

#### 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	群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	4000、5000、6000、 6500、7000		5693	5955	ヘーベルン社 (米国) (1991)	t-9
T-02 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、800、 1500、2000、 5000	0、800、 2000、3500、 5000	1732	3043	ヘーベルン社 (米国) (1995)	t-11
T-03 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000		ヘーベルン社 (米国) (1991)	t-12
T-04 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	1.806 mg/L		>1.806 mg/L		チバガイギー社 (スイス国) (1991)	t-13
T-05 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5g		刺激性なし		ヘーベルン社 (米国) (1991)	t-15
T-06 (GLP)	眼刺激性 4日間観察	ウサギ	3 —	3 3	点眼	非洗眼群 0.1mL 洗眼群 0.1mL		軽度の刺激性あり 洗眼効果あり		ヘーベルン社 (米国) (1991)	t-16
T-07 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Maximization法	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10			感作Ⅰ(皮内) : 1%水溶液 0.1mL 感作Ⅱ(貼付) : 25%水溶液 0.2mL 惹起(貼付) : 25%水溶液 0.1mL		感作性なし		ボゾリサーチ センター (1996)	t-18
T-08* (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	10	10	経口	0、125、500、2000		<125 神経毒性なし		オーリアッド ハイセイティブ 社 (米国) (1997)	t-20
—	急性遅発性 神経毒性	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性等からみて、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省略									
T-09 (GLP)	90日間 反復経口投与	ラット	10 / 10	10 / 10	混餌	0、50、500、5000 ppm		500 ppm		チバガイギー社 (スイス国) (1992)	t-31
						0、3.42、 32.5、360	0、3.63、 33.9、370	32.5	33.9		
T-10 (GLP)	90日間 反復経口投与	イヌ	4	4	混餌	0、100、500、2500 ppm		100ppm		チバガイギー社 (スイス国) (1992)	t-40
						0、3.12 13.9、53.4	0、3.24 14.5、60.2	3.12	3.24		

\*追加提出(平成17年6月7日)、残留農薬安全性評価委員会へ未提出

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
—	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められる ことから試験省略									
—	90日間 反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められる ことから試験省略									
T-11** (GLP)	90日間 反復経口投与 神経毒性	ラット	10	10	混餌	0、500、1000、3000 ppm		NOEL および NOAEL 1000ppm		コーバンス ラボラトリー 社 (米国) (1997)	t-49
						0、35、 68、201	0、41、 81、224	68	81		
—	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	急性遅発性神経毒性試験の結果、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる ことから試験省略									
T-12 (GLP)	1年間 反復経口 投与毒性	イヌ	4 / 2	4 / 2	混餌	0、20、200、1000 ppm		200ppm		チバガイデー 社 (スイス国) (1994)	t-56
						0、0.57、 5.33、 27.9	0、0.57、 5.03、 27.4	5.33	5.03		
T-13 (GLP)	24か月間 反復経口 投与毒性 発がん性併合	ラット	80	80	混餌	0、10、100、1000、 3000ppm		100 ppm		チバガイデー 社 (スイス国) (1995、 1998)	t-66
						0、0.357、 3.73、 39.3、128	0、0.430、 4.45、 47.1、153.8	3.73	4.45		
T-14 (GLP)	発がん性 18か月間投与	マウス	60	60	混餌	0、10、100、2000、 5000ppm		100ppm		チバガイデー 社 (スイス国) (1995)	t-98
						0、1.24、 12.0、 254、678	0、1.17、 11.4、 243、673	12.0	11.4		

\*\*追加提出（平成17年6月7日）、残留農薬安全性評価委員会へ未提出

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	群当り供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-15 (GLP)	繁殖性 2世代	ラット	30	30	混餌	0、20、200、2000 ppm		親動物：20ppm		チバガイデー社 (スイス国) (1993)	t-118
						F <sub>0</sub> 世代 0、1.30、 12.9、128	F <sub>0</sub> 世代 0、1.59、 16.0、152	F <sub>0</sub> ：1.30 F <sub>1</sub> ：1.51	F <sub>0</sub> 1.59 F <sub>1</sub> 1.82		
						F <sub>1</sub> 世代 0、1.51、 15.2、159	F <sub>1</sub> 世代 0、1.82、 18.1、186	児動物：20ppm 繁殖毒性なし			
T-16 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	—	24	経口	—	0、30、 100、300	親動物：30 児動物：30	催奇形性なし	チバガイデー社 (スイス国) (1992)	t-126
T-17 (GLP)	催奇形性 (骨格所見) 10日間投与	ラット	—	15	経口	—	0、3、30	親動物：30 児動物：30	催奇形性なし	残留農薬研究所 (1996)	t-131
ラットの催奇形性試験における無毒性量の考察											t-134
T-18 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	-	20	経口	—	0、10、75、 125	親動物：10 児動物：10	催奇形性なし	チバガイデー社 (スイス国) (1992)	t-135
T-19 (GLP)	変異原性：復帰突然変異	サルモネラ菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA			<i>in vitro</i>	S9mix 存在下および S9mix 非存在下：0～5000µg/0.1mL		S-9 mix の有無にかかわらず陰性		チバガイデー社 (スイス国) (1991)	t-139
T-20 (GLP)	変異原性：染色体異常	チャイニーズハムスター (卵巣細胞)			<i>in vitro</i>	S9mix 存在下および S9mix 非存在下：0～300µg/mL		S-9 mix の有無にかかわらず陰性		チバガイデー社 (スイス国) (1991)	t-142
T-21 (GLP)	変異原性：小核	マウス (骨髄細胞)	8	8	経口	試験Ⅰ：4000 試験Ⅱ：1000、2000、400		陰性		チバガイデー社 (スイス国) (1991)	t-146
T-22 (GLP)	変異原性：DNA修復	ラット (肝細胞)			<i>in vitro</i>	S9mix 存在下および S9mix 非存在下：0～300µg/mL		S-9 mix の有無にかかわらず陰性		チバガイデー社 (スイス国) (1991)	t-149

資料 No.	試験の 種類・期間		供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁		
				♂	♀		♂	♀	♂	♀				
				T-23	生体機能に及ぼす影響		中枢神経系	一般状態	マウス	3			—	経口
一般状態	ラット	3	—	経口		0、50、150、500、 1500、5000		150						
睡眠時間	マウス	8	—	経口		0、30、100、300		100						
痙攣誘発作用	マウス	10	—	経口		0、30、100、300		痙攣誘発作用なし						
正常体温	ラット	6	—	経口		0、150、500、1500		150						
呼吸器系・循環器系	血压 心拍数	ラット	6	—		経口	0、150、500、1500	影響なし						
自律神経系	摘出回腸	モルモ ット	4	—		<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mL	影響なし						
消化器系	腸管 輸送能	マウス	8	—		経口	0、30、100、300	影響なし						
骨格筋	摘出 横隔膜	ラット	4	—		<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mL	影響なし						
血液	血液 凝固能	ラット	6	—		経口	0、150、500、1500	影響なし						
	溶血作用	ラット	6	—		経口	0、150、500、1500	影響なし						
T-24a (GLP)												t-159		
T-24b (GLP)													t-163	

資料 No.	試験の 種類・期間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-25 (GLP)											t-166
T-26 (GLP)											t-170
T-27											t-175
T-28											t-180

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-29 (GLP)	代謝物  急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	2000		>2000		ハルティスクロップ プロテクション社 (スイス国) (1998)	t-187
T-30 (GLP)	代謝物  変異原性： 復帰変異性	サルモネラ菌： TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 uvrA			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下および S-9mix 非存在下： 0～5000µg/0.1mL		S-9mix の有無に かかわらず陰性		ハルティスクロップ プロテクション社 (スイス国) (1998)	t-188

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### (1) 25%ピメトロジン水和剤

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 25%水和剤 14日間観察	ラット	5	5	経口	0、5000		>5000		ボゾリサチ センター (1996)	f-1
F-02 (GLP)	急性毒性 25%水和剤 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、2000、2600、 3200、4000、5000		>5000		ボゾリサチ センター (1996)	f-2
F-03 (GLP)	急性毒性 25%水和剤 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0、2000		>2000		ボゾリサチ センター (1996)	f-3
F-04 (GLP)	皮膚刺激性 25%水和剤 72時間観察	ウサギ	—	6	貼付	0.5g		刺激性なし		ボゾリサチ センター (1996)	f-4
F-05 (GLP)	眼刺激性 25%水和剤 72時間観察	ウサギ	—	6 3	点眼	非洗眼群 0.1g 洗眼群 0.1g		刺激性なし		ボゾリサチ センター (1996)	f-5
F-06 (GLP)	皮膚感作性 25%水和剤 48時間観察 Maximization法	モル モット	♀20 陽性対照 ♀10			感作Ⅰ(皮内) : 1%水溶液 0.1mL 感作Ⅱ(貼付) : 50%水溶液 0.2mL 惹起(貼付) : 50%水溶液 0.1mL		感作性なし		ボゾリサチ センター (1996)	f-6

#### (2) 3%ピメトロジン粒剤

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 3%粒剤 14日間観察	ラット	5	5	経口	0、5000		>5000		ボゾリサチ センター (1996)	f-8
F-02 (GLP)	急性毒性 3%粒剤 14日間観察	マウス	5	5	経口	0、5000		>5000		ボゾリサチ センター (1996)	f-9
F-03 (GLP)	急性毒性 3%粒剤 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0、2000		>2000		ボゾリサチ センター (1996)	f-10
F-04 (GLP)	皮膚刺激性 3%粒剤 72時間観察	ウサギ	—	6	貼付	0.5g		刺激性なし		ボゾリサチ センター (1996)	f-11

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-05 (GLP)	眼刺激性 3%粒剤 4日間観察	ウサギ	—	6 3	点眼	非洗眼群 0.1g 洗眼群 0.1g		軽度の刺激性あり 洗眼効果あり		ボゾリチ センター (1996)	f-12
F-06 (GLP)	皮膚感作性 3%粒剤 48時間観察 Maximization 法	モル モット	♀20 陽性対照 ♀10			感作Ⅰ(皮内) : 2%水溶液 0.1mL 感作Ⅱ(貼付) : 50%水溶液 0.2mL 惹起(貼付) : 50%水溶液 0.1mL		感作性なし		ボゾリチ センター (1996)	f-13

(3) 50%ピメトロジン顆粒水和剤

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	5	5	経口	0、5000		>5000		コーバンス社 (米国) (1997)	f-15
F-02 (GLP)	急性毒性 50%水和剤 14日間観察	ラット	5	5	経皮	0、2000		>2000		コーバンス社 (米国) (1997)	f-16
F-03 (GLP)	皮膚刺激性 50%水和剤 72時間観察	ウサギ	4	2	貼付	0.5g		軽微な刺激性あり		コーバンス社 (米国) (1997)	f-17
F-04 (GLP)	眼刺激性 50%水和剤 72時間観察	ウサギ	1	5	点眼	17mg		軽微な刺激性あり		コーバンス社 (米国) (1997)	f-18
F-05 (GLP)	皮膚感作性 50%水和剤 48時間観察 Buehler 法	モル モット	♂20 無処理対照 ♂10			感作(経皮) : 0.4g 惹起(貼付) : 0.4g		感作性なし		コーバンス社 (米国) (1997)	f-20



1. 急性毒性

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：ヘーゼルトン社（米国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Hsd:SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時体重範囲 204～294g

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁させ、17～20 時間絶食させた動物に 1 回強制経口投与した。投与容量は 20mL/kg とした。  
予備試験を実施し、その結果を基に投与量を設定した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、投与前及び投与後 7、14 日及び死亡発見時に体重を測定した。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 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	4000、5000、6000、6500、7000	
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	5693 (5202～6230)	5955 (5426～6534)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 13 日に終了	投与後 1 日から開始 投与後 10 日に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 2.5 時間から発現 投与後 12 日に消失	投与後 2.5 時間から発現 投与後 14 日に消失
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	4000	4000

観察された一般状態として、雌雄とも自発運動の低下、軟便、顔面被毛の汚れ、泌尿器あるいは生殖器周囲被毛の汚れ等が認められた。死亡した動物には、上述の症状に加えて、呼吸困難、振戦、体温低下が認められた。

体重変化では、雌雄ともに体重増加抑制あるいは体重減少がみられたが、観察期間終了時までには回復した。

剖検所見では、雌雄とも死亡例に胃腸管内容物の変色がみられたが、生存例には異常は認められなかった。

②マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関：ヘーゼルトン社 (米国)

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Crl:CD-1(ICR)BR 系マウス (6 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、  
体重範囲 雄 21.5~29.6g 雌 24.0~26.1g

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を蒸留水に懸濁し、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。対照群には蒸留水を同様に投与した。投与容量は 20mL/kg とした。

試験項目： 中毒症状及び生死を投与後 1、2.5、4 時間及びその後は 1 日 2 回、14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日あるい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、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 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	0、800、1500、2000、5000	0、800、2000、3500、5000
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	1732 (1345~2230)	3043 (1912~4844)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 1 日に終了	投与後 1 時間から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 1 時間から発現 投与後 1 日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	800	

観察された症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、体温低下、呼吸困難、強直性痙攣、振戦が死亡動物のみに認められた。

体重は、800mg/kg 群の雌 1 例及び 2000mg/kg 群の雌 3 例に投与 7 日後に軽度な低下がみられた。

剖検所見では、死亡動物で腸管の色調及び内容物に変化が顕著に認められた。一部の死亡動物では胃及び回腸に白色クリーム状半溶液状態の物質がみられた。これは検体と胃内容物が混合したものと思われた。

2) 急性経皮毒性

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：ヘーゼルトン社（米国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Hsd:SD 系ラット、1群雌雄各5匹、開始時体重範囲 220~286g

試験期間： 14日間観察

方法： 0.9%生理食塩水で湿らせた検体を剃毛した動物の皮膚に24時間閉塞貼付したのち、水道水で洗浄した。

試験項目： 中毒症状及び生死を検体適用1、2.5及び4時間後並びにその後は14日間毎日観察し、体重を投与直前並びに投与後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適用部位を含む組織の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)	2000	
LD <sub>50</sub> 値(mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期 および消失時期	症状発現例なし	

中毒症状、体重変化及び剖検所見のいずれについても異常は認められなかった。

### 3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif:RAIf 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時体重；194～225g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体をブラッシュフィールド微粉化ジェットミルを用いてダストを発生させ、鼻部暴露装置で 4 時間暴露した。1.806mg/L はダスト発生可能な最高濃度であった。なお、原体粒子が非常に不揃いであり、十分な濃度かつ呼吸可能な粒子径のダストを発生できなかったため、1% Sipernat 50S（高分散性無定形シリカ）を加えて、ジェットミルにかけた。対照群には同一条件下で Sipernat 50S を吸入させた。

設定濃度；2.767mg/L

実際濃度；1.806mg/L

暴露空気を GF92 フィルターを用いて捕集し、曝露中 5 回、重量分析法で実際濃度を測定した。

曝露条件；

	対照群*	暴露群
設定濃度(mg/L)	1.112	2.767
実際濃度(mg/L)	0.526	1.806
粒子径分布(%)		
<7µm	93～97	79～89
<3µm	83～91	51～71
空気力学的質量中位径(µm)	0.3～0.7	1.5～2.9
チャンバー容積(L)	1	1
チャンバー内通気量(L/分)	80	48
曝露条件	ダスト、4 時間、鼻部	

\* Sipernat 50S

試験項目： 暴露中、暴露終了後及び暴露 14 日間毎日、中毒症状及び死亡の有無を観察した。体重は、暴露直前、7 日及び 14 日後に測定し、14 日後には肉眼的病理検査を実施した。

試験結果： 結果を下表に示す。

投 与 方 法	吸 入	
	雄	雌
暴露量(mg/L)	0*、1.806	
LD <sub>50</sub> 値(mg/L)	>1.800	
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	曝露終了後から発現 曝露後 4 日に消失	
死亡例の認められなかった 最高暴露量(mg/L)	>1.806	

\* Sipernat 50S

立毛、うずくまり及び呼吸困難が暴露終了後から観察されたが、4 日までに回復した。体重は全ての動物が正常範囲にあった。また、剖検では、投与による肉眼的変化は観察されなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：ヘーゼルトン社（米国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： 成熟ニュージーランドホワイトウサギ Hra:(NZW)SPF、1群雌雄各3匹、  
開始時体重範囲 2298～2590g

試験期間： 3日間観察

方法： 検体 0.5g を 0.9%生理食塩水で湿らせてガーゼ (20cm<sup>2</sup>) に塗布し、剃毛した動物の背部皮膚に4時間貼付した。

観察項目： 検体除去後 0.5、24、48 及び 72 時間に、Draize 法に従って貼付部位の刺激性変化（紅斑及び浮腫）の有無を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

観察項目	最高 評点	暴露後時間			
		0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表中の点数は6匹の平均値である。

いずれの動物においても各観察時点で刺激性変化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刺激性がないものと判断された。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-06)

試験機関：ヘーゼルトン社（米国）

報告書作成年：1991年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： 成熟ニュージーランドホワイトウサギ、Hra：(NZW)SPF、  
第1群雌雄各3匹、第2群雌3匹、開始時体重範囲 2036～2278g

試験期間： 96時間観察

方法： 検体0.03g (0.1 mL相当する重量)を右眼に投与し、左眼を対照とした。  
第1群は適用24時間後に洗眼し、第2群は適用30秒後に洗眼した。

観察項目： 投与後1、24、48及び72時間に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を、Draize法に従って観察した。  
なお、第1群については96時間後にも観察した。  
また、適用72時間後にフルオレセイン検査により角膜の変化を観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

観 察 項 目			最高 評点	投 与 後 時 間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
第1群 (6匹の平均)	角 膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		領域	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.8	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1.8	1.8	1.3	0.5	0
		浮腫	4	1.0	1.0	0	0	0
	分泌物		3	1.5	0	0	0	0
合 計			20	5.1	2.8	1.3	0.5	0
第2群 (3匹の平均)	角 膜	混濁	4	0	0	0	0	—
		領域	4	0	0	0	0	—
	虹 彩		2	0.3	0	0	0	—
	結 膜	発赤	3	1.3	1.0	0	0	—
		浮腫	4	1.0	0	0	0	—
	分泌物		3	1.0	0	0	0	—
合 計			20	3.6	1.0	0	0	—

—：観察せず



第 1 群では、虹彩及び結膜に刺激性変化が認められたが、虹彩の変化は 24 時間後に結膜の変化は 96 時間後には消失した。

第 2 群では、虹彩及び結膜に刺激性が認められたが、虹彩は 24 時間後、結膜は 48 時間後には消失した。また、フルオレセイン検査ではいずれの群において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極めて軽度の刺激性があるものと考えられた。また、洗眼効果が認められた。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 No.T-07)

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1996 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ハートレー系雌モルモット、6 週齢、体重 265～315 g、  
1 群 20 匹 (但し、陽性対照群は 1 群 10 匹)

観察期間： 48 時間

方法： Maximization 法

投与量設定根拠；

感作； 2%検体水溶液および陽性対照の 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) オリーブ油溶液をアジュバント (FCA) とともに 0.1mL を皮内投与することにより皮内感作 (一次感作) を行った。皮内感作の 1 週間後、25%検体水溶液および 1%DNCB オリーブ油溶液 0.2mL 経皮投与することにより経皮感作 (二次感作) を行った。

誘発； 皮内感作の 21 日後に、検体の 25%水溶液および 0.01%DNCB オリーブ油溶液 0.1mL 直径 2.5 cm のパッチを用いて剃毛した動物の右側胴部に貼付し、24 時間後に除去した。

観察項目；貼付除去後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を Magnusson と Kligman の基準 (1969 年) により肉眼的に観察した。

結果； 各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁に示す。

群		供試動物数	検体濃度 (%)		感 作 反 応 動 物 数								平均評点		陽 性 動物数	感 作 陽性率 (%)
					24 時 間				48 時 間				24 時間	48 時間		
			感 作	誘 発	皮膚反応評点				皮膚反応評点							
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検 体	感 作 群	20	皮内：2 経皮：25	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	20	皮内：0 経皮：0	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性 対照  (DNCB)	感 作 群	10	皮内：0.1 経皮：1	0.01	0	0	4	6	0	0	3	7	2.6	2.7	10	100
	非感作群	10	皮内：0 経皮：0	0.01	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で紅斑および浮腫が認められ、陽性率は 100%であった。

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皮膚感作性がないものと判断された。

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

(4) 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-08)

試験機関：オリアッドバイオサイティ社 (米国)

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物 : Crl:CDBR 系ラット(Sprague-Dawley 系由来)、約7週齢、1群雌雄各10匹

投与開始時の体重 雄：266.5～358.3g、雌：176.7～230.2g

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を蒸留水で懸濁し、0、125、500 および 2000mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与容量は投与前の体重に基づき 20mL/kg の一定量とした。

投与日を試験1日と設定した。

<投与量の設定根拠>

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。

試験項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を毎日2回観察した。

2000mg/kg 群の雄では、試験3日に2例が瀕死状態であったため屠殺し、試験4日に1例の死亡がみられた。このうち1例は腎不全を伴う水腎症と考えられた。剖検では3例ともに両側に腎盂拡張が認められた。

雄の500および150mg/kg 群と雌の全投与群では、死亡例はみられなかった。

体重変化；投与前（2時間以内）、試験8、9、15日および剖検前に全動物の体重を測定した。

体重変化に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量；飼料摂取量は試験8～9日、8～15日にかけて測定した。

飼料摂取量に投与の影響は認められなかった。

一般状態の観察；全動物を対象にして、一般状態については、投与期間を通して1日2回ケージサイドから観察した。

表1に観察された主な一般状態の変化を示した。

2000mg/kg 群の雄では、4例に顕著な所見が観察された。観察された毒性症状として、投与後1～2日に被毛の過度な汚れ（前肢、骨盤及び顔面部分）が4例に、体温低下が3例にみられた。また、1～3日間持続した振戦が3例観察され、2例は瀕死状態であったため切迫屠殺した。1例は投与5日後の観察で消失し、その後試験終了時まで正常であった。その他の2000mg/kg 群の雄及び2000mg/kg 群の雌にみられた症状は顕著なものではなかった。

500および125mg/kg 群の雌雄では投与に関連した所見は観察されなかった。

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

表 1. 観察された一般状態の変化

性別	雄				雌			
	0	125	500	2000	0	125	500	2000
投与量 (mg/kg)	0	125	500	2000	0	125	500	2000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
脱毛	1	3	2	2		2	1	2
擦過傷								2
血涙				3			2	5
着色鼻汁	3	3	5	9	1			1
脱水	1			5				
変色尿 (赤)				3				
変色尿 (白)			4	5	1		2	9
乾燥便	1			3			1	1
腹臥位				1				
体温低下				3				
糞の減少			2	7	1		1	5
呼吸頻度増加				2				
被毛の汚れ (四肢)		1	2	7				5
被毛の汚れ (頭部)				4				5
被毛の汚れ (腹部)	1		4	7		1	1	3
振戦				3				

空欄は異常なしを示す

機能観察検査 (FOB) ; 雌雄各群 10 匹を対象にして、投与 1 週間前、投与約 4 時間後 (作用ピーク時) および試験 8 日と 15 日に、機能観察検査を行った。

機能観察項目を以下に示した。

ホームケージ内観察 : 姿勢、振戦、痙攣、常同行動、異常行動、糞の性状 (色と硬さ)、歩行

手に持つての観察 : ケージからの取り出し易さ、呼吸特性、尾を持つて持ち上げた時の後肢の位置、瞳孔径、流涙、眼球突出、眼瞼閉鎖、汚れ、立毛、被毛の状態、流涎、異常発声、取り扱いの容易さ

アリーナ内観察 : 覚醒状態、立ち上がり回数、排糞回数、尿/異質尿の回数、頭部の位置、振戦、痙攣、異常あるいは常同行動、歩行

感覚反応の観察 : 接近反応、接触反応、音に対する反応、瞳孔反射、眼瞼反射、痛覚反応、屈曲反射 (後足撤去反射)、正向反射

神経筋に対する検査 : 後肢伸筋力、握力測定 (前-後肢)、着地開脚幅の測定

生理学的指標 : 体緊張、筋緊張、直腸体温測定、体重

その他に観察される全ての症状

表 2-a、2-b に投与に関連して認められた機能観察所見を示した。

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

雄では、2000mg/kg 群で尾を持った時の後肢の位置異常 (6/10 例)、軽度から重度の振戦 (6/10 例)、覚醒状態の低下 (10/10 例) 及び立ち上がり回数の減少がみられた。アリーナ内観察時では、静止状態 (睡眠、横臥位、座位あるいは立位等の状態を保持) の動物数増加がみられた。加えて、正向反射の不良 (6/10 例)、後肢着地開脚幅の減少および体温低下が認められた。

500mg/kg 群では顕著でないものの、振戦 (2/10 例)、覚醒状態の低下 (8/10 例) および立ち上がり回数の減少、静止状態の動物数の増加 (アリーナ内観察時)、軽度な正向反射の不良 (4/10 例)、後肢着地開脚幅の減少および体温低下が認められた。

125mg/kg 群では、立ち上がり回数の減少、体温低下、静止動物の増加 (アリーナ内観察時) が認められた。

雌では、2000mg/kg 群で尾を持った時の後肢の位置異常 (5/10 例)、軽度の振戦 (2/10 例)、覚醒状態の低下 (5/10 例) および立ち上がり回数の減少がみられた。アリーナ内観察時に静止状態の動物数の増加がみられ、加えて、痛覚反応の低下および体温の低下が認められた。

500mg/kg 群では、覚醒状態の低下 (5/10 例)、立ち上がり回数の減少、痛覚反応の低下および体温低下が認められた。

125mg/kg 群では、痛覚反応の低下と体温低下が認められた。

これら投与に関連した所見は雌雄とも投与 4 時間後の作用ピーク時にのみ認められた。その後の試験 8 および 15 日の検査時には観察されず、一過性にみられた変化であった。

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

表 2-a. 投与に関連した機能観察検査所見 (雄)

性別		雄											
投与量 (mg/kg)		0			125			500			2000		
検査動物数		10			10			10			10		7
検査時期		4h	8日	15日	4h	8日	15日	4h	8日	15日	4h	8日	15日
ケージ内/手に持った時の観察													
振戦	軽度										1		
	尾を持った時の後肢位置の異常	2		1	2			3			6		
アリーナ内観察													
歩行異常	軽度							1			1		
	静止			2	4		1	3		1	8		
	(評点)	1.0	1.0	1.6	2.2	1.0	1.3	2.0	1.0	1.3	3.5**	1.0	1.0
振戦	軽度/顕著	1						2			6		
	(評点)	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0	1.0	1.8*	1.0	1.0
覚醒状態	低下	2	1	3	6	2	4	8	1	2	10	1	2
	(評点)	2.8	2.9	2.7	2.4	2.8	2.8	2.0**	2.9	2.7	1.3**	2.9	2.7
立ち上がり回数	(回/2分)	7.3	6.9	5.3	3.8**	7.7	5.5	3.8**	8.1	5.7	1.8**	7.1	5.9
正向反射	軽度協調失調	1	2	1	2	3	1	4	2	2	5		
	横向きに着地										1		
	(評点)	1.1	1.2	1.1	1.2	1.3	1.1	1.4	1.2	1.2	1.7*	1.0	1.0
着地開脚幅	平均値 (cm)	10.5	12.4	12.9	9.7	12.2	12.2	8.3*	10.4	12.0	7.8*	10.9	11.2
	変動率	100	100	100	93	98	95	79	84	93	74	88	87
体温	平均値 (°C)	38.0	38.1	37.9	37.3*	37.8*	37.7	36.1**	37.9	37.9	35.6**	38.1	37.8
	変動率	100	100	100	98	99	99	95	99	100	94	100	100

4h: 投与4時間後の観察を示す。空欄は異常なしを示す。  
ANOVA + Dunnett 多重比較検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

表 2-b. 投与に関連した機能観察検査所見 (雌)

性別		雌											
投与量 (mg/kg)		0			125			500			2000		
検査動物数		10			10			10			10		
検査時期		4h	8日	15日	4h	8日	15日	4h	8日	15日	4h	8日	15日
ケージ内/手に持った時の観察													
	尾を持った時の後肢位置の異常	1						3			5		
アリーナ内観察													
歩行異常	軽度										1		
	静止	1	1	1	2			3		1	4		
	(評点)	1.3	1.3	1.3	1.6	1.0	1.0	1.9	1.0	1.3	2.3	1.0	1.0
振戦	軽度										2		
	(評点)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0
覚醒状態	低下	1	2	1	3	1	1	5	1	3	5		1
	亢進											1	1
	(評点)	2.8	2.7	2.9	2.6	2.9	2.9	2.3	2.9	2.7	2.5	3.1	3.0
立ち上がり回数	(回/2分)	8.0	6.8	6.7	7.6	8.3	8.0	4.6*	7.1	6.6	4.3*	10.2	8.9
痛覚反応	軽度の反応	4	10	7	9	8	8	7	7	7	8	7	9
	中程度の反応	4		3	1	2	2	3	3	3	2	1	1
	過剰反応	2										2	
	(評点)	2.8	2.0	2.3	2.1*	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3	2.2*	2.5	2.1
体温	平均値 (°C)	38.0	38.6	38.6	37.3*	38.3	38.6	36.5**	37.9	38.1	35.4**	38.1	38.2
	変動率	100	100	100	97	99	100	96	98	99	93	99	99

4h: 投与4時間後の観察を示す。空欄は異常なしを示す。  
ANOVA + Dunnett 多重比較検定 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01



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

自発運動量の測定；雌雄各群 10 匹を対象にして、投与 1 週間前、投与後作用ピーク時および試験 8 日と 15 日に 8 字型迷路自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 1 時間）を測定した。

雄では、2000、500 および 125mg/kg 群において投与 4 時間後（作用ピーク時）の検査で総平均自発運動量に有意な低下がみられた。投与 8 日及び 15 日の検査では、雄の投与群の自発運動量に影響は認められなかった。

雌では、500 および 2000mg/kg 群で投与後 4 時間（作用ピーク時）の検査で総自発運動量に有意な低下がみられた。試験 8 日では 500 および 2000mg/kg 群で自発運動量の軽度増加がみられた。試験 15 日の検査では雌の自発運動量に影響は認められなかった。

表 3. 自発運動量測定

性 別			雄				雌			
投与量(mg/kg)			0	125	500	2000	0	125	500	2000
検査時期	4時間	総運動量 (変動率)	157.2 (100)	81.5** (52)	28.9** (18)	13.5** (9)	231.3 (100)	168.2 (73)	65.4** (29)	35.5** (15)
	8日目	総運動量 (変動率)	231.4 (100)	223.9 (97)	216.8 (94)	178.4 (77)	307.6 (100)	321.9 (105)	476.0* (155)	444.8 (145)
	15日目	総運動量 (変動率)	178.1 (100)	171.8 (96)	191.6 (108)	169.3 (95)	312.6 (100)	348.2 (111)	394.6 (126)	372.5 (119)

4h：投与後 4 時間の検査を示す。  
ANOVA + Dunnett 多重比較検定 \*：p<0.05, \*\*：p<0.01.

肉眼的病理検査；死亡動物および神経組織の病理組織学的検査を実施しなかった動物（灌流固定をしなかった）については通常的肉眼的病理検査を実施し、灌流固定動物については組織のトリミング時に脊髄表面と脳および脊髄切断面を検査した。

神経系組織に投与に関連した肉眼的変化は観察されなかった。

肺に赤色斑あるいは赤色巣（組織学的には出血巣）、頬に擦過傷（組織学的には炎症）、片側あるいは両側に腎盂拡張が観察された。

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

表 4. 肉眼的病理所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (mg/kg)	0	125	500	2000	0	125	500	2000
検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肺	変色 (斑紋状の赤色)	0	0	0	1	0	0	0	0
	赤色巣	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎盂拡張 (片側)	0	0	4	0	0	1	0	1
	腎盂拡張 (両側)	0	1	0	4	0	0	0	0
	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
	黄褐色巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	変色 (蒼白)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	顎の病変 (擦過傷)	0	0	0	0	0	0	0	1

病理組織学的検査；

神経系組織；灌流固定した各群雌雄各 5 匹および死亡動物の全てについて、以下の如く組織標本を作製し鏡検した。

脳 (10ブロック)、脊髄 (頸椎、胸椎、腰椎及び仙椎) 及び脊髄の神経根神経節の横断面と斜断面は、パラフィン包埋後に H/E 染色とルクソールファスト青染色を、脊髄の神経根神経節 (頸椎および腰椎部) の横断面、ガッセル神経節、左側末梢神経 (坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経および外側腓腹皮神経) は、樹脂包埋後にクレシルファスト紫染色を、骨格筋および眼 (視神経を含む) についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を施した。

腎臓および肉眼的病変部；

全動物の腎臓および肉眼的所見がみられた肺 (2000mg/kg 群雄雌各 1 例) および顎の皮膚 (2000mg/kg 群雌 1 例) については、H/E 染色を施した後、鏡検した。

表 5 に神経系組織に認められた病理組織所見を、表 6 に腎臓、肺および皮膚 (顎) に認められた組織所見を示した。

神経系組織：2000mg/kg 群の雌雄における中枢及び末梢神経組織に投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

仙骨骨髄の神経根 (2000mg/kg 群雌 1 例)、坐骨神経 (対照群および 2000mg/kg 群雌各 1 例)、脛骨神経 (対照群および 2000mg/kg 群雄各 1 例) に限局的の軽度な変性 (神経線維の分節の腫脹と水泡) がみられたが、対照群でも観察されていることから投与に関連する変化とは考えられなかった。

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

なお、最高用量群である 2000mg/kg 群で神経系組織に投与の影響がみられなかったことから、125 および 500mg/kg 群については神経系組織の病理組織学的検査を実施しなかった。

表 5. 神経系組織の病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	投 与 量 (mg/kg)	0	125	500	2000	0	125	500
検 査 動 物 数	(5)	(-)	(-)	(8)	(5)	(-)	(-)	(5)
脳 : 脳室拡張	1	-	-	0	0	-	-	0
出血 (視床下部の室傍核)	0	-	-	1	0	-	-	0
脛骨神経 : 変性	1	-	-	1	0	-	-	0
仙骨脊髄 : 神経根の変性	0	-	-	0	0	-	-	1
坐骨神経 : 変性	0	-	-	0	1	-	-	1

腎 : 2000mg/kg 群雄では、腎盂拡張 (両側)、尿細管拡張、腎盂の炎症、腎盂尿細管の壊死、鉍質沈着および尿細管上皮の変性がみられ、投与に関連した変化と考えられた。4/10 例で投与との関連性が示唆され、このうち3例では中等度ないし顕著な腎盂拡張がみられ、1例では、中等度の尿細管上皮の変性と鉍質沈着に伴い皮質尿細管上皮に好塩基性化が認められた。

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。

表 6. 腎臓、肺、皮膚に認められた病理組織学的所見

性 別	投 与 量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
腎 臓	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	腎盂拡張	0	0	3	4	1	1	0	1
	尿細管上皮の好塩基性化	3	1	1	3	1	0	1	0
	皮質の炎症	1	5	1	3	1	3	3	3
	尿細管上皮過形成	0	1	1	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	0	3	3	1	6	4
	腎盂の炎症	0	0	0	3	0	0	1	0
	腎盂尿細管細胞の壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	2	1	0	0	0
	被膜下の炎症（慢性）	1	0	0	2	1	1	1	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	タンパク様微細線維出現	0	0	0	2	0	0	0	0
	尿細管拡張	0	0	0	3	0	0	0	0
	尿細管上皮の変性	0	0	0	2	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管上皮細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	検査動物数	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)
	うっ血	—	—	—	1	—	—	—	0
	出血	—	—	—	1	—	—	—	1
	間質の空胞化	—	—	—	0	—	—	—	1
	血管周囲の炎症	—	—	—	0	—	—	—	1
	肺胞内色素性マクロファージ出現	—	—	—	1	—	—	—	0
	肺胞内フィブリン析出	—	—	—	1	—	—	—	0
皮膚	検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	炎症	—	—	—	—	—	—	—	1

以上の結果、ピメトロジンをラットに 125、500 および 2000mg/kg の用量で単回経口投与した影響として、2000mg/kg 群雄で 3/10 例が死亡あるいは切迫屠殺した。

体重変化および飼料摂取量には雌雄とも投与の影響は認められなかった。

一般状態の変化として 2000mg/kg 群の雄で被毛の汚れ（前肢、骨盤および顔面部分）および体温低下が観察された。

FOB では、2000mg/kg 群の雄で尾を持った時の後肢の位置異常、振戦、覚醒状態の低下、立ち上がり回数

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

の減少、正向反射の不良、後肢着地開脚幅の低下および体温低下が認められ、アリーナ内観察時では、静止状態（睡眠、横臥位、座位あるいは立位等の状態を保持）の動物数の増加がみられた。雌では、尾を持った時の後肢の位置異常、振戦、覚醒状態の低下、立ち上がり回数の減少、痛覚反応低下および体温低下、ならびにアリーナ内観察時に静止状態（睡眠、横臥位、座位あるいは立位等の状態を保持）の動物数の増加がみられた。

500mg/kg 群では顕著でないものの、雄で、振戦、覚醒状態の低下および立ち上がり回数の減少、正向反射の不良、後肢着地開脚幅の減少および体温低下、静止状態の動物数の増加（アリーナ内観察時）が認められ、雌では、覚醒状態の低下、立ち上がり回数の減少、痛覚反応の低下および体温低下が認められた。

125mg/kg 群では、雄で立ち上がり回数の減少、体温低下、静止動物の増加（アリーナ内観察時）が、雌で痛覚反応低下および体温低下が認められた。

自発運動量の低下が、雄の投与群および雌の 500、2000mg/kg 群で認められた。

これらの神経行動所見は、いずれも投与 4 時間後の作用ピーク時に認められたのみであり、試験 8 日および 15 日の検査では持続性の神経行動所見は認められなかった。

中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも高投与の 2000mg/kg 群においても投与の影響は認められなかった。

雄の 2000mg/kg 群では、腎に組織学的所見が認められ、腎病変と投与との間に明らかな関連性が示された。

したがって、ピメトロジンを単回経口投与した場合、一般毒性に対する無毒性量は、雄 500mg/kg、雌 2000mg/kg であると判断された。

神経毒性に対しては、FOB および自発運動量に対する一過性の用量依存性の影響が認められたが、神経系組織の病理組織学的検査では影響は認められなかった。このことから、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 125mg/kg 未満であると判断された。

[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。

(5) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-09)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： Tif:RAIf(SPF)系ラット、1群雌雄各10匹

対照群と高用量群 (5000ppm) については4週間の回復試験群 (1群雌雄各10匹) を設けた。

開始時週齢 5~6週

開始時体重 雄；97.2~118g、雌；92.1~109g

試験期間： 投与期間 (13週間) 1991年7月16日~1991年10月17、18日

回復期間 (4週間) 1991年10月15日~1991年11月13日

投与方法： 検体を0、50、500及び5000ppmの濃度で飼料に混入後、ペレット化して、13週間にわたり随時摂食させた。対照群及び5000ppm群の回復試験用動物には、基礎飼料を4週間摂食させた。検体混入飼料は試験期間中3回調製した。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目及び結果：

死亡率； 全動物について生死を1日2回 (平日は午前、午後) 観察した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般状態； 全動物について一般症状を毎日観察した。  
眼の混濁及び浸出液、脱毛並びに皮膚病変が対照群を含めて散発的に観察されたが、投与に関連した一般症状は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を毎週1回測定した。  
5000ppm 群雌雄で投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられた。平均体重の減少は対照群と比較して投与1週目では、雄で10%、雌で9%、投与2～13週では雄で20～26%であった。回復期間中も雌雄で対照群に比して低値であったが、体重増加量を見ると雌雄とも対照群に比べて高値であり、回復傾向がみられた。  
その他の投与群の雌雄では、対照群と同程度であった。

飼料摂取量及び飼料摂取率；全動物の飼料摂取量を毎週1回測定し、飼料摂取率を算出した。  
5000ppm 群雌雄で投与期間を通して対照群に比して低値（雄；17%、雌19%の減）であり、投与第1週目では雄で23%、雌で24%の減少を示した。  
回復期間中は、対照群と同程度であった。  
その他の投与群の雌雄では対照群と同程度であった。  
飼料摂取率は5000ppm 群雌で投与1～2週目に対照群と比較して低値を示したが、その後は回復し、雌雄とも対照群より高値であった。  
その他の投与群は対照群と同程度であった。

検体摂取量； 飼料中の検体濃度の分析値に基づいて補正した検体摂取量を以下に示す。

投与量(ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.419	32.46	359.6
	雌	3.631	33.94	369.8

飲水量； 週一度、ケージ毎に測定した。  
5000ppm 群雌雄で投与期間中対照群と比べて低下した（雄24%、雌18%）。回復試験中は雌雄ともに増加し、回復した。  
その他の投与群では投与による影響はみられなかった。



血液学的検査；投与終了時及び回復試験終了時の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。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、赤血球粒度分布幅（RDW）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、ヘモグロビン濃度分布幅（HDW）、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表1に示す。

5000ppm 群の雌雄で 14 週時に白血球数の増加がみられた。回復期間終了時には、雄では対照群と同程度の値を示し回復がみられ、雌では対照群に比して依然高値であったが、その変動幅は小さくなっており回復傾向がみられた。また、血小板数の軽度増加が雌雄でみられた。この変化は、回復期間終了時には雌雄とも対照群と同程度の値を示し、可逆性の変化であった。

同群雄では MCV、MCH 及び MCHC の高値がみられたが、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値に影響はみられなかった。

その他に、認められた変化は、通常みられる生理学的変動の範囲内であり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	50	500	5000	50	500	5000
14 週 時	赤血球数						↓↓96
	ヘマトクリット値	↓97					
	MCV	↓96		↑102			↑102
	MCH			↑↑105	↓↓98		↑102
	MCHC			↑↑102			
	白血球数			↑↑142			↑↑173
	好中球比				↑147		
	好酸球比					↑150	
	好塩基球比			↑↑125			↑↑150
	リンパ球比				↓89		
	単球比			↓↓74			
	非染色性大型細胞比			↓88			
	血小板数			↑↑127			↑↑109
回 復 試 験	MCV			↑↑104			
	MCH			↑↑104			
	白血球数						↑135
	プロトロンビン時間			↑105			

統計学的方法：Lepage の検定 ↑↓、↑↑↓↓：P<0.05、P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期及び同一動物から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、アラニントランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -GTP

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

5000ppm 群の雌雄で総ビリルビン、コレステロール、A/G 比及び ALP の増加がみられ、A/G 比の増加は、雄ではアルブミンの高値、雌ではグロブリンの低値に起因した。また、同群雄でグルコース及びカリウムの低下、雌雄で無機リンの増加及び GPT の低下がみられた。

その他統計学的有意差の認められた変化は、生理学的変動の範囲内にあり、投与に関連した変化とは考えられなかった。これらの変化は、回復期間終了時にはほとんど回復した。

表 2. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
14 週 時	グルコース			↓↓84			
	尿素				↑133		
	クレアチニン			↑↑111	↑108		↑108
	総ビリルビン			↑↑148			↑↑161
	アルブミン			↑↑105			
	グロブリン						↓95
	A/G 比			↑↑104			↑↑108
	コレステロール			↑↑147			↑↑124
	ナトリウム	↓99					↓↓99
	カリウム			↓↓89			
	カルシウム			↓↓98			↓98
	クロール						↓99
	無機リン			↑112			↑112
	GOT			↓↓84			
	GPT			↓↓65			↓↓62
	ALP			↑↑140			↑↑153
回 復 試 験	グルコース						↓90
	総ビリルビン						↓86
	無機リン						↑112
	GOT						↓83
	GPT						↓71

統計学的方法：Lepage の検定 ↑ ↓、↑ ↑ ↓ ↓：P<0.05、P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査； 投与終了時及び回復期間終了時に全生存動物を対象として、一夜尿を採取し、以下の項目について測定した。

尿量、色調、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

5000ppm 群雄で尿量の低下がみられ同群雌でビリルビン尿（5/20 例）がみられた。いずれも回復試験終了時には回復した。

500ppm 群雌雄でみられた尿量の低下は背景データの範囲内の変化であった（表4）。

表3. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
14 週 時	尿 量		↓ 93	↓↓ 72 *		↓ 94	82 *

統計学的方法：Lepage の検定 ↓：P<0.05、↓↓：P<0.01

Jonckheere の検定 \*：P<0.05（申請者が実施）

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

表4. 尿量の背景データとの比較（14週時）

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		500	5000	背景データ (90匹)	500	5000	背景データ (109匹)
尿 量 (mL)	平均値	5.710	4.370	5.650	4.370	3.810	3.900
	最小値	4.300	2.600	3.300*	2.300	2.100	1.700*
	最大値	6.900	9.000	9.600**	7.300	6.200	6.600**

背景データは1991年3月5日から同年12月18日までの16週齢から26週齢までの同系統ラットのデータ

\* 5%信頼限界値 \*\* 95%信頼限界値

[申請者注]

眼科学的検査；対照群及び 5000ppm 群雌雄の動物を対象に、投与前、投与終了時及び回復試験終了時に実施した。

投与に関連した変化はみられなかった。

臓器重量； 試験終了時及び回復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、対体重比を算出した。

体重、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 5 示す。

5000ppm 群雌雄で最終体重の低下がみられた。

5000ppm 群雌雄で肝及び脾の相対重量の増加及び胸腺重量の減少が認められた。これらの変化は回復期間終了後でも多少の回復はみられたもののそれぞれ変動したままであった。

5000ppm 群の雌雄でみられた心及び腎重量の低下、脳の相対重量の増加、卵巣重量の低下並びに精巣の相対重量増加は、体重低下に起因するものと考えられた。

50 及び 500ppm 群雄でみられた肝の相対重量の増加は、対照群の 1 例で肝重量が著しく低かったことによるもので投与に関連するものではないと考えられた。さらに、50 及び 500ppm 群雄の肝重量(50ppm:18.44g、500ppm:17.35g) は背景データの範囲内(14.46～19.83g)にあった。

その他、いくつかの絶対及び相対重量に統計学的有意差が認められたが、これらの変動は小さく投与に関連しないものと考えられた。

[申請者注]

表 5. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌			
	投与量(ppm)		50	500	5000	50	500	5000	
14 週	体 重				↓↓73			↓↓75	
	脳	体重比		↑↑105	↑↑136			↑↑130	
	心	重量			↓↓79			↓↓76	
		体重比			↑↑109				
	肝	体重比	↑115	↑113	↑↑142			↑↑139	
	腎	重量			↓81			↓84	
		体重比						↑111	
	胸腺	重量			↓↓58			↓↓67	
	精巣	体重比			↑130	—	—	—	
	卵巣	重量	—	—	—	↓86		↓81	
		体重比	—	—	—	↓86	↓96		
	脾	体重比			↑↑125			↑↑139	
	回 復 試 験	体 重				↓↓81			↓↓83
		脳	体重比			↑↑125			↑↑116
心		重量			↓87			↓91	
		体重比			↑108				
肝		重量			↓88				
		体重比			↑109			↑112	
腎		重量			↓↓82			↓↓81	
胸腺		重量			↓↓70			(90)a	
副腎		重量						↓82	
精巣		体重比			↑↑118	—	—	—	
脾		体重比			↑↑125			↑↑126	

統計学的方法：Lepage の検定 ↑↓、↑↑↓↓：P<0.05、P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

a：（ ）の数値は減少傾向を示す。

肉眼的病理検査；投与終了時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；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・組織の病理標本を製作し、鏡検した。

脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨（骨髄）、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、脾、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、精巣上体、子宮、膣、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体）、胸腺、末梢神経、脳、肉眼的病変部

主要な病理組織学的変化を表 6 に示す。

5000ppm 群雄の肝に小葉中心性の肝細胞肥大（8/10 例）が認められた。胸腺の軽度萎縮が雄に 7/10 例、雌に 5/10 例認められ、この所見は回復期間終了時の雄にも 4/10 例認められた。回復期間終了時の雄の 5000ppm 群に腎の限局性の石灰化が 3/10 例認められた。

その他にみられた変化は本系統のラットに通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度及び分布に投与との関連を示唆するものはみられなかった。

以上の結果より、本剤のラットを用いた飼料混入投与による 13 週間亜急性毒性試験における影響として、5000ppm 群雌雄に、体重増加抑制と飼料摂取量及び飲水量の減少がみられた。白血球数の増加並びにビリルビン、コレステロール、A/G 比及び ALP の増加がみられ、また、同群の雌にビリルビン尿がみられた。しかしこれらの変化は 4 週間の回復期間内にほとんどが回復した。肝及び脾の相対重量の増加と胸腺重量の減少がみられた。

病理組織学的所見として、小葉中心性の肝細胞肥大（雄）、腎の限局性の石灰化（雄）及び胸腺の萎縮（雌雄）がみられた。

従って、無毒性量は 500ppm（雄：32.46 mg/kg/day、雌：33.94 mg/kg/day）と判断された。

[申請者注]

表 5. 主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		0	50	500	5000	0	50	500	5000
14 週 時	検 査 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺 : 出血	1	0	0	1	0	0	0	0
	骨化生	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞の泡沫細胞出現	6	3	2	1*	1	0	3	2
	心筋 : 線維化	0	1	1	1	0	0	0	0
	壊死 (器質化)	3	2	0	1	0	0	1	0
	肝 : 小葉中心性の肝細胞肥大	0	0	0	8*	0	0	0	0
	腎 : 石灰化	0	0	0	0	10	10	10	10
	尿管拡張	0	1	1	0	0	0	0	1
	腎盂上皮石灰化	0	0	2	0	0	0	0	0
	精巣 : 精細管萎縮	2	1	2	1	—	—	—	—
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	2	1	1	1
	胸腺 : 萎縮	0	0	0	7**	0	0	0	5*
	回終 復了 期後 間	検 査 動 物 数	10	0	0	10	10	0	0
肺 : 肺胞の泡沫細胞出現		4	—	—	4	2	—	—	3
出血		1	—	—	0	0	—	—	0
心筋 : 壊死 (器質化)		3	—	—	1	0	—	—	0
線維化		2	—	—	0	0	—	—	0
肝 : 壊死 (器質化)		1	—	—	1	0	—	—	0
腎 : 石灰化		0	—	—	3	10	—	—	9
副腎 : 皮質の過形成		0	—	—	0	0	—	—	1
子宮 : 拡張		—	—	—	—	1	—	—	0
胸腺 : 萎縮		0	—	—	4	0	—	—	0

Fisher の正確確率検定、\* ; P<0.05 \*\* ; P<0.01

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

2) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-10)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1992 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬 1 群雌雄 4 匹

開始時週齢 雄：34～35 週、雌：30～34 週

開始時体重 雄：9.7～12.1kg、雌：8.1～11.4kg

試験期間： 13 週間 (1991 年 6 月 10 日～1991 年 9 月 11 日)

投与方法： 検体を 0、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたり、1 日 350g 摂食させた。検体混入飼料は試験期間中に 3 回調製した。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目及び結果：

死亡率； 毎日 (平日は午前、午後、休日は午前) 観察した。

2500ppm 群の雌 1 例を第 5 週 (試験 31 日目) に切迫屠殺した。それ以外に死亡は認められなかった。

一般状態； 毎日観察した。

2500ppm 群の雌 1 例の切迫屠殺前に、無気力、横臥、腹式呼吸の増加、腹部緊張の増加、頻脈がみられた。また、同群の雄雌各 1 例に強膜、口腔粘膜に黄味がかかった変色が、他の雌 1 例に軽度の無気力、横臥、腹臥がみられた。前述の雄には嘔吐がみられた。

その他の投与群では異常はみられなかった。



体重変化； 週1回測定した。

2500ppm 群で体重低下が雄では第2週、雌では第3週以降にみられた。投与前の体重と比較すると、投与終了時には雄で7%、雌で16%の体重減少となった。

その他の投与群では対照群と同等であった。

飼料摂取量及び飼料効率；毎日測定し、1週間毎の平均値とした。また、飼料効率を計算した。

2500ppm 群で飼料摂取量の低下が、雄では全投与期間中、雌では2週以降にみられた。

飼料効率は2500ppm 群で低下したが、体重及び飼料摂取量に起因した変化と考えられた。

その他の投与群では対照群と同様であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.12	13.9	53.4
	雌	3.24	14.5	60.2

血液学的検査；投与開始前、投与4、8及び13週時に全生存動物より血液を頸静脈より採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分類、プロトロンビン時間、血小板数、メトヘモグロビン量、網状赤血球数、赤血球浸透圧抵抗試験、

統計学的有意差の認められた項目を表1に示す。

2500ppm 群の雄で8週以降、雌で4週以降に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下がみられた。雌2例において貧血がみられたが、そのうち1例には網状赤血球数の増加を伴う代償性の赤血球産生亢進が認められた。2500ppm 群雌雄の各1例に赤血球抵抗性の増強がみられた。2500ppm 群雌雄でプロトロンビン時間の延長及び血小板数の低下が各検査時にみられた。その他に2500ppm 群雌では、1例に好中球減少とリンパ球増加をともなう白血球数の減少が13週時でみられた。また、1例に単球増加がみられた。

500ppm 群雌雄で血小板数の低下がみられた。

その他、有意差の認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個別別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度であることから投与によるものとは考えなかった。

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
投 与 前	RDW			↑ 105			
	MCV						↓ 96
	好中球比				↓ 89		
	リンパ球比				↑ 120		
4 週	赤血球数						↓ 81
	ヘモグロビン濃度						↓ 80
	ヘマトクリット値						↓ 79
	MCV						↓ 97
	好塩基球比						↓ 20
	単球比						↑ 170
	血小板数		↓ 72	↓ 70			↓ 50
	プロトロンビン時間			↑ 164			↑ 131
8 週	赤血球数			↓ 88			↓ 67
	ヘモグロビン濃度			↓ 89	↓ 92		↓ 68
	ヘマトクリット値			↓ 88			↓ 69
	MCHC	↑ 102					
	RDW			↑ 111		↑ 103	
	好塩基球比						↓ 40
	リンパ球比						↓ 72
	血小板数		↓ 61	(60)		(83)	↓ 85
プロトロンビン時間			↑ 130			↑ 111	
13 週	赤血球数			↓ 88	↓ 94		↓ 62
	ヘモグロビン濃度			↓ 90	↓ 91		↓ 63
	ヘマトクリット値			↓ 90	↓ 93		↓ 66
	単球比						↑ 224
	血小板数		↓ 71	(72)		↓ 80	(65)
	プロトロンビン時間			↑ 182			↑ 136

統計学的方法：Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( )内の数値は統計学的に有意ではないが減少がみられた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4、8 及び 13 週時に動物の頸静脈から採取した血漿を用い、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン（13 週時のみ）、総タンパク、アルブミン（A）、グロブリン（G）、A/G 比、コレステロール、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（GOT）、アラニントランスアミナーゼ（GPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、 $\gamma$ -GTP、クレアチンキナーゼ

統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

2500ppm 群の雄 2 例に総ビリルビンの増加、コレステロール及びリン脂質の低下、GOT、GPT、ALP、 $\gamma$ -GTP の上昇がみられた。このうち 1 例にはクレアチンキナーゼの増加(13 週時) もみられた。GOT 及び又は GPT の低下が同群の他の雄にみられた。

2500ppm 群雌の 1 例に総ビリルビン及び ALP の増加、GOT、GPT の増加及び/又は低下がみられ、500ppm 群雌 1 例においても GPT と ALP の増加（13 週時）がみられた。2500ppm 群雌にグロブリンの増加にともなう総タンパクの増加がみられた。

その他有意差の認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度の値であることから投与によるものとは考えられなかった。

表 2. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
投 与 前	クレアチニン			↓ 94			
	総タンパク				↓ 94	↓ 95	
	アルブミン					↓ 96	↓ 96
	グロブリン				↓ 90		
	クロール					↑ 102	
4 週	クレアチニン				↓ 93		
	コレステロール						↑ 120
	ナトリウム	↓ 99.5					
	GPT						↓ 31
	クレアチンキナーゼ				↓ 78		
8 週	コレステロール					↑ 117	↑ 137
	リン脂質					↑ 110	↑ 119
	ナトリウム			↓ 99			↓ 99
	GPT					↓ 67	
	γ-GT						↓ 48
13 週	総ビリルビン			↑ 404			(1076)
	総タンパク						↑ 113
	アルブミン		↑ 106				
	グロブリン						↑ 145
	A/G 比		↑ 123	↑ 119			
	ナトリウム	↑ 101	↑ 101				
	無機リン					↑ 117	
	GOT						↑ 218
	GPT				↓ 80		↓ 25
	クレアチンキナーゼ	↑ 156		↑ 496			

統計学的方法：Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( )内の数値は、有意差はみられないが増加がみられた。

尿検査； 血液学的検査と同時期にカテーテルにより採取した尿について、以下の項目を測定した。

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

2500ppm 群雌雄にビリルビン尿が高頻度にみられた。

雄の対照群を除く、投与群にケトン体がみられたが、雌の対照群でもみられたことから毒性学的影響ではないと判断された。

眼科学的検査；全生存動物を対象として、試験開始前及び試験終了時に外観、水晶体、虹彩、眼底、瞳孔反射、瞬膜を検査した。

瞬膜の検査において対照群および投与群の雌雄に散発的に濾胞性結膜炎がみ

られたが、投与の影響ではなかった。

その他の検査では、雌雄ともいずれの投与群においても異常はみられなかった。

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、体重比及び脳重比を算出した。

体重（放血後）、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺（上皮小体を含む）

統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

2500ppm 群雌雄で、心、胸腺及び甲状腺の重量と脳重比の減少が、同群雄で副腎と精巣の重量及び脳重比の減少がみられた。2500ppm 群雌で、脳及び腎の体重比に、同群雌雄で肝の体重比に増加がみられた。500ppm 群雌雄で肝の重量及び体重比にも増加がみられた。また、統計学的有意差はみられないものの脾の重量及び相対重量の増加が2500ppm 群雌でみられた。

表3. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	500	2500	100	500	2500
体重							↓ 67
脳	体重比						↑ 153
心	重量			↓ 72			↓ 76
	体重比			↓ 92			
	脳重比			↓ 73			↓ 75
肝	重量		↑ 117		↑ 118		
	体重比		(119)	↑ 140	(117)	↑ 173	
	脳重比		↑ 119				
腎	体重比						↑ 160
副腎	重量			↓ 70			
	脳重比			↓ 71			
胸腺	重量			(50)			↓ 29
	脳重比						↑ 279
精巣	重量			↓ 69			
	脳重比			↓ 69			
脾	重量						(411)
	体重比						(700)
	脳重比						(421)
甲状腺	重量	↓ 76		↓ 63			↓ 72
	脳重比	↓ 75		↓ 64			↓ 70

統計学的方法：Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

( ) 内の数値は、有意差はみられないが増加あるいは減少がみられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物について剖検を実施した。

2500ppm 群の雌 2 例の全身が黄色またはやや白色がかった。これは血液学的検査データならびに肝、脾及び骨髄の病理組織学的検査所見より黄疸または貧血と考えられた。また、同群では雄 2 例、雌 1 例に肝に斑点がみられた。その他に観察された肉眼的所見は、自然発生的にみられるものと同程度であり、投与に起因するものではなかった。

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、組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺域、脾、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、大腿骨（骨髄）、胸骨（骨髄）、肋骨（軟骨）、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、胆のう、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼、視神経、涙腺、全肉眼的病変部

認められた主な病理組織学的所見を表 4 に示す。

500 及び 2500ppm 群で肝に軽度から重度の血管周囲の炎症性細胞浸潤ならびに肝細胞壊死が認められ、2500ppm 群では髄外造血亢進、ヘモジデリン沈着及び胆汁うっ滞も認められた。また、500 及び 2500ppm 群の動物に肝内胆管増生が認められた。

500 及び 2500ppm 群で骨格筋に変性、胃腸管壁に炎症性細胞浸潤および浮腫、甲状腺、唾液腺及び前立腺にリンパ球/組織球浸潤が認められた。2500ppm 群雌で心筋の炎症性細胞浸潤、胆嚢の浮腫、自律神経節の血管周囲の炎症性細胞浸潤が、同群雄で上皮小体のリンパ球/組織球浸潤が認められた。

500 及び 2500ppm 群の雄に前立腺の嚢胞性拡張が、500ppm 群に精細管の軽度萎縮が、2500ppm 群に精子形成の低下が認められ、2500ppm 群の雌に子宮の萎縮が認められた。

500ppm 群の雄及び 2500ppm 群の雌雄に胸腺皮質の萎縮並びに 2500ppm 群で腸間膜リンパ節のリンパ濾胞の萎縮と貪食細胞の産生増加が認められた。

2500ppm 群の雄 1 例に骨髄の細胞低形成、雌に骨髄細胞増生が認められた。

500 及び 2500ppm 群の雄に脾のヘモジデリン沈着、雌に髄外造血亢進が認められた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、2500ppm 群雌雄で飼料摂取量及び体重の低下、赤血球関連項目の変化、血液生化学検査値の変動、心、胸腺、甲状腺および精巣重量の減少と肝の体重比の増加が認められた。500ppm 群雌雄でも、血小板数の低下、肝の重量及び体重比の増加が認められた。病理組織学的所見として、肝に炎

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。

症性細胞浸潤、肝細胞壊死および肝内胆管増生が、骨格筋に変性が、甲状腺、唾液腺および前立腺にリンパ球/組織球浸潤が認められた。

従って、無毒性量は 100ppm（雄：3.12mg/kg/day、雌 3.24mg/kg/day）であると判断された。

表 4. 主要な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
投 与 量 (ppm)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
( 検 査 例 数 )		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝	: 炎症性細胞浸潤	1	1	3	3	2	0	2	3
	線維化	0	0	0	2	0	0	0	1
	壊死	0	0	0	2	0	0	0	1
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	0	2	2
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	3	0	0	0	1
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	2
	肝内胆管増生	0	0	2	3	0	0	2	4*
	毛細胆管胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	0	1
胆のう	: 壁の浮腫	0	0	0	0	1	1	0	3
脾	: ヘモジデリン沈着	0	0	1	2	3	2	2	1
	髓外造血	0	1	1	1	1	0	2	3
	うっ血	0	0	0	1	1	0	0	1
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	: 炎症性細胞浸潤	0	0	1	2	0	0	0	0
大腸	: 炎症性細胞浸潤	0	0	0	2	0	0	2	1
	浮腫	0	0	0	0	2	2	2	4
	化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
腎	: 尿細管石灰化	3	2	3	4	4	3	3	3
	腎盂の慢性炎症	1	0	1	1	0	0	0	1
骨格筋	: 変性	0	0	1	4*	0	0	2	3
心筋	: 炎症性細胞浸潤	0	1	0	3	0	0	0	0
	化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	: リンパ球/組織球浸潤	0	0	1	4*	0	0	2	4
上皮小体	: リンパ球/組織球浸潤	0	0	0	2	0	0	0	0
唾液腺	: リンパ球/組織球浸潤	0	0	1	2	0	0	1	1
胸腺	: 皮質萎縮	2	2	3	3	1	2	1	4
腸間膜リンパ節	: 食食細胞	0	0	0	3	0	0	0	2
	リンパ濾胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	3
骨髄	: 細胞低形成	0	0	0	0	0	0	1	2
	細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0
前立腺	: のう胞性拡張	1	1	2	3	—	—	—	—
	リンパ球/組織球浸潤	1	1	3	4	—	—	—	—
精巣	: 精細管萎縮	0	0	1	0	—	—	—	—
	精子形成低下	0	0	0	2	—	—	—	—
子宮	: 萎縮	—	—	—	—	0	0	0	3
自律神経節	: 炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	2

X<sup>2</sup>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。

(6) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-11)

試験機関:コーバンス ラボラトリーズ社(米国)

報告書作成年:1997年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Crl:CDBR 系ラット(Sprague-Dawley 系由来)、約 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹  
投与開始時の体重 雄: 163~229g、雌: 138~174g

試験期間 : 投与期間 1997 年 1 月 20 日から 1997 年 4 月 24 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0、500、1000 及び 3000ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって随時摂食させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目及び結果:

死亡率 ; 全動物について生死を毎日 2 回観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

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

体重変化；投与開始前ならびに投与期間中は毎週1回全動物の体重を測定した。

3000ppm 群の雄では、投与3週から有意な体重増加抑制がみられ、14週時の平均体重は対照群に比して13%の低下を示し、体重増加量は対照群に比して26%の低値であった。3000ppm 群の雌でも体重増加抑制がみられ（対照群に比して10%以内）、体重増加量は対照群に比して17%の低値であった。

500 および 1000ppm 群では、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。

飼料摂取量；飼料摂取量を毎週1回測定した。

3000ppm 群の雌雄では、平均飼料摂取量に低下がみられた。

500 および 1000ppm 群では、投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表1のとおりであった。

表1. 検体摂取量

投与量 (ppm)		500	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	35	68	201
	雌	41	81	224

一般状態の観察；全動物を対象にして、一般状態の変化について、ケージサイドからの観察は投与期間を通して1日1回、ケージから取り出しての観察は投与前1回と投与期間中毎週1回実施した。

一般状態に投与に関連した変化は認められなかった。

機能観察検査；全動物を対象にして、投与前1回、投与4, 8 および 13 週時に、機能観察検査を行った。機能観察項目を以下に示した。

ホームケージ内観察：姿勢、活動性、振せん、痙攣、異常発声、常同行動、異常行動、糞の性状（色と硬さ）、覚醒状態、取扱い易さ/体緊張、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、呼吸、被毛の外観、立毛、苦悶反応

手に持ったの観察：ケージからの取り出し易さ、取り扱いの容易さ、異常発声、呼吸、瞳孔径、流涙、眼球突出、眼瞼閉鎖、立毛、被毛の状態、流涎

アリーナ内観察：覚醒状態、踏み出し時間（動物が動き出すまでの時間）、身づくろい、立ち上がり回数、振せん、痙攣、異常あるいは常同行動、歩行異常、姿勢、運動量、観察終了後に排尿回数と糞数、並びに多尿および下痢の有無、

感覚反応の観察：接近反応、接触反応、音に対する反応、瞳孔状態、瞳孔反射、眼

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。

瞼反射、角膜反応、痛覚反応（屈曲反射）、空中正向反射、カタレプシー時間、  
神経筋に対する検査：握力測定（前・後肢）、着地開脚幅の測定  
生理学的指標：体緊張、筋緊張、直腸体温測定、体重  
その他に観察される全ての症状

観察された所見を表 2-a, b に示した。

3000ppm 群の雄では、4 週時に 3 例、8 および 13 週時に各 1 例に常同行動（過度に臭いを嗅ぐ、頭を絶えず動かす）が認められ、統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられた。

雌の 3000ppm 群では、8 週および 13 週時につま先歩行（後肢のみ）が多くの動物に観察され、有意差が認められ、検体投与の影響と考えられた。500 および 1000ppm 群では、試験期間を通して、詳細な症状観察に投与に関連した影響は認められなかった。

3000ppm 群の雌 4 週および 8 週で接触反応に有意差がみられたが、接触刺激を回避する傾向が認められた。しかし、この変化は 13 週では認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

[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 2-a. 主な機能観察所見 (雄)

性 別	雄											
	0			500			1000			3000		
投 与 量 (ppm)	0			500			1000			3000		
検 査 動 物 数	10			10			10			10		
検 査 時 期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
<ケージ内/手に持ったの観察>												
軽度抵抗	4	4	5	3	2	2	4	2	3	4	1	3
取り出し易さ 抵抗なし	6	6	5	7	8	7	6	8	7	6	9	7
中程度困難	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<アリーナ内観察>												
中程度	7	7	9	8	7	9	7	7	10	7	8	8
活動性 低下	2	2	1	2	3	1	3	3	0	3	2	2
亢進	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
常同行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1
接近反射 回避	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
接触反応	*											
反応あり	4	9	4	7	9	8	5	7	8	9	9	8
接触を回避	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	1
反応なし	6	1	5	2	0	0	5	3	2	1	1	1
瞳孔の状態												
収縮(正常)	10	10	9	8	7	10	10	10	10	10	10	10
拡大	0	0	1	2	3	0	0	0	0	2	0	0
眼瞼反射 無反応	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
空中正向反射												
あり	10	9	7	5	4	6	5	4	5	8	6	7
なし	0	1	3	5	6	4	5	6	5	2	4	3

統計解析法：Agresti の検定 (2×2 分割表) (\*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。

表 2-b. 主な機能観察所見 (雌)

性別	雌												
	0			500			1000			3000			
投与量 (ppm)	0			500			1000			3000			
検査動物数	10			10			10			10			
検査時期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13	
<ケージ内/手に持ったの観察>													
取り出し易さ	軽度抵抗	4	3	3	5	2	6	7	3	4	5	2	5
	抵抗なし	6	7	7	5	8	4	3	7	6	4	7	4
	中程度困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
<アリーナ内観察>													
活動性	中程度	9	6	7	10	10	6	10	7	6	10	8	8
	低下	1	1	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
	亢進	0	3	2	0	0	2	0	3	3	0	2	2
その他の行動	後肢のつま先歩行	1	3	3	1	4	6	3	5	6	3	7	8*
接近反射	回避	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
接触反応	反応あり	10	10	8	9	9	8	7	8	9	4	5	7
	接触を回避	0	0	1	0	1	2	2	1	0	5	4	3
	反応なし	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0
瞳孔の状態	収縮(正常)	10	6	9	10	10	10	7	10	10	10	10	10
	拡大	0	4	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
眼瞼反射	無反応	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空中正向反射	あり	10	9	10	9	8	10	8	8	9	8	9	9
	なし	0	1	0	1	2	0	2	2	1	2	1	1

統計解析法: Agresti の検定 (2×2 分割表) (\*p<0.05)

自発運動量の測定; 投与前1回、投与4, 8 および13週時に、全動物を対象にして、8字型迷路自動測定装置を用いて自発運動量(2分単位で40分)を測定した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査; 神経組織の病理組織学的検査の実施有無を問わず、全動物について肉眼的病理検査を実施した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

神経組織の病理組織学的検査; 対照群及び高用量群(雄は1500ppm、雌は3000ppm)については、雌雄各6匹(灌流固定した)を対象として以下の組織標本作製し検査した。  
脳(嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳および延髄)および下垂体、

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。

脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼、前脛骨筋および腓腹筋は、パラフィン包埋後に H/E 染色を、脊髄神経節（頸部および腰部）、ガッセル神経節、視神経、坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経については、エポキシ樹脂包埋した後にトルイジンブルー染色を施した。

表 3 に認められた神経組織の病理組織所見を示した。

高投与である 3000ppm 群の中枢および末梢神経組織に、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、高投与群の 3000ppm おいて、神経組織に投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、低および中用量群の神経組織については病理組織学的検査を実施しなかった。

表 3. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	500	1000	3000	0	500	1000	3000
投 与 量 (ppm)	(6)	(-)	(-)	(6)	(6)	(-)	(-)	(6)
検 査 動 物 数	(6)	(-)	(-)	(6)	(6)	(-)	(-)	(6)
頸部脊髄側索：軸索変性	0	-	-	0	0	-	-	1
頸部脊髄腹側：軸索腫大	0	-	-	0	1	-	-	0
胸部脊髄側索：軸索変性	0	-	-	1	0	-	-	0
腓腹筋：筋線維変性 (単核細胞浸潤を伴う)	0	-	-	1	0	-	-	0
前脛骨筋：筋線維変性 (単核細胞浸潤を伴う)	2	-	-	0	0	-	-	0
前脛骨筋：単核細胞浸潤	0	-	-	1	0	-	-	0
前根神経節：軸索変性	0	-	-	0	1	-	-	0
坐骨神経：軸索変性	0	-	-	1	0	-	-	0
坐骨神経：ミエリン変性	1	-	-	0	0	-	-	0
脛骨神経：軸索腫大	6	-	-	0	1	-	-	0
脛骨神経：ミエリン変性	1	-	-	0	0	-	-	0
脛骨神経：軸索変性	0	-	-	1	0	-	-	0

以上の結果、本剤をラットに、0、500、1000 および 3000ppm の濃度で 90 日間反復経口投与した場合、死亡動物はなく、一般状態に影響はみられなかった。

3000ppm 群で、体重、体重増加量および飼料摂取量に低下が認められた。神経行動への影響として、3000ppm 群の雄 4 例で常同行動（過度に臭いを嗅ぐ、頭を絶えず動かす）が認められた。中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも最高用量の 3000ppm 群で投与の影響は

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。

認められなかった。

したがって、本試験における神経毒性に対する無影響量 (NOEL) は、1000ppm (雄 68mg/kg/day、雌 81mg/kg/day) であると判断された。

[申請者注]

(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-12)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬 1群雌雄各4匹（対照群及び1000ppm群は回復試験用 雌雄各2匹をそれぞれ追加した）

開始時週齢 雄：24～32週 雌：23～27週

開始時体重 雄：9.4～10.7kg 雌：8.6～10.4kg

試験期間： 投与期間（52週） 1992年6月22日～1993年6月23日

回復期間（28日） 1992年6月22日～1993年7月20日

投与方法： 検体を0、20、200及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたり1日あたり350gを給餌した。回復試験用の動物には、検体を含まない飼料を28日間摂食させた。検体混入飼料は試験期間中13回調製した。

〈投与量の設定〉

試験項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

1000ppm群雄1例が第33週（試験第229日）に死亡した。病理組織学的検査から気管支肺炎と診断され、投与に起因するものではなかった。



一般状態；全動物について一般状態を毎日観察した。

1000ppm 群の雌 1 例に軽微な無関心、歩行失調及び筋緊張低下が一時的にみられた。

1000ppm 群の雄 1 例（死亡例）に第 30 週から 33 週までの間下痢がみられたが、罹患した気管支肺炎による一般状態悪化によると考えられ、投与には関係ないと考えられた。回復期間には一般状態に異常は認められなかった。

体重変化；全生存動物の体重を週 1 回測定した。

1000ppm 群の雄で一時的に体重低下がみられたが、これは死亡した 1 例に起因するものであった。

1000ppm 群の雌 2 例で体重低下がみられ、これは一般状態の変化及び/または飼料摂取量の低下を伴うことから投与の影響と考えられた。

その他の投与群の雌では投与期間を通じて、対照群よりも平均体重が高かったが、用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

回復期間では対照群と同等であった。

飼料摂取量及び飼料効率；全生存動物の飼料摂取量を毎日測定した。また、飼料効率を算出した。

死亡した 1000ppm 群雄 1 例に軽度から中等度の飼料摂取量の低下がみられた。1000ppm 群雌に軽度から中等度の飼料摂取量の低下がみられた。回復期間では対照群と同等であった。

飼料効率に投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量及び飼料中の検体濃度より算出した検体摂取量を以下に示す。

投与量(ppm)		20	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.57	5.33	27.9
	雌	0.57	5.03	27.4

血液学的検査；試験開始の 1 週間前、試験開始後 13、26 及び 52 週に全生存動物を対象に、また、回復試験動物については 56 週に頸静脈より採血し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球容積（MCV）、赤血球粒度分布幅（RDW）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、ヘモグロビン濃度分布幅（HDW）、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間、メトヘモグロビン濃度

対照群と 1000ppm 群については赤血球浸透圧抵抗試験、直接クームス試験も実施した。

表 1 に、対照群と比較して有意差の認められた項目を示す。

群平均としては、有意差はみられなかったが、投与 26 週後に 1000ppm 群の雌 1 例に低色素性及び大球性の赤血球が観察され、重度の貧血を認めた。この動物の貧血は血小板数の低下とプロトロンビン時間の延長を伴っていた。さらに血液生化学的検査からこの動物の貧血は溶血性であった。しかし、クームス試験及び赤血球浸透圧抵抗試験には異常はみられず、その後の 6 か月間の投与期間中にこれらの異常値は全て回復した。

1000ppm 群の雄 1 例に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の僅かな低下が 13 及び 26 週で認められた。また、1000ppm 群雄の 1 例にプロトロンビン時間の延長がみられた。

同群の別の雄 1 例に試験期間を通して赤血球関連項目の低値がみられたが、この動物は投与前の検査ですでに低値を示していたため、投与によるものではないと判断された。

その他、有意差の認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度の値であることから投与に起因するものとは考えられなかった。

[申請者注]

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	20	200	1000	20	200	1000
試験 前	単球比		↓ 75				
13 週	赤血球数	↓ 96		↓ -91			
	ヘモグロビン濃度			↓ 90			
	ヘマトクリット値			↓ 90			
	HDW			↓ -90			
	好塩基球比			↓ 60			
	プロトロンビン時間			↑ +118			
26 週	赤血球数			(94)			
	ヘモグロビン濃度			↓ 91			
	ヘマトクリット値			↓ 92			
	HDW	↑ 108					
	好塩基球比			↓ 50			
	プロトロンビン時間		↑ 111	↑ +129			
52 週	ヘモグロビン濃度		↓ 89	↓ -90			
	ヘマトクリット値			↓ 92			
	MCHC			↓ 98			↓ 98
	好酸球比				↑ 218	↑ 168	
	血小板数		↑ 125				
	赤血球浸透圧抵抗試験	—	—		—	—	↑ 108

Wilcoxon の検定、↑ ↓ : p<0.05

Jonckheere の検定、± : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

— ; 測定せず。

統計学的有意差が認められなかった場合、括弧内に変動率を表示する。

血液生化学的検査；血液学的検査用血液採取と同時期に採取した血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、コレステロール、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、アラントランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -GTP、クレアチンキナーゼ、サイロキシン、トリヨードサイロニン

電気泳動法によりプレアルブミン (PreAlb)、アルブミン (Alb-el)、 $\alpha$ -1 グロブリン (GlobA1)、 $\alpha$ -2 グロブリン (GlobA2)、 $\beta$  グロブリン (GlobB)、 $\gamma$  グロブリン (GlobG) を分画し、そのタンパク濃度と相対量を求めた。

表 2 に対照群と比較して有意差の認められた項目を示す。

1000ppm 群の雌で統計学的に有意ではないが投与期間を通して、コレステロール及びリン脂質の増加がみられ、回復期間終了時でも軽度の増加がみられた。200ppm 群の雌では 52 週時にコレステロールの増加がみられたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

血液学的検査（26 週時）で重度の貧血を示した 1000ppm 群の雌 1 例でビリルビン（総及び直接）の高値、グロブリンと総タンパクの高値、アルブミンの低値、GPT 及び ALP の高値並びにサイロキシン及びトリヨードサイロニンの低値がみられたが、これらの変動はその後の投与期間中に回復した。

群の平均値として有意差はみられなかったが、1000ppm 群の雄 2 例で 13 週時に GPT 及び ALP の高値がみられた。しかし、試験の経過に従って回復した。同群の死亡した雄 1 例では 13 週時にクレアチンキナーゼの高値がみられ、病理組織学的に骨格筋の変性が認められた。

その他に、有意差の認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられず、個体別値がそれぞれの対照群あるいは投与前の測定値と同程度の値であることから投与によるものとは考えなかった。

[申請者注]

表 2. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		20	200	1000	20	200	1000
試 験 前	アルブミン						↓ 95
	A/G 比						↓ 92
	Alb-el 比						↓ 96
	Glob A1 比					↓ 92	
	Alb-el 濃度						↓ 94
	Glob A1 濃度					↓ 90	
	ナトリウム		↓ -98	↓ -98			
	カルシウム			↓ 98		↓ 97	
	クロール					↓ 101	
	無機リン	↓ 91					
	GPT		↓ 67				
	γ-GTP			↓ #			
	サイロキシシン		↑ 113				
	13 週	グルコース		↑ 112			
総タンパク		↓ 96					
Glob B 比				↓ 72			↓ -67
Alb-el 濃度							↑ 106
Glob B 濃度							↓ -69
クロール				↑ 102			
GPT							↓ -47
γ-GTP					↓ 41		
トリヨードサイロニン							↓ -68
26 週		尿素				↓ 85	
	総ビリルビン				↓ 82		
	総タンパク						↑ 109
	Glob A1 比				↑ 115		
	Glob G 比						↑ 148
	Glob G 濃度						↑ 163
	無機リン		↓ 87				
	GPT	↑ 153	↓ 65				
	ALP						↑ 186
	サイロキシシン						↓ 78
52 週	尿素		↓ 87				
	アルブミン						↑ 107
	Glob A1 比		↓ 93				
	Glob A2 比					↑ 134	
	Glob B 比						
	Alb-el 濃度						↑ 108
	Glob A1 濃度	↓ 89	↓ 89	-84		↓ 91	
	Glob B 濃度						↓ 75
	コレステロール					↑ 127	↑ +138
	リン脂質						↑ +125
	カルシウム	↓ 96	↓ 95	↓ 96			
	GOT						↓ 68
	GPT		↓ 67				
	クレアチンキナーゼ						↓ 57
サイロキシシン			↓ 72				

Wilcoxon の検定、 ↑ ↓ : P<0.05 # : 計算不能  
 Jonckheere の検定、 +- : p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向)  
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取したカテーテル尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、色調、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

表 3 に対照群と比較して有意差の認められた項目を示す。

1000ppm 群雌 1 例で 26 週時に顕著なビリルビン尿がみられた。また、1000ppm 群の雌 2 例で 52 週時に血尿がみられたが、カテーテル挿入の影響と考えられた。

表 3. 尿検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	20	200	1000	20	200	1000
52 週	pH		↓ 86				

Wilcoxon の検定、↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

骨髓検査；全生存動物の剖検予定日（53 及び 57 週）に、胸骨骨髓の塗抹標本を作製し、以下の項目を測定した。

細網組織球系、赤血球形成系、白血球形成系、巨核球系、骨髓球系／赤芽球系比  
投与に関連した所見はみられなかった。

眼科学的検査；全生存動物について、試験開始前、投与終了直前又は回復期間終了時に、外観、水晶体、虹彩、眼底、瞳孔反射、瞬膜を検査した。

瞬膜の検査で全生存動物に結膜の毛のう炎がみられたが、投与の影響ではなかった。  
その他の項目に異常はみられなかった。

心電図検査；試験開始前、試験開始後 13、26 及び 52 週の全生存動物並びに回復期間終了時に、肢誘導、増高単極肢誘導、胸部誘導による心電図を記録し、以下の項目を測定した。

心拍数、PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔

13 週時に、20ppm 群雄の心拍数、200ppm 群雌の P 波時間の減少がみられたが、一過性の変化であり投与に関連する変化とは考えなかった。

13 週時に 1000ppm 群の雄で QT 間隔が統計学的に有意に増加したが、試験開始前の値と大差なかったため投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；試験終了時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

体重（放血後）、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺（上皮小体を含む）、膝窩リンパ節

表4に対照群と比較して有意差の認められた項目を示す。

いずれの投与群雌雄とも、臓器重量に投与の影響はみられなかった。

1000ppm 群の雌雄及び 200ppm 群の雄で肝体重比が増加する傾向がみられたが、これは、1000ppm 群では雄 2 例、雌 1 例、200ppm 群では雄 1 例の変動によるものであった。これらの個体別値は生物学的変動範囲内にあり、また病理組織学的所見との関連性がみられないことより、投与によるものではないと考えられた。1000 及び 200ppm 群で精巣重量の低下がみられたが、用量相関性はなかった。また、病理組織学的変化としては、1000ppm 群の 1 例に精細管萎縮がみられたに過ぎなかった。

その他有意差の認められた変化は、生物学的変動の範囲内にあるか、あるいは用量相関性が認められていないので、投与との関連はないと考えられた。

表 4. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	200	1000	20	200	1000
体重（放血後）						↑ 120	↑ 111
脳	重 量					↓ -89	
	体重比				↓ 84	↓ -74	
肝	重 量					↑ 119	
	体重比		↑ 117				
心	体重比					↓ 78	
腎	体重比					↓ 82	
副腎	体重比	↑ 123				↓ 83	
胸腺	重 量	↓ 67	↓ 65				
精巣	重 量		↓ -82	↓ -83			
脾	体重比			↑ 129			
甲状腺	重 量		↑ 125				

Wilcoxon の検定、 ↑ ↓ : P < 0.05

Jonckheere の検定、 +- : P < 0.01 (-は減少傾向)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査；途中死亡、試験終了時及び回復期間終了時の全生存動物について剖検を行った。

1000ppm 群雄 1 例の肝に癒痕がみられたが、病理組織学的には限局性線維化であり、また炎症性細胞の浸潤がみられた。

1000ppm 群の雄 3 例、雌 2 例、200ppm 群の雄 1 例、20ppm 群の 2 例及び対照群の雌 1 例の肺に斑点がみられたが、自然発生性の変化と考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織・臓器について病理組織標本を作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺、脾、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、大腿骨（骨髄）、胸骨（骨髄）、肋骨（軟骨）、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、胆のう、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼（視神経）、涙腺、全肉眼的病変部

観察された主要な病変を表 5 に示す。

1000ppm 群の雄及び／又は雌に骨格筋及び消化管の変性、肝の炎症性細胞浸潤、肝内胆管増生、脾及び肝のヘモジデリン沈着がみられた。

変性は雄の 2 例（骨格筋及び胃にそれぞれ 1 例ずつ）に認められ、また、小腸と大腸にも併発していた。

1000ppm 群雄に肝の炎症性細胞浸潤がみられ、その程度は他の群よりも重度であった。雌の 200ppm 群でも 3 例の炎症性細胞浸潤がみられたが用量相関性はなかった。

投与終了時にヘモジデリン沈着は対照群及び投与群雌雄にみられたが、1000ppm 群雌 2 例は重度のヘモジデリン沈着（脾または肝）であった。また、回復期間終了時にも、重度のヘモジデリン沈着が 1000ppm 群雄の脾と同群雌の肝にそれぞれ認められた。20 及び 200ppm 群の雌雄のヘモジデリン沈着は対照群と同程度であった。

その他に観察された病理組織所見は、その発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、自然発生的変化であり、投与によるものではなかった。

以上の結果より、本剤のイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における投与の影響として、1000ppm 群雌雄で個体別の飼料摂取量低下を伴う体重低下、貧血、ビリルビン尿（雌）、血液生化学的变化を伴う骨格筋及び胃の変性（雄）ならびに肝の炎症性細胞浸潤（雄）が認められた。

また、200ppm 群雄に精巣重量の低下が、200ppm 群雌にコレステロールの増加がみられたが、ともに関連する病理組織学的所見は認められなかった。従って、無影響量は 20ppm、無毒性量は 200ppm（雄 5.33mg/kg/day、雌 5.03mg/kg/day）と判断された。



表 5. 主な病理組織所見

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	20	200	1000	0	20	200	1000	
52週時	検査動物数		4	4	4	5 <sup>a</sup>	4	4	4	4	
	骨髄	: ヘモジデリン沈着	4	4	4	4 <sup>a</sup>	4	4	4	4	
			: 脂肪萎縮	4	4	4	4	4	4	4	4
	脾	: ヘモジデリン沈着	4	4	3	4	4	4	4	4	
			: うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2
			: 白脾髄の過形成	0	0	0	1	0	0	1	1
	肺	: 肺胞の泡沫細胞出現	0	1	1	0	0	0	0	0	
			: 炎症性細胞浸潤	0	1	1	0	0	0	0	0
			: 線維化	0	0	0	0	1	0	0	1
			: 急性気管支肺炎	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
	胸膜	: 肥厚 (繊維化)	0	1	1	1	1	0	0	1	
	肝	: 炎症性細胞浸潤	2	0	1	3	0	1	3	0	
			: リンパ球/組織球浸潤	2	2	0	1	3	1	1	3
			: 線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
			: 壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
			: 脂肪変性	2	1	2	0	0	2	0	0
			: ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
			: 肝細胞色素沈着	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
			: 肝内胆管の増生	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
	骨格筋	: 変性	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	
	胃	: 変性	0	0	0	1	0	0	0	0	
	小腸	: 変性	0	0	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	
	大腸	: 変性	0	0	0	2 <sup>a</sup>	0	0	0	0	
	腎	: 乳頭の石灰化	4	4	4	5 <sup>a</sup>	4	4	4	4	
			: 尿細管萎縮	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
	前立腺	: 慢性炎症	0	0	2	0	-	-	-	-	
	精巣	: 精細管萎縮	0	0	0	1	-	-	-	-	
			: 精子細胞の巨細胞化	0	0	0	1 <sup>a</sup>	-	-	-	-
	膣	: 潰瘍	-	-	-	-	0	0	0	1	
	下垂体前葉	: のう胞	1	0	2	0	3	0	2	1	
副腎	: 皮質の肥大	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0		
甲状腺	: のう胞	1	0	1	0	0	0	0	0		
	: リンパ球浸潤	0	0	0	1	1	0	0	0		
胸線	: 萎縮	2	3	3	3	3	2	2	3		
回復期間終了後	検査動物数		2	-	-	1	2	-	-	2	
	骨髄	: ヘモジデリン沈着	2	-	-	1	2	-	-	2	
			: 脂肪萎縮	2	-	-	1	2	-	-	2
	脾	: ヘモジデリン沈着	1	-	-	1	1	-	-	2	
			: 肺胞の泡沫細胞出現	0	-	-	0	0	-	-	1
	心	: 多発性動脈炎	0	-	-	0	1	-	-	1	
	肝	: 炎症性細胞浸潤	0	-	-	1	1	-	-	1	
			: リンパ球/組織球浸潤	1	-	-	0	1	-	-	1
		: 脂肪変性	0	-	-	0	0	-	-	1	
		: ヘモジデリン沈着	0	-	-	0	0	-	-	1	
	腎	: 乳頭の石灰化	2	-	-	1	2	-	-	2	
	前立腺	: 慢性炎症	1	-	-	1	-	-	-	-	
	精巣	: 精細管萎縮	0	-	-	1	-	-	-	-	
	胸線	: 萎縮	2	-	-	1	2	-	-	1	

a : 死亡動物 1 例を含む

X<sup>2</sup>検定を実施したが有意差は認められなかった。