

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Ⅵ. 毒性

<原体の毒性試験成績一覧表>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-1 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 5	経口	♂ 100,150,250,500,750 ♀ 50,75,100,150,250	♂ 386 ♀ 150	Covance- USA ¹⁾ (1997)	97
	14 日間観察		投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液					
T-2 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 40,80,160,320,640	♂ 260 ♀ 113	安科研 ²⁾ (2000)	99
	21 日間観察		投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液					
T-3 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 20,40,80,160,320	♂ 86 ♀ 75	安科研 (2000)	100
	14 日間観察		投与液の溶媒： オリーブ油					
T-4 (GLP)	急性毒性	マウス	♂♀各 5	経口	♂♀ 25,50,100,150,250	♂ 114 ♀ 107	Covance- USA (1997)	101
	14 日間観察		投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液					
T-5	急性毒性	マウス	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 25, 50, 80, 100,150	♂ 80~100 ♀ 50~80	大塚化学株 (2000)	102
	14 日間観察		投与液の溶媒： オリーブ油					
T-6 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 5	経皮	♂ 2000 ♀ 1000,2000,3000	♂ >2000 ♀ >3000	Cor.HZT ³⁾ (1997)	105
	14 日間観察							
T-7 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀各 5	吸入	♂♀0.95,1.44,2.07 mg/L	LC ₅₀ 値： ♂ 2.21 mg/L ♀ 1.50 mg/L	SPL ⁴⁾ (2000)	106
	14 日間観察							
T-8 (GLP)	皮膚刺激性	ウサギ	6	塗布	0.5g/匹	軽度の刺激性あり	Cor.HZT (1996)	108
T-9 (GLP)	眼刺激性	ウサギ	非洗眼: 6 洗眼 : 3	点眼	容積 0.1mL(重量 41mg)/眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	Cor.HZT (1996)	109
	14 日間観察							
T-10 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 惹起後 2 日間観 察	モルモット	被験 物質 : 20	皮内 ・ 塗布	感作: 皮内 1 % 塗布 5 % 惹起: 塗布 1 %	皮膚感作性なし	ボン ⁵⁾ (1997)	111
T-75 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂♀各 10	経口	♂ 0, 20, 40, 60 ♀ 0, 10, 20, 40	♂ 20 ♀ 10 神経毒性なし	Charles River (2008)	113
T-12 (GLP)	亜急性毒性	ラット	♂♀各 10 または 16	経口 (混餌)	♂♀ 0,15,80,160 ppm ♂ 0,0.906,4.78,9.33 ♀ 0,1.01,5.17,9.32	♂♀ 15 ppm ♂ 0.906 ♀ 1.01	安科研 (1999)	120
	13 週間投与・ 4 週間回復							
T-13 *1	T-12 の骨髄病理 組織の追加検査	-	-	-	<結果>♂15,80ppm 群では骨髄造血細胞減少はない。他、既報 (T-12) の成績を確認した。		安科研 (2001)	129
T-14 *1	亜急性毒性	ラット						131
	2 週間				<結果>血中 L-乳酸の増加とミトコンドリア増生がみられ、 <i>in vivo</i> ミトコンドリア呼吸阻害が示唆された。			
T-15 (GLP)	亜急性毒性	マウス	♂♀各 10	経口 (混餌)	♂♀ 0,15,100,300 ppm ♂ 0,2.4,15.9,46.2 ♀ 0,3.0,20.2,57.9	♂♀ 100 ppm ♂ 15.9 ♀ 20.2	Covance- USA (1999)	134
	13 週間投与							
T-16 (GLP)	亜急性毒性	イヌ	♂♀各 4	経口 (カブセル)	♂♀ 0, 1, 5, 10	♂♀ 1	ボン (1997)	139
T-17 (GLP)	亜急性毒性 13 週間投与 (追加試験)	イヌ	♂♀各 4	経口 (カブセル)	♂♀ 0, 10, 30, 100	確実中毒量 : ♂♀30	ボン (1999)	144

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<原体の毒性試験成績一覧表(続き)>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-18 (GLP)	90 日間反復経口 投与神経毒性	ラット	♂♀各 10	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 40, 80 ppm ♂ 0, 1.0, 2.7, 5.4 ♀ 0, 1.2, 3.2, 6.0	♂♀ 80 ppm ♂ 5.4 ♀ 6.0 神経毒性なし	HLS ⁶⁾ (2003)	152
T-19 (GLP)	慢性毒性 12 ヶ月間投与	イヌ	♂♀各 4	経口 (カブセル)	♂♀ 0, 1, 5, 20⇒10	♂♀ 1	ボゾ (1999)	156
T-20 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 24 ヶ月間投与	ラット	♂♀各 60	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 40, 80 ppm ♂ 0, 0.561, 1.50, 3.07 ♀ 0, 0.686, 1.85, 3.79	♂♀ 15 ppm ♂ 0.561 ♀ 0.686 発がん性なし	安科研 (1999)	163
T-21 (GLP)	発がん性 18 ヶ月間投与	マウス	♂♀各 50	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 150, 500⇒400⇒300 ppm ♂ 0, 2.2, 20.8, 60.9 ♀ 0, 2.8, 27.1, 75.9	♂♀ 15 ppm ♂ 2.2 ♀ 2.8 発がん性なし	Covance-US A (1999)	188
T-22 (GLP)	繁殖毒性 2 世代 F0: 交配前~F1 児離乳 F1: 交配前~F2 児離乳	ラット	♂♀各 30	経口 (混餌)	♂♀ 0, 0.75, 1.5, 3 (被験物質摂取量が一定に なるように混餌濃度を適 宜調整)	親動物・児動物とも 0.75 繁殖に対する 無毒性量: 1.5	安科研 (1999)	199
T-23	免疫毒性 3 世代 F0♀: 妊娠~F1 児離乳 F1: 交配前~F2 児離乳 F2: 離乳後~生後 10 週齢	ラット				次世代に対する免疫 毒性なし		210
T-24 (GLP)	催奇形性 器官形成期投与 (妊娠 6~15 日)	ラット	妊娠♀各 21~24	経口	0, 1, 3, 4.5	母体: 1 胎児: 3 催奇形性なし	安科研 (1999)	224
T-25 (GLP)	催奇形性 器官形成期投与 (妊娠 6~18 日)	ウサギ	妊娠♀各 12~15	経口	0, 1, 3, 6	母体: 1 胎児: 3 催奇形性なし	安科研 (1997)	228
T-26 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 試験系: サルネ細菌 TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA 用量 (μg/プレート): 実験 1 (-/+S9mix) 0, 8, 40, 200, 1000, 5000 実験 2 (-/+S9mix) 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	Covance- UK ⁷⁾ (1997)	233
T-27 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 試験系: サルネ細菌 TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA 本試用量 (μg/プレート): -/+S9mix 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (2000)	236
T-76 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 試験系: マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ⁺ -3.7.2C 株 用量 (μg/mL): 実験 1 (-S9mix) 0, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10 実験 2 (+S9mix) 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10, 25				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	Covance- USA (2007)	239
T-28 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL 細胞 用量 (μg/mL): 実験 1. 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 10.09, 14.41, 20.59 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 42.02, 60.03, 85.75 実験 2. 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 8.59, 10.74, 13.42 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 51.2, 64, 80 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 8.59 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 32.77				S9 mix の有無にかかわ らず染色体の構造異常 誘発性は陰性 S9 mix 非存在下で染 色体の数的異常の誘 発あり	Covance- UK (1997)	245
T-77 (GLP)	変異原性	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL 細胞 代謝活性化系非存在下において、細胞周期、倍数性、核内倍加 を調査				細胞周期の遅延、倍数 性および核内倍加の出 現頻度の増加あり		253

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

< 原体の毒性試験成績一覧表 (続き) >

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-29	変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> マウス骨髄小核試験 用量(mg/kg): ♂ 0, 3, 6, 12, 24 ♀ 0, 1.8, 3.5, 7, 14 投与: 各用量を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与.				陰性	大塚化学㈱ (1997)	255
T-78 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> マウス骨髄小核試験 用量(mg/kg): ♂ 0, 5, 10, 20, 50 投与: 各用量を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与.				陰性	Covance- USA (2007)	257
T-30 (GLP)	変異原性 DNA 損傷	<i>In vitro</i> , 試験系: 枯草菌の組換え修復能保持株と欠損株 用量(μg/disk): (-/+S9mix) 0, 1250, 2500, 5000, 10000, 20000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	安科研 (1996)	259
T-31	一般状態 睡眠時間 自発運動量 鎮痛作用 正常体温 自発脳波 コルチステロン	一般状態 睡眠時間 自発運動量 鎮痛作用 正常体温 自発脳波 コルチステロン	♂ラット, 3 匹/群, 0,10,50,200 mg/kg ♂マウス, 8 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂マウス, 18 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 3 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg			50, 中枢神経抑制症状	安科研 (1999)	261
						10, 延長作用あり		
						10, 低下あり		
						50, 作用閾値の上昇		
						10, 低下あり		
						150 (作用なし)		
						150 (作用なし)		
	呼吸・循環器系 自律神経系 消化器系 骨格筋 腎機能 血液 肝機能	呼吸・循環器系: 呼吸, 血圧, 心拍数および心電図 ♂ウサギ, 4 匹/群, 0,2,10,50 mg/kg (単回十二指腸内投与) 自律神経系: 瞳孔径 ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg 消化器系: 腸管輸送能 ♂マウス, 8 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg (50 および 150mg/kg 群では、全例死亡のため検査できなかった。) 骨格筋: 懸垂動作 ♂マウス, 8 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg 腎機能: 尿量と尿中電解質: ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg PSP 排泄能 : ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg 血液: 血液凝固 : ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg 溶血 : ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg 肝機能: ICG 代謝能 ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg	♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg ♂ラット, 6 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg			50 (作用なし)	10 (作用なし)	
						10 (作用なし)		
						10 (作用なし)		
						10, 弛緩作用あり		
						150 (作用なし)		
						150 (作用なし)		
						150 (作用なし)		
T-32	消化器系: 腸管輸送能	♂ラット, 10 匹/群, 0,10,50,150 mg/kg			150 (作用なし)	大塚化学㈱ (1999)	266	
T-33	動物細胞ミトコンドリア電子伝達系における <i>in vitro</i> 呼吸阻害				トルフェニラド [*] は顕著な呼吸阻害作用あり。		267	
T-34 *1	単回経口投与ラットを用いたミトコンドリア電子伝達系における <i>in vivo</i> 呼吸阻害検討				<i>in vivo</i> ミトコンドリア呼吸阻害が示唆された。		269	
T-35	拮抗薬による解毒				急性毒性に対していずれの拮抗薬も解毒効果なし		274	
T-36	解毒・治療 吸着剤・緩下剤による解毒				活性炭および緩下剤 (ソルビトールまたは硫酸マグネシウム) の併用投与は急性毒性の解毒において有効であることが示唆された。		276	
T-37 *2	拮抗薬による解毒				エビデカルボン、塩化カルネン、塩化レボカルネンはトルフェニラド [*] の急性経口毒性を軽減することが示唆された。		279	

*1: 2001 年 7 月に提出された残留農薬安全性評価委員会コメント対応試験成績

*2: 2003 年 5 月に提出された使用時安全委員会コメント対応試験成績。

1) Covance-USA: Covance Laboratories Inc. (米国), 2) 安科研: ㈱三菱化学安全科学研究所

3) Cor.HZT: Coming Hazleton Inc.(米国) - 1997 年に同社の社名は「Covance Laboratories Inc.」に変更された。

4) SPL: Safeparm Laboratories Ltd.(英国),

5) ボゾ: ㈱ボゾリサーチセンター

6) HLS: Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国), 7) Covance-UK: Covance Laboratories Ltd. (英国)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝物の毒性試験成績一覧表>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-38 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100	♂ 27.4 ♀ 15.4	ボソ ¹⁾ (1999)	284
			投与液の溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液					
T-39	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100	♂ 61 ♀ 54	大塚化学株 (2000)	285
			投与液の溶媒: オリーブ油					
T-40 (GLP)	トルフェンピラト [*] 亜急性毒性 4 週間投与	ラット	♂♀各 5	経口 (混餌)	: 3, 10, 30, 100ppm : 3, 10, 30, 100ppm トルフェンピラト [*] : 10, 30, 100ppm 共通対照群: 0ppm	: ♂♀ 10ppm : ♂ 30ppm ♀ 100ppm トルフェンピラト [*] : ♂♀ 10ppm	ボソ (2001)	286
					: ♂ 0.3, 0.8, 2.5, 8.1 ♀ 0.3, 0.9, 2.7, 8.5 : ♂ 0.2, 0.9, 2.5, 8.4 ♀ 0.3, 0.9, 2.7, 8.8 トルフェンピラト [*] : ♂ 0.9, 2.5, 8.0 ♀ 0.9, 2.6, 8.2	: ♂ 0.8 ♀ 0.9 : ♂ 2.5 ♀ 8.8 トルフェンピラト [*] : ♂♀ 0.9		
T-41 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネバ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2uvrA [*] 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボソ (1999)	295
T-42 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL/IU 細胞 用量 (μg/mL): 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 4.89, 9.78, 19.6, 39.1, 78.3, 157, 313 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 4.89, 9.78, 19.6, 39.1, 78.3, 157, 313				S9 mix の有無にかかわ らず陰性.	ボソ (2001)	298
T-43 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> ラット骨髄小核試験 用量 (mg/kg): ♂ 0, 5, 10, 20 投与: 各用量を 24 時間間隔で 2 回経口投与.				陰性	榊新日本 科学 (2000)	302
T-44 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 10, 30, 100, 300, 1000	♂ 70.8 ♀ 35.5	ボソ (1999)	304
			投与液の溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液					
T-45	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 10, 30, 60, 100, 200	♂♀ 30~60	大塚化学株 (2000)	305
			投与液の溶媒: オリーブ油					
T-46 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネバ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2uvrA [*] 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (但し, 2500, 5000 μg/プレートは +S9mix のみ)				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボソ (1999)	306
T-47 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL/IU 細胞 用量 (μg/mL): 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 40.0, 80.0, 120, 160, 200 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 40.0, 80.0, 120, 160, 200 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 10.0, 30.0, 50.0, 70.0, 90.0, 110, 130 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 10.0, 30.0, 50.0, 70.0, 90.0, 110, 130				S9 mix の有無にかかわ らず陰性.	ボソ (2001)	309
T-48 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> ラット骨髄小核試験 用量 (mg/kg): ♂ 0, 5, 10, 20 投与: 各用量を 24 時間間隔で 2 回経口投与.				陰性	榊新日本 科学 (2000)	313

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<代謝物の毒性試験成績一覧表(続き)>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-49 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 60, 200, 600, 2000	♂ 600~2000 ♀ >2000	ボゾ (1999)	315
T-50 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	316
T-51 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	319
T-52 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	320
T-53 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	323
T-54 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	324
T-55 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂ 0, 1000, 2000, 3000, 4000 ♀ 0, 1000, 2000	♂ 2024 ♀ >2000	ボゾ (1999)	327
T-56 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	328
T-57 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 60, 200, 600, 2000	♂♀ 1095	ボゾ (1999)	331
T-58 (GLP)	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	332
T-59 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 1000, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	335
T-60	遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: サルネリ菌 TA98,TA100,TA1535,TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	日油研 ²⁾ (1988)	336

1) ボゾ: ㈱ボゾリサーチセンター

2) 日油研: (財) 日本油料検定協会総合分析センター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<製剤の毒性試験成績一覧表>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-61 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 47, 66, 93, 130, 182, 255, 357, 500	♂ 102 ♀ 83	㈱新日本科 学 (2000)	338
T-62 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 47, 66, 93, 130, 182	♂ 104 ♀ 108	㈱新日本科 学 (2000)	339
T-63 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	㈱新日本科 学 (2000)	340
T-64 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 0, 0.131, 0.228, 0.439, 1.086, 1.410 mg/L	LC ₅₀ 値 : ♂♀ 0.542 mg/L	㈱新日本科 学 (2000)	341
T-65 (GLP)	皮膚刺激性 15%乳剤 13日間観察	ウサギ	6	塗布	0.5mL/匹	中程度の刺激性あり	㈱新日本科 学 (2000)	343
T-66 (GLP)	眼刺激性 15%乳剤 21日間観察	ウサギ	非洗眼:6 洗眼 :3	点眼	容積 0.1mL/眼	中程度の刺激性あり	㈱新日本科 学 (2000)	344
T-67	1000倍希釈液 眼刺激性 15%乳剤 3日間観察	ウサギ	非洗眼:6	点眼	容積 0.1mL(希釈液)/眼	刺激性なし	大塚化学㈱ (2000)	345
T-68 (GLP)	皮膚感作性 15%乳剤 Buehler 法 惹起後2日間観 察	モルモット	被験 物質 : 10	塗布	感作: 塗布 6.25% 惹起: 塗布 3.13%	皮膚感作性なし	㈱新日本科 学 (2000)	346
T-69 (GLP)	急性毒性 15%フロアブル 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 130, 204, 319, 500, 783	♂ 360 ♀ 153	㈱新日本科 学 (2000)	347
T-70 (GLP)	急性毒性 15%フロアブル 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	㈱新日本科 学 (2000)	349
T-71 (GLP)	皮膚刺激性 15%フロアブル 3日間観察	ウサギ	6	塗布	0.5mL/匹	刺激性なし	㈱新日本科 学 (2000)	350
T-72 (GLP)	眼刺激性 15%フロアブル 21日間観察	ウサギ	非洗眼:6 洗眼 :3	点眼	容積 0.1mL/眼	刺激性なし	㈱新日本科 学 (2000)	351
T-73 (GLP)	皮膚感作性 15%フロアブル Buehler 法 惹起後2日間観 察	モルモット	被験 物質 : 20	塗布	感作: 塗布 100% (原液) 惹起: 塗布 100% (原液)	皮膚感作性なし	㈱新日本科 学 (2000)	352
T-74	<15%乳剤の被暴量> ハウス内散布における 作業員への被暴量調査 散布後7日間					トルフェンピラドの 作業員、散布補助者、 リエントリー者への 被暴量はごくわずか であった。		354

- 1) Covance: Covance Laboratories Inc. (米国), 2) 安科研: ㈱三菱化学安全科学研究所
 3) Cor.HZT: Corning Hazleton Inc. (米国) - 1997年に同社の社名は「Covance Laboratories Inc.」に変更された。
 4) SPL: Safepharm Laboratories Ltd. (英国), 5) ボン: ㈱ボンリサーチセンター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-1)

試験機関 Covance Laboratories (米国) [GLP対応]

報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時 8~11週齢 (体重 雄 234~278g、雌 201~233g)

試験期間: 14日間観察

投与方法: 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルローズ-Na 水溶液に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。体重を投与当日(1日)、投与後8および15日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	100, 150, 250, 500, 750	50, 75, 100, 150, 250
LD ₅₀ 値	386	150
95%信頼限界 (mg/kg)	250~594	101~223
死亡開始時間	投与後9日	投与後5日
死亡終了時間	投与後14日 ¹⁾	投与後15日 ²⁾
症状発現時間	投与後1時間	
症状消失時間	(なし)	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/kg)	150	50

1): 瀕死期殺

2): 250mg/kg 群の1例が投与後15日の一般状態観察後から剖検までに死亡した。

症状として、雌雄とも消瘦、活動性の低下、歩行失調、円背位、顔面の赤色の汚れ、軟便、泌尿生殖器周囲の濡れまたは汚れ(黄色または暗色)が観察された。また、ごく少数例で粗毛、糞量の減少がみられた。これらの症状の大半は観察期間の後期には回復したが、高用量群の生存例では、消瘦が観察期間の終了時までみられる個体があった。

死亡は投与後5日以降に発現し、雄では250、500および750mg/kg群でそれぞれ1、4および4例、雌では75、100、150および250mg/kg群でそれぞれ1、1、2および5例みられた。これらの観察後期の死亡例では死亡前に、体重減少にともない消瘦などが観察された。

体重については、低用量(100mg/kg以下)群の大半の生存例では順調な増加がみられた。しかし、高用量(150mg/kg以上)の生存例では投与後8日に減少がみられ、250、500および750mg/kg群の各1例では投与後15日でも減少がみら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

れた。

剖検の結果、死亡例では腺胃および前胃の粘膜にびらんまたは隆起部がみられた。これらのうち1例では胃の漿膜面に隆起部がみられた。一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-2)

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

試験目的：前回の試験（資料 T-1）でみられた観察後期の動物死亡を確認し、精査するため実施した。

被験物質：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時 12週齢（体重 雄 392～427 g、雌 242～259 g）

試験期間：21日間観察

投与方法：被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロース-Na 水溶液に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目：中毒症状および生死を21日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。体重を投与当日（1日）、投与後4、8、15日および22日に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	40, 80, 160, 320, 640	
LD ₅₀ 値	260	113
95%信頼限界 (mg/kg)	198～341	71～181
死亡開始時間	投与後6時間	投与後1時間
死亡終了時間	投与後18日 ¹⁾	投与後15日 ¹⁾
症状発現時間	投与後30分	投与後30分
症状消失時間	投与後18日	投与後15日
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	160	40

1)：最終の死亡個体を発見した日。

症状として、雌雄とも腹臥位、自発運動の低下、呼吸不整、円背位、削瘦、下痢および下腹部の汚れが観察された。また、少数例で、横臥位、背臥位、呼吸緩除がみられた。

投与後11日以降に死亡した個体が雄では320mg/kg群で4例、雌では80、160および320mg/kg群でそれぞれ1、3および1例みられた。これらの観察後期の死亡例では死亡前に、体重減少にともない削瘦および円背位が観察された。なお、640mg/kg群では雌雄とも観察後期の死亡発現はみられなかった。

体重変化については、40mg/kg群の雄1例および80mg/kg以上の雌雄全例で投与後4日に体重減少がみられ、投与後8日でも減少が継続してみられる個体が多かった。

剖検の結果、投与後3日以内に死亡した例では腺胃の出血がみられた。投与後11日以降に死亡した例では、腺胃の出血、前胃の白色隆起巣、胸腺および脾臓の小型化がみられた。胸腺および脾臓の小型化に関しては、観察された個体が明らかな衰弱をしめしていることから、ストレス性の二次的变化であると考えられた。一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ラットにおける急性経口毒性試験（投与溶媒オリーブ油での検討）（資料T-3）

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

試験目的：以前の試験（資料 T-1 および 2；投与溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液を使用）でみられた観察後期の死亡発現について、投与溶媒の違いによる観察後期の死亡発現の有無を確認するため、オリーブ油を投与溶媒として用いた試験を実施した。

被験物質：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時5週齢（体重 雄 127～156 g、雌 111～131 g）

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質をオリーブ油に懸濁し、投与前日から一晩絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。体重を投与当日（1日）、投与後4、8および15日に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	20, 40, 80, 160, 320	
LD ₅₀ 値	86	75
95%信頼限界 (mg/kg)	61～120	54～104
死亡開始時間	投与後 30 分	投与後 30 分
死亡終了時間	投与後 1 時間 ¹⁾	投与後 2 日 ¹⁾
症状発現時間	投与後 10 分	投与後 10 分
症状消失時間	投与後 7 日	投与後 8 日
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	40	

1)：最終の死亡個体を発見した日。

症状として、雌雄とも腹臥位、横臥位、円背位、自発運動の低下、歩行失調、呼吸不整または呼吸困難、下痢および下腹部の汚れがみられた。また、少数の死亡例で強直性・間代性痙れん、流涎がみられた。すべての投与群の死亡は投与日ないし投与翌日に観察され、観察後期の死亡発現はなかった。

体重変化については、80mg/kg 群の雌雄で投与後4日に体重減少または増加抑制がみられたが、投与後8日では順調な増加がみられた。20 および 40mg/kg 群では順調な体重増加がみられた。

剖検の結果、死亡例および生存例とも主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

④マウスにおける急性経口毒性試験

(資料T-4)

試験機関 Covance Laboratories (米国) [GLP対応]

報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: ICR系マウス、1群雌雄各5匹

投与時6週齢(体重雄27.7~30.9g、雌20.8~26.0g)

試験期間: 14日間観察

投与方法: 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルローズ-Na水溶液に懸濁し、投与前4~5時間絶食させた動物に強制経口投与した。

検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を投与当日(1日)、投与後8および15日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	25, 50, 100, 150, 250	
LD ₅₀ 値	114	107
95%信頼限界 (mg/kg)	76~171	71~161
死亡開始時間	投与後1時間	投与後1時間
死亡終了時間	投与後2日 ¹⁾	投与後6日 ²⁾
症状発現時間	投与後1時間	投与後1時間
症状消失時間	投与後3日	投与後7日
徴候のみられない 最高投与量 (mg/kg)	25	

1): 250mg/kg 群で2例の死亡が投与後2日に発見された。

2): 150mg/kg 群で1例が投与後6日に瀕死期殺された。

症状として、雌雄とも活動性の低下、歩行失調、呼吸困難、虚脱および低体温がみられた。また、少数例で間代性痙攣、振戦、円背位および削瘦がみられた。

150mg/kg 群の雌1例が投与後6日に瀕死期殺された。この個体では瀕死期殺前に低体重をとまなう削瘦が観察された。この個体以外は、すべての死亡が投与日または投与翌日に観察された。

体重について、生存例では順調な増加がみられた。

剖検の結果、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

⑤マウスにおける急性経口毒性試験（投与溶媒オリーブ油での検討）（資料T-5）

試験機関 大塚化学

報告書作成年 2000年

試験目的：ラットにおける急性経口毒性試験（資料 T-1、2、3）の結果から観察後期の死亡は、CMC-Na 水溶液を投与溶媒として用いたときに発現し、オリーブ油を用いたときは発現しなかった。また、両投与溶媒での急性経口 LD₅₀ を比較すると、オリーブ油の値が CMC-Na 水溶液の値に比べてやや低い数値であった。一方、CMC-Na 水溶液を用いたマウスにおける急性経口毒性試験（資料 T-4）では、観察後期の死亡例として投与後 6 日に雌 1 例がみられたのみであった。この試験では、オリーブ油を投与溶媒として用いた際のマウスにおける観察後期の死亡の有無ならびに急性経口毒性を検討した。

被験物質：

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹

投与時6週齢（体重 雄 26.9～33.5 g、雌 21.8～28.5 g）

試験期間：14日間観察

投与方法：被験物質をオリーブ油に懸濁し、投与前6時間絶食させた動物に強制経口投与した。なお、対照群の動物にはオリーブ油のみを同様に投与した。

検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を投与当日（1日）、投与後2、3、6、8、11および15日に測定した。

試験結果：

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 25, 50, 80, 100, 150	
LD ₅₀ 値	80～100	50～80
95%信頼限界 (mg/kg)	(算出不能)	(算出不能)
死亡開始時間	投与後 30 分	投与後 1 時間
死亡終了時間	投与後 2 日 ¹⁾	投与後 2 日 ¹⁾
症状発現時間	投与後 30 分	投与後 30 分
症状消失時間	投与後 3 日	投与後 2 日
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	50	

1)：最終の死亡個体を発見した日。

症状として、雌雄とも自発運動の低下、円背位、腹臥または横臥、不整呼吸および肛門周囲の汚れがみられた。また、少数例で呼吸数の増加、歩行異常がみられた。

体重変化について、雌雄の 50mg/kg 以上の群で投与後 3 日まで増加抑制がみられたが、それ以降は順調な増加がみられた。その他の群では観察終了まで順調な増加がみられた。

剖検の結果、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<申請者考察>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-6)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [GLP対応]
報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時7~10週齢(体重雄246~257g、雌214~247g)

試験期間: 14日間観察

投与方法: 被験物質を蒸留水で加湿し、刈毛した背部皮膚に24時間閉鎖塗布した。
24時間後、皮膚に付着した被験物質を水道水で除去した。

検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を投与当日(1日)、投与後8および15日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	1000, 2000, 3000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	>3000
死亡開始時間 死亡終了時間	(死亡例なし)	投与後8日 ¹⁾ 投与後11日 ¹⁾
症状発現時間 症状消失時間	投与後4日 投与後12日	投与後4日 (なし ²⁾)
死亡例のみられなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	3000

1): 2000mg/kg 群の2例を各々投与後8日および11日に瀕死期殺した。それ以外、1000および3000mg/kg 群では死亡ないし瀕死期殺例はなかった。

2): 2000mg/kg 群の1例で観察期間終了まで削瘦がみられた。この個体を除けば、投与後12日にすべての症状は回復した。

症状として、削瘦、活動性の低下、歩行失調、円背位、顔面の赤色の汚れ、摂餌量の減少、軟便、糞量の減少、泌尿生殖器周囲の汚れ(黄色)および低体温がみられた。なお、2000mg/kg 群の1例で適用部にごくわずかな紅斑がみられた。体重については、生存例で投与後8日に減少する個体もあったが、投与後15日では全例が増加した。

瀕死期殺例の剖検では、症状として観察された削瘦および泌尿生殖器周囲の汚れ以外に特記すべき変化はなかった。生存例では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料T-7)

試験機関 Safeparm Laboratories (英国) [G L P 対応]
報告書作成年 2000年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時8~10週齢(体重雄267~322g、雌220~257g)

試験期間: 14日間観察

試験方法: 微粉碎した原体を用いてWright式ダストフィーダーによりダストを発生させた。

暴露条件:

		被験物質		
名目濃度 (mg/L)		1.70	3.99	5.32
実測濃度 ¹⁾ (mg/L)		0.95	1.44	2.07
粒子径分布 (%)	≤9.8	89.1	91.8	87.3
	≤6.0	50.8	61.2	53.9
	≤3.5	25.4	34.2	29.4
	≤1.55	4.84	8.16	8.16
	≤0.93	0.81	2.04	1.63
	≤0.52	0.00	1.02	0.41
空気力学的質量中位径(μm)		4.91	4.13	4.76
呼吸可能な粒子の割合 ³⁾ (%)		36.7	48.3	41.3
チャンバー内容積 (L)		30		
チャンバー内通気量 (L/分)		20		
暴露条件		ダスト 4時間 鼻部暴露		

1): チャンバー内のダストをガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

2): カスケードインパクターによる3回測定の平均値である。

3): 4μm未満の粒子の割合を示す。

観察項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および観察終了時の全生存動物について剖検を行った。また、体重を暴露当日(1日)、暴露終了後8および15日に測定した。

試験結果:

	雄	雌
実測濃度 (mg/L)	0.95, 1.44, 2.07	
LC ₅₀ 値	2.21	1.50
95%信頼限界 (mg/L)	1.30~3.75	1.03~2.17
死亡開始時間	暴露開始後 180分	暴露開始後 120分
死亡終了時間	暴露終了後 25分	暴露終了後 4日 ¹⁾
症状発現時間	暴露開始直後	
症状消失時間	暴露終了後 4日	
死亡例のみられなかった最高投与量 (mg/L)	0.95	(なし)

1): 2.07mg/L群で1例の死亡が、暴露後4日に確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

症状として、雌雄とも呼吸数の増加または減少、努力呼吸、呼吸音の異常、運動失調、円背位、立毛および被毛の濡れがみられた。また、昏睡、チアノーゼ、四肢の退色、低体温、嗜眠、喘ぎ呼吸、爪先歩行、眼瞼下垂、ならびに眼瞼、鼻部ないし頭部周囲で汚れ（赤褐色）が時折観察された。

体重変化については、暴露直前の測定値に比べて暴露終了後8日では増加抑制を示す個体もみられたが、15日ではすべての生存例が順調な増加を示した。

剖検では、死亡ないし瀕死期殺例で肺の赤色化、赤色斑、出血および暗赤色巣がみられた。一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

①ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料T-8)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [GLP対応]
報告書作成年 1996年

被験物質:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌6匹
投与時 14~18 週齢 (体重 2588~2728 g)

試験期間: 3日間観察

投与方法: 0.5 g の被験物質を蒸留水で加湿し、刈毛した動物の背部皮膚 (約 6.25cm²) に 4 時間半閉塞適用した。適用終了後、皮膚に残った被験物質を水道水で除去した。

検査項目: 適用終了後 30 分、24 時間、48 時間および 72 時間に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮および浮腫) の有無を観察し、ドレイズ法に従って採点した。

試験結果: 観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目	最高 評点	投与後時間			
		30 分	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑および痂皮	4	0.3	0.3	0.2	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.3	0.3	0.2	0

表中の数値は、申請者が原報に基づき算出した6匹の平均値である。

ごく軽度な紅斑が投与後 30 分から 48 時間までみられた。

得られた結果から皮膚一次刺激性指数は 0.2 と算出された。

以上の結果から、原体のウサギの皮膚に対する刺激性は軽度 (米国 EPA の分類法) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 眼粘膜刺激性

①ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料T-9)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [GLP対応]

報告書作成年 1996年

被験物質:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄9匹

投与時 19週齢 (体重 2544~2902g)

試験期間: 14日間観察

投与方法: 41mg (容積 0.1mL) の被験物質を片側の下部眼瞼結膜嚢内へ投与した。非洗眼群の6匹はそのままとし、洗眼群の3匹は投与後30秒に微温水で洗眼した。

検査項目: 投与後1時間、24時間、48時間、72時間、96時間、7日および14日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、ドレイズ法に基き採点した。また、投与後24時間にフローレス検査により角膜損傷の有無について精査した。

試験結果: 観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

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	7日	14日
非洗眼群 [6匹の 平均 ¹⁾]	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0.2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1.7	1.3	0.5	0.5	0.2	0
		浮腫	4	1	1	0.5	0.3	0	0	0
		分泌物	3	0.3	0.2	0	0	0	0	0
	合計 ²⁾			110	7.5	5.7	3.7	1.7	1.0	0.3
洗眼群 [3匹の 平均 ¹⁾]	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	1.7	1.3	1	0.7	0	-	-
		浮腫	4	1	1	0.7	0	0	-	-
		分泌物	3	0	0	0	0	0	-	-
	合計 ²⁾			110	5.3	4.7	3.3	1.3	0	-

1): 各採点の平均値は、原報に基き申請者が算出した。

2): Draize 法による評価点 (最高 110 点)

- : 観察せず。

非洗眼および洗眼群ともに角膜の刺激性変化はみられなかった。

虹彩では、非洗眼群で投与後1時間に刺激性変化がみられたが24時間には消失した。洗眼群では虹彩の刺激性変化はみられなかった。

結膜については、主として発赤および浮腫が非洗眼群および洗眼群ともにみられた。非洗眼群に見られた変化が投与後14日に消失したのに対して、洗眼群では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後 96 時間に消失した。

以上の結果から、原体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は軽度であり、洗眼により刺激性は軽減されると判断する*)。

*) : 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日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料T-10)

試験機関 ボゾリサーチセンター [GLP対応]

報告書作成年 1997年

被験物質：

試験動物：ハートレー系モルモット、雌 60 匹

投与時 8～9 週齢 (体重 396～513 g)

試験期間：惹起暴露終了後 2 日間観察

試験方法：Maximization 法

用量設定根拠：

これらの結果に基き次の濃度が設定

された。

1 次感作 (皮内投与) 1 %

2 次感作 (経皮投与) 5 %

惹起 (経皮投与) 1 %

また、陽性対照物質として 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用いた。DNCB の投与濃度は試験機関の背景データに基き設定された。

感作：各動物の背部を刈毛および剃毛し、次表の 3 種類の投与液を各 0.1mL 左右 2 箇所
に皮内投与した (1 次感作)。

群 (動物数)	投与液
被験物質感作群 (20 匹)	注射用水と FCA ¹⁾ との等量混合エマルジョン 1%被験物質液 注射用水と 2%被験物質液/FCA との等量混合エマルジョン
被験物質非感作群 (20 匹)	注射用水と FCA との等量混合エマルジョン オリーブ油 注射用水と FCA との等量混合エマルジョン
陽性対照物質 感作群 (10 匹)	注射用水と FCA との等量混合エマルジョン 0.1%DNCB 液 注射用水と 0.2%DNCB 液/FCA との等量混合エマルジョン
陽性対照物質 非感作群 (10 匹)	注射用水と FCA との等量混合エマルジョン オリーブ油 注射用水と FCA との等量混合エマルジョン

1) FCA：フロイントの完全アジュバント

皮内投与後 6 日に被験物質感作群では 5 %被験物質液、被験物質非感作群ではオリーブ油、陽性対照物質感作群では 1 %DNCB 液、陽性対照物質非感作群ではオ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

リーブ油を経皮投与（48時間閉鎖貼付）した（2次感作）。

惹起：1次感作後21日に全動物の左右側胴部を刈毛・剃毛し、被験物質感作群および非感作群では左側胴部に1%被験物質液、右側胴部にオリーブ油を経皮投与（24時間閉鎖貼付）した。陽性対照物質感作群および非感作群では、左側胴部に0.01% DNCB液、右側胴部にオリーブ油を同様に投与した。

検査項目：惹起後24および48時間に惹起暴露部位の皮膚反応を観察した。また、動物の一般状態を毎日、体重を1次および2次感作日、惹起日および惹起後3日に測定した。

試験結果：観察された惹起暴露部位の皮膚反応を次表に示す。

群名 (供試動物数)	試験物質処置		観察部位と 時間		惹起暴露後の 皮膚反応評点 ¹⁾				陽性 動物 数	感 ²⁾ 作 陽 性 率 (%)	
					0	1	2	3			
	感作	惹起	部位	時間							
被験物質 感作群 (20匹)	被験物質	被験物質	被験物質	24	20	0	0	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0	0	0	0
			オリーブ油	24	20	0	0	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0	0	0	0
被験物質 非感作群 (20匹)	オリーブ油	被験物質	被験物質	24	20	0	0	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0	0	0	0
			オリーブ油	24	20	0	0	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照物質 感作群 (10匹)	DNCB	DNCB	DNCB	24	0	0	3	7	10	100	
			48	0	0	7	3	10	100		
			オリーブ油	24	10	0	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	0	0	
陽性対照物質 非感作群 (10匹)	オリーブ油	DNCB	DNCB	24	10	0	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	0	0	
			オリーブ油	24	10	0	0	0	0	0	
			48	10	0	0	0	0	0	0	

1)：皮膚反応評点の基準 (Magnusson と Kligman)

評点 0- 肉眼的に変化なし 評点 1- 軽度またはまばらな紅斑

評点 2- 中等度の紅斑 評点 3- 強度の紅斑および浮腫

2)：感作陽性率 (%) = [陽性動物数 ÷ 供試動物数] × 100

被験物質感作群および非感作群の全例とも、被験物質および溶媒として使用したオリーブ油の惹起部位では皮膚反応はみられず、感作陽性率は0%であった。

一方、陽性対照とした DNCB 感作群では全例に中程度または強度の紅斑および浮腫がみられ、感作陽性率は100%であった。

一般状態観察では、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、被験物質投与に関連する体重への影響はなかった。

以上の結果から、原体の Maximization 法によるモルモットの皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験

(資料T-75)

試験機関 Charles River Laboratories (米国) [GLP対応]

報告書作成年 2008年

被験物質 :

供試動物 : SD系ラット、1群雌雄各10匹、入荷時51日齢(体重 雄172~213g、
雌149~184g)

観察期間 : 15日間

投与方法 : 被験物質をコーン油に懸濁し、雄には0(溶媒対照群)、20、40および60 mg/kg、
雌には0(溶媒対照群)、10、20および40 mg/kgの投与量で単回強制経口投与し
た。投与液は1日1回調製され、室温で保存した。また、調製された投与液は投
与作業中に連続的に攪拌した。各群に、雄または雌10匹を割り付けた。なお、投
与日を第1日とする。

投与量の設定根拠 ;

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 生死を毎日観察し、一般状態は馴化期間には週1回以上、それ以
降は毎日観察した。

40 mg/kg 群の雌1匹が第4日に死亡した。この死亡例では、第2および3日に腹
部被毛の尿汚染、第3日に重度の脱水、また、投与後に体重や摂餌量の低値がみ
られた。

60 mg/kg 群の雄では、脱水、糞量の減少、軟便または液状便の発生頻度に高値が
みられた。着色鼻汁も観察された。40 mg/kg 群の雌では、脱水および腹部被毛の
尿汚染の発生頻度に高値がみられた。これらの雌雄の症状は被験物質投与に関連
すると考えられた。その他の症状は散発的で用量依存性がなかったため、被験物
質投与との関連性は無いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

機能観察総合評価法（FOB）による検査（詳細な状態の観察を含む）；投与前日、投与当日（ピーク影響時間と考えられる投与後6時間）、投与後7（第8日）および14日（第15日）に、次の項目について有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

- ・ ホームケージ内での行動、異常行動（常同行動、奇異行動、肢痙攣/振戦、全身痙攣/振戦、異常姿勢、強直性間代性痙攣）
- ・ ケージからの取り出し時の反応
- ・ 取り扱い時の反応
- ・ オープンフィールドでの立ち上がり回数、排糞、排尿、異常行動
- ・ 覚醒レベル、歩行パターン、歩行異常の程度、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、立毛、異常呼吸、外表
- ・ 視覚、触覚、聴覚、疼痛刺激に対する反応
- ・ 視覚性踏み直し反応、空中正向反射、瞳孔対光反応、前肢および後肢握力検査、着地開脚幅、体温

被験物質投与群で対照群に比べて統計学的に有意な発生頻度の高値が観察された項目を次表（次頁）に示す。なお、投与前の検査で有意な変動のあった項目もあったが、被験物質投与と関連のない変化であり、次表への記載は省略する。

投与当日（6時間後）の検査において、60 mg/kg 群の雄で異常姿勢（低位姿勢）が観察された。また、雌では、20 および 40 mg/kg 群で体温の有意な低値がみられ、40 mg/kg 群では、10 例中 7 例に尿および/または糞汚れがみられた。これらの変化は被験物質投与に関連するものと考えられたものの、神経毒性的影響を伴わなかったので全身毒性と関連があると考えられた。なお、尿や糞汚れは、第 8 日にも 40 mg/kg 群の雌の少数例で観察された。

その他、投与当日の検査において、20 mg/kg 群の雄で後肢握力の高値、40 および 60 mg/kg 群の雄で体温の低値、20 mg/kg 群の雌で排尿回数の高値がみられたが、用量依存性に乏しい変動ないし投与前にも同様の変動がみられることから、これらの変化は被験物質に関連しないと考えられた。

第 8 および 15 日の検査において、雄では、20 mg/kg 群で、第 8 日にホームケージ内で正常運動を示す個体数の高値がみられ、逆に覚醒しているが不動状態の個体数の低値がみられたが、この変動は正常であるので被験物質に関連しない偶発性の変化と考えられた。雄で体温の高値が、第 8 日に 60 mg/kg 群で、第 15 日には 20、40 および 60 mg/kg 群でみられたが、投与当日の変化もふまえ、第 8 および 15 日の変動は一貫性がないことから被験物質に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

機能観察総合評価法（FOB）による検査の結果表

自発運動量 ; 全動物を対象に各 FOB 検査終了後に測定した。5 分間隔で計 1.5 時間にわたり運動回数および運動所要時間を計測した。投与当日（投与後 6 時間）および第 8 日の群別平均値を次表（次頁）に示す。

被験物質による変化は観察されなかった。

投与当日および第 8 日に統計学的に有意な変動が散見されたが、いずれの変動も用量依存性がなかったため被験物質に関連する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日本農薬株式会社にある。

自発運動量の結果表

体重変化 ; 全動物について、馴化および投与前期間は週 1 回以上、FOB 検査時、被験物質投与日、投与日の翌日から毎日 1 回および計画屠殺日に体重を測定した。

観察期間の群別平均体重増加量を次表（次頁）に示す。

40 および 60 mg/kg 群の雄では、体重増加量は第 1-8 日で減少したが、第 8-15 日では対照群と同程度であった。20 および 40 mg/kg 群の雌では、第 1-8 日で体重の増加抑制や減少がみられ、40 mg/kg 群では第 2 週に回復傾向がみられた。これらの変化は被験物質に関連する影響と考えられた。

20 mg/kg 群の雄で体重減少および体重増加量の減少がそれぞれ第 2 日および第 1-2 日に、雌の 10 mg/kg 群で第 1-2 日に体重増加量の減少がみられた。これらの変動はデータのバラツキ、FOB や自発運動量の計測に伴う動物のハンドリング、コーン油の強制経口投与による一時的な摂餌量の低下によるものと推察された。また、用量設定試験の対照群の動物においても同様の変化が観察されていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

したがって、これら雌雄の低用量群にみられた体重への影響は生物学的意義に乏しい変動と判断された。

体重増加量の群別平均値 (g)

摂餌量 ; 摂餌量を投与日および投与日の翌日から毎日1回測定し、絶対値 (g/匹/日) および相対値 (g/kg 体重/日) で示した。

投与期間の群別平均摂餌量を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

60 mg/kg 群の雄では第 1-8 日の絶対値の低値がみられ、第 8-15 日の相対値の高値がみられた。20 および 40 mg/kg 群の雌では、第 1-8 日は絶対値および相対値ともに低値がみられた。40 mg/kg 群の雌では、第 8-15 日は絶対値は対照群と同程度であったが、相対値は高値を示した。40 mg/kg 群のみ第 1-15 日の観察期間中全体で絶対値および相対値ともに低値がみられた。これらの変化は被験物質投与に関連すると考えられた。

雄において、記録ミスにより摂餌量が第 1-2 日では 10 匹中 5 匹分しか記録されず、第 2 日では全く記録されなかった。したがって、これらの期間では確実な評価が不可能と判断された。一方、雌の 10 mg/kg 群の第 1-2 日に絶対値および相対値のわずかな低値がみられたが、これらの変動は動物のハンドリングやコーン油を媒体とする投与液の嗜好性問題によるものと推察され、用量設定試験の対照群の動物においても同様の変化が観察されていた。したがって、これら雌の低用量群にみられた摂餌量への影響は生物学的意義に乏しい変動と判断された。

剖検および固定；第 15 日に計画屠殺動物のすべての動物について、深麻酔下で放血致死させるとともに、*in situ* で 10% 中性緩衝ホルマリンを用いて灌流固定した。灌流後、胸部、腹部および骨盤内の内臓を肉眼的に検査した。その後、頭蓋冠を取り除き、頭部を固定した。神経病理組織学的検査対象でない動物については、脊柱は切片にし、後肢は末梢神経も露出しつつ解剖し、頭部および脳とともに浸漬固定した。

剖検では、死亡例を含め肉眼的病変は観察されなかった。

脳重量；第 15 日に計画屠殺動物のすべての動物について固定後に脳を摘出し、重量を測定し（絶対重量）、対体重比（相対重量）も算出した。

雌雄の最終体重、脳重量および相対重量には有意差はなく、対照群と被験物質投与群は同程度であると考えられた。

神経病理組織学的検査；各群 5 匹を神経病理組織学的検査に選択し、脊柱は切片にし、後肢は末梢神経も露出しつつ解剖し、10% 中性緩衝ホルマリンに浸潤させた。対照群および高用量群については、検査用のスライド標本作製したが、その

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

他の動物の組織は保存のみとした。

以下の組織について神経病理組織学的検査を実施した。

脳（前脳および海馬を含む大脳、中脳、小脳、橋および延髄）、眼球（視神経および網膜を含む）、ガッセル神経節（脊髄神経節）、頸部、胸部および腰部の脊髄（脊髄の頸および腰膨大部、前および後根神経節および神経根）、坐骨神経（近位）、脛骨神経（近位、膝部および腓腹筋分岐部）、腓骨神経および腓腹神経節および骨格筋（とくに腓腹筋）

中枢神経系組織はパラフィン包埋し、脊髄神経節および根および末梢神経は樹脂に包埋した。切片はヘマトキシリン・エオジン、ルクソールファストブルー/クレシルバイオレットまたはトルイジンブルーおよびBielschowsky法で染色した。観察結果を次表に示す。

中枢または末梢神経系組織、網膜および視神経を含む眼球または骨格筋に被験物質関連の変化は観察されなかった。

以上、ラットに対する強制経口投与による急性神経毒性試験における影響として、40 mg/kg 群の雌 1 例が死亡し、雄の 40 および 60 mg/kg 群および雌の 20 および 40 mg/kg 群で体重および摂餌量の低値がみられ、雄の 60 mg/kg 群、雌の 40 mg/kg 群で臨床症状の発現例が増加した。行動変化は全身毒性が原因であり可逆性が認められた。神経病理学的検査において被験物質に関連した脳重量の変化や組織学的病変はなかった。以上のことから、一般毒性学的な無毒性量は雄で 20 mg/kg、雌で 10 mg/kg であり、神経毒性に関する無毒性量は雄で 60 mg/kg、雌で 40 mg/kg であると判断された。神経毒性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日本農薬株式会社にある。

(5) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験

(資料T-12)

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 1999年

被験物質：

試験動物：Fischer系ラット、投与開始時5週齢（体重 雄 89～100g、雌 73～83g）

	1群あたりの動物数		投与開始日～屠殺解剖日 (休業開始日～屠殺解剖日)
	雄	雌	
投与13週時 最終屠殺対象動物	10	10	雄：1996年6月6日～9月5日 雌：1996年6月6日～9月6日
回復動物 ¹⁾ (4週間休業)	6	6	雄：1996年9月5日～10月3日 雌：1996年9月6日～10月3日

1): 対照群と高用量(160ppm)群のみ。投与期間は最終屠殺対象動物と同様。

投与方法：被験物質を0、15、80および160ppmの濃度で飼料中に混入し、13週間にわたって連続的に自由摂取させた。さらに、対照群および160ppm群の一部の動物では13週間の投与終了後に4週間の休業期間を設けた(回復動物)。なお、被験物質を混入した飼料は2回調製した。

投与量の設定根拠：

検査項目および結果：

一般状態および死亡：一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられず、被験物質による一般状態の変化もみられなかった。

体重：投与期間および回復期間を通じてすべての動物の体重を週1回測定した。

投与期間および回復期間における各群の累積体重増加量を次表に示す。

投与期間では、体重および体重増加量の低値が雌雄の80ppm以上の群で見られ、被験物質に起因する変化と考えられた。回復期間では、雌雄の160ppm群の増加量は対照群値を上回り、回復傾向がみられた。

雌雄とも15ppm群では、被験物質に関連する変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量および摂餌効率：全動物の摂餌量を週1回測定し、摂餌効率（体重増加量÷摂餌量×100）も算出した。投与4週および13週時の摂餌量を次表に示す。

投与期間では、摂餌量の低値が雌雄の80ppm以上の群でみられ、被験物質による変化と考えられた。投与期間では、摂餌効率に特に顕著な変化はなかった。回復期間では、雌雄とも160ppm群の摂餌量は対照群を上回り、摂餌効率も対照群を上回った。雌の15ppmで投与4週に摂餌量の低値がみられたが、一過性のわずかな変化であり、毒性学的意義に乏しいものと考えられた。その他雌雄とも15ppm群では、摂餌量および摂餌効率について被験物質投与による変化はみられなかった。

被験物質摂取量：摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の1日あたりの平均被験物質摂取量を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	15	80	160	15	80	160
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	0.906	4.78	9.33	1.01	5.17	9.32

血液学的検査：13週間の投与期間終了後およびその後の4週間の回復期間終了後に各群全動物を対象として、一晚絶食させた動物の後大静脈から血液を採取し、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、計算値)、平均赤血球血色素量 (MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC、計算値)、網状赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球百分率

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

被験物質による影響として、投与終了時に白血球数の低値が雌の 80ppm 以上の群で見られたが、対照群との差はわずかであり、休薬により回復した。

その他、投与終了時の変化として雌の 160ppm 群で血小板数の低値（平均値 $61.14 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）が見られたが、試験機関の背景データ^{#)}の範囲内であり、毒性学的意義の乏しい変化と判断された。また、網状赤血球数の高値が雄の 160ppm 群で見られたが、対照群に比べわずかな差であり、雄の同群で赤血球数等に関連する変化はなかった。したがって、網状赤血球数の高値は偶発的な変化と考えられた。MCV および MCH の高値が 80 または 160ppm にみられたが、いずれも赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値に変化はみられず、対照群との差もごくわずかであった。したがって、これらの赤血球指数の変動は毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。回復終了時の検査では種々の変化が見られたが、いずれも投与終了時にはみられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

GOT、GPT、 γ GT、ALP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、総蛋白、アルブミン、A/G比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール
対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表（次頁）に示す。

#)：試験機関の背景データ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(血液生化学検査の結果表)

被験物質による影響として、投与終了時にグルコースの高値、総蛋白およびアルブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ミンの低値が雌の 80ppm 以上の群でみられ、 γ GT および尿素窒素の高値が雌の 160ppm 群、トリグリセライドの低値が雄の 160ppm 群でみられた。また、無機リンの高値が雌雄の 160ppm 群、カリウムの高値が雄の 160ppm 群および雌の 80ppm 以上の群でみられた。

雄の 80ppm 群でみられたカリウムの変動はわずかであり毒性学的意義に乏しいと考えられた。回復終了時では、これらの変化のうち雄の無機リン、カリウムと雌のグルコース、 γ GT およびアルブミンの変化はみられなかったが、雄のトリグリセライドと雌の尿素窒素、総蛋白、無機リンおよびカリウムの変化は継続してみられた。

その他、GOT、GPT およびALPの低値が雌雄いずれかの性でみられたが、毒性学的に問題となる高値とは逆の変化であった。尿素窒素、グルコース、総コレステロール、アルブミンおよびカルシウムの高値が雄、ALPの高値が雌、A/G比の高値が雌雄の投与終了時でみられたが、いずれの変化も試験機関の背景データ(前頁の脚注を参照)の範囲内の変化であり、毒性学的に意義のない変化と判断された。トリグリセライドの低値が雌の投与および回復終了時で、クロールの低値が雌雄の投与終了時でみられたが、対照群との差はわずかであり、毒性を示唆する変化ではないと考えられた。回復終了時にALPの高値および総コレステロールの低値が雌雄で、A/G比の高値が雌でみられたが、前述のとおり投与終了時の検査値の変動はいずれも毒性学的意義に乏しいと考えられた。

尿検査：血液学的検査とほぼ同時期に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

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

投与 13 週時の検査でケトン体の低値が雄の 80ppm 以上の群でみられた。しかし、これは毒性学的に問題となる高値とは逆の変化であることから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。回復期間終了時の検査では、特に異常はみられなかった。

眼科学的検査：投与開始前に全動物、投与 13 週時に対照群と 160ppm 群の全動物を対象に以下の項目を検査した。

前眼部、中間透光体、眼底

いずれの検査時期においても異常はみられなかった。

器官重量：投与 13 週時最終屠殺対象動物および回復動物の全例を対象として以下の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表(次頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(器官重量の結果表)

投与終了時の検査において、肝臓および腎臓の相対重量の高値が雌雄の 80ppm 以上の群でみられた。卵巣重量の低値が雌の 160ppm 群でみられたが、休薬により回復した。これらの変化は被験物質に起因する変化と考えられた。なお、肝臓の相対重量の高値は雄の 15ppm 群、腎臓の相対重量の高値は雌の 15ppm 群でもみられたが、対照群との差はわずかであり、病理組織学的検査で両器官に対応する変化がみられないことから、毒性学的意義が乏しい変化と考えられた。

その他、投与終了時および回復終了時に脳、肺、心臓、脾臓、副腎および精巣重量に変化がみられたが、いずれの変化も絶対重量と相対重量で一貫していない変化、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重増加の抑制を反映した見かけ上の変化ないしは体重増加の抑制に伴った変化であり、毒性学的意義に乏しいと考えられた。

剖検：投与 13 週時最終屠殺対象動物および回復動物の全例を対象として剖検を行った。投与 13 週時最終屠殺対象動物の所見を次表に示す。

投与終了時の剖検の結果、被験物質に起因する変化として肝臓の暗褐色化が雌の 80ppm 以上の群および雄の 160ppm 群にみられた。また、精囊および前立腺の小型化が 160ppm 群で、卵巣、子宮および膣の小型化が 160ppm 群でみられた。ハーダー腺では、褐色化が雌の 80ppm 以上の群および雄の 160ppm 群にみられた。しかし、回復動物でこれらの変化はみられなかった。

その他、投与期間終了時および回復期間終了時に種々の変化がみられたが、発現状況からいずれも被験物質投与とは無関係とみなされた。

病理組織学的検査：投与 13 週時最終屠殺対象動物および回復動物の全例を対象として、以下の全組織および器官を固定保存した。組織検査は、対照群と 160ppm 群の全動物の全組織および器官、15ppm 群および 80ppm 群の肺、肝臓、腎臓ならびに全群の肉眼的異常部位について染色標本作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巢、精巢上部、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺、筋肉、坐骨神経、大腿骨および胸骨（骨髓を含む）、眼球およびハーダー腺、外涙腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、肉眼的異常部位

投与 13 週時最終屠殺対象動物および回復動物でみられた主な変化の発生状況を表 I に示す。

投与 13 週時最終屠殺対象動物において、被験物質に起因する変化（表 I の*印の変化）として腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加が雌雄の 80ppm 以上の群、腎臓の近位尿管上皮の硝子滴（雄）および肥大（雌）が 80ppm 以上の群、肝臓のび慢性肝細胞肥大が雌雄の 80ppm 以上の群、膵臓の腺房細胞の肥大およびハーダー腺の分泌亢進が雌雄の 80ppm 以上の群、顎下腺の腺房細胞の肥大が雄の 160ppm 群と雌の 80ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の群、大腿骨・胸骨骨髓の造血細胞の減少が雌の 160ppm 群でみられた。また、卵巣および子宮の萎縮が 160ppm 群で観察された。これらの大半の変化は回復動物にはみられなかったことから、回復性が確認された。腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加は雌雄ともに回復期間終了後にもみられたことから、同変化の回復性は確認できなかった。

雄の生殖系器官には肉眼的変化として精囊および前立腺の小型化がみられたが、それぞれ腺腔が小さくなっているだけで上皮細胞や間質などに組織学的変化はみられなかった。一方、雌では卵巣、子宮および膣に肉眼的変化として小型化がみられ、組織学的には卵巣および子宮で萎縮がみられた。膣には組織学的変化はみられなかった。

その他、種々の変化が雌雄でみられたが、ほとんどがラットを用いた毒性試験でしばしば観察される自然発生性の変化であり、また、統計学的にも有意な増加を示さないことから、被験物質とは無関係と考えられた。

以上、体重増加および摂餌量の低値が雌雄の 80ppm 以上の群で、白血球数の低値が雌の 80ppm 以上の群でみられた。血液生化学的検査において、グルコースの高値、総蛋白およびアルブミンの低値が雌の 80ppm 以上の群、 γ GT、尿素窒素の高値が雌の 160ppm 群、トリグリセライドの低値が雄の 160ppm 群、無機リンの高値が雌雄の 160ppm 群、カリウムの高値が雄の 160ppm 群と雌の 80ppm 以上の群でみられた。病理検査の結果、腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加が雌雄の 80ppm 以上の群でみられた。腎臓では器官重量の高値が 80ppm 以上の群の雌雄でみられ、近位尿細管上皮の硝子滴（雄）および肥大（雌）が 80ppm 以上の群でみられた。肝臓では器官重量の高値が 80ppm 以上の群の雌雄でみられ、肉眼所見とともに肝細胞肥大が雌雄の 80ppm 以上の群でみられた。また、膵臓の腺房細胞の肥大、ハーダー腺の分泌亢進が雌雄の 80ppm 以上の群でみられた。顎下腺では腺房細胞の肥大が雄の 160ppm 群および雌の 80ppm 以上の群で、骨髓では造血細胞の減少が雌の 160ppm 群でみられた。雄性生殖器系器官には肉眼的変化として精囊および前立腺の小型化が雄の 160ppm 群でみられた。一方、雌では卵巣、子宮および膣に肉眼的変化として小型化、組織学的には卵巣および子宮で萎縮が 160ppm 群でみられた。卵巣では器官重量の低値が 160ppm でみられた。したがって、無毒性量は雌雄とも 15ppm（雄：0.906 mg/kg/day、雌：1.01 mg/kg/day）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日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 13 週最終屠殺対象動物および回復動物の病理組織学的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験

(資料T-13)

- 骨髄の病理組織学的追加検査

試験機関 三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 2001年

背景および目的：残留農薬安全性評価委員会から出された要望事項に対応するため、本検査が実施された。

方法：既実施の13週間ラット亜急性経口毒性試験(資料T-12)の投与終了時屠殺動物の15と80ppm群および回復動物の対照群および160ppm群の雄について、ホルマリン固定保管中の大腿骨骨髄および胸骨骨髄から組織標本(H.E.染色標本)を常法にしたがって作製した。これらの追加作製された標本の組織検査を実施するとともに、既存の大腿骨および胸骨の骨髄の組織標本すべてに関して、組織学的検査を再実施した。

結果：組織検査の結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与 13 週時最終屠殺対象動物では、大腿骨骨髓の造血細胞の減少が 160 ppm 群の雌全例、胸骨骨髓の造血細胞の減少が同群の雌 7 例にみられた。骨髓は広い領域が脂肪組織に置換されており、赤血球系および顆粒球系の造血細胞がともに減少していた。160 ppm 群の雄、15 および 80 ppm 群の雌雄にはこの様な変化はみられなかった。また、回復動物において、追加作製した雄を含め全動物において同様の変化は認められず、回復性は良好であった。

今回新たに作製された組織標本を除き、今回の各個体の検査結果は、先に報告した 13 週亜急性経口試験（資料 T-12）の各個体の所見と同じであった。また、今回新たに作製された投与 13 週時最終屠殺対象動物の雄 15 および 80ppm 群、ならびに回復動物の組織標本について、異常は観察されなかった。

以上、大腿骨および胸骨の骨髓に関して、新たに作製された投与終了時屠殺動物の 15 と 80ppm 群および回復動物の対照群および 160ppm 群の雄について、組織変化はみられなかった。また、造血細胞の減少は、雌の 160ppm 群でみられることが確認され、当該減少例では、赤血球系および顆粒球系の造血細胞がともに減少していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 3) ラットを用いた混餌投与による2週間亜急性経口毒性試験 (資料T-14)
-ミトコンドリアの機能および形態に及ぼす影響-

試験機関

報告書作成年

背景および目的：トルフェンピラドの残留農薬安全性評価委員会から出された要望事項に対処するため、本試験を実施した。トルフェンピラドは *in vitro* 動物細胞ミトコンドリア（電子伝達系）呼吸系において、呼吸阻害（Complex I 阻害）が認められている（資料 T-33）。今回、トルフェンピラドの *in vivo* におけるミトコンドリア機能への影響を検討するため、この試験を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上のことから、トルフェンピラドは明らかな体重増加抑制および摂餌量の低下を示した 100 および 200ppm において、血中 L-乳酸濃度の上昇を誘発し、200ppm において肝細胞のミトコンドリア増生を誘発した。トルフェンピラドは *in vitro* において電子伝達系の Complex I を阻害することから（資料 T-33）、本試験で認められた血中 L-乳酸濃度の上昇や肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因する変化と考えられた。以上の結果より、本試験の無影響量は雌雄とも 15ppm（雄 1.32mg/kg/day、雌 1.27mg/kg/day）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日本農薬株式会社にある。

4) マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験 (資料T-15)

試験機関 Covance Laboratories (米国) [GLP対応]

報告書作成年 1999年

被験物質:

試験動物: ICR系マウス、投与開始時6週齢 (体重 雄 25.0~31.7 g、雌 20.1~23.0 g)

	1群あたりの動物数		投与開始日~屠殺解剖日
	雄	雌	
投与13週時 最終屠殺対象動物	10	10	雄: 1996年7月26日~10月28日 雌: 1996年7月26日~10月28日

投与方法: 被験物質を0、15、100および300ppmの濃度で飼料中に混入し、13週間にわたって連続的に自由摂取させた。なお、被験物質を混入した飼料は週1回調製した。

投与量の設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられず、被験物質による一般状態の変化はみられなかった。

体重: 投与期間を通じてすべての動物の体重を週1回測定した。

投与期間における各群の累積体重増加量を次表に示す。

投与期間では、体重増加の抑制傾向が雄の300ppm群でみられ、被験物質に起因する変化と考えられた。

その他の投与群では被験物質による影響はみられなかった。

摂餌量および摂餌効率: 全動物の摂餌量を週1回測定し、摂餌効率 (体重増加量÷摂餌量×100) も算出した。投与13週間の総摂餌量を次表に示す。

投与期間では、摂餌量の低値が雄の300ppm群でみられ、被験物質による変化と考えられた。その他の投与群では被験物質による摂餌量への影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌効率に明らかな変化はみられなかった。

被験物質摂取量：摂餌量および投与濃度から算出した投与期間中の1日あたりの平均被験物質摂取量を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	15	100	300	15	100	300
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	2.4	15.9	46.2	3.0	20.2	57.9

血液学的検査：13週間の投与期間終了後に各群の全動物を対象として、一晚絶食させた動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、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、計算値)、平均赤血球血色素量 (MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC、計算値)、血小板数、白血球数、白血球百分率および細胞形態
対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

対照群に比べ、MCHCの低値が雌の300ppm群でみられたが、その変動は小さく、同群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値に変化はみられないことから、偶発的変化と考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

GOT、GPT、 γ GT、ALP、総ビリルビン
対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

GOTの高値が雄の300ppm群でみられ、被験物質との関連が疑われた。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

量、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、色調、尿沈渣
被験物質による変化はいずれの投与群でもみられなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与13週時に全動物を対象に検査した。

投与13週時の検査においてみられた石灰沈着の発生状況を次表(次頁)に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(眼科学的検査の結果表)

両側性の巢状石灰沈着が、対照群および被験物質投与群に多数みられた。しかし、投与量の増加とそれぞれの投与量での変化の発生頻度との関連が明らかではないこと、また、この変化に関連した病理組織学的変化がみられないことから、被験物質との関連性は不明であった。

器官重量: 投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として以下の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比および対脳重量比も算出した。

脳(脳幹を含む)、心臓、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓、副腎、精巣(精巣上体を含む)

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

心臓重量の対体重比の高値が雄の 300ppm 群で、肝臓重量の対体重比の高値が雌雄の 300ppm 群でみられ、被験物質に起因する変化と考えられた。

剖検: 投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として剖検を行った。

種々の変化がみられたが、発現状況からいずれも被験物質とは無関係とみなされた。

病理組織学的検査: 投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として、以下の全組織および器官を固定保存した。組織検査は、対照群と 300ppm 群の全動物の全組織および器官、15ppm 群および 100ppm 群の肺、肝臓、腎臓ならびに全群の肉眼的異常部位について染色標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺)、肝臓(胆嚢を含む)、脾臓、副腎、膵臓、精巣(精巣上体を含む)、前立腺、精嚢、卵巣、子宮(頸部および膣を含む)、皮膚、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ節、乳腺(雌)、大腿筋、坐骨神経、大腿骨(関節表面および骨髓を含む)、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日本農薬株式会社にある。

(視神経を含む)、外涙腺、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肉眼的異常部位
投与13週時最終屠殺対象動物でみられた主要な変化の発生状況を表Iに示す。
種々の変化がみられたが、いずれの変化も通常に観察される自然発生性病変や偶
発性所見と考えられ、被験物質とは関連のない変化であった。

以上、雄の300ppm群で体重増加の低値傾向、摂餌量の低値、GOTの高値、心臓重量(相
対)の高値、雌雄の300ppm群で肝臓重量(相対)の高値がみられた。したがって、無毒
性量は雌雄とも100ppm(雄:15.9 mg/kg/day、雌:20.2 mg/kg/day)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日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 13 週時最終屠殺対象動物の病理組織学的変化

5) イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験

(資料T-16)

試験機関 ポリサーチセンター [GLP対応]

報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: ビーグル犬、投与開始時6カ月齢 (体重 雄 7.7~9.2 kg、雌 7.1~8.8 kg)

	1群あたりの動物数		投与開始日~屠殺解剖日
	雄	雌	
投与13週時 最終屠殺対象動物	4	4	雄: 1996年8月26日~11月26日 雌: 1996年8月26日~11月27日

投与方法: 被験物質をゼラチンカプセルに充填し、0、1、5および10 mg/kg/dayの投与量で1日1回13週間にわたって毎日強制経口投与した。なお、対照群には被験物質を充填しない空カプセルのみを同様に投与した。

投与量の設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間を通じて死亡はみられなかった。

嘔吐が対照群を含め全群の動物で観察され、その発生頻度は対照群に比べて雌雄の5 mg/kg/day以上の群で高かった。また、軟便および粘液便は5 mg/kg/day群の雄1例と10 mg/kg/day群の雌1例でその頻度が高かった。これらは被験物質に起因する変化と考えられた。

体重: 投与期間を通じてすべての動物の体重を週1回測定した。

投与期間を通じて、雌雄ともに各投与群の体重は対照群と同程度であった。

摂餌量および摂餌効率: 全動物の摂餌量を週1回測定し、摂餌効率 (体重増加量÷摂餌量×100) も算出した。

投与期間を通じて、各投与群の摂餌量について被験物質による変化はみられなかった。また、雌雄ともに各投与群の摂餌効率は対照群と同程度であった。

血液学的検査: 投与開始前(2回)、投与7および13週時に全動物を対象として、一晩絶食させた動物の撓側皮静脈から血液を採取し、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、計算値)、平均赤血球血色素量 (MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC、計算値)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、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)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与期間において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与 13 週時の検査の結果、赤血球数およびヘモグロビン濃度の低値が雌の 1 および 5 mg/kg/day 群で、ヘマトクリット値の低値が 1 mg/kg/day 群でみられたが、いずれの変化もより高い投与群では同様の変化がみられなかったことから、これらの変化は被験物質とは関連がないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清または血漿(*)を用いて以下の項目を測定した。

GOT(*), GPT(*), γ GT(*), ALP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、総蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白質分画、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

投与期間において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

トリグリセライドの低値が雌の 5 mg/kg/day 群、リン脂質の高値が雄の 1 mg/kg/day 群、カリウムの高値が雌の 10 mg/kg/day 群、およびカルシウムの低値が雄の 1 および 10 mg/kg/day 群でみられたが、いずれの変化も投与量や投与期間の推移に関連がなく、被験物質による影響とは考えられなかった。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

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、潜血、色調、尿沈渣

投与期間において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表（次頁）に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(尿検査の結果表)

尿量の低値が雌の 5 mg/kg/day 以上の群で投与 7 および 13 週時にみられたが、その程度は試験機関の背景データの範囲内の軽度な変化であり、雄で同様な変化がみられないこと、組織学的な変化を含め他の関連する検査結果に変動がみられなかったことから、雌の尿量の低値は被験物質と関連のない変化と考えられた。また、尿沈渣において白血球が投与 13 週時で 1mg/kg/day 群の雄 1 例、10mg/kg/day 群の雄 2 例に、上皮細胞が投与 13 週時で 5mg/kg/day 群の雌 1 例および 10mg/kg/day 群の雄 1 例にそれぞれ高度に出現した。しかし、それらの出現頻度に明らかな投与量との関係がなく、組織学的にも腎臓にこれらの所見と関連する異常がなかったことから、これらの変化は被験物質に関係のない変化と考えられた。

眼科学的検査：投与開始前、投与 6 および 12 週時に全動物を対象に以下の部位を検査した。

角膜、虹彩、結膜、水晶体、眼底

雌雄とも異常はみられなかった。

器官重量：投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として以下の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、甲状腺、心臓、肺(気管支を含む)、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、
卵巣

いずれの動物においても被験物質に関連する変化はみられなかった。

剖検：投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として剖検を行った。

種々の変化が散見されたが、発現状況からいずれも被験物質とは無関係とみなされた。

病理組織学的検査：投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として、以下の全組織および器官を固定し、染色標本作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、大動脈(大動脈弓)、唾液腺(顎下、舌下、耳下)、肝臓、胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈、皮膚、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節(腸間膜、顎下)、乳腺、大腿骨骨格筋、坐骨神経、胸骨および大腿骨(骨髄を含む)、眼球、視神経、涙腺、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与 13 週時最終屠殺対象動物でみられた変化の発生状況を表 I に示す。

いずれの動物にも被験物質に関連すると考えられる変化はみられなかった。

以上、嘔吐が雌雄の 5 mg/kg/day 以上の群で多くみられた。また、便異常が雄の 5 mg/kg/day 群、雌の 10 mg/kg/day 群で多くみられた。したがって、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg/day 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日本農薬株式会社にある。

表 I . 投与 13 週時最終屠殺対象動物の病理組織学的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験 (追加) (資料T-17)

試験機関 ポゾリサーチセンター [GLP対応]

報告書作成年 1999年

試験目的: この試験の実施前に同研究所で4週間の予備試験および13週間の亜急性毒性試験(両試験の投与量: 0, 1, 5, 10 mg/kg/day; 資料T-16)が実施された。それらの結果、4週間試験の10mg/kg/day群では雄1例で体重および摂餌量の減少、肝臓および腎臓に組織変化がみられた。一方、13週間試験ではそれらの変化はみられなかった。したがって、この試験では被験物質の毒性徴候を明らかにするため、投与量を0, 10, 30, 100 mg/kg/dayとして検討した。

被験物質:

試験動物: ビーグル犬、投与開始時6カ月齢(体重雄7.5~9.3 kg、雌7.4~9.5 kg)

	1群あたりの動物数		投与開始日~屠殺解剖日*
	雄	雌	
投与13週時	4	4	雄: 1997年7月30日~10月30日
最終屠殺対象動物			雌: 1997年7月30日~10月31日

* 100 mg/kg/day群は、1997年9月17日までに全例が死亡または瀕死期殺された。

投与方法: 被験物質をゼラチンカプセルに充填し、0, 10, 30 および 100 mg/kg/day の投与量で1日1回13週間にわたって毎日強制経口投与した。なお、対照群には被験物質を充填しない空カプセルのみを同様に投与した。投与量の設定根拠は上記の試験目的を参照のこと。

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

30 および 100 mg/kg/day 群でみられた死亡および瀕死期殺の状況を次表に示す。

これらの死亡例および瀕死期殺例ではその1~4週前に無排便、削瘦、自発運動の減少、よろめき歩行、体温の低下、伏臥位、横臥位、散瞳、体重や摂餌量の低値がみられた。また、嘔吐、流涎、軟便や粘性便が観察された。

生存例では、対照群にくらべ嘔吐の頻度が10mg/kg/day以上の群で高かった。また、便性状の異常(軟便、粘性便)の頻度も10mg/kg/day以上の群で高かった。これらの変化は被験物質に起因する症状と考えられた。流涎が10mg/kg/day以上の群で観察され、10 mg/kg/day群の雌雄および30 mg/kg/day群の雌では条件反射的に投与前に観察された。10 mg/kg/day群の雄1例、30 mg/kg/day群の雄1例では投与後1時間にも観察された。しかし、この試験で唾液腺に組織変化はみられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ず、一般薬理試験(資料 T-31)等から流涎の発現を示唆する知見がないことから、この試験で観察された流涎の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

体重：投与期間を通じてすべての動物の体重を週1回測定した。投与期間の体重変化を次表に示す。

死亡および瀕死期殺例では体重が低下した。生存例でも 30mg/kg/day 群の雄 1 例で投与 13 週時点で投与開始時と比べて低下がみられた。10mg/kg/day 群では雌雄とも投与期間を通じて各動物の体重は対照群と同程度であった。

摂餌量：全動物の摂餌量を週1回測定した。投与期間の摂餌量 (g/匹/day) の変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

100mg/kg/day 群の死亡および瀕死期殺例では低下した。生存例でも 30mg/kg/day 群の雄 1 例で低下傾向がみられた。10mg/kg/day 群では雌雄とも投与期間を通じて対照群と同程度であった。

血液学的検査：投与開始前（2 回）、投与 4、7 および 13 週時に全生存動物を対象として、一晚絶食させた動物の橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。100mg/kg/day 群では、投与 49 日（7 週）にすべての生存例から採血後屠殺した。また、投与 41 日に瀕死期殺した雄 1 例は屠殺前に採血、投与 23 日に死亡発見された雌 1 例は前日（22 日）に採血し、同様に検査した。

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、計算値)、平均赤血球血色素量 (MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC、計算値)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、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)

投与期間中の計画検査において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与 4 週、7 週および 13 週のいずれの検査においても、被験物質に起因する変化はみられなかった。

赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の高値が 100mg/kg/day 群の雌雄各 1 例で投与 7 週に、また、同群の雌雄各 1 例の瀕死期の検査においても同様な変化がみられたが、いずれの変化も瀕死期の血液濃縮による変化と判断された。白血球数の低値が、100 mg/kg/day 群の雄 1 例で投与 4 週および瀕死期にみられた。しかし、その個体の白血球の形態には異常がなかった。また、瀕死期の検査ではリンパ球比率の低値および分葉核好中球比率の高値がみられた。いずれの変化も低栄養や瀕死期のストレスによる変化と考えられた。

生存例において、APTT の短縮が雄の 100mg/kg/day 群の投与 4 週時に、網状赤血球率の低値が雌の 100mg/kg/day 群の投与 4 週時でみられたが、同程度の変動は対照群または投与開始前の検査にもみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清または血漿(*)を用いて以下の項目を測定した。

GOT(*), GPT(*), γ G T(*), ALP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、遊離脂肪酸、総蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白質分画、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

投与期間におけるGPTおよび対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

GPTの高値が30 mg/kg/day 群の雄1例で投与13週時に、100 mg/kg/day 群の雌1例で投与4週時に、尿素窒素の高値または高値傾向が30 mg/kg/day 群の雄で投与13週時に、100 mg/kg/day 群の雄で投与4および7週時に、雌で投与4週時にみられた。また、100 mg/kg/day 群の瀕死期の検査においても尿素窒素およびクレアチニンの高値がみられた。これらの変化は被験物質に起因する所見と考えられた。

その他、総コレステロールの低値または低値傾向、トリグリセライドの低値、リン脂質の低値または低値傾向が、被験物質投与群の雄または雌で、また、遊離脂肪酸の高値が100 mg/kg/day 群の雌で計画検査時(4週)および瀕死期検査時(雄)にみられた。しかし、これらの変化はこの試験機関の背景データ^{#)}を大きく逸脱する変動ではないこと、投与量との関連が明らかでないことから、摂餌量の低下などの低栄養に起因する変化と判断された。また、GOT、ALP、総ビリルビン、カリウム、クロールの低値ならびに無機リンとA/G比の高値が雄または雌でみられたが、毒性学的意義に乏しい変化または投与量や投与期間の推移に関連しない変化と考えられた。

尿検査：投与開始前(2回)、投与7および13週時に全生存動物を対象として採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

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、潜血、色調、尿沈渣

死亡・瀕死期殺例においては、対照群および投与開始前の値と比較すると、尿量の低値が30mg/kg/day 群の雄1例で投与13週に、100mg/kg/day 群の雌1例で投与7週にみられた。しかし、尿量の低値がみられた時期にこれらの動物では摂餌量の低下がみられていたことから、尿量の低値は摂餌・摂水の低下に関連した変化と考えられた。その他、投与期間において、被験物質によると考えられる変化はみられなかった。

眼科学的検査：投与開始前、投与6および12週時に全生存動物を対象に以下の部位を検査した。

角膜、虹彩、結膜、水晶体、眼底

雌雄とも被験物質に起因する異常はみられなかった。

#)：試験機関の背景データ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

器官重量:投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として以下の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。また、瀕死期殺動物については全例、死亡動物についても可能な限り測定した。

脳、甲状腺、心臓、肺(気管支を含む)、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

死亡・瀕死期殺例について、精巣重量の低値が 30 および 100mg/kg/day 群の雄各 1 例で、脾臓重量の低値が 100mg/kg/day 群の雌 1 例でみられた。重量低下のみられた精巣では組織変化として精細管の萎縮がみられ、一般状態の悪化または体重の減少ないし増加抑制による変化と考えられた。また、脾臓重量の低値については対応する組織変化はみられなかったため、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。その他、生存例ではいずれの動物においても被験物質に関連する変化はみられなかった。

剖検: 投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例およびすべての死亡・瀕死期殺例を対象として剖検を行った。

死亡・瀕死期殺例にみられた胸腺の萎縮に関しては、一般状態の悪化などストレスによるものと考えられた。また、肺の暗赤色斑は、死亡による非特異的な変化と考えられた。その他、種々の変化が散見されたが、発現状況からいずれも被験物質とは無関係とみなされた。

病理組織学的検査: 投与 13 週時最終屠殺対象動物の全例およびすべての死亡・瀕死期殺例を対象として以下の全組織および器官を固定し、病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、大動脈(大動脈弓)、唾液腺(顎下、舌下、耳下)、肝臓、胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節(腸間膜、下顎)、乳腺、大腿部骨格筋、坐骨神経、胸骨および大腿骨(骨髄を含む)、眼球、視神経、涙腺、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肉眼的異常部位

投与 13 週時最終屠殺対象動物でみられた主要な変化の発生状況を表 I に示す。肝細胞質の好酸性増加および肝細胞の小葉中心性の空胞化が、30 mg/kg/day 以上

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の群の雌雄でみられ、被験物質の投与による変化と考えられた。

大脳および小脳では、限局性の出血および変性が 100 mg/kg/day 群の死亡ないし瀕死期殺された雌雄各 1 例で観察された。これらの変化は循環障害により惹起される限局的な変化と類似していた。また、この変化は他の動物にはみられなかった。その他、30 mg/kg/day 以上の群で種々の変化がみられたが、おもに死亡または瀕死期殺例にみられることから、一般状態の悪化ないし体重の減少や増加抑制による二次的な変化と考えられた。

以上、死亡・瀕死期殺例が雌雄で 30mg/kg/day 以上の群でみられた。嘔吐および便性状の異常が雌雄とも 10mg/kg/day 以上の群で、体重および摂餌量の低値、G P T および尿素窒素の高値、肝細胞質の好酸性増加、肝細胞の小葉中心性の空胞化が雌雄とも 30mg/kg/day 以上の群でみられた。したがって、この追加試験における確実中毒量は、雌雄とも 30 mg/kg/day 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日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 13 週時屠殺対象動物の主要な病理組織学的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 反復経口投与神経

1) ラットを用いた 13 週間混餌投与神経毒性試験

(資料 T-18)

試験機関 Huntingdon Life Sciences (英国) [GLP 対応]

報告書作成年 2003 年

被験物質:

試験動物: SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹

投与開始時 43~45 日齢 (体重* 雄 198.8~259.6 g、雌 136.5~177.7g)

投与期間: 13 週間 (投与開始日: 2002 年 6 月 21 日、剖検終了日: 2002 年 9 月 26 日)

投与方法: 被験物質を 0、15、40 および 80ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって連続的に自由摂取させた。被験物質を混入した飼料は 2 週間毎に調製した。

投与量の設定根拠

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。また、被験物質による一般状態の変化もみられなかった。

体重変化: 投与期間を通じてすべての動物の体重を毎週測定した。さらに、神経行動スクリーニング時に体重を測定した。

投与期間における各群の累積体重増加量を次表に示す。

雌雄の 80ppm 群で増加抑制がみられ、雄では投与開始から 8 週間の期間、雌では全投与期間で統計学的に有意であった。他の投与群は雌雄とも対照群と同程度であった。

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

投与期間における各群の摂餌量を次表 (次頁) に示す。

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日本農薬株式会社にある。

雌の 80ppm 群で投与期間を通じて有意な摂餌量の低値がみられ、食餌効率の低値もみられた。雄の 80ppm 群で投与開始から投与 8 週まで食餌効率のわずかな低値がみられた。その他の投与群の摂餌量ないし食餌効率は対照群と同程度であった。

(摂餌量, g/匹)

被験物質摂取量：投与期間中の平均被験物質摂取量を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	15	40	80	15	40	80
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	1.0	2.7	5.4	1.2	3.2	6.0

神経行動スクリーニング：投与開始前、投与第 2、4、8、12 週にすべての動物について機能観察総合評価（FOB）および自発運動量の測定を行った。

- ・ 手持ち観察：ケージからの取り出し、眼球突出、被毛状態、立毛、取り扱い時の反応、流涎、流涙、取り扱い時の異常発声
- ・ 標準アリーナ内観察：活動数、覚醒、振戦、筋攣縮、痙攣、脱糞、歩行、身づくろい、眼瞼閉鎖、体位、立ち上がり回数、排尿
- ・ 用手操作：接近反応、直腸温、体重、握力、着地開脚幅、縮瞳反射、正向反射、聴覚性驚愕反射、疼痛反応、接触反応
- ・ 自発運動量

対照群と比較して統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

直腸温について、投与 8 週時に雌の 15ppm 群で有意な高値がみられたが、40 および 80ppm 群で同様の変化がみられないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

なお、着地開脚幅について雌の 40ppm 以上の群で低値が投与 12 週時にみられた。しかし、これらの低値は投与開始前の検査でもみられること、雄で同様の変化がみられないこと、統計学的な有意差がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。また、自発運動量について、投与開始前および投与期間を通じて、雌雄ともすべて

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

の投与群で対照群に比べて高値がみられたが、統計学的有意差はみられなかった。これらの変化は投与群に高値を示した個体が存在した一方で、対照群には低値を示す個体が散発的に多かったことによると考えられた。

眼科学的検査：投与開始前に全動物、投与 13 週時に対照群と 80ppm 群の全動物を対象に以下の項目を検査した。

眼付属器官、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

肉眼的病理検査：投与終了時に全動物を対象に実施した。

被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

脳重量およびサイズ：全動物を対象に脳重量、大脳の長さおよび幅を測定した。

被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

病理組織学的検査：投与終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に過剰量のバルビツレートを腹腔内投与して屠殺した。その後、心臓を露出させ、大動脈からグルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒド混液を用いて灌流固定した。以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳（前脳、中脳、小脳、脳橋、延髄）、脊髄（頸部、腰部）、後根神経節（頸部、腰部）、後根線維および前根線維（それぞれ頸部、腰部）、眼球、視神経、骨格筋、坐骨神経、頸骨神経

坐骨神経および頸骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。鏡検は対照群と 80ppm 群について実施した。

観察された病理組織所見を次頁の表 I に示す。いずれの変化も被験物質の投与に関連するとは考えられなかった。

以上、原体のラットに対する 13 週間混餌投与による神経毒性試験における影響として、体重増加の低値が雌雄の 80ppm 群で、摂餌量および食餌効率の低値が雌の 80ppm 群でみられた。神経行動スクリーニング、眼科学的検査、神経病理学的検査については、雌雄とも影響はみられなかった。したがって、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 80ppm（雄：5.4 mg/kg/day、雌：6.0 mg/kg/day）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日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 13 週時屠殺動物の神経病理組織学的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7) 1年間反復投与毒性および発がん性

1) イヌを用いたカプセル投与方法による慢性経口毒性試験 (資料T-19)

試験機関 ポゾリサーチセンター [GLP対応]

報告書作成年 1999年

被験物質:

試験動物: ビーグル犬、投与開始時6カ月齢 (体重 雄 8.8~10.0 kg、雌 8.4~9.8 kg)

	1群あたりの動物数		投与開始日~屠殺解剖日*
	雄	雌	
投与52週時最終 屠殺対象動物	4	4	雄: 1998年2月25日~1999年2月25日 雌: 1998年2月25日~1999年2月26日

*: 高用量群では、雄1例が投与83日に雌1例が投与26日に死亡した。

投与方法: 被験物質をゼラチンカプセルに充填し、0、1、5および20mg/kg/dayの投与量で投与を開始した。しかし、高用量群で投与26日に雌1例が死亡し、さらに同群の雌雄各1例においても死亡例と同様な体重および摂餌量の低下がみられた。したがって、投与5週に雌雄とも高用量を20から10mg/kg/dayに減量した。いずれの動物にも1日1回52週間にわたって強制経口投与した。なお、対照群には被験物質を充填しない空カプセルのみを同様に投与した。

以下、高用量を20/10 mg/kg/dayと表記する。

投与量の設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

20/10 mg/kg/day群の雌1例が投与26日に、同群の雄1例が投与83日に死亡した。これらの動物では死亡前に、体重の減少や摂餌量の低値、流涎、無排便、自発運動の減少、削瘦、体温低下、横臥位、よろめき歩行、粘膜(口粘膜および眼粘膜)の蒼白化等がみられた。

嘔吐(吐物中に被験物質と思われる白色物を含む例もある)が対照群を含め全群の動物で観察され、投与4週頃まで発生頻度が対照群に比べて雄の5 mg/kg/day以上の群および雌の20/10 mg/kg/day群でやや高かった。それ以降は、発生頻度は全群で同程度であった。流涎が、5 mg/kg/day以上の群で投与量の増加とともにその発生例数および頻度が増加し、投与直前または直後に条件反射的に観察される変化であった。しかし、この試験および先に実施された13週間追加試験(資料T-17)では唾液腺に組織変化は認められず、一般薬理試験(資料T-31)等から

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

流涎の発現を示唆する知見がないことから、この試験で観察された流涎の毒性的意義は乏しいと考えられた。また、軟便が 20/10 mg/kg/day 群の雌で投与 11 週頃までその発生頻度が高かった。便中に被験物質と思われる白色物を含む動物が 5 mg/kg/day 以上の群に散発的に投与期間の初期でみられた。

体重：投与 14 週までは週 1 回、以降は 2 週間に 1 回の頻度ですべての動物の体重を測定した。

20/10 mg/kg/day 群の死亡例では、投与開始前の値と比べて低下がみられた。同群の雌雄の生存例においても投与期間に体重の増減が繰り返され、投与期間を通じた総増加量でも対照群に比べて同群で低値がみられた。他の投与群の体重は、雌雄とも対照群と同程度であった。

摂餌量および摂餌効率：全動物の摂餌量を毎日測定し、摂餌効率（体重増加量÷摂餌量×100）も算出した。

20/10 mg/kg/day 群の死亡例では、摂餌量の低値がみられた。また、同群の雌雄の生存例においても摂餌量の低値がみられた。他の投与群の摂餌量は、雌雄とも対照群と同程度であった。

摂餌効率もこれらの体重および摂餌量の変化に関連して、負の値（-20%以上）を示した。その他、1 および 5 mg/kg/day 群で高値がみられる週があったが、いずれの変化も投与量ないし投与期間との関連はなく、被験物質とは関連のない偶発的な変化と考えられた。

血液学的検査：投与開始前（2 回）、投与 3、6、9 および 12 ヶ月時に全動物を対象として、一晩絶食させた動物の橈側皮静脈から血液を採取し、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、計算値）、平均赤血球血色素量（MCH、計算値）、平均赤血球血色素濃度（MCHC、計算値）、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間（PT）、活性化トロンボプラスチン時間（APTT）

単球比率の高値が 1 mg/kg/day 群の雌で投与 12 ヶ月時にみられたが、同様の変化は 5 mg/kg/day 以上の群ではみられないことから、被験物質とは関連のない偶発的な変化と考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清および血漿（*）を用いて以下の項目を測定した。

GOT(*), GPT(*), γ G T(*), ALP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、総蛋白、アルブミン、A/G 比、蛋白質分画、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与期間の計画検査において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目およびGPTの変化を次表に示す。

GPTの高値が、5 mg/kg/day 群の雄 1 例で投与 9 および 12 ヶ月時（投与開始前の値に比べて 9.0 倍および 2.5 倍）に、20/10 mg/kg/day 群の雄 1 例で投与 12 ヶ月時（投与開始前の値に比べて 3.8 倍）にみられ、被験物質に関連した変化と考えられた。

総コレステロールおよびリン脂質の低値ないし低値傾向が、5 および 20/10 mg/kg/day 群の雌雄でみられた。しかし、各個体について投与開始前の測定値と比べると低値のみられる個体の出現例数、低値の程度、発現時期に関して被験物質との関連はみられなかった。したがって、これらの変化は偶発的な変化と考えられた。

その他に種々の変化がみられたが、いずれの変化も投与量との関連が明らかでない変化または投与期間中の一過性の変化であり、被験物質とは関連のない偶発的な変化と考えられた。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

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、潜血、色調、尿沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与期間の計画検査において、対照群に比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

尿比重の低値が 20/10 mg/kg/day 群の雌で投与 12 ヶ月時にみられたが、その程度は軽度であり、尿量には変化がなかったことから、被験物質とは関連のない偶発的变化と考えられた。

眼科学的検査：投与開始前、投与 6 および 12 ヶ月時に全動物を対象に以下の部位を検査した。

角膜、虹彩、結膜、水晶体、眼底

雌雄とも被験物質に起因する異常はみられなかった。

器官重量：投与 52 週時の最終屠殺動物の全例を対象として以下の器官重量（絶対重量）を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮

いずれの動物においても被験物質に関連する変化はみられなかった。

剖検：投与 52 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として剖検を行った。

心臓の右房室弁に暗赤色点が 1 および 5 mg/kg/day 群の雄各 1 例でみられたが、その発生状況から偶発的な変化と考えられた。

病理組織学的検査：投与 52 週時最終屠殺対象動物の全例を対象として、以下の全組織および器官を固定し、染色標本を作製して鏡検した。

脳（大脳、小脳、延髄）、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈（大動脈弓）、唾液腺（顎下、舌下、耳下）、肝臓、胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膾、皮膚、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、リンパ節（腸間膜、下顎）、乳腺、大腿部骨格筋、坐骨神経、胸骨および大腿骨（骨髄を含む）、眼球、視神経、涙腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、肉眼的異常部位

投与 52 週時最終屠殺対象動物でみられた変化の発生状況を表 I に示す。

肝細胞質の軽微ないし高度の好酸性増加が 20/10 mg/kg/day 群の雄 2 例および雌 3 例にみられた。また、20/10 mg/kg/day 群の雌で肝細胞およびクッパー細胞内に色素沈着の増加がみられた。全例の肝臓について、ベルリンブルーおよびシュモール染色を実施した結果、肝細胞およびクッパー細胞におけるベルリンブルーおよびシュモール染色陽性色素は、対照群を含む各群の雌雄で種々な程度で観察されたが、20/10 mg/kg/day 群の雌ではその程度が増していた。以上の変化は被験物質に起因するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

20/10 mg/kg/day 群の雄の 1 死亡例で、腎臓の尿細管上皮の空胞化および好酸性の増加がみられたが、雄の他のいずれの個体にも同様な変化がみられないことから、被験物質との関連性は不明であった。また、20/10 mg/kg/day 群の死亡例では、雄で胃の糜爛、リンパ組織の萎縮、精巣および前立腺の未成熟、骨髄の造血細胞の減少、皮膚および骨格筋の萎縮が、雌では出血、うっ血および浮腫等の変化が肺、肝臓、胸腺および腎臓に観察された。しかし、いずれの変化も一般状態の悪化あるいは摂餌量の低下を伴った体重減少による変化と判断された。

その他、種々の変化が観察されたが、いずれも偶発的な変化と考えられた。

以上、頻繁な嘔吐が雄では 5 mg/kg/day 以上の群、雌では 20/10 mg/kg/day 群で観察された。また、GPTの上昇が雄の 5 mg/kg/day 以上の群でみられた。さらに、20/10 mg/kg/day 群の雌雄では死亡、体重および摂餌量の減少、肝細胞質の好酸性増加がみられ、同群の雌で肝細胞およびクッパー細胞内への色素沈着の増加（ベルリンブルーおよびシュモール染色による陽性色素出現の程度の増加を伴う）がみられた。したがって、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg/day 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日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 52 週時最終屠殺対象動物の病理組織学的変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 I. 投与 52 週時最終屠殺対象動物の病理組織学的変化 (続き)