t-175
T-30 (GLP)	催奇形性 (妊娠7~19日投与)	ウサギ	♀ : 19	経口	♀ : 0、100、250、400	母動物 : 100 胎児動物 : 250 催奇形性なし	(1986)	t-179
T-31 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	TA1535、TA1537、 TA98、TA100、 WP2uvrA		<i>in vitro</i>	サルモネラ菌 : 0、62.5、125、250、500、 1000、2000µg/プレート 大腸菌 : 0、313、625、1250、2500、 5000µg/プレート	陰性	(1988)	t-182
T-32	変異原性 (復帰変異)	TA1538、TA1535、 TA1537、TA98、 TA100		<i>in vitro</i>	サルモネラ菌 : 0、20、80、320、1280、 5120µg/プレート	陰性	(1983、 1988)	t-184
T-33	変異原性 (遺伝子突然変異)	L5178Y/TK ⁺ マウス リンフォーマ細胞		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下及び非存在下 : 7.81、15.62、31.25、62.5、 125.0µL/mL	陰性	(1982、1986)	t-190
T-34	変異原性 (形質転換)	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)		<i>in vitro</i>	0、1.16、2.31、4.63、9.25、 18.50µg/mL	陰性	(1982)	t-192
T-35	変異原性 (染色体異常)	ヒトリンパ球の 初代培養細胞		<i>in vitro</i>	11.25、22.5、45.0、90.0、 180µg/mL	陰性	(1984)	t-194
T-36	変異原性 (優性致死)	マウス	♂ : 20	経口	0、165、495	陰性	(1979、1988)	t-196
T-37 (GLP)	変異原性 (小核)	ハムスター	♂ : 5 ♀ : 5	経口	実験1 : 0、1230.0 実験2 : 0、307.5、615.0、1230.0	陰性	(1987、1990)	t-200
T-38 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂ : 5 ♀ : 5	経口	0、80、160、320	陰性	(1999)	t-204
T-39	変異原性 (不定期 DNA 合成)	ラット肝初代培養 細胞		<i>in vitro</i>	0、0.67、3.34、16.69、 83.47µg/mL	陰性	(1982、 1985、1990、1995)	t-206

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-40 (GLP)	変異原性 (DNA 修復)	枯草菌 H17, M45		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下及び非存在下 : 25, 50, 100, 200, 400µg/disk	陰性	(1988)	t-208
T-41	生体機能影響					無影響量 (mg/kg)	(1988)	t-210
	1) 中枢神経系に対する作用							
	筋弛緩/運動協調性	マウス	♂: 8~12	経口	0, 30, 100, 300	100		
	2) 呼吸、循環器に対する作用							
	呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図	イヌ	♂♀: 4	腹腔内	0, 600	<600		
	3) 自律神経に対する作用							
	瞬膜	ネコ	♂♀: 4	腹腔内	0, 1000	<1000		
4) 消化器系に対する作用								
小腸輸送能	マウス	♂: 12	経口	0, 30, 100, 300	300			
T-42	生体機能影響					無影響量 (mg/kg)	(1992)	t-214
	1) 中枢神経系に対する作用							
	一般症状	マウス	♂: 5 ♀: 5	静脈内	0, 12, 20, 30, 45, 70	12		
		ウサギ	♂: 3	静脈内	0, 10, 25, 60	10		
	脳波(麻酔下)	ウサギ	♂: 3	静脈内	5, 10, 20, 30	<5		
	体温	ウサギ	♂: 3	静脈内	0, 10, 25, 60	60		
	ヘキソバルビタル睡眠	マウス	♂: 40	静脈内	0, 2, 8	2		
	2) 呼吸、循環器系に対する作用							
	呼吸、血圧、血流量、心拍数、心電図	ウサギ	♂: 5	静脈内	0, 10, 25	<10		
	3) 自律神経系に対する作用							
	瞳孔	ウサギ	♂: 3	静脈内	0, 10, 25, 60	10		
	摘出回腸 (<i>in vitro</i>)	モモット	♂: 3	—	1×10^{-10} , 1×10^{-9} , 1×10^{-8} , 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-8} (g/mL)		
	摘出輸精管 (<i>in vitro</i>)	ラット	♂: 3	—	1×10^{-9} , 1×10^{-8} , 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-8} (g/mL)		
	4) 消化器系に対する作用							
	小腸輸送能	ラット	♂: 6	静脈内	0, 2, 4, 8, 16	<2		
	肝機能	ラット	♂: 16	静脈内	0, 16, 32	16		
	5) 骨格筋に対する作用							
	ウサギ	♂: 3	静脈内	0, 10, 25	25			
6) 血液に対する作用								
	ウサギ	♂: 3	静脈内	0, 5, 10, 25	25			
T-43 (GLP)								t-221
T-44 (GLP)								t-228
T-45 (GLP)								t-230

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

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記載 頁
T-50								t-236
T-51								t-239
T-52								t-246
T-53 (GLP)								t-253
T-54 (GLP)								t-258
T-55 (GLP)								t-264

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

2. 代謝物・原体混在物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-46 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (代謝物)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	♂: 1000、2000 ♀: 500、1000	♂: >1000、 <2000 ♀: >1000	(1990)	t-271
T-47 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (代謝物)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	♂: 1000 ♀: 100、500、1000	♂: >1000 ♀: 439	(1990)	t-272
T-60 (GLP)								t-273
T-61								t-274
T-48 (GLP)	変異原性 (復帰変異) (代謝物)	サルモネラ菌: TA1537、 TA1535、TA100、TA98 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下及び非存在 下: 0、313、625、1250、 2500、5000µg/プレート	陰性	(1989)	t-275
T-49 (GLP)	変異原性 (復帰変異) (代謝物)	サルモネラ菌: TA1537、 TA1535、TA100、TA98 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下及び非存在 下: 0、313、625、1250、 2500、5000µg/プレート	陰性	(1990)	t-279
T-62 (GLP)								t-283
T-63 (GLP)								t-287

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
TF-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (25%乳剤)	ラット	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0, 804, 965, 1157, 1389, 1667, 2000	♂: 1474 ♀: 1308	(1988)	f-1
TF-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (25%乳剤)	マウス	♂: 10 ♀: 10	経口	♂♀: 0, 804, 965, 1157, 1389, 1667, 2000	♂: 1446 ♀: 1366	(1988)	f-2
TF-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (25%乳剤)	ラット	♂: 10 ♀: 10	経皮	♂♀: 0, 2000	♂♀: >2000	(1988)	f-3
TF-04	急性毒性 14日間観察 (25%乳剤)	ラット	♂: 10 ♀: 10	吸入	♂♀: 0, 1134, 1808mg/m ³	♂♀: >1808mg/m ³	(1979)	f-4
TF-05	皮膚刺激性 6日間観察 (25%乳剤)	ウサギ	♂: 3 ♀: 3	貼付	0.5mL/皮膚	強度刺激性	(1981)	f-5
TF-06 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 (25%乳剤の 1000倍希釈液)	ウサギ	♂: 6	貼付	0.5mL/皮膚	刺激性なし	(1988)	f-6
TF-07	眼刺激性 7日間観察 (25%乳剤)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 3 ♀: 3 洗眼群 ♂: 3	点眼	0.1mL/眼	中等度刺激性	(1982)	f-7
TF-08 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 (25%乳剤の 750倍希釈液)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6 洗眼群 ♂: 3	点眼	0.1mL/眼	刺激性なし	(1999)	f-9
TF-09 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 (25%乳剤の 1000倍希釈液)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6 洗眼群 ♂: 3	点眼	0.1mL/眼	刺激性なし	(1988)	f-11
TF-10 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 (25%乳剤)	モルモット	感作群 ♀: 20 陽性対照群 ♀: 10	貼付	経皮感作: 100, 50 及び 50%懸濁液 0.5mL (計 3 回) 経皮惹起(初回): 25%懸濁液 0.5mL 経皮惹起(再惹起): 10 及び 25%懸濁液 0.5mL	感作性なし	(1988)	f-13
TF-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (14.3%液剤)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	♂: 5050 ♀: 2500, 3500, 4000, 5050, 5500	♂: >5050 ♀: 4340	(1993)	f-15
TF-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (14.3%液剤)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	♂♀: 0, 1500, 2000, 2700, 3700, 5000	♂: 2330 ♀: 2465	(1988)	f-16
TF-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (14.3%液剤)	ウサギ	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂♀: 2020	♂♀: >2020	(1993)	f-17
TF-04 (GLP)	皮膚刺激性 6日間観察 (14.3%液剤)	ウサギ	♂: 3 ♀: 3	貼付	0.5mL/皮膚	刺激性なし	(1993)	f-18
TF-05 (GLP)	眼刺激性 7日間観察 (14.3%液剤)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 3 ♀: 3 洗眼群 ♀: 3	点眼	0.1mL/眼	中等度刺激性	(1993)	f-19
TF-06 (GLP)	皮膚感作性 Buehler 法 (14.3%液剤)	モルモット	感作群 ♂: 10 ♀: 10	貼付	経皮感作: 100%濃度液 0.5mL (計 3 回) 経皮惹起: 100%濃度液 0.5mL	感作性なし	(1993)	f-20

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

4. 参考資料

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記 載 頁
TR-01								r-1
TR-02								r-5
TR-03								r-9
TR-04								r-14
TR-05								r-18

(1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット(RjHan:WI)、雌 6 匹、開始時 8～11 週齢、体重 189～230g

観察期間：14 日間 (投与日を投与 0 日と起算)

試験方法：OECD ガイドライン 425(上げ下げ法)に準拠した。

検体を 2%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、一夜絶食させた動物に 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。開始用量として 2000mg/kg を 1 匹に投与し、その後は 550mg/kg、2000mg/kg、550mg/kg、175mg/kg および 550mg/kg を各 1 匹に順次投与した。

試験項目：一般状態および生死を毎日 1 回観察した。

体重を投与前、並びに投与後 7 および 14 日に測定した。

肉眼的病理検査を死亡時または観察期間終了時に行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
性 別	雌
投与量 (mg/kg)	175、550、2000
LD50 値 (mg/kg)	550
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 日に開始 投与後 2 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 20 分から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	175
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	175

中毒症状として、550mg/kg 以上の用量で活動低下、腹臥、協調運動性失調、横臥、うずくまり姿勢が認められ、2000mg/kg 用量の死亡例で死亡前に低体温、異常な呼吸音がみられた。

肉眼的病理検査では、死亡例で肺の暗赤色化および非虚脱肺、肺の暗灰色巣が認められた。

体重変化では、生存例で観察終了時に体重増加が認められた。

(資料 No.T-1)

②ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Wistar ラット (Slc : Wistar/KY) (6 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
平均体重 雄 153.0g、雌 125.4g

観察期間： 14 日間

方法：検体をコーン油に溶解し、約 17 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。対照群にはコーン油を投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10 及び 14 日または死亡発見時に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、胸腹腔内の各臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法 性	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、417、500、600、720、864、1037	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) [95%信頼限界]	783 [682~906]	509 [453~557]
死亡開始時間 及び終了時間	1 日後に開始 3 日後に終了	1 日後に開始 2 日後に終了
症状発現時期 及び消失時期	20 分後に発現 4 日後に消失	20 分後に発現 4 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	600	<417

中毒症状としては、雌雄とも下痢、流涙、歩行異常、横臥、腹臥及び自発運動の低下または鎮静が認められた。体重推移において、雌雄とも投与後 3 日に体重の減少あるいは増加抑制が見られ、雌では 10 日までには回復したが、雄では試験終了時においても対照群との間に差が認められた。

剖検所見では、死亡動物で雌雄ともに胃と小腸の出血、充血及びびらん、大腸の出血、十二指腸の潰瘍または穿孔、膀胱内に尿貯留、血尿あるいは出血が認められた。生存動物では、雌雄ともに対照群及び各投与群の胸腹腔内の各臓器には異常は認められなかった。

③ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-2)

試験機関 :
報告書作成年 : 1978 年

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (Tif:RAIf) 、1 群雌雄各 5 匹、開始時 7~8 週齢
体重範囲(各群の平均値) ; 雄 173~206g、雌 161~179g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 検体を 2%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、一夜絶食した動物に 10 または 20mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	500、1000、3000、4000	
LD ₅₀ 値(mg/kg) [95%信頼限界]	1517 [958~2291]	
死亡開始時間および終了時間	投与後 2 時間に開始 投与後 2 日に終了	投与後 4 時間に開始 投与後 3 日に終了
症状発現時期および消失時期	投与後 1 時間に発現 投与後 14 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	500	500

中毒症状として、全ての投与群で鎮静化、呼吸困難、粗毛及び円背位がみられ、1000mg/kg 以上の投与群で横臥および腹臥がみられた。
体重変化では、生存例で観察終了時に投与前と比較して増加がみられた。
肉眼的病理検査では、生存例および死亡例ともに検体投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

④マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：Slc：ICR 系マウス（6 週齢）、1 群雌雄各 10 匹
体重範囲 雄 25.1～29.8g、雌 21.1～26.4g

観察期間： 14 日間

方法： 検体をコーン油に溶解し、約 17 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて 1 回強制経口投与した。対照群にはコーン油を投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3, 7, 10, 14 日及び死亡発見時に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、胸腹腔内の各臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性		
投与量 (mg/kg)	0, 289, 347, 417, 500, 600, 720	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	548	576
[95%信頼限界]	[502～604]	[517～669]
死亡開始時間 及び終了時間	1 日後に開始 5 日後に終了	1 日後に開始 7 日後に終了
症状発現時期 及び消失時期	10 分後に発現 5 日後に消失	10 分後に発現 7 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	347	347

中毒症状としては、雌雄とも横臥、腹臥、腹ばい歩行、よろめき歩行、自発運動の低下及び鎮静化が認められた。体重推移において、雌雄とも投与後 3 日に一過性の体重増加抑制が認められたが 7 日には回復し、以後順調な体重増加を示した。

剖検所見では、死亡動物で雌雄ともに肺の鬱血、胃のびらん、腺胃の出血及び膀胱内に尿貯留が見られ、肺出血が雄 2 例に認められた。生存動物では雌雄ともに対照群及び各投与群の胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

⑤マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-4)

試験機関 :
報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (Tif:MAG) マウス、1 群雌雄各 5 匹、開始時 4~5 週齢
体重範囲(各群の平均値) ; 雄 16~28g、雌 17~23g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 検体を 2%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、一夜絶食した動物に 10 または 20mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	800、1500、2500、3000	
LD ₅₀ 値(mg/kg) [95%信頼限界]	1490 [1138~1875]	
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 時間に開始 投与後 4 日に終了	
症状発現時期および消失時期	投与後 1 時間に発現 投与後 11 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	800	なし

中毒症状として、全ての投与群で鎮静化、呼吸困難、粗毛、横臥およびがみられ、2500mg/kg 以上の投与群で横臥がみられた。

体重変化では、生存例で観察終了時に投与前と比較して増加がみられた。

肉眼的病理検査では、生存例および死亡例ともに検体投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

⑥ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：

試験動物： Wistar 系ラット(RjHan:WI)、雌雄各 5 匹、体重 208～247g

観察期間： 14 日間 （投与日を投与 0 日と起算）

試験方法： OECD ガイドライン 402 に準拠した。

検体 5000mg/kg を、剃毛した背部皮膚(体表面積の約 10%)に塗布し、ガーゼパッチで覆い粘着テープで固定したのち、プラスチックフィルムで 24 時間、半閉塞貼付した。フィルム除去後、適用部位を清拭した。

試験項目： 一般状態、皮膚の刺激性変化および生死を毎日 1 回観察した。

体重は投与前、並びに投与後 7 および 14 日に測定した。

肉眼的病理検査を全動物について実施した。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD50 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期および消失時期	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)	5000	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡、中毒症状または皮膚の刺激性変化は観察されなかった。

体重変化では、観察終了時に体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、雄 3 匹および雌 2 匹に胸腺の腫大が認められた。

⑦ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：Wistar ラット (Slc : Wistar/KY) (7 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
平均体重 雄 217.3g、雌 160.4g

観察期間： 14 日間

方法：検体をアセトンに溶解し、リント布 (4×5 cm) に塗布して前日に剃毛した背部皮膚に適用し、絆創膏で固定した。適用 24 時間後、微温水で洗浄した。対照群にはリント布のみを同様に処置した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7、10 及び 14 日に測定した。

試験終了時の全生存動物について、投与部位の皮膚及び皮下組織、ならびに胸腔及び腹腔内の各臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性		
投与量 (mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	中毒症状なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	>2000	

死亡例はなく、一般状態及び体重変化には異常は認められなかった。

剖検においても、適用部位の皮膚及び皮下組織、ならびに胸腔及び腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

⑧ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-6)

試験機関 :
報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (Tif:RAIf) 、1 群雌雄各 5 匹、開始時 8~9 週齢
体重範囲(各群の平均値) ; 雄 192~201g、雌 194~205g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 検体の原液を剃毛した動物の背部皮膚 (60cm²) に 24 時間、閉塞貼付したのち、温水
で適用部位を清浄した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間毎日観察し、体重を投与前並びに投与後 7 および 14 日
に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	3000、4000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>4000	
死亡開始時間および終了時間	死亡なし	
症状発現時期および消失時期	投与後 2 日に発現 投与後 9 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	

中毒症状として、全ての投与群で呼吸困難、粗毛および円背位が認められた。
体重変化では、観察終了時に投与前と比較して増加がみられた。
肉眼的病理検査では、検体投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

⑨ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-7)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体の純度 :

試験動物 : ニュージーランドホワイトウサギ、1 群雌雄各 3 匹、若齢成熟
体重範囲(各群の平均値) ; 雄 2383~2940g、雌 2523~2673g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 検体の原液を剃毛した動物の背部皮膚に 24 時間、閉塞貼付したのち、温水で適用部位
を清浄した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間毎日観察し、体重を投与前並びに投与後 7 および 14 日
に測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000、6000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>6000	
死亡開始時間および終了時間	死亡なし	
症状発現時期および消失時期	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)	6000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	6000	

中毒症状は認められなかった。

体重変化では、観察終了時に投与前と比較して増加がみられた。

肉眼的病理検査では、検体投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

⑩ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：SD ラット (Tif: RAIf) (7~8 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、体重範囲 194~232g

観察期間： 4 時間暴露後 14 日間

方法： 検体をエタノールに溶解し、噴霧器を用いてエアロゾルとし、4 時間にわたり鼻部暴露により吸入暴露させた。対照群には、エタノールのみを吸入させた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	10983
平均実測濃度 (mg/m ³)	5836
空気力学的質量中位径 (μm)	2.3~2.6
粒子径分布 (%)	
<7μm	90~94
<3μm	57~64
チャンバー容量 (L)	1
チャンバー内平均温度 (°C)	22.6
チャンバー内相対湿度 (%)	60%
エアロゾル噴射圧 (kPa)	115
チャンバー内通気量 (L/分)	32
暴露条件	エアロゾル、4 時間、鼻部暴露

試験項目： 暴露開始後 1、2 及び 4 時間、暴露終了後 2 時間及びその後 14 日間にわたり中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後 7 及び 14 日に測定した。

試験終了時の全生存動物について、胸腔及び腹腔内の各臓器の肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸入（鼻部暴露）	
	雄	雌
投与量 (mg/m ³)	0、5836	
LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	>5836	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 及び消失時期	4 時間後に発現 9 日後に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	5836	

中毒症状として、検体暴露群で雌雄ともに立毛、下痢、異常姿勢及び自発運動の低下が観察された。対照群においても軽度の立毛、下痢及び異常姿勢が観察された。

体重推移において、暴露後 7 日に検体暴露群の雄で対照群と比較して有意な体重増加抑制が見られたが、14 日までには回復した。

剖検においては、雌雄とも胸腔及び腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ウサギにおける皮膚刺激性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ(SPF)、最大 17 週齢、雄 3 匹、
投与時の体重；3736～3931g

観察期間：3 週間

試験方法：OECD ガイドライン 404 に準拠した。

検体 0.5g をガーゼパッチ (約 2.5×2.5cm) にのせ、剃毛した背部に 4 時間、閉塞貼付した。ガーゼパッチ除去後、投与部位を清拭した。

試験項目：検体除去 1、24、48 および 72 時間後、並びに 1、2 および 3 週間後に、皮膚刺激性 (紅斑および浮腫の形成) を観察し、Draize の採点システムに従って採点し、除去後 24～72 時間の平均評点から皮膚一次刺激率を求めた。

一般状態および死亡の有無は 1 日 1 回観察した。

体重は投与日および観察終了日に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示した。

皮膚刺激性変化の評点結果

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間							皮膚一次刺激率
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 週間	2 週間	3 週間	
504 雄	紅斑	4	1	1	1	1	1	1	0	1.00
	浮腫	4	1	0	0	0	0	0	0	0.00
564 雄	紅斑	4	1	1	1	1	1	1	0	1.00
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0.00
501 雄	紅斑	4	1	1	1	1	1	0	0	1.00
	浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0.66
合計	紅斑	12	3	3	3	3	3	2	0	
	浮腫	12	2	1	1	0	0	0	0	
平均	紅斑	4	1	1	1	1	1	0.67	0	1.00
	浮腫	4	0.67	0.33	0.33	0	0	0	0	0.22

除去 1 時間後、全例で軽度の紅斑が認められ、1 週間後まで持続したが、3 週間後には消失した。また、除去 1 時間後に、2 匹で軽度の浮腫が認められ、うち 1 匹で 48 時間後まで持続した。皮膚一次刺激率は 1.22 (紅斑 1.00、浮腫 0.22) であった。

一般状態および体重については、いずれの動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性ありと判断された。

②ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 No.T-9)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Himalayan系ウサギ、1群雌雄各3匹、体重範囲1.5～2.0 kg

試験期間：7日間観察

方法：検体0.5mLをガーゼ(2.5×2.5 cm)に塗布し、剃毛した背部の擦過及び非擦過皮膚に24時間閉塞貼付した。

観察項目：検体適用後1、2、3、4及び7日に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)について観察し、Draizeらの方法に従って採点し、皮膚一次刺激指数を算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

適用後1日から軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、非擦過皮膚では4日、擦過皮膚では7日には消失した。擦過皮膚及び非擦過皮膚を合計した場合の皮膚一次刺激指数は1.7であった。

以上の結果から、プロピコナゾールはウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

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

処置	動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間				
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日
擦過皮膚	1 雄	紅斑	4	1	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	2 雄	紅斑	4	1	1	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0
	3 雄	紅斑	4	1	1	1	1	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0
	4 雌	紅斑	4	2	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	5 雌	紅斑	4	2	2	1	1	0
		浮腫	4	1	2	1	0	0
	6 雌	紅斑	4	2	1	1	1	0
		浮腫	4	1	1	1	1	0
	合計	紅斑	24	9	6	4	3	0
		浮腫	24	6	5	3	2	0
平均	紅斑	4	1.5	1.0	0.7	0.5	0.0	
	浮腫	4	1.0	0.8	0.5	0.3	0.0	
非擦過皮膚	1 雄	紅斑	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	2 雄	紅斑	4	1	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	3 雄	紅斑	4	1	1	1	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
	4 雌	紅斑	4	2	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
	5 雌	紅斑	4	2	2	1	0	0
		浮腫	4	1	2	1	0	0
	6 雌	紅斑	4	2	1	1	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
	合計	紅斑	24	8	5	3	0	0
		浮腫	24	5	4	3	0	0
平均	紅斑	4	1.3	0.8	0.5	0.0	0.0	
	浮腫	4	0.8	0.7	0.5	0.0	0.0	

(資料 No.T-59)

③ウサギにおける眼刺激性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ(SPF)、最大 13 週齢、雄 3 匹
投与時の体重 3116～3161g

観察期間：1 週間

試験方法：OECD ガイドライン 405 に準拠した。

検体 0.1mL を左眼の結膜嚢内に投与した。右眼は無処置対照眼とした。

観察項目：投与 1、24、48、72 時間後、並びに 1 週間後に眼の刺激性変化を観察し、Draize の採点システムに従って採点し、Kay and Calandra の方法で刺激性の評価を行った。
一般状態および死亡の有無を毎日観察した。
体重を投与日および観察終了時に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

投与 1 時間後に全例で結膜の発赤、浮腫および分泌物が認められたが、72 時間後には 1 匹で軽度の発赤を認めるのみであり、1 週間後には全ての反応が消失した。

一般状態および体重については、いずれの動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性ありと判断された。

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。

刺激性変化の評点結果

項目		最高 評点	適用後時間						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 週間		
非 洗 眼 群	動物 番号 456 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	合計*		110	8	4	2	2	0	
	動物 番号 459 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	合計*		110	8	4	2	2	0	
	動物 番号 430 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
面積			4	0	0	0	0	0	
虹彩		2	0	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	1	2	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
合計*		110	8	6	2	0	0		
3 匹の合計		330	24	14	6	4	0		
3 匹の平均		110	8.00	4.67	2.00	1.33	0.00		

*合計値：=[角膜評点(混濁程度×混濁面積)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点（発赤+浮腫+分泌物）×2]

④ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 No.T-10)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：Himalayan系ウサギ、雌雄各3匹、体重範囲1.5～2.0 kg

試験期間：7日間観察

方法：検体0.1mLを6匹のウサギの左眼に適用し、うち3匹は30秒後に洗眼した。残りの3匹については洗眼しなかった。無処置の右眼を対照とした。

観察項目：検体適用後1、2、3、4及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化をDraizeらの方法に従って観察し、眼一次刺激指数を算出した。

結果：観察した刺激性変化の採点結果を次表に示した。

非洗眼群では、角膜に軽度の混濁が認められたが、適用後3日には消失した。また結膜に軽度の発赤が認められたが、適用後2日には消失した。

洗眼群では、結膜に軽度の発赤が認められたが、適用後2日には消失した。

以上の結果から、プロピコナゾールはウサギの眼に対して、軽微な刺激性があるものと思われるが、洗眼により症状の軽減が認められた。

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

項目				最高 評点	適用後時間					
					24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	
非 洗 眼 群	1 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	2 雄	角膜 混濁	程度	4	1	0	0	0	0	
			面積	4	2	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	3 雄	角膜 混濁	程度	4	1	1	0	0	0	
			面積	4	2	2	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	
3 匹の合計*				330	26	10	0	0	0	
3 匹の平均*				110	8.7	3.3	0.0	0.0	0.0	
洗 眼 群* (3 匹の平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.3	0	0	0	0		
		浮腫	4	0.3	0	0	0	0		
		分泌物	3	0.3	0	0	0	0		
	合計*				110	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*合計値=[角膜評点(混濁程度×混濁範囲)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点(発赤+浮腫+分泌物)×2]

(3) 皮膚感作性

(資料 No.T-11)

①モルモットにおける皮膚感作性試験 (Optimization 法)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物: Pirbright white 系モルモット、1 群雌雄各 10 匹、体重範囲 350~490g

試験期間: 24 時間観察

方法: Optimization 法に従って実施した。

感作: 検体の 0.1%プロピレングリコール液を初回は剃毛した右側腹部及び背部に 0.1mL、2 回目以降は 0.1mL を背部に 1 日おきに計 10 回皮内注射した。感作期間の第 2 及び 3 週では、検体をバクト完全アジュバントを含む溶媒に溶解して投与した。一方、対照群にはプロピレングリコールを 1 日おきに計 10 回皮内注射した。

惹起: 最終感作の 2 週間後に感作時と同様に、検体の 0.1%プロピレングリコール液 0.1mL を皮内注射した。皮内惹起処理の 10 日後に、刺激の認められる最小薬量の検体を皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察項目: 感作期間の第 1 週の各投与時及び惹起 24 時間後に、適用部位の浮腫を観察した。

結果: 結果は下表に示す通りである。

(数値は陽性反応動物数/検体動物数)

惹起方法	対照群	検体適用群
皮内	4/19*	2/20
経皮	0/18*	3/19*

*: 対照群 2 例及び検体適用群 1 例が試験期間中に死亡。

皮内惹起では対照群及び検体投与群で陽性反応が、また経皮惹起では検体投与群に陽性反応が観察されたが、統計学的に有意な差ではなかった ($p \leq 0.01$)。

以上の結果から、本試験条件下において、本剤はモルモットに対し皮膚感作性を有しないと判断される。

②モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-12)

試験機関 :
[GLP 対応]
報告書作成年 : 1999 年

検体の純度 :

試験動物 : アルビノモルモット (Himalayan Spotted [GOHI Ibm:GOHI (SPF)])、
開始時 1~2 か月齢、開始時体重 320~431g
感作群 ; 雌雄各 10 匹、非感作群 ; 雌雄各 5 匹

観察期間 : 48 時間

方 法 : Maximization 法
[用量設定根拠]

感作 (皮内投与) ;

動物の剃毛した肩甲部の 3 か所に、以下の液を 0.1mL ずつ皮内注射した。

- ① アジュバント : 生理食塩水 (1:1v/v) 混合液
- ② 検体の 5.0%ピーナツ油混合液
- ③ 検体の 5.0%アジュバント : 水 (1:1v/v) 混合液

感作 (経皮投与) ;

皮内投与の 8 日後に、検体の 100%ピーナツ油混合液 0.4g を肩甲部に 48 時間貼付した。

惹起 (経皮投与) ;

経皮感作の 21 日後に、検体の 30%ピーナツ油混合液 0.35mL を側腹部に 24 時間貼付した。

試験項目 : 惹起の閉塞貼付除去後 24 および 48 時間に、適用部位の皮膚反応を採点し、陽性率を求め、感作性の程度を Magnusson & Kligman の方法 (1969) で分類した。
症状観察は毎日、体重測定は検体適用前および観察終了時に行った。

結 果 : 観察した皮膚感作率は、下表の通りであった。

群			供試 動物数	24 時間後の評点 ²⁾					48 時間後の評点 ²⁾					陽性率 (%)
感作	惹起	0		1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検 体	5.0%検体(皮内)	30%検体(左)	20	14	3	3	0	0	10	3	7	0	0	50
	100%検体(経皮)	ピーナツ油(右)		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	
	ピーナツ油	30%検体(左)	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		ピーナツ油(右)		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	
陽 性 対 照	¹⁾ 3.0%ベンゾカイン (皮内)	30%ベンゾカイン	20	8	7	5	0	0	10	6	4	0	0	60
	50%ベンゾカイン (経皮)	ワセリン		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	
	ピーナツ油 (皮内)	30%ベンゾカイン	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		ワセリン (経皮)		ワセリン	10	0	0	0	0	10	0	0	0	

¹⁾ 試験施設で1999年3月に実施した試験結果を示す。

²⁾ 0：変化なし、1：非常に軽度の紅斑、2：軽度の紅斑、3：中等度の紅斑、4：強度の紅斑

24 時間後の観察時点で検体感作群 3 例に非常に軽度の紅斑、別の 3 例に軽度の紅斑が認められた。48 時間後に、検体感作群 3 例で非常に軽度の紅斑、7 例で軽度な紅斑が認められ、陽性率は 50%であった。非感作群では皮膚反応は認められなかった。

陽性対照群では、明らかな皮膚反応が認められ、陽性率は 60%であった。

一般状態および体重に特記すべき変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤は、本試験条件下でモルモットに対して中等度の皮膚感作性があると判断された。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料No.T-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

試験動物: Wistar ラット (Alpk:AP₁SD)、投与開始時 42 日齢、1 群雌雄各 10 匹、
体重範囲: 雄 167~206g、雌 147~173g

試験期間: 投与前 7 日間及び投与後 14 日間観察

投与方法: 検体をコーン油に懸濁し、0、30、100 及び 300mg/kg の用量を 10mL/kg の液量で、一晩
絶食したラットに 1 回強制経口投与した。投与当日を試験 1 日と起算した。

[用量設定根拠]

試験項目及び結果:

生死及び一般状態の観察; 生死および一般状態を毎日観察し、以下の項目に関する詳細な一般状態の観察および機能検査を投与前、投与後 5~6 時間 (検体の影響が最も強く発現すると考えられる時間)、並びに試験 8 および 15 日に実施した。

<詳細な一般状態の観察方法>

ケージ内での異常行動、発声等について観察した後、動物をケージから取り出した。その際、接触に対する反応、発声等を観察した。次に動物を観察台上に置き、探索行動、異常行動、発声、姿勢等を観察した後、動物に触り、接触に対する反応、異常行動、呼吸の変化、発声等を観察した。さらに、立直り反射、音に対する反応、開脚反射、瞳孔反応、瞬膜反射、角膜反射、痛覚反応等を検査した。

<定量的な機能検査>

四肢の握力、着地開脚幅、Tail-flick 試験、運動量 (個別ケージに収容し、赤外線センサーおよび自動記録装置により大小の動きを記録)

詳細な一般状態の観察結果を表1（投与前7日から試験15日までの全期間の所見）及び表2（検体の影響が最も強く発現すると考えられる投与5～6時間後の所見）にそれぞれ示し、定量的な機能検査の測定結果のうち統計学的有意差が認められた項目を表3にまとめる。

表1. 詳細な一般状態の観察結果

（投与前7日から試験15日までの全期間の所見）

用量(mg/kg)	対照		30		100		300	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別								
歩行異常	0	0	0	0	0	0	1/1	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	5/5	4/4
活動性亢進	0	0	0	0	0	0	1/1	0
低体温	0	0	0	0	0	0	0	4/3
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	4/2
円背位	0	0	0	0	0	0	1/1	0
呼吸数の増加/不整	0	0	0	0	0	0	1/1	2/1
立毛	0	0	0	0	1/1	0	4/4	4/2
下痢	0	0	0	0	0	1/1	1/1	2/2
開脚反射の低下	0	4/2 ¹⁾	2/2	6/4 ²⁾	8/5 ³⁾	10/5 ²⁾	3/3	4/3 ¹⁾
爪先歩行	0	0	0	0	0	4/3	1/1	6/6
鼻周囲の汚れ	3/2	0	1/1	0	0	0	0	2/2
尿による汚れと湿潤	0	0	0	0	0	0	0	4/3
鎮静化	0	0	0	0	0	0	0	4/3

表中の数字は観察回数/発現動物数を示す。

統計解析は実施していない。

¹⁾ 1例で認められた投与前の所見（1回）を含む。

²⁾ 2例で認められた投与前の所見（各1回）を含む。

³⁾ 3例で認められた投与前の所見（各1回）を含む。

表2. 詳細な一般状態の観察結果

（検体の影響が最も強く発現すると考えられる投与5～6時間後の所見）

時期	用量(mg/kg)	対照		30		100		300	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 5～6 時間	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	歩行異常	0	0	0	0	0	0	1	0
	活動性低下	0	0	0	0	0	0	5	4
	活動性亢進	0	0	0	0	0	0	1	0
	低体温	0	0	0	0	0	0	0	3
	蒼白	0	0	0	0	0	0	0	2
	円背位	0	0	0	0	0	0	1	0
	呼吸数の増加/不整	0	0	0	0	0	0	1	1
	立毛	0	0	0	0	1	0	4	4
	下痢	0	0	0	0	0	1	1	2
	開脚反射低下	0	0	1	1	1	3	2	1
	爪先歩行	0	0	0	0	0	3	1	6
	鼻周囲の汚れ	1	0	1	0	0	0	0	2
	尿による汚れと湿潤	0	0	0	0	0	0	0	3
	鎮静化	0	0	0	0	0	0	0	3

表中の数字は観察回数/発現動物数を示す。

統計解析は実施していない。

表 3. 定量的な機能検査の測定結果

検査項目	検査時期	雄			雌		
		30	100	300	30	100	300
着地開脚幅	試験1日				130↑		
	試験15日					122↑	
tail flick潜時	試験1日						254↑↑
後肢握力	試験8日		155↑				
	試験15日		68↓				
総運動量	試験1日			73↓			54↓

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法：Student の t 検定 (↑↓p<0.05, ↑↑p<0.01)

<詳細な一般状態の観察結果>

検体投与に関連する変化として、300mg/kg 群の雌雄で投与 5~6 時間後（検体の影響が最も強く発現すると考えられる時間）に活動性低下、低体温、蒼白、呼吸数の増加/不整、立毛、下痢、爪先歩行、鼻周囲の汚れ、尿による汚れと湿潤、または鎮静化がみられた（表 2）。300mg/kg 群で症状が認められた動物数は、雄よりも雌の方が多く（合計で雄 5 例、雌 8 例）、雌 2 例は症状が重度なため、試験 1 日に切迫屠殺した。100mg/kg 群でも投与 5~6 時間後に少数例で立毛（雄 1 例）、下痢（雌 1 例）または爪先歩行（雌 3 例）が認められ、神経学的影響というよりは、一般毒性の所見と考えられた（表 2）。300 及び 100mg/kg 群で投与 5~6 時間後にみられたこれらの症状は、試験 8 及び 15 日には認められなかった。

なお、各群の雌雄で開脚反射の低下が認められたが、発現動物数及び観察回数に用量依存的な増加がないこと、対照群の雌でもみられていること、及び投与前にも認められたことから、検体投与との関連性はないと考えられた（表 1 及び 2）。

<定量的な機能検査の結果>

検体投与に関連する変化として、試験 1 日に 300mg/kg 群雌で tail-flick 潜時の有意な延長が認められ、同群雌雄で総運動量の有意な減少がみられた。

なお、30 及び 100mg/kg 群の雌でみられた着地開脚幅の有意な増加には用量相関性がなく、100mg/kg 群の雄でみられた後肢握力の変化には増減に一貫性がないことから、いずれも検体投与とは無関係と考えられた。

体重変化；投与前（試験-1日）並びに試験 1 日（投与約 5 時間後）、8 日及び 15 日に体重を測定した。

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

摂餌量；観察期間を通じて週 1 回測定した。

試験 2 週に全ての検体投与群の雄で摂餌量が対照群に対して有意に減少（30ppm 群 7%、100ppm 群 9%、300ppm 群 7%）したが、試験 1 週には同様の所見がなく、用量相関性もないことから、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量；各群雌雄各5匹を対象として灌流固定を施し、脳重量を測定した。

対照群に対する有意差を下表に示す。

検体投与に関連した変化はなかった。

なお、300mg/kg 投与群の雄で脳の絶対重量および体重調整値の有意な増加がみられたが、絶対重量の平均値は検体投与群では背景データの範囲内にあり、対照群は比較的低い値であったことから、偶発的な変化と考えられた（背景データの範囲：1.90～2.11g、本試験：対照群；1.94g、30mg/kg；2.00g、100mg/kg；1.99g、300mg/kg；2.04g）。

性別	雄			雌		
	30	100	300	30	100	300
投与量 (mg/kg/day)						
最終体重						
脳 絶対重量			105↑			
体重調整値*			105↑			

表中の数字は、対照群に対する変動率（%）を示す。

統計解析法：Student の t 検定（↑p<0.01）、*最終体重を用いた共分散分析後の結果。

肉眼的病理検査；各群雌雄各5匹及び途中死亡例を対象として肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連すると考えられる所見はなかった。

神経病理学的検査；対照群および300mg/kg 投与群の雌雄各5匹について、以下の組織を採取し、検査した。

脳、左眼（視神経および網膜を含む）、脊髄（頸膨大および腰膨大を含む）、頸膨大の脊髄神経根（腹角および背角の線維束）、腰膨大の脊髄神経根（腹角および背角の線維束）、頸膨大の背角神経節、腰膨大の背角神経節、左側坐骨神経近位部、左側脛骨神経近位部、左側脛骨神経遠位部（腓骨筋への分枝部）、左側腓腹筋

認められた病理組織学的所見を下表に示す。

検体投与に関連すると考えられる所見はなかった。300mg/kg 投与群で投与の影響が認められなかったことから、100 および30mg/kg 投与群の検査は行わなかった。

なお、300mg/kg 群の雌2例で脛骨神経遠位部の脱髓がみられ、対照群よりも発現例数が増加したが、背景データの範囲内にあることから、検体投与とは無関係と考えられた（背景データの範囲：0/5～2/5 例 [0～40%]、本試験：対照群 1/5 例 [20%]、300mg/kg 群 2/5 例 [40%]）。

所見	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
脛骨神経遠位部 脱髓	1	—	—	1	1	—	—	2
眼、視神経及び網膜 網膜ロゼット	1	—	—	0	1	—	—	0
坐骨神経近位部 脱髓	4	—	—	4	4	—	—	4
脛骨神経近位部 脱髓	4	—	—	4	4	—	—	2

統計処理は実施していない。

以上の結果から、検体を 30、100 及び 300 mg/kg の用量でラットに単回強制経口投与し、急性神経毒性について検討した結果、300mg/kg 群において、雌 2 例で死亡（切迫屠殺）がみられ、雌雄で一般状態の変化（活動性低下、低体温、蒼白、呼吸数の増加/不整、立毛、下痢、爪先歩行、鼻周囲の汚れ、尿による汚れと湿潤、または鎮静化）がみられた。一般状態の変化は 100mg/kg 群の雌雄計 3 例でもみられた（立毛、爪先歩行、下痢）。定量的な機能検査において、300mg/kg 群の雌雄で総運動量の低下がみられ、雌で tail-flick 潜時の延長が認められた。これらの変化は、検体の影響が最も強く発現すると予測された投与 5～6 時間後にみられ、その後の観察時点では変化はなかった。脳重量に変化はなく、神経病理学的検査において神経組織に対する影響も認められなかった。従って、神経毒性に関する無影響量は雌雄ともに 100mg/kg であった。

[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。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-14)

試験成績提出の除外

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

(6) 90 日間反復経口投与毒性

(資料 No.T-15)

①ラットにおける飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体の純度：

試験動物：SD ラット (Tif: RAIf) (開始時 4 週齢)、1 群雌雄各 20 匹
開始時体重；雄 123～125g、雌 111～116g

試験期間：13 週間 (1979 年 1 月 15 日～1979 年 4 月 17 日)

投与方法：検体を 0、240、1200 及び 6000ppm の濃度で飼料に混入して、3 ヶ月間にわたって自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを投与した。

用量設定根拠；

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毎日観察した。

いずれの投与群においても一般状態の異常及び死亡例は認められなかった。

体重変化； 投与開始から終了まで毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

体重推移を表 1、体重増加量を表 2 に示す。

表 1. 体重推移

投与週	雄 (ppm)			傾向 検定	雌 (ppm)			傾向 検定
	240	1200	6000		240	1200	6000	
1	98	100	100		97	100	101	
2	97	97	87**	↓↓	98	98	92**	↓↓
3	96	96	85**	↓↓	98	97	91**	↓↓
4	97	96	83**	↓↓	97**	95	89**	↓↓
5	97	96	82**	↓↓	97	95	88**	↓↓
6	99	97	82**	↓↓	98	95	89**	↓↓
7	98	97	82**	↓↓	98**	96	88**	↓↓
8	99	98	81**	↓↓	100	95	86**	↓↓
9	99	98	80**	↓↓	97	93**	83**	↓↓
10	99	99	79**	↓↓	98	93**	82**	↓↓
11	99	98	79**	↓↓	97**	93**	81**	↓↓
12	98	97	78**	↓↓	97**	93**	81**	↓↓
13	99	99	79**	↓↓	98	92**	80**	↓↓

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法 : Lepage の検定 (**p<0.01)、傾向検定 (↓↓p<0.01)

表 2. 体重増加量 (単位 : g)

投与週	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	240	1200	6000	0	240	1200	6000
1~7	258	254	247	187	134	134	123	102
7~13	87	86	87	60	44	41	31	17
1~13	345	340	334	247	178	175	154	119

統計解析は実施していない。

6000ppm 投与群雌雄では投与開始後 2 週から、1200ppm 投与群雌では投与開始後 9 週時からそれぞれ試験終了時まで対照群に比べ体重が有意に減少した。

なお、240ppm 投与群の雌のみで投与 4、7、11 及び 12 週に有意な体重減少が認められたが、摂餌量には変化がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率 (g/kg/日) を算出した。

摂餌量の推移を表 3 に示す。

表 3. 摂餌量推移

投与週	雄 (ppm)			傾向 検定	雌 (ppm)			傾向 検定
	240	1200	6000		240	1200	6000	
1	87	90	70	↓↓	86	86	73	↓↓
2	92	94	94		88	89	89	
3	93	93	90	↓↓	93	90	91	
4	93	93	91		91	89	92	
5	94	96	89		92	88	89	
6	93	95	91		89	85	92	
7	90	92	88		86	82	86	
8	88	91	90		90	85	99	
9	91	95	91		78	75	78	
10	94	96	92		91	86	103	
11	89	92	106		89	86	108	
12	97	100	119		103	97	129	
13	98	98	114		102	94	106	

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法 : Lepage の検定 (有意差なし)、傾向検定 (↓↓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。

全投与群雌雄の摂餌量は、対照群と同等であった。6000ppm 投与群雌雄の食餌効率が対照群に比して高かったが有意ではなく、また、その他の投与群では対照群と差はなかった。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中濃度から算出した平均検体摂取量 (mg/kg/日) を表 4 に示す。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		0	240	1200	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.0	15.9	76.1	461.7
	雌	0.0	16.8	77.6	480.9

血液学的検査；投与後 4、8 及び 13 週時に、各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、白血球数、白血球百分率(および正赤芽球)、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、トロンボプラスチン時間 (PTT)、トロンビン時間 (TT)

統計学的有意差がみられた項目を表 5 に示す。

表 5. 血液学的検査結果

項目 (測定単位)	検査 時期 (週)	雄 (ppm)					雌 (ppm)					背景データ (範囲) / 検査動物数
		0	240	1200	6000	傾向 検定	0	240	1200	6000	傾向 検定	
赤血球数 (T/L)	4	(7.1)	(7.0)	(6.8)	↓ 94 (6.7)	↓	(6.9)	(7.2)	(7.1)	(6.6)		雄: 6.4 (4.7~8.1)/185 雌: 6.5 (5.0~8.0)/185
	8	(8.0)	(8.0)	(7.9)	↓ 94 (7.5)	↓	(7.5)	↑ 105 (7.9)	(7.5)	(7.2)		雄: 6.3 (4.6~8.0)/120 雌: 6.1 (4.6~7.6)/118
	13	(8.1)	(8.1)	(8.2)	↓ 96 (7.8)		(7.7)	(7.9)	(7.7)	↓ 94 (7.2)	↓	雄: 7.2 (5.9~8.5)/94 雌: 7.2 (6.1~8.3)/90
Hb (mmol/L)	4	(8.7)	(8.5)	(8.5)	↓ 94 (8.2)		(8.8)	(9.1)	(9.0)	↓ 97 (8.5)		雄: 9.25 (7.82~10.67)/185 雌: 9.37 (8.07~10.67)/185
	8	(9.3)	(9.4)	(9.3)	(9.0)		(9.1)	↑ 103 (9.4)	(9.3)	(8.9)		雄: 9.81 (8.87~10.74)/120 雌: 9.62 (8.81~10.43)/118
	13	(9.5)	(9.5)	(9.7)	(9.3)		(9.3)	(9.5)	(9.4)	↓ 96 (8.9)		雄: 9.74 (8.50~10.98)/94 雌: 9.74 (8.38~11.11)/90
Ht (L)	8	(0.44)	(0.45)	(0.45)	(0.43)		(0.44)	↑ 105 (0.46)	(0.44)	↓ 95 (0.42)	↓	雄: 0.496 (0.451~0.541)/185 雌: 0.488 (0.443~0.533)/118
	13	(0.44)	(0.43)	(0.45)	(0.43)		(0.44)	(0.44)	↓ 100 (0.44)	↓ 93 (0.41)		雄: 0.485 (0.424~0.546)/94 雌: 0.482 (0.429~0.535)/90
白血球数 (G/L)	4	(9.7)	(10.8)	(8.8)	(8.7)		(6.3)	(6.2)	(5.8)	↑ 105 (6.6)		雄: 9.2 (3.3~15.1)/190 雌: 7.2 (2.1~12.3)/190
	8	(8.4)	↑ 123 (10.3)	(10.1)	(8.7)		(5.3)	(5.9)	(5.5)	(6.0)		雄: 9.6 (5.9~13.3)/120 雌: 6.1 (2.9~9.3)/118
白血球百分率 (%)	単球	4	(0.01)	(0)	↓ (0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)		雄: 0.003 (0~0.016)/185 雌: 0.003 (0~0.014)/185
		4	(0.3)	↓ (0)	↓ (0)	(0.1)	(0.2)	(0.2)	(0)	(0)		雄: 0.06 (0~0.69)/185 雌: 0.06 (0~0.6)/185
	8	(0)	(0)	(0.2)	(0.1)	(0)	(0.20)	(0.30)	↑ (0.30)		雄: 0.0/100 雌: 0.04 (0~0.5)/98	
	桿状 好中球	13	(0)	↑ (0)	↑ (0.01)	↑ (0.01)	(0.01)	(0.02)	(0.02)	(0.01)		雄: 0.002 (0~0.011)/94 雌: 0.001 (0~0.01)/90
血小板数 (G/L)	4	(993)	(922)	↓ 96 (954)	(1022)	(999)	(1166)	↑ 116 (1161)	(1095)		雄: 900.0 (597.9~1202.1)/81 雌: 971.0 (641.0~1301.0)/81	
MCV (fL)	13	(54)	(53)	(54)	(55)	(57)	(56)	↓ 98 (56)	(56)		雄: 67.0 (60.9~73.1)/94 雌: 66.9 (62.1~71.7)/90	
MCH (fMOL)	4	(1.22)	(1.21)	↑ 103 (1.26)	(1.23)	(1.28)	(1.27)	(1.27)	(1.28)		雄: 1.45 (1.192~1.713)/180 雌: 1.47 (1.19~1.74)/180	
網状赤血球 数(L)	13	(0.051)	(0.037)	↓ 71 (0.036)	(0.051)	(0.028)	↑ 139 (0.039)	↑ 150 (0.042)	↑ 132 (0.037)		雄: 0.046 (0.035~0.057)/94 雌: 0.044 (0.035~0.053)/90	
PT (秒)	4	(11.6)	(11.6)	↑ 103 (12.0)	↑ 105 (12.2)	↑	(11.1)	(12.0)	(11.7)	(11.6)		雄: 12.3 (10.4~14.2)/180 雌: 12.1 (10.4~13.8)/180
	8	(12.0)	↓ 98 (11.8)	(12.4)	(12.3)		(11.9)	(11.8)	(11.8)	(11.6)		雄: 12.4 (10.9~13.9)/118 雌: 12.6 (10.9~14.3)/115
	13	(12.1)	(12.3)	↑ 102 (12.4)	↑ 102 (12.3)		(12.3)	(12.2)	(12.3)	(12.5)		雄: 13.2 (11.9~14.5)/94 雌: 12.7 (11.2~14.2)/88
PTT (秒)	4	(21.6)	(20.3)	↓ 86 (18.5)	↓ 82 (17.8)	↓	(17.3)	(17.8)	(16.6)	(16.5)		雄: 18.7 (13.9~23.5)/110 雌: 17.8 (12.6~23.0)/111
TT (秒)	4	(43.2)	(47.3)	(46.1)	(46.3)		(32.4)	(34.1)	↑ 127 (41.0)	(36.9)		
	8	(39.3)	(37.2)	(43.1)	(39.9)		(45.3)	↓ 99 (44.8)	(45.2)	(51.6)		

上段: 有意差がみられた場合の対照群に対する変動率 (%), 下段: 括弧内は群平均値。

統計解析法: Lepage の検定 (↑ $p < 0.05$) 及び Jonckheere の傾向検定 (↑ $p < 0.05$)

6000ppm 投与群の雌で 13 週時に赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な減少が認められたが、その意義は不明であった。

その他、統計学的有意差が各検査時期に各項目で散見されたが、値は背景データまたは対照群の値の範囲内にあるか、あるいは用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注]

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期に、各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の項目を測定した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、グルコース、ナトリウム、カリウム、クロール、GOT (AST)、GPT (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 統計学的に有意差がみられた検査項目を背景データとともに表 6 に示した。

表 6-1. 血液生化学的検査結果

項目 (測定 単位)	検査 時期 (週)	雄 (ppm)					雌 (ppm)					背景データ 平均値 (範囲) / 検査動物数
		0	240	1200	6000	傾向 検定	0	240	1200	6000	傾向 検定	
総タンパク (G/L)	4	(62.6)	↓ 95 (59.5)	(61.4)	↑ 103 (64.4)		(64.3)	(61.8)	(66.0)	↑ 106 (68.4)	↑	雄: 65.0 (59.0~71.0)/180 雌: 67.0 (59.0~75.0)/180
	13	(67.8)	(67.0)	(69.8)	↑ 106 (72.0)	↑	(69.8)	(72.6)	(71.3)	↑ 106 (74.3)	↑	雄: 72.0 (66.0~78.0)/113 雌: 75.0 (66.0~84.0)/109
アルブミン (G/L)	4	(31.4)	↑ 119 (37.4)	↓ 98 (30.8)	↑ 105 (33.0)		(33.9)	(33.6)	(35.6)	(35.9)		雄: 34.0 (30.0~38.0)/133 雌: 38.0 (32.0~44.0)/135
	8	(33.7)	(34.0)	(33.2)	↑ 110 (37.2)		(37.3)	(36.6)	(38.3)	(36.2)		雄: 34.0 (30.0~38.0)/70 雌: 40.0 (33.0~47.0)/69
	13	(33.4)	(33.3)	(34.4)	↑ 113 (37.9)	↑	(38.8)	(40.7)	(38.4)	(36.3)		雄: 32.0 (27.0~37.0)/59 雌: 40.0 (33.0~47.0)/56
α-1 グロブリン (G/L)	4	(14.8)	↓ 43 (6.3)	↓ 86 (12.8)	↓ 84 (12.5)		(9.8)	(10.8)	↑ 120 (11.8)	↑ 113 (11.1)	↑	雄: 12.0 (8.0~16.0)/134 雌: 10.0 (6.0~14.0)/135
	8	(14.1)	(13.7)	(13.4)	↓ 86 (12.1)	↓	(11.1)	(10.4)	(11.1)	↑ 114 (12.6)	↑	雄: 14.0 (10.0~18.0)/70 雌: 10.0 (6.0~14.0)/69
	13	(14.0)	(14.0)	(13.0)	↓ 86 (12.0)	↓	(11.3)	(11.6)	(11.9)	↑ 129 (14.6)	↑	雄: 15.0 (13.0~17.0)/59 雌: 11.0 (6.0~16.0)/56
α-2 グロブリン (G/L)	4	(1.7)	↓ 65 (1.1)	↑ 124 (2.1)	↑ 129 (2.2)	↑	(1.7)	(1.6)	(1.6)	↑ 94 (2.7)	↑	雄: 2.0 (0~4.0)/134 雌: 2.0 (2.0~2.0)/135
	8	(1.7)	(1.7)	(1.9)	(1.9)		(1.3)	(1.5)	(1.1)	↑ 215 (2.8)		雄: 2.0 (0~4.0)/70 雌: 2.0 (2.0~2.0)/69
	13	(1.7)	(1.8)	(1.7)	↑ 147 (2.5)	↑	(1.4)	(1.5)	↑ 129 (1.8)	(1.7)		雄: 2.0 (0~4.0)/59 雌: 2.0 (2.0~2.0)/56
Σβ-グロブリン (G/L)	4	(14.1)	(14.6)	(15.3)	↑ 117 (16.5)	↑	(16.5)	↓ 90 (14.9)	(16.2)	(18.1)	↑	雄: 15.0 (13.0~17.0)/134 雌: 15.0 (13.0~17.0)/134
	8	(15.4)	(14.8)	↑ 115 (17.7)	↑ 114 (17.6)	↑	(15.6)	(15.8)	(15.5)	↑ 118 (18.4)	↑	雄: 16.0 (14.0~18.0)/70 雌: 15.0 (13.0~17.0)/69
	13	(17.4)	(16.6)	(19.0)	↑ 109 (18.9)	↑	(16.0)	(16.1)	(16.6)	↑ 124 (19.9)	↑	雄: 19.0 (14.0~24.0)/59 雌: 17.0 (15.0~19.0)/56
γ-グロブリン (G/L)	4	(0.6)	↓ 33 (0.2)	(0.6)	↓ 50 (0.3)		(1.9)	↓ 53 (1.0)	(0.9)	↓ 37 (0.7)	↓	雄: 0.2 (0~1.1)/134 雌: 1.0 (0~3.0)/135
	8	(1.1)	(0.9)	(1.1)	↓ 45 (0.5)	↓	(1.6)	(2.2)	↓ 56 (0.9)	↓ 63 (1.0)	↓	雄: 0.5 (0~1.6)/69 雌: 0.6 (0~1.3)/69
A/G 比	4	(1.00)	↑ 170 (1.70)	(1.02)	(1.04)		(1.16)	↑ 103 (1.19)	(1.17)	(1.11)		雄: 1.2 (1.0~1.4)/175 雌: 1.4 (1.0~1.8)/175
	8	(1.03)	(1.09)	(0.99)	(1.17)		(1.27)	(1.23)	(1.34)	↓ 83 (1.05)		雄: 1.1 (0.7~1.5)/80 雌: 1.5 (1.1~1.9)/79
	13	(0.98)	(1.00)	(0.98)	↑ 114 (1.12)		(1.26)	(1.28)	(1.17)	↓ 75 (0.95)		雄: 1.0 (0.8~1.2)/94 雌: 1.4 (1.0~1.8)/90

上段; 有意差がみられた場合の対照群に対する変動率 (%), 下段: 括弧内は群平均値。

統計解析法: Lepage の検定 (↑↓p<0.05) 及び Jonckheere の傾向検定 (↑↓p<0.05)

表 6-2. 血液生化学的検査結果 (続き)

項目 (測定単位)	検査 時期 (週)	雄 (ppm)					雌 (ppm)					背景データ平均値 (範囲) / 検査動物数
		0	240	1200	6000	傾向 検定	0	240	1200	6000	傾向 検定	
BUN (mmol/L)	4	(5.1)	(5.4)	(5.9)	↑131 (6.7)	↑	(5.4)	(6.2)	↑128 (6.9)	↑126 (6.8)	↑	雄: 5.9 (2.9~8.9)/180 雌: 6.3 (3.2~9.4)/180
	8	(6.5)	(6.4)	(6.8)	↑117 (7.6)	↑	(5.7)	(6.3)	↑118 (6.7)	↑119 (6.8)		雄: 5.5 (3.3~7.6)/100 雌: 6.1 (3.6~8.7)/99
	13	(5.3)	(5.6)	(5.0)	(6.0)		(6.0)	(7.0)	(6.9)	↑125 (7.5)		雄: 4.9 (3.1~6.7)/113 雌: 5.8 (3.1~8.5)/109
グルコース (mmol/L)	4	(7.3)	↑116 (8.5)	↑112 (8.2)	↑118 (8.6)	↑	(7.3)	(7.4)	(7.1)	(8.0)		雄: 6.8 (4.7~8.9)/180 雌: 6.3 (4.8~7.8)/180
	8	(7.5)	(7.4)	(7.4)	(7.3)		(7.8)	↓90 (7.0)	(7.2)	(7.6)		雄: 6.7 (5.5~8.0)/100 雌: 6.5 (4.9~8.1)/99
	13	(7.5)	(7.7)	↑108 (8.1)	(7.8)		(6.4)	(6.3)	↑116 (7.4)	↑119 (7.6)	↑	雄: 7.0 (5.4~8.6)/113 雌: 6.4 (5.0~7.9)/109
ナトリウム (mmol/L)	4	(141)	(140)	(149)	↓99 (139)	↓	(139)	(138)	(139)	(138)		雄: 142.7 (136.3~149.1)/135 雌: 142.5 (137.1~147.9)/135
	8	(142)	↓99 (140)	(141)	↓98 (139)	↓	(140)	↓99 (139)	(141)	(140)		雄: 143.9 (136.5~151.3)/100 雌: 143.4 (137.8~149.0)/99
	13	(142)	(141)	(142)	↓99 (141)		(130)	(139)	(139)	↑108 (140)	↑	雄: 142.2 (136.4~148.0)/112 雌: 141.8 (136.0~147.6)/109
クロール (mEq/L)	13	(100.0)	(99.7)	(99.0)	↓97 (96.8)	↓	(99.7)	(99.3)	(98.2)	↓98 (97.4)		雄: 102.3 (98.6~106.0)/113 雌: 103.0 (99.1~106.9)/109
GOT (mU/mL)	4	(38.0)	(38.8)	(37.6)	↓90 (34.3)		(39.9)	(37.0)	↓87 (34.9)	↓82 (32.8)	↓	雄: 36.7 (26.4~47.0)/129 雌: 37.0 (28.7~45.3)/130
	8	(38.1)	(35.2)	(35.7)	↓85 (32.2)	↓	(33.4)	(35.0)	(34.2)	(33.9)		雄: 32.2 (23.1~41.3)/100 雌: 32.1 (22.3~41.9)/99
	13	(35.3)	(36.9)	(37.2)	↑101 (35.6)		(35.1)	(36.7)	(33.5)	↓98 (34.3)		雄: 31.0 (21.5~40.5)/113 雌: 30.2 (19.2~41.2)/109
GPT (mU/mL)	4	(15.3)	(14.7)	(13.8)	(16.6)		(14.7)	↓84 (12.3)	↓82 (12.0)	(12.4)		雄: 26.1 (12.0~42.2)/180 雌: 22.2 (10.0~34.4)/180
	13	(14.3)	(15.3)	(15.1)	↑132 (18.9)		(13.4)	(14.7)	(13.4)	(14.8)		雄: 19.5 (10.6~28.4)/113 雌: 18.8 (8.4~29.2)/109
γ-GT (U/L)	4	(1.3)	(1.1)	(1.2)	↑208 (2.7)		(2.0)	(1.9)	(2.2)	↑250 (5.0)	↑	雄: 1.7 (0.2~3.2)/115 雌: 1.7 (0.4~3.0)/115
	8	(1.7)	↓82 (1.4)	↓76 (1.3)	(2.6)		(1.5)	(1.7)	↑133 (2.0)	↑247 (3.7)	↑	雄: 1.9 (0.6~3.2)/70 雌: 2.1 (0.5~3.7)/69
	13	(2.4)	(2.3)	(3.0)	↑146 (3.5)	↑	(2.0)	(2.4)	(2.4)	↑235 (4.7)	↑	雄: 3.2 (0.9~5.5)/59 雌: 2.9 (1.3~4.5)/56
ALP (mU/mL)	4	(322.3)	↓92 (296.4)	(303.1)	(309.6)		(198.7)	(202.0)	(179.8)	(219.3)		雄: 350.7 (270.1~431.3)/35 雌: 216.3 (126.2~306.4)/35
	13	(145.8)	(139.6)	(139.3)	(155.1)		(73.5)	(81.3)	(75.4)	↑164 (120.3)	↑	雄: 175.6 (52.0~299.2)/39 雌: 83.8 (46.5~121.1)/36
LDH (mU/mL)	4	(105.4)	↓81 (84.9)	(90.9)	(90.3)		(93.6)	↓78 (73.4)	↓80 (75.2)	↓80 (74.9)		雄: 81.6 (41.3~121.9)/178 雌: 76.1 (35.2~117.0)/180
	8	(112.7)	↓59 (66.0)	↓54 (61.2)	↓66 (73.9)		(81.2)	(85.0)	(75.4)	(91.9)		雄: 66.9 (23.5~110.3)/90 雌: 61.3 (16.4~106.2)/89
	13	(86.3)	(82.2)	(82.3)	↓79 (68.4)		(71.1)	(70.0)	(59.4)	(62.9)		雄: 71.4 (33.4~109.4)/113 雌: 63.6 (21.0~106.2)/109

* 個体別値の範囲を示す。

** 上段に対照群に対する変動率 (%)、下段の括弧内に群平均値を示す。

統計解析法: Lepage の検定 (↑ $p < 0.05$) 及び Jonckheere の傾向検定 (↑ $p < 0.05$)

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。

6000ppm 投与群において、雌で 13 週時に ALP の有意な増加、雌雄で 4、8 または 13 週時に γ -GT の有意な増加がみられたが、変化の程度は小さく、その意義は不明であった。その他、統計学的有意差が散見されたが、値は背景データまたは対照群の値の範囲内にあるか、あるいは増減に一致がなく、用量相関性もないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注]

尿 検 査；血液生化学的検査と同一時期・同一動物を対象として以下の項目を測定した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、沈渣の鏡検

各検査時期とも、いずれの検査項目についても各投与群と対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に全動物を対象として検査した。

各投与群において各検査時期とも、検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

聴 覚 検 査；眼科学的検査と同一時期に全動物を対象として検査した。

検体投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重量比を算出した。

心臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣

統計学的に有意差がみられた項目を表7に示した。

表7. 臓器重量

投与量 (ppm)		240		1200		6000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重			↓97		↓91	↓80	↓77
心臓	絶対重量			↓89		↓78	↓93
	体重比	↓94		↓90	↑107		↑121
	脳重量比			↓88		↓81	
肝臓	体重比				↑107	↑118	↑123
副腎	絶対重量				↑114	↓80	
	体重比				↑124		↑124
	脳重量比			↓92	↑114	↓82	
腎臓	絶対重量				↓95	↓83	↓84
	体重比		↑103				↑110
	脳重量比			↓91		↓85	↓85
精巣	体重比					↑127	
	脳重量比					↑104	
卵巣	体重比				↑116		↑129
	脳重量比				↑105		
脳	体重比				↑110	↑121	↑130

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

統計解析法：Lepage の検定及び Jonckheere の検定 (↑↓p<0.05)

6000ppm 投与群の雌雄および1200ppm 投与群の雌で最終体重の有意な低下が認められ、これを反映する変化として心臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、または脳の体重比の増加がみられた。これらの臓器では、病理組織学的変化はみられなかった。

その他、統計学的に有意な変化が散見されたが、用量相関性は認められず、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験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。

検体投与に関連した肉眼的病変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、以下の臓器の病理組織標本を作製し、鏡検した。

心臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、気管、肺、骨髄、脾臓、胸腺、リンパ節（腋窩及び腸間膜）、唾液腺、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、下垂体、甲状腺、膀胱、前立腺、子宮、脊髄、坐骨神経、眼、骨格筋、皮膚（乳腺部分）、肉眼的病変部
全ての病理組織学的検査結果を表9に示す。

6000ppm 投与群の雌では、脾臓の限局性ヘモジデリン沈着の程度が対照群に比べ、やや増強し、赤血球数、Ht および Hb の減少がみられたことから、有意差はないものの、検体投与に関連する変化と考えられた。所見の程度を表 8 に示す。

表 8. 脾臓の限局性ヘモジデリン沈着の発現頻度

性 別	雄				雌			
	0	240	1200	6000	0	240	1200	6000
投与量 (ppm)	0	240	1200	6000	0	240	1200	6000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
限局性ヘモジデリン沈着がみられた動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
軽 微	4	14	19	20	7	5	0	2
軽 度	0	0	1	0	13	7	9	3
中 等 度	16	6	0	0	0	8	9	14
強 度	0	0	0	0	0	0	2	1

その他の各臓器で散見された所見は、その発現頻度が対照群と同等または対照群よりも低く、統計学的有意差もないことから、検体投与に起因するものとは考えられない。

以上より、検体のラットにおける 90 日間混餌投与による影響として、1200ppm 以上の投与群の雌及び 6000ppm 投与群の雄で体重増加抑制がみられ、心臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、または脳の体重比の増加が認められた。6000ppm 投与群の雄で γ -GT、総タンパク、アルブミンおよびグロブリン分画の増加、雌で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少並びに ALP、 γ -GT、総タンパクおよびグロブリン分画の増加がみられた。6000ppm 投与群の雌で脾臓にヘモジデリン沈着の程度の増強がみられた。

したがって、無毒性量は 240ppm (雄 15.9 mg/kg/日、雌 16.8 mg/kg/日) と判断される。

[申請者注]

表 9. 病理組織学的所見

所見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	240	1200	6000	0	240	1200	6000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
副腎	石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	低形成	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	円柱	3	0	5	6	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	0	0	20	20	20	20
	瘢痕形成	0	0	0	0	6	0*	6	0*
	尿管管上皮の限局性好塩基性増生	0	0	0	0	6	0*	6	0*
肝臓	肝細胞脂肪化	20	17	20	20	11	13	15	0**
	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	3	0
	類洞拡張	0	0	0	0	0	0	3	0
肺	泡沫細胞	0	0	1	1	1	0	0	3
	骨化生	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0
下垂体	のう胞	3	0	2	2	0	0	1	0
脾臓	限局性ヘモジデリン沈着	20	20	20	20	20	20	20	20
精巣	精子形成なし	0	1	0	1				
	精細管萎縮	0	0	0	1				
	低形成	0	1	0	0				
子宮	限局性好酸性浸潤					1	0	0	0
膀胱	内腔の好酸性析出物	4	1	2	4	0	0	0	0
	拡張	1	1	0	0	0	0	0	0
後腹膜	近傍の出血を伴う脂肪壊死、限局性ヘモジデリン沈着および線維化	0	0	0	0	0	0	1	0

統計解析法：Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

②マウスを用いた飼料混入投与による 17 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

試験目的：

検体純度：

供試動物：CrI:CD-1(ICR)BR(Swiss)マウス、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 7 週齢
投与開始時の平均体重 雄 31.9 ~ 32.6g、雌 23.1 ~ 23.5g

投与期間：17 週間(1990 年 3 月 12 日~1990 年 7 月 13 日)

投与方法：検体混入飼料を、雄には 0、20、500、850、1450 および 2500ppm の投与量、雌には 0、20、500 および 2500ppm の投与量で 17 週間にわたって随時摂食させた。
検体を混入した飼料は 3 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察し、触診検査を週 1 回行った。

一般状態および触診において検体投与に関連した異常所見はなかった。

雌動物では死亡例はなかった。雄では 20ppm 投与群 1 例が 15 週に死亡し、850ppm 投与群の 1 例を 10 週に切迫屠殺したが、死亡/切迫屠殺した動物の一般状態に異

常所見はなく、剖検でも投与に関連した所見は認められなかった。

体重変化；全供試動物について週1回個体別に体重を測定した。

体重変化および体重増加量の統計学的に有意な変化を表1および表2に示す。

雄の平均体重は、試験1週および6週～16週まで減少傾向がみられた。

体重増加量は、2500ppm投与群雄で投与開始直後の1週間内の体重増加量が0であり対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。また体重増加量の傾向検定では、試験1週、8週～16週で減少傾向がみられた。

雌では平均体重および体重増加量に投与の影響は認められなかった。

表1. 体重変化（有意差のみられた週を示す）

性別	雄							雌			
	投与量 (ppm)	20	500	850	1450	2500	検定 a	20	500	2500	検定 a
投与週	1	100	99	98	100	96	↓	100	98	98	
	6	100	101	96	101	97	↓	100	100	98	
	7	100	101	96	101	97	↓	100	100	98	
	8	100	102	97	100	95	↓	101	100	99	
	9	98	101	96	100	96	↓	99	100	98	
	10	99	101	96	99	96	↓	100	99	98	
	11	97	101	96	100	95	↓	100	99	97	
	12	97	101	96	100	95	↓	100	100	97	
	13	97	101	96	100	95	↓	100	99	97	
	14	97	101	96	100	95	↓	100	98	97	
	15	97	100	95	99	95	↓	101	101	98	
	16	96	101	96	99	94	↓	99	98	98	
17	96	102	97	102	97		99	98	97		

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの統計：a) Terpstra-Jonckheere 傾向検定 Negative、↓：p<0.05.

表2. 体重増加量の変化（有意差がみられた週を示す）

性別	雄							雌			
	投与量 (ppm)	20	500	850	1450	2500	検定 a	20	500	2500	検定 a
投与週	1	138	125	100	150	0 ^c ↓↓↓ ^b	↓	85	62	85	
	2	169↑	169↑	177↑	200↑↑	123	↑	91	87	87	
	8	102	118	95	107	75	↓	100	98	96	
	9	93	109	85	103	78	↓	93	95	95	
	10	98	113	89	98	80	↓	97	94	94	
	12	90	110	88	101	78	↓	99	97	91	
	13	86	110	82	104	77	↓	99	93	90	
	15	87	107	81	100	76	↓	101	103	96	
	16	87	110	85	100	75	↓↓	95	91	94	
	17	87	117	91	116	88		92	90	91	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの

統計：a) Terpstra-Jonckheere 傾向検定、Negative、↓：p<0.05、↓↓↓：p<0.01、Positive、↑：p<0.05.

b) Dunnett の検定、↑：p≤0.05、↓↓↑↑：p≤0.01.

c) 増加量が「0」であり変動率が計算できないため実数を記載した

摂餌量および食餌効率；摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を表 3 および表 4 に示す。

摂餌量は、雄の 2500ppm 投与群では対照群と比較して全般的に高値を示し、試験 8、10、12 および 14 週時で統計学的有意であった。

1450ppm 投与群雄では、9 週と 12 週時の摂餌量が対照群と比較して有意な高値を示したが、散発的な変動であることから投与に関連したものではないと考えられた。

雌の摂餌量は対照群と投与群間で差はみられなかった。

食餌効率は、雄の全投与群で 2 週に有意な高値を示し、3 週では有意な低値を示した。

表 3. 摂餌量

性 別		雄					雌		
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500	20	500	2500
投 与 週	8					118↑↑			
	9				110↑				
	10					113↑			
	12				111↑	113↑			
	14					114↑↑			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計：Dunnett の検定、↑： $p \leq 0.05$ 、↑↑： $p \leq 0.01$ 。

表 4. 食餌効率

性 別		雄					雌		
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500	20	500	2500
投 与 週	1					-0.3a↓↓	49↓	41↓	
	2	182↑	212↑↑	265↑↑	229↑↑	277↑↑			
	3	54↓	51↓↓	26↓↓	51↓	14↓↓			177↑
	8			161↑		35↓			
	11	-0.4a↓↓							
	15							850↑↑	
	17		0.3b↑	0.3b↑	2.4b↑↑	2.0b↑↑			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの

a：投与群の値が負であるため実数で記載した、b：対照群の値が負であるため実数で記載した統計：Dunnett の検定、↓↑： $p \leq 0.05$ 、↓↓↑↑： $p \leq 0.01$ 。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.7	65	112	194	352
	雌	3.4	85	—	—	434

—：該当せず

血液生化学的検査；投与 13 週間後および投与終了時（17 週）にペントバルビタール麻酔下で腹部大動脈より採血し、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST/GOT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、コレステロール
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。

表 5. 血液生化学的検査結果

検査時期	性別	雄					雌		
		投与量 (ppm)	20	500	850	1450	2500	20	500
13 週	コレステロール				58↓↓	59↓↓			
	ALT/GPT								237↑↑
	AST/GOT								
17 週	コレステロール			77↓↓	56↓↓	56↓↓			
	ALT/GPT				382↑↑	753↑↑			359↑↑
	AST/GOT								151↑↑

統計：Dunnett の検定、↓↓↑↑：p≤0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

雄ではコレステロールの有意な低下が 13 週時では 1450ppm 以上の投与群、17 週時では 850ppm 以上の投与群にみられ、ALT の有意な増加が 17 週時の 1450ppm 以上の投与群に認められた。雌では ALT（13 と 17 週時）および AST（17 週時）の有意な増加が 2500ppm 投与群にみられ、投与の影響と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前および投与終了前に全供試動物を対象に眼科検査を行なった。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、肝臓および脳の重量を測定し、体重比を算出した。また肝臓重量については脳重比も算出した。

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。

表 6. 臓器重量結果

性別	投与量(ppm)	雄					雌		
		20	500	850	1450	2500	20	500	2500
最終体重		95	102	95	100	94	100	98	98
肝臓	絶対重量		115↑	124↑↑	170↑↑	192↑↑			179↑↑
	体重比		113↑↑	130↑↑	169↑↑	205↑↑			184↑↑
	脳重比		116↑	127↑↑	168↑↑	194↑↑			189↑↑

統計：Dunnett の検定、↑：p≤0.05、↑↑：p≤0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

最終体重は参考値として示した

雄では 500ppm 以上の投与群、雌では 2500ppm 投与群で肝臓の絶対重量、体重比および脳重比に有意な増加がみられた。脳重量には影響はなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び投与終了時の全生存動物を剖検した。

肝臓に認められた主な所見を表 7 に示す。

表 7. 肉眼的病理検査結果

性 別		雄						雌			
投与量(ppm)		0	20	500	850	1450	2500	0	20	500	2500
所見\検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝 臓	腫 大	1	0	0	0	14*	20*	0	0	0	8*
	退色巣	0	0	0	2	5	6*	0	0	0	3

統計：Fisher exact test、*：p<0.05

肝臓では退色巣を伴った腫大が観察され、2500ppm 投与群雌雄および 1450ppm 投与群雄で腫大の発生頻度が有意に増加した。

病理組織学的検査；肝臓について病理組織標本を作製し検鏡した。

また、HE 染色標本の検査で肝細胞空胞化がみられ、脂肪を含むことが推測されたため、雄についてホルマリン固定の肝臓から凍結切片を作製し、Oil red O 染色を施して脂肪沈着の程度を検査した。さらに、雄の 2500ppm 群についてはオスミウム後固定により Oil red O 染色で染色が困難なより大きい空胞中の脂肪を確認した。

投与に関連した病理組織学的所見として、肝細胞肥大、肝細胞空胞化および肝細胞壊死が認められた。それらの発生頻度および程度を表 8 に示す。

肝細胞肥大は、雄では 850ppm 以上の投与群で発生頻度が有意に増加した。所見の程度に関しても投与量に関連する傾向がみられた。雌では 2500ppm 投与群で発生頻度が有意に増加した。肝細胞壊死は、雄では 1450ppm 以上の投与群で、雌では 2500ppm 投与群で発生頻度が有意に増加した。肝細胞空胞化は、雄では 2500ppm 投与群で有意に増加し、単細胞の空胞化についても雄の 2500ppm 投与群で有意に増加した。

雄の 500ppm 投与群で単細胞空胞化の発生頻度が有意であったが、これより高用量の 850ppm および 1450ppm 投与群で用量に相関した変化がみられなかったことから、偶発的変化と考えられた。

雄では、肝凍結切片の Oil red O 染色で脂肪化の程度を検討したが、脂肪化の程度

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。

は対照群と投与群との間で同様の変化を示した(表 9)。2500ppm 投与群ではより大きな空胞中に脂肪の存在が確認された。

表 8. 肝細胞肥大、肝細胞空胞化および肝細胞壊死の発生頻度と程度

性 別	雄						雌			
	0	20	500	850	1450	2500	0	20	500	2500
投与量(ppm)	0	20	500	850	1450	2500	0	20	500	2500
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝細胞肥大 a)	0	0	4	14**	20**	20**	0	0	0	17**
Grade1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Grade2	0	0	4	14	11	2	0	0	0	13
Grade3	0	0	0	0	9	18	0	0	0	3
肝細胞壊死 a)	1	0	2	4	10**	18**	0	0	0	6*
単細胞壊死 b)	0	0	0	0	2	12**	0	0	0	1
Grade1	0	0	0	0	2	7	0	0	0	1
Grade2	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
壊死 b)	1	0	2	4	8*	12**	0	0	0	6*
Grade1	1	0	2	2	2	7	0	0	0	0
Grade2	0	0	0	1	5	5	0	0	0	6
Grade3	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
肝細胞空胞化 a)	0	0	6*	2	3	16**	0	0	0	3
単細胞空胞化 b)	0	0	0	0	0	6*	0	0	0	1
Grade1	0	0	0	0	0	6	0	0	0	1
空胞化 b)	0	0	6*	2	3	10**	0	0	0	2
Grade1	0	0	3	2	0	2	0	0	0	1
Grade2	0	0	3	0	3	7	0	0	0	1
Grade3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

a) : 動物数

b) : 所見数

所見の程度は 5 段階分類

(Grade1:minimal/very slight, 2:mild/slight, 3:moderate, 4:marked, 5:severe)

統計 : 発生頻度については Fisher exact test, * : p<0.05, ** : p<0.01.

所見の程度別データについて統計検定は実施されていない

表 9. 肝臓の Oil red O 染色およびオスミウム後固定による脂肪の検出

表 9. 肝臓の Oil red O 染色およびオスミウム後固定による脂肪の検出

性 別	雄					
	0	20	500	850	1450	2500
投与量(ppm)	0	20	500	850	1450	2500
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20
Oil red O 染色	20	17	19	19	20	19
検出されず	0	3	1	1	0	0
Grade1	4	10	1	6	5	8
Grade2	11	7	14	12	12	10
Grade3	5	0	4	1	3	1
オスミウム酸染色	—	—	—	—	—	6/20

— : 実施せず

Oil red O 染色標本による脂肪の程度は 5 段階分類 (Grade1~5) した

統計検定は実施されていない

以上の結果から、本剤の ICR マウスに対する混餌投与による 17 週間反復経口投与毒性試

験における影響として、雄の平均体重および累積体重増加量に負の傾向がみられ、2500ppm 投与群雄で試験 1 週の体重増加量の低下、850ppm 以上の投与群雄でコレステロールの低下、1450ppm 以上の投与群雄および 2500ppm 投与群雌で ALT の増加、2500ppm 投与群雌で AST の増加、500ppm 以上の投与群雄および 2500ppm 投与群雌で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見として、850ppm 以上の投与群雄および 2500ppm 投与群雌で肝細胞肥大の発生頻度増加、1450ppm 以上の投与群雄および 2500ppm 投与群雌で肝細胞壊死の発生頻度増加、2500ppm 投与群雄で肝細胞空胞化の発生頻度増加が認められた。

これらのことから、無毒性量は雄 20ppm (2.7mg/kg/日)、雌 500ppm (85 mg/kg/日)であると判断される。また、MTD は肝臓毒性 (肝細胞壊死) に基づいて、雄は 1450ppm、雌は 2500ppm であった。

③マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

病理報告書作成年: 1997 年

試験目的:

検体純度:

供試動物: CrI:CD-1(ICR)BR(Swiss)マウス、1 群雄各 40 匹

投与開始時 37 日齢 投与開始時の平均体重 雄 26.8~27.5g

投与期間: 13 週間(1990 年 7 月 19 日~1990 年 10 月 19 日)

投与方法: 検体混入飼料を 0、20、500、850、1450 および 2500ppm の投与量で 13 週間にわたって随時摂食させた。投与 4 週および 8 週に各群 10 匹を、投与 13 週に各群 20 匹を屠殺した。検体を混入した飼料は約 4 週間ごとに調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態および死亡率;一般状態及び生死を毎日 2 回観察し、触診検査を週 1 回行った。

死亡例はなく、一般状態および触診において検体投与に関連した異常所見はみられなかった。

体重変化;全供試動物について毎週 1 回個別別に測定した。

体重変化および体重増加量の変化を表 1 および表 2 に示す。

投与の影響として、2500ppm 投与群の体重は対照群に比べて低値であり、投与

1 週から 8 週まで統計学的有意差が認められた。また、体重増加量も 2500ppm 投与群で対照群に比べて低値を示し、投与 1、2 および 4 週で有意差がみられた。

1450ppm 投与群では投与 4 週に対照群と比較して有意差がみられたが、この週以外では対照群と差がなかったため偶発的変化とみなした。

1450ppm 投与群の体重増加量、850ppm 以下の投与群の体重および体重増加量に影響はなかった。

表 1. 体重変化

性 別		雄					検定 ^a
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500	
投与週	1	98	99	97	99	93↓↓ ^b	↓↓
	2	98	100	98	99	95↓↓ ^b	↓↓
	3	97	99	99	99	96↓↓ ^b	↓↓
	4	97	98	98	96↓ ^b	93↓↓ ^b	↓↓
	5	99	98	100	99	95↓↓ ^b	↓↓
	6	99	99	99	98	95↓↓ ^b	↓↓
	7	100	99	99	99	95↓↓ ^b	↓↓
	8	100	101	101	100	96↓ ^b	↓↓
	9	102	101	102	101	98	
	10	102	102	102	101	97	↓
	11	102	101	102	100	97	↓
	12	101	101	102	100	96	↓
	13	102	100	101	100	97	↓

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計 : a) Terpstra-Jonckheere 傾向検定 Negative、↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01.

b) Dunnett 検定、↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01.

表 2. 体重増加量の変化

性 別		雄					検定 ^a
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500	
投与週	1	100	105	91	118	36↓↓ ^b	↓↓
	2	105	108	103	108	70↓↓	↓↓
	3	96	98	108	108	84	
	4	93	93	100	90	71↓↓	↓↓
	5	106	99	108	102	86	
	6	104	99	104	99	86	↓
	7	109	101	105	105	85	↓
	8	112	109	113	106	89	↓
	9	120↑	108	117	112	98	
	10	120	107	109	108	95	
	11	120	107	109	108	95	
	12	113	113	113	103	89	
	13	120	110	120	110	96	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの統計 : a) Terpstra-Jonckheere 傾向検定 Negative、↓ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01..

b) Dunnett 検定、↑ : p<0.05, ↓↓ : p<0.01.

摂餌量および食餌効率；摂餌量を毎週1回測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量および食餌効率の変化を表3および表4に示す。

摂餌量については、投与1週に850ppm以上の投与群で有意な低値を示したが、その後の摂餌量は対照群と差がなく、投与に関連した影響はみられなかった。食餌効率は、用量に依存した変化がみられず、投与に関連した影響はみられなかった。

表3. 摂餌量の変化

性 別		雄				
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500
投 与 週	1	100	100	94↓	90↓↓	80↓↓
	2	98	110↑↑	100	96	98
	3	100	102	100	98	100
	4	94	96	94	96	96
	5	100	100	98	92↓	94
	6	100	100	94	98	100
	7	102	98	100	94	96
	8	100	98	100	96	100
	9	104	104	107	100	107
	10	107	104	109	107	107
	11	96	102	102	94	98
	12	109	111↑	111↑	104	107
	13	102	102	106	104	100
1—13 週		101	102	101	97	98

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの統計：Dunnett検定、↓↑：p<0.05, ↓↓↓↑↑↑：p<0.01.

表4. 食餌効率の変化

性 別		雄				
投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500
投 与 週	1	97	105	89	126	35↓↓
	2	115	102	113	100	128
	3	64↓	79	142↑↑	118	149↑↑
	4	93	70	75	8↓↓	23↓↓
	5	264↑↑	227↑	209↑	291↑↑	309↑↑
	6	72	111	61	67	89
	7	186↑↑	150	100	205↑↑	109
	8	1.0 ^a	2.2 ^a ↑↑	2.3 ^a ↑↑	0.3 ^a	0.7 ^a
	9	113	-0.1 ^b ↓	20	87	127
	10	88	116	56	64	36↓
	11	-0.2 ^b	-0.2 ^b	160	60	200
	12	86	129	86	129	-0.7 ^b ↓↓
	13	144	60	84	64	128

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの
a：対照群の値が「0」であり変動率が計算できないため実数で記載した
b：値が負であるため実数で記載した
統計：Dunnett検定、↓↑：p<0.05, ↓↓↓↑↑↑：p<0.01.

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	500	850	1450	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.8	71	121	199	360

血液生化学検査；投与開始 4、8 および 13 週間後に一夜絶食させた動物をペントバルビ
タール麻酔下で腹部大動脈から採血し、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトラ
ンスフェラーゼ (AST/GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ソルビトール
脱水素酵素(SDH)、コレステロール

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。

表 5. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性 別	雄				
	投与量 (ppm)	20	500	850	1450	2500
4 週	コレステロール			71↓↓	63↓↓	36↓↓
	ALT/GPT				233↑↑	358↑↑
	SDH			173↑	223↑↑	254↑↑
8 週	コレステロール				51↓↓	50↓↓
	ALT/GPT				221↑↑	308↑↑
	SDH				174↑↑	219↑↑
13 週	コレステロール		84↓	71↓↓	62↓↓	55↓↓
	ALT/GPT				241↑↑	359↑↑
	SDH			141↑	205↑↑	264↑↑

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
統計：Dunnett 検定、↓↑：p<0.05, ↓↓↑↑：p<0.01.

投与の影響として、500ppm 以上の投与群でコレステロールの低下、1450ppm
以上の投与群で ALT の増加、850ppm 以上の投与群でソルビトール脱水素酵素
の増加が認められた。

臓器重量；投与開始後 4、8 および 13 週に屠殺し、肝臓および脳の重量を測定し、体
重比を算出した。また肝臓重量については脳重比も算出した。

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 4 週から 500ppm 以上の投与群で肝臓重量体重比の増加が認められ、投与
13 週で肝臓の絶対重量および脳重比の増加が 500ppm 以上の投与群で認められ
た。

脳重量には影響がなかった。

表 6. 臓器重量

検査時期	投与量(ppm)	20	500	850	1450	2500	
4週	最終体重	95	99	97	97	94	
	肝臓	絶対重量			131↑↑	152↑↑	182↑↑
		体重比		118↑↑	134↑↑	156↑↑	194↑↑
		脳重比			134↑↑	155↑↑	192↑↑
8週	最終体重	100	97	97	96	93	
	肝臓	実重量			132↑↑	157↑↑	193↑↑
		体重比		116↑↑	135↑↑	163↑↑	208↑↑
		脳重比			130↑↑	159↑↑	197↑↑
13週	最終体重	102	100	101	99	97	
	肝臓	実重量		118↑	137↑↑	174↑↑	211↑↑
		体重比		117↑↑	136↑↑	175↑↑	218↑↑
		脳重比		116↑	139↑	176↑↑	210↑↑

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの最終体重は参考値として記載した
統計：Dunnett 検定、↑：p<0.05, ↑↑：p<0.01.

肉眼的病理検査；全供試動物を剖検した。

肝臓にみられた肉眼的病理所見の発生頻度を表 7 に示す。

表 7. 肝臓にみられた肉眼的病理所見

投与量(ppm)	0	20	500	850	1450	2500
検査動物数	40	40	40	40	40	40
退色	0	0	0	1	2	5
退色（蒼白化）	0	0	0	0	0	2
腫大	0	0	0	14**	32**	40**
退色巣	0	0	0	6*	8**	8**
脆弱さ	0	0	2	1	3	5
小葉構造の明瞭化	0	0	0	0	6*	18**

統計：Fisher exact test, *：p<0.05, **：p<0.01.

850ppm 以上の投与群で退色、腫大、退色巣、脆弱さおよび小葉構造明瞭化が観察され、発生頻度が増加した。

病理組織学的検査；全動物を対象として肝臓の病理組織標本を作製し検鏡した。

投与に関連した病理組織学的所見として、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝細胞壊死および鉍質沈着が認められた。これら投与に関連した肝所見の発生は投与期間にともなう明瞭な差がみられなかったため、各群全動物における発生頻度および所見の程度を表 8 にまとめた。

肝細胞肥大は、500ppm以上の投与群で発生頻度が有意に増加し、所見の程度に関しても投与量に関連する傾向がみられた。肝細胞壊死は、850ppm群以上の投与群で発生頻度が有意に増加した。肝細胞空胞化は、1450ppm以上の投与群で発生頻度が有意に増加した。また、鉍質沈着が2500ppm投与群で有意に増加した。

表 8. 肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝細胞壊死および鉍質沈着の発生頻度と程度

性 別	雄					
	0	20	500	850	1450	2500
投与量(ppm)	0	20	500	850	1450	2500
所見\検査動物数	40	40	40	40	40	40
肝細胞肥大	0	0	10**	35**	40**	40**
Grade1	0	0	0	0	0	0
Grade2	0	0	9	31	19	4
Grade3	0	0	1	4	21	36
肝細胞壊死 a)	1	0	4	9*	31**	34**
単細胞壊死	0	0	0	1	23**	29**
Grade1	0	0	0	1	22	25
Grade2	0	0	0	0	1	4
壊死	1	0	4	8	16**	17**
Grade1	1	0	3	4	10	9
Grade2	0	0	1	4	5	7
Grade3	0	0	0	0	1	1
肝細胞空胞化 b)	0	1	2	5	15**	33**
単細胞空胞化	0	0	0	0	4	11**
Grade1	0	0	0	0	4	11
空胞化	0	1	2	5	11**	22**
Grade1	0	1	1	5	6	7
Grade2	0	0	1	0	5	10
Grade3	0	0	0	0	0	5
鉍質沈着	0	0	0	3	2	9**
Grade1	0	0	0	2	2	7
Grade2	0	0	0	1	0	2

a) : 単細胞壊死 (individual cell) あるいは壊死 (巣状壊死: multifocal) の所見のいずれかをもつ

b) : 単細胞空胞化 (individual cell) あるいは空胞化 (巣状空胞化: multifocal) の所見のいずれかをもつ

所見の程度は5段階分類

(Grade1:minimal/very slight, 2:mild/slight, 3:moderate, 4:marked, 5:severe)

統計: 発生頻度については Fisher exact test, * : p<0.05, ** : p<0.01.

所見の程度別データについて統計検定は実施されていない

<肝臓の組織学的再検査>

本試験でみられた肝臓の組織所見を18か月間発がん性試験(資料 No.T-26)と同じ基準で再評価することを目的として、本試験の肝臓標本を Experimental Pathology Laboratories (EPL)で以下の基準に従って再検査した。

病理組織所見用語	診断基準
肝細胞肥大	非常に淡い好酸性の細胞質をもつ肥大した肝細胞
脂肪化	肝の小葉中心域に存在する微量で小型の脂肪性空胞
単細胞壊死	個々の肝細胞の壊死
壊死	肝細胞の小さなあつまりの壊死
所見の程度：3段階分類	
Grade 1	軽度 (minimal)
Grade 2	中等度 (moderate)
Grade 3	重度 (severe)

再検査の結果：

肝細胞肥大、脂肪化および壊死の発生頻度を表9に示した。

肝細胞肥大；投与開始後4、8および13週に屠殺した500ppm以上の投与群において肝細胞肥大の発生頻度とその程度が投与量に依存して増加した。この変化は、淡い好酸性の細胞質の容積が増大したため小葉中心性の肝細胞の肥大であった。

脂肪化；1450ppmおよび2500ppm投与群で脂肪化の発生頻度が増加した。脂肪化の程度は軽度から中等度であり、1450ppmおよび2500ppm投与群の間でほとんど差はなかった。この変化は小型の円形で明瞭な細胞質内の小胞で、特定の小葉に限局せず多巣性であった。

壊死；投与開始後13週の850ppm以上投与群において単細胞壊死および壊死の発生頻度およびその程度が増加し、1450ppm以上の投与群で統計学的に有意であった。

単細胞壊死 (monocellular necrosis)：肝実質に限局性あるいは多発性に散見された個々の肝細胞の壊死を「単細胞壊死」とした。壊死細胞の核は濃縮を起しているか、または崩壊の途中にあり、細胞質は周辺の正常細胞よりも好酸性であった。単細胞壊死の病巣には、一般的に細胞浸潤あるいはその他の病変は観察されなかった。

壊死 (necrosis)*：肝細胞の小さな集まり (いくつかの細胞がまとまって) の限局性壊死で、巣状の壊死はしばしば肝小葉の辺縁付近にみられ、壊死の周辺部には炎症性の細胞浸潤あるいは出血を伴っていた。

*申請者注：巣状壊死と同意語とみなした。

その他の所見では、多発性のリンパ組織球浸潤および肝実質内に鉍質沈着が対照群および投与群で散見された (表10)。

表 9. 肝細胞肥大、脂肪化および壊死の経時的発生頻度と程度

性 別		雄					
投与量(ppm)		0	20	500	850	1450	2500
所見\総検査動物数		40	40	40	40	40	40
肝細胞肥大							
4週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	発生動物数	0	1	10***^^^	9***^^^	10***^^^	9***^^^
	Grade1	0	1	7	3	0	0
	Grade2	0	0	3	6	2	2
	Grade3	0	0	0	0	8	7
8週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	発生動物数	0	0	8***^^^	10***^^^	10***^^^	10***^^^
	Grade1	0	0	3	0	0	0
	Grade2	0	0	4	7	5	0
	Grade3	0	0	1	3	5	10
13週	検査動物数	20	20	20	20	20	20
	発生動物数	0	1	8***^	20***^^^	20***^^^	20***^^^
	Grade1	0	1	7	0	0	0
	Grade2	0	0	1	19	0	0
	Grade3	0	0	0	1	20	20
脂肪化							
4週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	発生動物数	0	0	0	0	2	7***^
	Grade1	0	0	0	0	1	3
	Grade2	0	0	0	0	1	3
	Grade3	0	0	0	0	0	1
8週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	発生動物数	0	0	1	0	4^	8***^^^
	Grade1	0	0	1	0	3	4
	Grade2	0	0	0	0	1	4
	Grade3	0	0	0	0	0	0
13週	検査動物数	20	20	20	20	20	20
	発生動物数	0	1	1	3	7***^	16***^^^
	Grade1	0	1	1	3	4	8
	Grade2	0	0	0	0	3	7
	Grade3	0	0	0	0	0	1
肝細胞壊死							
4週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	単細胞壊死 発生動物数	5	1	4	7	9^	9^^
	Grade1	5	1	4	7	6	0
	Grade2	0	0	0	0	3	5
	Grade3	0	0	0	0	0	4
	壊死 発生動物数	1	0	1	3	3	7***^
	Grade1	1	0	1	1	3	3
	Grade2	0	0	0	2	0	4
	Grade3	0	0	0	0	0	0
8週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	単細胞壊死 発生動物数	6	4	8	4	9	9^
	Grade1	6	4	6	3	7	4
	Grade2	0	0	2	1	2	4
	Grade3	0	0	0	0	0	1
	壊死 発生動物数	0	0	1	0	5**^	6***^^
	Grade1	0	0	0	0	2	4
	Grade2	0	0	1	0	2	2
	Grade3	0	0	0	0	1	0
13週	検査動物数	20	20	20	20	20	20
	単細胞壊死 発生動物数	9	6	5	13	18***^^^	20***^^^
	Grade1	9	6	5	12	12	7
	Grade2	0	0	0	1	5	10
	Grade3	0	0	0	0	1	3
	壊死 発生動物数	0	0	1	3	6***^	6***^^
	Grade1	0	0	1	1	4	5
	Grade2	0	0	0	2	2	1
	Grade3	0	0	0	0	0	0

統計 : Fisher exact test、* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

Mann-Whitney U Test、^ : p<0.05, ^^ : p<0.01, ^^ : p<0.001

表 10. 肝臓に観察されたその他の組織学的所見

性 別		雄					
投与量(ppm)		0	20	500	850	1450	2500
所見\総検査動物数		40	40	40	40	40	40
4 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0
	リンパ組織球浸潤	6	3	3	3	1	3
	鉍質沈着	0	0	0	1	1	0
	クッパー細胞色素沈着	0	0	0	1	0	0
8 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10
	出血	0	0	0	0	1	1
	リンパ組織球浸潤	3	4	6	3	1	2
	鉍質沈着	0	0	0	0	1	1
13 週	検査動物数	20	20	20	20	20	20
	鉍質沈着	1	0	0	2	0	6
	リンパ組織球浸潤	12	9	7	10	10	8

統計：Fisher exact test で有意差なし（申請者が実施）

以上の結果から、本剤の ICR 雄マウスに対する混餌投与による 13 週間反復経口投与毒性試験における影響として、2500ppm 投与群で体重および体重増加量の低下、500ppm 以上の投与群でコレステロールの低下および肝臓重量の増加、850ppm 以上の投与群でソルビトール脱水素酵素の増加、1450ppm 以上の投与群に ALT の増加が認められた。病理組織学的所見として、500ppm 以上で肝細胞肥大、850ppm 以上で肝細胞壊死、1450ppm 以上で肝細胞空胞化、2500ppm 投与群に鉍質沈着の発生頻度増加が認められた。

これらのことから、無毒性量は雄 20ppm (2.8mg/kg/日) であると判断される。

また、本試験における肝臓の病理組織学的再検査の結果から、肝細胞肥大、脂肪化、単細胞壊死および壊死（巣状壊死）の発生頻度の増加がみられ、肝臓毒性に対する無毒性量および最小影響量は 1991 年報告のオリジナル報告書と一致した。

④イヌにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-18)

試験機関:

報告書作成年: 1979年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、開始時19~28週齢、1群雌雄各4匹、
開始時体重; 雄7.9~13.0 kg、雌6.0~11.6 kg

試験期間: 3ヵ月 (1978年12月18日~1979年3月19日)

投与方法: 検体を0、50、250及び1250ppmの濃度で飼料に混入し、1日当たり最大350gを自由摂取させた。

用量設定根拠;

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毎日観察した。

死亡例はなく、投与に関連する一般状態の変化もなかった。

なお、軽度~中等度の下痢が対照群を含む全群にみられたが、投与とは無関係と考えられた。

体重変化; 投与開始から終了時まで毎週1回、全ての生存動物の体重を測定した。

有意な変化はなく、投与の影響はなかった。

摂餌量及び食餌効率; 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率を算出した。

1250ppm投与群の雌で3及び8週時に摂餌量の減少傾向(対照群に対して7及び8%の減少)がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

食餌効率に検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量及び検体の飼料中理論濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/日)を表1に示す。

表 1. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.34	6.89	35.28
	雌	1.65	7.56	35.74

血液学的検査；投与開始前、投与後 4、8 及び 13 週時に全動物を対象として頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、網状赤血球数、プロトンビン時間、トロンビン時間

各投与群において、各検査時期とも対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した血液学的変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期に、血清を用いて以下の項目を測定した。

総タンパク、タンパクの電気泳動、尿素窒素、グルコース、コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、クロール、GOT (AST)、GPT (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ

各投与群において、各検査時期とも対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した血液生化学的変化は認められなかった。

尿 検 査；投与開始前、投与後 4、8 及び 13 週時に全動物を対象として以下の項目を測定した。

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

各投与群において、各検査時期とも対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に全動物を対象として検査した。

各投与群とも、検体投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

聴 覚 検 査；眼科学的検査と同一時期に全動物を対象として検査した。呼びかけに反応した場合に正常とみなした。

各投与群とも検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓 器 重 量；試験終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重量比を算出した。

心臓、脾臓、肝臓、下垂体、甲状腺、副腎、腎臓、精巣、卵巣、脳

いずれの投与群においても対照群との間に統計学的有意差はなく、異常は認められ

なかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

1250ppm 投与群雄の 4 匹中 3 匹で、胃の幽門部及び幽門前方の粘膜面に顆粒状変化が認められた。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の病理組織標本を作製し、鏡検した。

肺、心臓、大動脈、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、下垂体、胆嚢、甲状腺、副腎、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、前立腺、子宮、脳、脊髄、坐骨神経、眼、乳腺、皮膚、骨格筋、肉眼的病変部

病理組織学的所見を表 2 に示す。

投与に関連する変化は認められなかった。

その他、1250ppm 投与群雄 3 匹及び 250ppm 投与群雌 1 匹で、胃の幽門部粘膜にリンパ濾胞の軽度の増加が認められた。

[申請者注]

以上より、検体のイヌにおける 3 ヶ月間飼料混餌投与による影響として、1250ppm 投与群の雌で摂餌量の減少傾向がみられた。1250ppm 投与群の雄で胃幽門部の粘膜面に顆粒状変化がみられ、病理組織学的にはリンパ濾胞の軽度の増加が認められた。

したがって、無毒性量は雌雄ともに 250ppm（雄 6.89mg/kg/日、雌 7.56mg/kg/日）と判断する。

表 2. 病理組織学的所見

所見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	限局性結節性過形成	1	0	1	0	0	1	0	0
腎臓	慢性限局性腎盂炎	0	0	0	0	2	0	1	0
	鉍質沈着	0	0	0	2	0	0	0	0
肝臓	リンパ球・組織球浸潤及び門脈周囲線維化	1	0	1	1	0	0	2	2
	クッパー細胞及び組織球中のヘモジデリン色素	0	1	0	0	0	0	1	1
脾臓	限局性ヘモジデリン沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
胃	リンパ濾胞増加	0	0	0	3	0	0	1	0
肺	上皮細胞肉芽腫	0	1	0	0	0	1	0	0
	限局性の上皮化	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	のう胞	1	2	2	1	1	4	3	2
甲状腺	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
小腸	のう胞状拡張/細胞屑	3	1	0	2	0	1	0	2
大腸	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱	限局性慢性膀胱炎	0	0	0	0	2	0	1	1
	粘膜内のリンパ濾胞/小出血	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	精子形成なし	1	0	0	0	/	/	/	/
	精細管萎縮	1	0	0	0	/	/	/	/
精巣上体	管腔に精子なし	1	0	0	0	/	/	/	/
	限局性動脈炎	0	1	0	0	/	/	/	/
	精子肉芽腫	0	0	1	0	/	/	/	/
前立腺	慢性限局性前立腺炎	0	0	3	1	/	/	/	/
頸部リンパ節	濾胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ組織の萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
眼	網膜ロゼット及び嚢	0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）

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

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ラットを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-19-A)

試験機関：

報告書作成年：2001 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (Hanlbm:WIST)、開始時 8~9 週齢

開始時体重 雄：219~272g、雌：153~177g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間：投与期間 (4 週間) 1999 年 10 月 19 日開始、11 月 17/18 日終了

(実際の投与日数は、開始後 3 週間は週 5 日間、最終週のみ 7 日間)

投与方法：検体を 0.1% (w/v) Tween 80/1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、100 および 1000mg/kg 用量で 4 週間にわたり経皮適用した。投与は 1 日 6 時間とし、5mL/kg の液量で体表面積の約 10%相当の範囲に閉塞貼付した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般症状；全動物について一般症状を毎日観察した。

検体投与に関連する変化は認められず、適用部位の皮膚にも変化はみられなかった。

詳細な一般症状；投与開始前、並びに投与開始後は週 1 回、以下の所見を含む詳細な観察を実施した。

<ホームケージおよびオープンフィールド>

横臥、姿勢/歩行、歩行異常、横臥した状態で前肢/後肢をばたつかせる動き (padding movement)、活動性、線維束性収縮、痙攣 (spasm)、痙攣 (convulsion)、立毛、粗毛、糞の硬さ、排尿、挙尾、常同行動、麻痺、クリック反応、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、腹部膨満、呼吸異常

<ハンドリング時>

取り出し易さ、ハンドリングし易さ、筋緊張度、振戦、麻痺、紅涙、着色鼻汁、流涎、流涙、鼻汁、発声、削瘦、脱水

検体投与に関連する変化は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週 1 回測定した。

統計学的有意差はなく（分散分析）、検体投与に関連すると考えられる変化もなかった。

摂餌量および食餌効率；摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率（体重増加量 g/飼料 100g）を算出した。

統計学的有意差はなく（分散分析）、検体投与に関連すると考えられる変化もなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与終了前に対照群および 1000mg/kg 群を対象として実施した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に、全生存動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8%クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数（RBC）、ヘマトクリット値（Ht）、ヘモグロビン量（Hb）、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）、赤血球粒度分布幅（RDW）、ヘモグロビン濃度分布幅（HDW）、白血球数（WBC）、白血球分画、血小板数（PLT）、プロトロンビン時間（PT）

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

投与に関連する変化はみられなかった。

なお、雄において、全投与群で好酸球比/好酸球数および好塩基球比/好塩基球数に低値がみられたが、用量段階に伴う変化でなく、個体別値は背景データの範囲内であった。一方、対照群については、個体別値が背景データから逸脱する傾向にあった。したがって、これらの有意差は偶発的なものと考えられた。

表 1. 血液学的検査結果

項目	雄 (mg/kg)				雌 (mg/kg)			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
好酸球比 ^{a)}	(100)	*71	*65	*67	(100)	(129)	(127)	(112)
個体別値の範囲(rel)	0.011~0.029	0.008~0.023	0.007~0.021	0.008~0.021	/	/	/	/
背景データ(rel)	0.014 (0.008~0.022)							
好酸球数 ^{a)}	(100)	**57	**58	**63	(100)	(166)	(141)	(129)
個体別値の範囲(g/L)	0.09~0.26	0.07~0.15	0.07~0.15	0.07~0.19	/	/	/	/
背景データ(g/L)	0.10 (0.05~0.17)							
好塩基球比 ^{a)}	(100)	*71	(80)	*71	(100)	(137)	(100)	(111)
個体別値の範囲(rel)	0.002~0.005	0.001~0.004	0.001~0.004	0.002~0.004	/	/	/	/
背景データ(rel)	0.003 (0.001~0.008)							
好塩基球数 ^{a)}	(100)	**52	(79)	(67)	(100)	(200)	(111)	(122)
個体別値の範囲(g/L)	0.02~0.05	0.01~0.03	0.01~0.05	0.01~0.04	/	/	/	/
背景データ(g/L)	0.02 (0.01~0.08)							

a) : 数値は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%)。括弧内は有意差のない参考値。

群間比較 : 雄 ; 分散分析および Dunnett の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

雌 ; 分散分析または Kruskal-Wallis の検定 (有意差なし)

背景データ : 13 試験の計 85 匹の中央値 (信頼区間) を示す。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査の項で採取した血液から血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を分取し、以下の項目について検査した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP

表 2 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雌で総タンパクおよびグロブリンの高値とこれに関連する A/G 比の低下傾向、並びにコレステロールの高値が認められた。また、100 および 1000mg/kg 群の雌でクロールの低値がみられた。以上の所見は、適応性変化を示すものと考えられた。

[申請者注]

それ以外には、検体投与に関連する変化はみられなかった。なお、10mg/kg 群の雄でトリグリセリドの低値、雌でグロブリンの高値がみられ、100mg/kg 群の雌でグルコースの低値がみられたが、用量段階に伴う変化ではなく、有意差は偶発的なものと考えられた。100 および 1000mg/kg 群の雄でナトリウムの有意な高値がみられたが、変動の程度はわずかであり、投与とは無関係な変化と考えられた。

表 2. 血液生化学的検査結果

項目	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
	10	100	1000	10	100	1000
トリグリセリド	*65	(93)	(140)			
グルコース				(88)	**79	(86)
総タンパク				(104)	(103)	@@106
グロブリン				*105	(103)	**108
A/G 比				(98)	(100)	(95)
コレステロール				(103)	(105)	@129
ナトリウム	(101)	@101	@101			
クロール				(99)	@98	@98

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。括弧内は有意差のない参考値。

群間比較: Kruskal-Wallis の検定および Dunn の検定 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

分散分析および Dunnett の検定 (@ $p < 0.05$, @@ $p < 0.01$)

臓器重量; 投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓

表 3 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雌雄で肝臓重量の増加がみられたが、適応性変化と考えられた。

表 3. 臓器重量

項目	雄(mg/kg)			雌(mg/kg)			
	10	100	1000	10	100	1000	
最終体重	(99)	(99)	(103)	(104)	(103)	(104)	
肝臓	絶対重量	(102)	(105)	**119	(101)	(103)	(114)
	体重比	(103)	(106)	**115	(97)	(99)	*109
	脳重量比	(101)	(104)	**116	(101)	(102)	*115

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。括弧内は有意差のない参考値。

群間比較: 最終体重: 分散分析 (有意差なし)

肝臓重量: 分散分析 (@ $p < 0.05$)、分散分析および Dunnett の検定 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

肉眼的病理検査; 投与期間終了時の全動物を対象として実施した。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査; 対照群および 1000mg/kg 群の全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、適用部位の皮膚^{a)}、腋下リンパ節、骨髄 (大腿骨および胸骨)、脳、精巣上体、食道、眼球、大腿骨、ハーダー腺、心臓、関節、腎臓、涙腺、盲腸、結腸、直腸、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、鼻鏡部、視神経、卵巣、卵管、脾臓、上皮小体、パイエル板、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚/皮下組織、十二指腸、空腸、回腸、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管 (および咽頭、喉頭)、膀胱、子宮、膈、ジンバル腺、肉

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。

眼的異常部位^{a)}

^{a)}：対照群および全検体投与群を対象として検査した。

表 4 に主な病理組織所見を示した。

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雌で適用部位の皮膚の有棘層肥厚の発現頻度に増加がみられ、適応性変化と考えられた。

以上より、本剤をラットに 4 週間経皮投与した結果、1000mg/kg 群の雌で総タンパクおよびグロブリンの高値とこれに関連する A/G 比の低値、並びにコレステロールの高値が認められ、100 および 1000mg/kg 群の雌でクロールの低値がみられた。病理学的検査では、1000mg/kg 群の雌雄で肝臓重量の増加が認められ、1000mg/kg の雌で適用部位の皮膚の有棘層肥厚がみられた。しかしながら、これらの所見は、いずれも適応性変化を示すものと考えられた。

したがって、本試験における無影響量は 10mg/kg/日、無毒性量は 1000mg/kg/日と判断された。

[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. 主な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
適用部位の 皮膚	有棘層肥厚	9	7	9	10	1	3	0	8
	水腫様変化	1	2	1	0	0	0	0	0
	角化亢進	1	4	8	6	2	0	1	1
	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
その他の皮膚 /皮下組織	有棘層肥厚	1	/	/	1	2	/	/	3
	角化亢進	2	/	/	1	2	/	/	0
	錯角化	0	/	/	0	1	/	/	0
脾臓	髄外造血亢進	10	/	/	10	10	/	/	10
	ヘモジデリン沈着	10	/	/	10	10	/	/	10
肝臓	肝細胞グリコーゲン沈着	10	/	/	10	10	/	/	9
腎臓	好塩基性尿細管	2	/	/	0	9	/	/	7
	尿細管円柱	0	/	/	1	0	/	/	0
	尿細管過形成	0	/	/	1	0	/	/	0
	皮髄境界部石灰化	1	/	/	0	10	/	/	10
	のう胞	0	/	/	0	0	/	/	1

2) ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-19-B)

試験機関：

報告書作成年：1980 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、開始時体重 雄 1820～2810g、雌 1760～2870g
1 群雌雄各 10 匹（無傷皮膚 5 匹、擦過皮膚 5 匹）

試験期間：投与期間（21 日間）1979 年 8 月 13 日開始、9 月 9 日終了
（実際の投与日数は週 5 日間、計 15 日間）

投与方法：検体を 0、200、1000 および 5000mg/kg 用量で 21 日間にわたり経皮適用した。投与は 1 日 6 時間とし、ガーゼパッチ（10×8cm）に塗布した検体を、剃毛した背部皮膚に閉塞貼付した。擦過皮膚の試験動物については、各週の投与開始前に真皮に至る擦過傷を作成した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

一般症状および死亡率；全動物について毎日観察し、適用部位の刺激性変化についても毎日観察した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

検体投与に関連する所見として、1000mg/kg 以上の群の雌雄で軽度の鎮静化、粗毛、振戦、呼吸困難および下痢が認められ、5000mg/kg 群の雌雄で失調性歩行がみられた。

適用部位の皮膚では、全検体投与群の雌雄で軽度の刺激性反応（紅斑および浮腫）が認められたが、その程度には、無傷皮膚と擦過皮膚の間で差はみられなかった。

体重変化；全動物の体重を 3～4 日間隔で測定した。

結果を表 1 に示す。

検体投与に関連する変化として、5000mg/kg 群の雌で投与期間を通して体重の低値が認められた。

それ以外には、検体の影響と考えられる変化はなかった。

表 1. 体重

性別	雄				雌			
	200	1000	5000		200	1000	5000	
投与量(mg/kg)	200	1000	5000		200	1000	5000	
試験 1 日	101	97	100		106	107	88	
試験 8 日	101	98	100		103	102	93	
試験 15 日	102	98	101		101	97	91	--
試験 19 日	103	97	103		99	92	**87	--
試験 22 日	103	98	97		100	100	95	

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

統計解析：Lepage の検定 (**p<0.01)、Jonckheere の傾向検定 (-p<0.01)

摂餌量；3～4 日間隔で測定し、食餌効率（当該週の摂餌量(g)/週半ばの体重値(g)×1000/7）を算出した。

結果を表 2 に示す。

試験期間を通して、1000 または 5000mg/kg 群の雌雄で散発的に有意差がみられたものの、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

表 2. 摂餌量

性別	雄				雌			
	200	1000	5000	a)	200	1000	5000	a)
投与量(mg/kg)	200	1000	5000	a)	200	1000	5000	a)
試験-3 日	110	101	112		99	96	**11	--
試験 1 日	104	99	81	--	103	97	83	
試験 8 日	103	98	106		87	84	84	
試験 15 日	100	98	127		97	79	**69	--
試験 19 日	105	108	**74	--	88	**143	122	++

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

統計解析：Lepage の検定 (**p<0.01)、a) Jonckheere の傾向検定 (--/++p<0.01)

血液学的検査；投与開始前および投与期間終了時に、一夜絶食した全動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8%クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、メトヘモグロビン量 (Met-Hb)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、網状赤血球数、封入体 (IB：ハインツ小体)、血小板数 (PLT)、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)、トロンビン時間 (TT)、白血球数 (WBC)、白血球分画

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

5000mg/kg 群の雌で赤血球数およびヘマトクリット値の低値がみられたが、その意義は不明であった。

それ以外には、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

表 3. 血液学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		200	1000	5000	f)	200	1000	5000	f)
RBC	開始前	102	112	112		98	100	97	
	試験 21 日	100	104	105		104	98	*91	--
Hb	開始前	103	114	109		104	107	105	
	試験 21 日	104	104	104		103	97	*91	--
Ht	開始前	100	*114	103		103	100	97	
	試験 21 日	105	105	105		103	100	92	
MCV	開始前	97	99	*91	--	105	102	100	
	試験 21 日	104	101	100		97	103	101	
MCH	開始前	102	102	97		*106	*106	107	
	試験 21 日	102	98	98		98	100	99	
MCHC	開始前	103	101	104		101	*104	107	++
	試験 21 日	98	98	98		99	98	*98	
PLT	開始前	106	104	105		95	*94	*99	
	試験 21 日	103	99	108		88	80	74	
WBC	開始前	124	*112	115		78	78	81	
	試験 21 日	100	96	106		109	98	*68	--
桿状好中球比	開始前	(0.00) ^{a)}	(0.00) ^{a)}	100		100	100	(0.00) ^{a)}	
	試験 21 日	*200	100	*(0.00) ^{a)}		(0.00) ^{b)}	(0.00) ^{b)}	(0.01) ^{b)}	
分葉好中球比	開始前	116	119	116		102	84	95	
	試験 21 日	100	64	*140		97	82	133	
好塩基球比	開始前	(0.01) ^{b)}	(0.01) ^{b)}	(0.01) ^{b)}		(0.00) ^{a)}	200	100	
	試験 21 日	(0.00) ^{b)}	(0.00) ^{b)}	*(0.01) ^{b)}		200	100	100	
単球比	開始前	(0.01) ^{b)}	(0.01) ^{b)}	(0.01) ^{b)}		(0.00) ^{b)}	(0.00) ^{b)}	(0.00) ^{b)}	
	試験 21 日	(0.00) ^{b)}	(0.01) ^{b)}	*(0.00) ^{b)}		(0.01) ^{b)}	(0.01) ^{b)}	(0.00) ^{b)}	
有核赤血球率(%)	開始前	(0.00) ^{d)}	100	(0.00) ^{d)}		(0.00) ^{e)}	(0.10) ^{e)}	(0.10) ^{e)}	
	試験 21 日	25	(0.00) ^{d)}	25		25	*(0.00) ^{e)}	*(0.00) ^{e)}	
PT	開始前	102	98	*112	++	105	100	98	
	試験 21 日	100	102	103		97	95	98	
APPT	開始前	95	100	105		98	94	96	
	試験 21 日	100	109	114	++	111	102	99	
TT	開始前	*99	100	95		98	*81	*81	--
	試験 21 日	111	*111	97		98	105	95	

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。括弧内には変動率を算出できない場合の群平均値を示す。その場合の対照群の値は次の通り : a) : 0.01rel、b) : 0.00rel、c) : 0.40%、d) : 0.10%、e) : 0.00%

統計解析 : Lepage の検定 (*p<0.05) 、 f) Jonckheere の傾向検定 (--/++p<0.01)

血液生化学的検査 ; 血液学的検査の項で採取した血液から血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を分取し、以下の項目について検査した。

グルコース、尿素、コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、タンパクの電気泳動 (アルブミン、 α 1-グロブリン、 β -グロブリンおよび γ -グロブリンの比および絶対値)、A/G 比、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、乳酸脱水素酵素 (LDH) 、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP) 、クレアチンキナーゼ (CK)

表 4 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、5000mg/kg 群の雄で総ビリルビンの高値がみられた。それ以外には、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

表 4. 血液生化学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		200	1000	5000	a)	200	1000	5000	a)
尿素	開始前	97	84	*122		92	104	90	
	試験 21 日	104	111	*129	++	102	96	95	
コレステ ロール	開始前	100	113	*150	++	100	82	118	
	試験 21 日	83	108	150		100	89	89	
総ビリル ビン	開始前	108	133	*158	++	125	*117	92	
	試験 21 日	100	118	*409	++	108	100	85	
AST (GOT)	開始前	79	82	73		106	97	84	
	試験 21 日	*77	110	129		85	81	74	
ALT (GPT)	開始前	99	106	95		94	93	83	
	試験 21 日	87	96	110		*72	74	*71	
LDH	開始前	76	66	93		100	98	93	
	試験 21 日	*64	89	92		132	77	71	
γ-GTP	開始前	*84	100	88		87	87	82	
	試験 21 日	97	121	*142	++	109	91	*158	
アルブミ ン比	開始前	*107	96	*111		*107	102	93	--
	試験 21 日	106	109	111		*91	*94	97	
α1-グロブ リン比	開始前	*73	100	*65	--	87	96	*133	++
	試験 21 日	*102	87	81	--	131	*131	*129	
β-グロブリ ン比	開始前	*114	*101	104		93	*90	107	
	試験 21 日	99	*115	*108	++	109	95	95	
γ-グロブリ ン比	開始前	*54	105	*48		*49	110	*137	++
	試験 21 日	116	*68	*70	--	*269	*265	*196	
A/G 比	開始前	*124	89	*142		*131	105	78	--
	試験 21 日	91	99	106		*67	*77	83	
アルブミ ン値	開始前	107	97	*114		*112	104	*91	
	試験 21 日	100	100	105		96	*96	103	
α1-グロブ リン値	開始前	*73	103	*68		89	96	*129	++
	試験 21 日	*97	84	81		136	*127	132	
β-グロブリ ン値	開始前	*115	*115	106		96	91	104	
	試験 21 日	*98	*112	*107	++	113	93	99	
γ-グロブリ ン値	開始前	*53	106	*48		*52	112	138	++
	試験 21 日	115	*69	*71	--	*259	*247	*194	
ナトリウム	開始前	101	101	98		102	*102	102	
	試験 21 日	100	100	*102	++	100	100	*99	
無機リン	開始前	99	97	108		102	108	101	
	試験 21 日	105	105	*128		106	*87	*82	--

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

統計解析：Lepage の検定 (*p<0.05)、a) Jonckheere の傾向検定 (--/+p<0.01)

臓器重量；投与期間終了時の全動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、卵巣

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、5000mg/kg 群の雄で肝臓重量の絶対値、体重比および脳重量比に高値がみられた。

それ以外には、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

[申請者注]

表 5. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		200	1000	5000	a)	200	1000	5000	a)
最終体重		103	*98	95		99	94	*89	--
脳	絶対重量	99	95	97		98	99	98	
	体重比	95	97	101		100	106	*111	++
心臓	絶対重量	99	95	92		99	*90	91	
	体重比	97	98	97		100	97	103	
	脳重量比	100	99	94		101	91	*93	
肝臓	絶対重量	105	108	*121	++	93	*83	111	
	体重比	101	110	*127	++	94	89	*125	
	脳重量比	106	113	*125	++	95	83	*112	
副腎	絶対重量	93	*93	113		98	107	111	
	体重比	89	*100	122		100	125	*125	
	脳重量比	95	*97	117		99	108	112	
精巣	絶対重量	114	*105	101					
	体重比	113	108	106					
	脳重量比	115	*110	103					
下垂体	絶対重量	*110	*100	*133		117	87	109	
	体重比	*100	*100	100		100	100	100	
	脳重量比	*107	*100	135		117	87	106	

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

統計解析: Lepage の検定 (*p<0.05)、a) Jonckheere の傾向検定 (--/++p<0.01)

肉眼的病理検査; 投与期間終了時の全動物を対象として実施した。

適用部位の皮膚の変化として、1000mg/kg 群の雄 2 匹で肥厚が認められ、5000mg/kg 群の雄 3 匹および雌 1 匹で痂皮形成、雌 8 匹で肥厚がみられた。

それ以外には、検体投与に関連する肉眼的病理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ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、眼球、下垂体、唾液腺、心臓、胸腺、甲状腺および上皮小体、肺、気管、脾臓、骨髄、リンパ節（頸部および腸間膜）、坐骨神経、食道、胃、小腸、大腸、副腎、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、前立腺、子宮、適用部位の皮膚、適用部位以外の皮膚、骨格筋、肉眼的異常部位

表 6 に主な病理組織学的所見を示した。

対照群を含む各群の雌雄で、適用部位の皮膚に、反復投与による刺激性変化（真皮の慢性炎症、有棘層肥厚、線維化、角化亢進）がみられ、その発現頻度は、検体投与群の方が多かった。

表 6. 主な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
適用部位の皮膚	真皮の慢性炎症	2	10	10	9	4	10	10	10
	有棘層肥厚	1	8	9	9	3	10	10	10
	真皮の線維化	0	1	3	2	1	3	5	1
	角化亢進	0	1	9	10	0	8	10	10
	真皮の浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包萎縮	0	0	0	9	0	0	0	3
	膿疱形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	不全角化	0	0	0	5	0	0	0	3
	上皮壊死	0	0	0	2	0	0	0	0
	慢性皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮のびらん及び浮腫		0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	門脈周囲リンパ球組織球浸潤	3	8	7	4	6	7	8	4
	胆管の過形成及び線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	のう胞	0	0	0	0	1	1	0	0
	門脈周囲線維化	0	0	4	1	0	3	3	0
	血管及び類洞のうっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	実質の肉芽腫性結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	実質の粟粒状肉芽腫	0	0	0	4	0	0	2	4
	実質の肉芽腫様の壊死性炎症(寄生虫性)	0	0	0	1	0	0	0	0
	異物性肉芽腫(寄生虫性)	1	0	0	0	1	1	0	0
巨細胞性肉芽腫を伴う壊死、線維化及び石灰化(寄生虫性)		0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	髄質及び皮質の血腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	髄質及び皮質のカルシウム塩沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	異物性巨細胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	カルシウム塩沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
皮質のリンパ球及び組織球病巣		0	0	0	1	0	0	0	1

以上より、本剤をウサギの無傷皮膚および擦過皮膚に 21 日間経皮投与した結果、1000mg/kg 以上の群の雌雄で一般状態の変化（鎮静化、粗毛、振戦、呼吸困難、下痢）が認められ、5000mg/kg 群の雌雄では失調性歩行もみられた。5000mg/kg 群の雄では総ビリルビンおよび肝臓重量の高値、雌では体重の低値と赤血球およびヘマトクリット値の低値がみられた。1000mg/kg 群の雄および 5000mg/kg 群の雌雄で適用部位の皮膚の肉眼的肥厚または痂皮形成が認められ、200mg/kg 以上の群の雌雄で適用部位の皮膚に病理組織学的変化（真皮の慢性炎症、有棘層肥厚、線維化、角化亢進）がみられた。したがって、本試験における無影響量は 200mg/kg/日未満と判断された。

[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。

(8) 90日間反復吸入毒性

90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-20)

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

ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-21)

試験機関 :

報告書作成年 : 2013 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (CrI:CD) 、約 6 週齢、開始時体重 雄 : 190~243g、雌 : 146~186g
1 群雌雄各 12 匹

試験期間 : 13 週間投与 (2012 年 8 月 13 日に開始、11 月 12~15 日に屠殺)
[投与開始日を試験 0 日と起算した。]

投与方法 : 検体を基礎飼料に混入し、雄に対しては 0、200、600 および 3500ppm 用量、雌に対しては 0、
200、600 および 1500ppm の濃度で 13 週間にわたり自由摂取させた。
[投与量の設定根拠]

試験項目および結果 :

一般状態および死亡 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察し、詳細な身体検査を毎週実施した。
死亡は発現せず、検体投与に関連する一般状態の変化もみられなかった。

体重変化 ; 全動物を対象として週 1 回測定した。

表 1 に平均体重および平均体重増加量を示す。

検体投与に関連する変化として、最高用量群の雄 (3500ppm) で試験 0~7 日の体重増加量に
有意な低値がみられ、試験 0~91 日の累積体重増加量にも低値がみられた。

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

それ以外には、投与に関連する変化はみられなかった。

表 1. 平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	600	3500	200	600	1500
体重	試験 0 日	100	100	100	102	101	102
	試験 7 日	99	99	96	102	103	103
	試験 28 日	98	101	97	106	106	101
	試験 56 日	97	101	94	105	105	100
	試験 91 日	97	102	93	102	104	100
体重 増加 量	試験 0~7 日	97	98	↓↓83	100	119	105
	試験 21~28 日	97	103	94	110	110	110
	試験 49~56 日	88	100	88	150	200	250
	試験 84~91 日	200	300	133	200	300	100
	試験 0~91 日	95	103	89	102	108	96

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.01)

摂餌量；個体別摂餌量を毎週測定し、平均摂餌量 (g/ラット/日) を算出した。

表 2 に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化として、最高用量群の雄 (3500ppm) で、試験 0~7 日に摂餌量の有意な低値が認められた。

それ以外には、投与に関連する変化はみられなかった。

表 2. 平均摂餌量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	600	3500	200	600	1500
試験 0~7 日		100	100	↓↓88	106	106	100
試験 21~28 日		100	100	96	106	106	100
試験 49~56 日		96	100	93	100	100	100
試験 84~91 日		104	104	100	100	100	100
試験 0~91 日		104	104	96	106	106	100

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.01)

検体摂取量；個体別体重および個体別摂餌量から算出した投与期間中の平均検体摂取量は、次表のとおりであった。

<平均検体摂取量>

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		200	600	3500	200	600	1500
検体摂取量(mg/kg/日)		13	38	222	15	45	111

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。

眼科学的検査;全例を対象として、投与開始前および投与期間終了前に間接検眼鏡を用いて実施した。
検体投与に関連する変化はみられなかった。

詳細な機能検査;投与開始前、並びに試験 1、3、7 および 12 週に実施した。以下の所見を含む詳細な観察をホームケージ内、ハンドリング時およびオープンフィールド内で実施した。

<ホームケージ内>

姿勢、痙攣/振戦、糞の硬さ、咬合、閉眼

<ハンドリング時>

取り出し易さ、流涙/紅涙、立毛、閉眼、眼球突出、赤色/痂皮沈着、ハンドリングし易さ、流涎、被毛の状態、呼吸数/呼吸異常、粘膜/眼/皮膚の色、筋緊張度

<オープンフィールド内:観察時間は2分間>

運動性、立ち上がり回数、痙攣/振戦、身づくろい、異常/常同行動、歩き始めるまでの時間(秒)、歩行、覚醒度、排尿/排糞回数、歩行障害の程度、後ずさり

<感覚運動機能の評価>

接近反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、空中立ち直り反応、接触反応、尾の疼痛反応、瞬目反応、後肢伸展、嗅覚反応

<神経筋機能の評価>

着地開脚幅、前後肢の握力

<生理的機能の評価>

カタレプシー、体温、体重

表3に結果を示した。

最高用量群の雄(3500ppm)で試験7および12週に平均体重の低値が認められ、有意差はないものの、検体投与に関連する変化と考えられた。

それ以外には、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

なお、200ppm群の雄で試験3週に立ち上がり回数に有意な低値がみられたが、他の検査時期あるいはより高用量では同様の変化がなく、投与とは無関係と考えられた。最高用量群の雄(3500ppm)で試験1週に着地開脚幅の有意な高値がみられたが、値は試験施設の背景データと同等であり(68.2mm)、投与の影響というよりは、むしろ対照群の値が低かったために有意差がみられたものと考えられた。

表 3. 詳細な機能検査

性別		雄				雌			
		0	200	600	3500	0	200	600	1500
投与量(ppm)		0	200	600	3500	0	200	600	1500
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
オープンフィールド： 立ち上がり回数 (回)	試験 1 週	5.8	3.5	4.6	5.0	8.3	8.6	11.4	9.3
	試験 3 週	7.3	+3.2	6.9	6.0	12.2	12.0	12.0	10.8
	試験 7 週	8.0	5.4	8.3	8.0	14.6	15.0	15.3	12.3
	試験 12 週	6.1	5.1	7.8	6.4	10.8	11.5	14.4	11.9
神経筋機能： 着地開脚幅 (mm)	試験 1 週	50.1	60.7	60.4	+65.2	53.8	51.8	47.1	46.2
	試験 3 週	81.5	74.9	78.1	78.7	58.7	60.9	56.7	58.7
	試験 7 週	62.8	60.8	64.3	70.1	46.8	43.3	41.6	41.3
	試験 12 週	77.0	83.4	78.1	88.8	65.7	57.2	51.3	57.7
生理的機能： 平均体重 (g)	試験 1 週	283.4	278.2	281.8	272.6	184.5	189.9	188.5	187.0
	試験 3 週	359.8	353.1	360.6	350.2	210.8	222.0	226.0	216.1
	試験 7 週	470.5	457.0	479.9	446.1	252.4	259.9	265.4	252.1
	試験 12 週	547.1	525.6	550.2	504.8	275.7	286.5	286.1	276.4

統計解析：Dunnett の検定 (+p<0.05)

自発運動量の測定；詳細な機能検査の終了後に、自動装置を用いて測定した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

脳重量測定および大きさの計測；無作為選抜した各群雌雄各 5 匹を対象として、灌流固定後の脳重量を測定し、脳の大きさ（長さおよび幅）を計測した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；灌流固定した動物（各群雌雄各 5 匹）の脳および脊髄について、肉眼的観察を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査；対照群および最高用量群（雄 3500ppm、雌 1500ppm）の灌流固定した動物（各群雌雄各 5 匹）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（嗅脳、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（C3～C7 の頸膨大、T13～L4 の腰膨大）、三叉神経節／神経、腰部脊髄神経節（T13～L4）、腰部脊髄後根の線維（T13～L4）、腰部脊髄前根の線維（T13～L4）、頸部脊髄神経節（C3～C7）、頸部脊髄後根の線維（C3～C7）、頸部脊髄前根の線維（C3～C7）、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿部中央）、坐骨神経（分岐部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

表 4 に全ての病理組織学的所見を示した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

表 4. 全ての病理組織学的所見

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	3500	0	1500
検査動物数		5	5	5	5
脳の髄膜	単核細胞浸潤	/		1 ^{a)}	/
脳 (橋)	異所性組織	0	0	1	0
腓腹筋	変性	0	1	3	3
	単核細胞浸潤	1	0	0	0
腰部脊髄後根の線維	軸索変性	0	2	0	1
腰部脊髄前根の線維	軸索変性	0	2	1	2
視神経	軸索変性	1	0	0	0
坐骨神経	軸索変性	2	2	4	1
腰部脊髄神経	軸索変性	0	1	1	1
脛骨神経	軸索変性	1	2	0	1

表中の数字は発現動物数を示す。

統計解析：Fisher の検定 (有意差なし)

a)：検査動物数は 1 匹。

以上より、本剤をラットに 13 週間混餌投与した結果、最高用量群の雄 (3500ppm) で体重および摂餌量に低値がみられたが、他の検査項目には変化がみられなかったことから、神経毒性に対する無影響量は、雌雄ともに最高用量 (雄 3500ppm : 222mg/kg/日、雌 1500ppm : 111mg/kg/日) であった。また、一般毒性に対する無毒性量は、雄 600ppm (38mg/kg/日)、雌 1500ppm (111mg/kg/日) であった。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性
反復投与遅発性神経毒性試験
試験成績提出の除外

(資料 No.T-22)

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。