

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類・ 被験物質 (純度%)	供試 生物	1群当り の 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(ppm) ()内は有効成分換算値				試験機関 (報告年)	記載頁
						24	48	72	96		
1 GLP	魚類急性 毒性試験	コイ	10	止水式	21.2 ～ 23.0	107* ～ 123*	83* ()	73* ()	73* ()	(2004)	有用-2
2 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験	材ジノコ	20	止水式	20	>100 ()	>100 ()	—	—	(2004)	有用-3
3 GLP	藻類生長 阻害試験	緑藻 ¹⁾	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	24	ErC ₅₀ (0h-72h) : >100 () NOECr(0h-72h) : 100 ()				(2004)	有用-4
4	魚類急性 毒性試験 20%乳剤	コイ	10	止水式	24.7 ～ 25.0	9.5	7.7	7.6	7.6	(1982)	有用-5
5 GLP	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 20%乳剤	材ジノコ	20	止水式	19.8 ～ 19.9	19	11	—	—	(2002)	有用-6
6 GLP	藻類生長 阻害試験 20%乳剤	緑藻 ¹⁾	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23.5 ～ 24.8	ErC ₅₀ (0h-72h) : 76 NOECr(0h-72h) : 12.1				(2002)	有用-7
7	魚類急性 毒性試験 12.5%乳剤	コイ	10	止水式	23.8 ～ 24.0	14.9	14.9	14.0	11.9	(1990)	有用-8
8	ジノコ類急性 遊泳阻害試験 12.5%乳剤	セスジ ジノコ	20	止水式	19.0 ± 0.1	10.4	9.9	—	—	(1984)	有用-9
9 GLP	藻類生長 阻害試験 12.5%乳剤	緑藻 ¹⁾	初期濃度 1×10 ⁴ cells/ml	振盪培養	23.0	ErC ₅₀ (0h-72h) : 74 NOECr(0h-72h) : 2.9				(2004)	有用-10

* : 実測濃度

1) : *Pseudokirchneriella subcapitata*

1-1 原体

1) 魚類急性毒性

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：セトキシジム

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)、1 群各 10 匹

平均体長：49 mm (47~52 mm)、平均体重：1.49 g (1.21~1.90 g)

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。秤量した被験物質にジメチルスルフォキシド (DMSO) を 2 mL 加えて超音波で分散させた。これを 20 L の希釈水に加え、ステンレス棒で強く攪拌して各濃度区の試験水を調製した。無処理対照群、DMSO を 0.1 mL/L 加えた溶媒対照群および処置群ともに被験物質暴露 24、48、72 および 96 時間後に死亡および毒性徴候を観察した。濃度分析は、暴露開始時および暴露終了時に行った。試験期間中 1 日 1 回、全試験区について試験水の pH、水温および溶存酸素濃度を測定した。

試験水温：21.2~23.0 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 28.6, 65.8, 151, 348, 800	
	平均実測濃度	0, 12.0, 27.7, 67.7, 107, 123	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	24 h	107-123 [-]	
	48 h	83 [65~99]	
	72 h	73 [53~85]	
	96 h		
NOEC (mg/L) *	27.7		

*：実測濃度 **：申請者による計算値（追加資料に示す）

各対照群および 27.7 mg/L 以下の濃度では、試験期間中に死亡および毒性症状は観察されなかった。暴露開始 24 時間後では、最高投与群において 6 例の死亡がみられ、残った 4 例には異常呼吸および異常遊泳が見られた。48 時間以降では 67.7 mg/L 以上の濃度区で死亡がみられ、最高濃度区 (123 mg/L) では全例が死亡した。設定濃度に対する実測濃度の割合は、暴露開始時でそれぞれ 27.2、29.8、23.6、15.5、7.0%、暴露終了時では 60.5、57.4、76.2、53.7、28.6%であった。全ての試験水は無色であったが、沈殿が認められた。試験水の pH は 6.2~7.7 であった。

2) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 No.2)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2004 年

被験物質：セトキシジム

供試生物：オオジミジンコ (*Daphnia magna*)

1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：1 区 20 頭のみジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質は 0.1mL/L の割合でジメチルスルフォキシド (DMSO) を含む培地に分散させた。無処理対照群、溶媒対照群 (DMSO 0.1 mL/L) および処置群はともに、暴露開始および終了時に、溶存酸素量、pH および水温を測定した。暴露開始 3, 24 および 48 時間後にみジンコの遊泳阻害および死亡の観察を行った。

試験水温：20.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100	
	平均実測濃度*	0, 84	
EC ₅₀ (mg/L) ** [95%信頼限界] <有効成分換算値>	24 h	>100 [-]	
	48 h	>100 [-]	
NOEC **	>100		

*：申請者が算術平均値を計算した

**：設定濃度

無処理および溶媒対照区を含め、全ての区において死亡および遊泳阻害は認められなかった。

設定濃度に対する実測濃度の割合は、暴露開始時が 82%、終了時は 85%であり、試験期間中の濃度は維持されていた。また、試験水の pH は 8.1~8.5 であり、溶存酸素濃度は 94%以上であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：セトキシジム

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度 = 1.0×10^4 cells/mL

方法：振盪 (100 rpm) 培養により 96 時間の暴露を行った。被験物質は 0.1 mL/L の割合でジメチルスルフォキシド (DMSO) を含む培地に分散させた。培地のみの対照区、DMSO を 0.1 mL/L 加えた溶媒対照区および処置区は、ともに暴露開始日より 1 日 1 回細胞計数装置を用いて細胞濃度を計数し、振盪培養器内の温度および照度を測定した。また、暴露開始および終了時に pH、水温、被験物質濃度を測定した。

試験水温：24°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100	
	平均実測濃度*	< 0.5, 93	
ErC ₅₀ (mg/L) ** [95%信頼限界] <有効成分換算値>		0~72 h	>100 [-]
NOECr (mg/L) ** <有効成分換算値>		0~72 h	100

*：申請者が算術平均値を計算した

**：設定濃度

暴露開始および終了時の被験物質濃度はそれぞれ 91.4、94.6 mg/L (設定濃度に対する割合は 91.4、94.6%) であり、試験期間中、被験物質濃度は維持されていた。培地のみの対照区および溶媒対照区の pH は 8.0~10.4 であり、処置区の pH は 6.9~9.8 であった。pH の上昇は緑藻の光合成によるものである。

1-2 製剤

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

報告書作成年：1982年

被験物質：セトキシジム 20%乳剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L)、1群各 10 匹

平均標準体長：51±4 mm、平均体重：3.7±0.8 g

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質は希釈水に直接添加し、各試験水を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 24、48、72 および 96 時間後に死亡および毒性徴候を観察した。

試験水温：24.7～25.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 3.0, 3.8, 5.0, 6.5, 8.5, 11	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	9.5	[-]**
	48 h	7.7	[-]**
	72 h	7.6	[-]**
	96 h		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *		3.8	

*：設定濃度 **：作図法によって計算したため、信頼限界は算出できず

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

5.0 mg/L 以上の試験区で死亡がみられ、8.5 mg/L 以上の試験区で横転の症状が認められた。

暴露期間中、無処理区では死亡および毒性徴候は認められなかった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：セトキシジム 20%乳剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質を希釈水で定容したものを基準液とし、これを試験区毎に希釈水に添加して各濃度区を調製した。対照区、処置区ともに暴露開始および終了時に pH、溶存酸素量、水温を測定した。ミジンコの遊泳阻害の観察は、暴露開始 24 および 48 時間後に行った。

試験水温：19.8~19.9℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 6.74, 8.77, 11.4, 14.8, 19.2, 25.1, 32.6	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	19 [17~21]	
	48 h	11 [9.8~12]	
NOEC (mg/L) *	6.74		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露期間中、全ての濃度区の試験水は無色透明であり、被験物質の析出・沈殿等は認められなかった。

暴露 24 時間後において 11.4 mg/L 以上、48 時間後では 8.77 mg/L 以上の試験区で遊泳阻害がみられた。暴露終了時には 25.1 mg/L 以上の試験区で全例の遊泳阻害が見られた。

対照区では水面に浮いたミジンコは観察されなかった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：セトキシジム 20%乳剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度 = 1.0×10^4 cells/mL

方法：振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質を試験培地に加えて定容したものを基準液とした。この基準液を用い、試験区ごとに用意した試験用水に加えて調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始 24、48、72 時間後に粒子計数測定装置を用いて細胞濃度を測定した。また、暴露開始および終了時に pH および水温を測定した。

試験水温：23.5~24.8℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 7.07, 12.1, 20.2, 34.7, 59.0, 101	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24~72 h	> 101	[-]
	0~72 h	76**	[70~84]
NOECr (mg/L) *	0~72 h	12.1	

*：設定濃度 **：申請者による計算値 (追加資料に示す)

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露開始時の試験溶液は、対照区および 59.0 mg/L 以下の試験区で無色透明、101 mg/L 区ではわずかに白濁していた。終了時には、対照区および 34.7 mg/L 以下の試験区では薄緑色を呈し、59.0 mg/L 区ではわずかに緑色、101 mg/L 区は暴露開始時と変わらなかった。pH は暴露開始時より、濃度相関性を伴って低く (対照区で 7.8、101 mg/L で 7.2) なり、暴露終了時も同傾向 (それぞれ 10.4、7.9) がみられた。

4) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.7)

試験機関：

報告書作成年：1990年

被験物質：セトキシジム 12.5%乳剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1群各10匹

平均標準体長：48 ± 4 mm、平均体重：1.6 ± 0.6 g

方法：各濃度あたり10匹のコイを用い、96時間の止水式暴露を行った。濃度区ごとに被験物質を直接希釈水に添加して、試験水を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露3、6、24、48、72および96時間後に死亡および毒性徴候を観察した。

試験水温：23.8～24.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6 10.0, 17.9, 31.8	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	14.9 [11.9～18.7]	
	48 h	14.0 [10.8～18.3]	
	72 h	11.9 [8.9～16.1]	
	96 h	3.2	
NOEC (mg/L) *	3.2		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

毒性症状としては、設定最高濃度 (31.8 mg/L) 区で、暴露3時間後に2例死亡、4例が異常行動を示し、6時間後には全例が死亡した。17.9 mg/L 区では暴露6時間後に6例が死亡し、10.0 mg/L 区では24時間後に2例、96時間後でさらに2例が死亡した。5.6 mg/L 区では72時間後に1例、96時間後で更に1例が死亡したが、これ以下の濃度では死亡は認められなかった。

暴露終了時に影響が認められなかった最高濃度は3.2 mg/Lであった。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.8)

試験機関：

報告書作成年：1984 年

被験物質：セトキシジム 12.5%乳剤

供試生物：セスジミジンコ (*Daphnia carinata* King)

1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質は蒸留水で希釈調製した。ミジンコの遊泳阻害の観察は、暴露開始 24 および 48 時間後に行った。

試験水温：19 ± 0.1°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 2.0, 3.2, 5.0, 8.0, 12.6, 20.7, 31.7, 50.3	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]		24 h	10.4 [9.0~11.9]
		48 h	9.9 [8.6~11.4]

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

遊泳阻害は暴露 24 時間および 48 時間後において、5.0 mg/L 以上の濃度区で観察された。無処理対照区では、死亡あるいは遊泳阻害は認められなかった。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 No.9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：セトキシジム 12.5%乳剤

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度 = 1×10^4 cells/mL

方法：振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質を試験培地に加えて定容したものを基準液とした。この基準液を試験用水に加え、各試験水を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始 24、48、72 時間後に顕微鏡による細胞数を計数し、試験溶液の観察をした。また、暴露開始および終了時に pH および水温を測定した。

試験水温：23.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 2.90, 6.20, 13.0, 27.2, 57.2, 120	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24~72 h	60 [52~69]	
	0~72 h	74** [68~80]	
NOECr (mg/L) *	0~72 h	2.90	

*：設定濃度 **：申請者による計算値 (追加資料に示す)

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露開始時、13.0 mg/L 以下の試験濃度区では透明であり、27.2 mg/L の濃度区でわずかに白濁、57.2 mg/L 以上の濃度区では白濁を呈した。試験水の pH は暴露開始時が 7.6~7.9、終了時が 8.6~10.8 であり、すべての濃度区で pH が上昇した。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
10	急性経口 毒性試験 20%乳剤	蚕 春嶺×鐘月 錦秋×鐘和 (1-5 齢起)	300 頭/区 2 連制	検体を 300 mL/10a を 桑葉に散布したもの を与えた。 結繭蚕数、減蚕・健 蛹歩合等を観察し た。	飼育成績は、対 照区との間に顕 著な差は認めら れなかった。	(1980 年)
11	急性経口 毒性試験 20%乳剤	蚕 日 134×支 135 日 144×支 144 (2-5 齢起蚕)	300 頭/区 2 連制			(1980 年)
12	急性経口 毒性試験 20%乳剤	蚕 朝日×東海 芙蓉×東海 (全齢起)	300 頭/区 2 連制			(1981 年)
13	急性経口 毒性試験 20%乳剤	蚕 日 134×支 135 日 144×支 144 (2-5 齢起蚕)	300 頭/区 2 連制			(1981 年)
14	急性経口 毒性試験 原体	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	5 頭/区 4 連制	毒餌法 検体を 20%ショ糖液 に混合し、綿に染み 込ませて投与した。	LC ₅₀ (24hr) >1000 ppm	(1982 年)
	急性接触 毒性試験 原体		5 頭/区 4 連制	局所施用法 検体 10 µg をハチの 背中に塗布した。	LC ₅₀ (24hr) >10 µg/頭	
	急性接触 毒性試験 原体		5 頭/区 4 連制	散布法 ハチをペトリ皿に敷 いた濾紙に置き、3.5 mL の検体液を散布 した。	LC ₅₀ (24hr) >2000 ppm	
15	急性経口 毒性試験 20%乳剤	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	5 頭/区 4 連制	毒餌法 検体を 20%ショ糖液 に混合し、綿に染み 込ませて投与した。	LC ₅₀ (24hr) >1000 ppm	(1982 年)
	急性接触 毒性試験 20%乳剤		5 頭/区 4 連制	局所施用法 検体 10 µg をハチの 背中に塗布した。	LC ₅₀ (24hr) >10 µg/頭	
	急性接触 毒性試験 20%乳剤		5 頭/区 4 連制	散布法 3.5 mL の検体を散布 した。	LC ₅₀ (24hr) >2000 ppm	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

資料 No.	試験名 および 検体	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
16	急性接触 毒性試験 20%乳剤	ヤマト クサゲロウ (1-2 齢 幼虫)	1 区 1 頭 8 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液を用 い、3 日後まで生死 を調査した。	3 日後の死虫率 は 17%であり、影 響は少ないと判 断した。	(2001 年)
17	急性接触 毒性試験 20%乳剤	ナミヒメナ カメシ (成虫)	1 区約 5 頭 2 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液を用 い、3 日後まで生死 を調査した。	2, 3 日後の殺虫 率は 45, 34%を 示し、やや影響 が見られた。	
18	急性接触 毒性試験 20%乳剤	ナメントウ (成虫)	4 頭	虫体浸漬法 50 cc チューブ内に 150 倍希釈した 40 cc の 薬液と供試虫を入 れ、回転させながら 15 秒間浸漬した。	本試験条件下で は影響は見られ なかった。	(2002 年)
19	急性接触 毒性試験 20%乳剤	イサエア ヒメコバチ (羽化成虫)	5 頭 2 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液 5 mL を回転散布塔にて 散布(50 L/10a)し、 風乾後、羽化成虫を 投入した。投与後 7 日目まで観察した。	死亡率は 2 反復 間で 0, 60%と差 が認められたが、 150 倍の処理では 影響があるもの と判断した。	(2003 年)
20	急性接触 毒性試験 20%乳剤	コレマン アブラバチ (成虫)	5-10 頭 2 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液をシャー レに塗抹し、成虫(一 部マミー)を投入した。 投与後 4 日目まで 観察した。	投与後 3 日目に 死亡率 29.4%(補 正殺虫率)と弱い ながらも影響が 認められた。	
21	急性接触 毒性試験 20%乳剤	タリクヒメ ハナカメシ (成虫)	6-8 頭 2 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液を塗抹 し、成虫を投入し た。投与後 3 日目 まで観察した。	補正殺虫率 6.2 ~32.0%と弱い ながらも影響が 認められた。	
22	急性接触 毒性試験 20%乳剤	ハモグリ コマユバチ (羽化成虫)	6-10 頭 2 反復	ドライフィルム法 150 倍希釈液をシャー レに塗抹し、成虫を投 入した。投与後 3 日 目まで観察した。	補正殺虫率 11.4 ~19.9%と弱い ながらも影響が 認められた。	

3. 鳥類に対する影響

供試薬剤 (純度%)	試験の 種類 (観察期間)	供試生物	1群当り の 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	
原体	急性経口 (14日間)	ウズラ <i>Coturnix japonica</i>	雌雄 各 10 匹/群	強制単回 経口投与	2000 5000	>5000	(1982年)	
原体		マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>	雌雄 各 5 匹/群		0 398 631 1000 1590 2510	>2510	(1979年)	
原体	混餌投与 (8日間)	ウズラ <i>Colinus virginianus</i>	10 匹/群	飼料混入 5日間 投与	0 562 1000 1780 3160 5620 (ppm)	LC ₅₀ >5620 (ppm)	(1979年)	
		マガモ <i>Anas platyrhynchos</i>						
原体		ウズラ <i>Coturnix japonica</i>				0 5000 (ppm)	LC ₅₀ >5000 (ppm)	(1981年)

Ⅶ. 使用時安全上の注意・解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

ナブ乳剤【セトキシジム 20%】

- (1) 通常の使用方法では危険性は低いですが、誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 原液は皮膚に刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
万一付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意すること。
作業後は手足、顔など皮膚の露出部を石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (5) 使用残りの薬剤は安全な場所に保管すること。

ナブS乳剤【セトキシジム 12.5%】

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には、直ちに水洗すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

これまでに、本剤製造時または使用時に事故例はない。

Ⅷ. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績(既評価資料には資料 No.に下線と網掛けを付した)

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
<u>毒 A1</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂ : 2083, 2500, 2739, 3000, 3286, 3600 ♀ : 2200, 2569, 3000, 3503, 4091, 4777	♂ : 3125 ♀ : 2676	(1982)	毒 A-1
<u>毒 A2</u>	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂♀各 10	経口	♂ : 1822, 2551, 3571, 5000, 7000, 9800 ♀ : 3571, 4226, 5000, 7000	♂ : 4600 ♀ : 4600	(1982)	毒 A-2
<u>毒 A3</u>	急性毒性 (14日間観察)	イヌ	♂2 ♀2-3	経口	♂♀ : 1250, 2500, 5000	♂ : 約 5000 ♀ : 2500~5000	(1982)	毒 A-3
<u>毒 A4</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 1000, 2000, 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000	(1982)	毒 A-4
<u>毒 A5</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	吸入 (ミスト)	♂ : 6030 mg/ m ³ ♀ : 6280 mg/ m ³ (4時間、頭部暴露)	♂ : >6030 ♀ : >6280 (mg/ m ³)	(1982)	毒 A-5
<u>毒 A6</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	腹腔内	♂ : 1450, 1624, 1819, 2037, 2281 ♀ : 1156, 1295, 1450, 1624, 1819, 2037	♂ : 1887 ♀ : 1493	(1982)	毒 A-7
<u>毒 A7</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 2182, 2836, 3687, 4793, 6231, 8100	♂ : 3500 ♀ : 3200	(1979)	毒 A-8
	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	皮下	♂♀ : 0, 1929, 2315, 2778, 3333, 4000, 4800, 5760	♂ : 4400 ♀ : 3010		
	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	静脈内	♂♀ : 0, 415, 455, 500, 550, 605	♂ : 505 ♀ : 505		
<u>毒 A8</u>	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各 10	経口	♂♀ : 0, 2836, 3687, 4793, 6231, 8100	♂ : 5600 ♀ : 6300	(1979)	毒 A-12
	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各 10	経皮	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各 10	皮下	♂♀ : 0, 1929, 2315, 2778, 3333, 4000, 4800	♂ : 2950 ♀ : 3180		
	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各 10	静脈内	♂♀ : 0, 348, 417, 500, 600, 720	♂ : 486 ♀ : 505		
<u>毒 A9</u>	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 mL (24時間暴露)	刺激性なし	(1982)	毒 A-16
<u>毒 A10</u>	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼 群♂6 洗眼群 ♂3	点眼	0.1 mL	刺激性なし	(1982)	毒 A-19
<u>毒 A11</u>	皮膚感作性 (Draize 法) (48時間観察)	モルモ ット	♂10	皮内	感作 : 10, 20% (週 3回、計 10回) 惹起 : 10, 20% (1回)	皮膚感作性 なし	(1982)	毒 A-21
	急性神経毒性	ラットを用いた 13 週間の反復経口投与神経毒性試験の結果から、神経毒性を有する恐れがないと認められることから、試験を省略する。						毒 A-23

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A12 (GLP)	急性遅発性 神経毒性	ニワトリ	♀10	経口	1481, 2222, 3333, 5000	♀ : > 5000 神経毒性なし	(1987)	毒 A-24
毒 A13	90 日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀各 20	飼料中 混入	0, 33, 100, 300, 900, 2700 ppm ♂ : 0, 2.25, 6.75, 20.12, 60.43, 196.34 ♀ : 0, 2.42, 7.08, 21.43, 66.18, 200.45	♂ : 300 ppm ♀ : 300 ppm ♂ : 20.12 ♀ : 21.43	(1982)	毒 A-27
毒 A14	90 日間反復 経口投与毒性	マウス	♂♀各 20	飼料中 混入	0, 100, 300, 900, 2700 ppm ♂ : 0, 15.4, 45.6, 137.1, 373.6 ♀ : 0, 17.2, 52.7, 164.4, 486.3	♂ : 300 ppm ♀ : 300 ppm ♂ : 45.6 ♀ : 52.7	(1982)	毒 A-32
毒 A15 (GLP)	6 ヶ月間反復 経口投与毒性	イヌ	♂♀各 6	飼料中 混入	0, 120, 600, 3000 ppm ♂ : 0, 3.63, 17.7, 86.8 ♀ : 0, 3.36, 16.7, 84.8	♂ : < 120 ppm ♀ : < 120 ppm ♂ : < 3.63 ♀ : < 3.36	(1980)	毒 A-37
毒 A16 (GLP)	6 ヶ月間反復 経口投与毒性	イヌ	♂♀各 6	飼料中 混入	0, 60, 600, 6000 ppm ♂ : 0, 1.97, 19.6, 177 ♀ : 0, 2.02, 20.2, 223	♂ : 600 ppm ♀ : 600 ppm ♂ : 19.6 ♀ : 20.2	(1981)	毒 A-43
毒 A17 (GLP)	21 日間反復 経皮毒性	ウサギ	♂♀各 5	経皮	0, 40, 200, 1000	表皮 : ♂♀200 全身症状 : ♂♀1000	(1991)	毒 A-50
	90 日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験等の結果から、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を省略						毒 A-54
毒 A18 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 (13 週間)	ラット	♂♀各 10	飼料中 混入	0, 300, 980, 3200 ppm ♂ : 0, 18.4, 59.3, 206.9 ♀ : 0, 22.2, 72.0, 234.3	♂ : 3200 ppm ♀ : 3200 ppm ♂ : 206.9 ♀ : 234.3	(2006)	毒 A-55
	28 日間反復 遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒 A-60
毒 A19-1 (GLP)	1 年間反復経口投与 毒性 (52 週間)	イヌ	♂♀各 6	飼料中 混入	0, 300, 600, 3600 ppm ♂ : 0, 8.86, 17.5, 110 ♀ : 0, 9.41, 19.9, 129	♂ : 300 ppm ♀ : 600 ppm ♂ : 8.86 ♀ : 19.9	(1984)	毒 A-61
毒 A19-2 (GLP)							(2015)	毒 A-68-1

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A20 (GLP)	反復 経口投与毒性/ 発がん性 (24 ヲ月間)	ラット	♂♀各 50	飼料中 混入	0, 300, 1000, 3000 ppm ♂ : 0, 12, 48, 143 ♀ : 0, 17, 66, 204	♂ : 300 ppm ♀ : 300 ppm ♂ : 12 ♀ : 17 発がん性なし	(1995)	毒 A-69
毒 A21 (GLP)	反復 経口投与毒性/ 発がん性 (24 ヲ月間)	ラット	♂♀各 55	飼料中 混入	0, 40, 120, 360 ppm ♂ : 0, 1.85, 5.54, 16.62 ♀ : 0, 2.35, 6.78, 21.04	♂ : 360 ppm ♀ : 360 ppm ♂ : 16.62 ♀ : 21.04 発がん性なし	(1981)	毒 A-104
毒 A22	反復 経口投与毒性/ 発がん性 (24 ヲ月間)	ラット	♂♀各 55	飼料中 混入	0, 360, 1080 ppm ♂ : 0, 18.2, 55.9 ♀ : 0, 23.0, 71.8	♂ : 360 ppm ♀ : 360 ppm ♂ : 18.2 ♀ : 23.0 発がん性なし	(1983)	毒 A-133
毒 A23	反復 経口投与毒性/ 発がん性 (24 ヲ月間)	マウス	投与群 ♂♀各 70 対照群 ♂♀各 100	飼料中 混入	0, 40, 120, 360, 1080 ppm ♂ : 0, 4.48, 13.77, 41.16, 134.46 ♀ : 0, 4.85, 14.86, 44.33, 142.85	♂ : 120 ppm ♀ : 360 ppm ♂ : 13.77 ♀ : 44.33 発がん性なし	(1982)	毒 A-155

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒A24-1 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂12 ♀24	飼料中 混入	P 世代 0, 40, 120, 360, 3240 ppm F1 世代 0, 40, 360, 3240 ppm	親動物 360 ppm 児動物 3240 ppm	(1981)	毒 A-182
					P 世代 ♂ : 0, 2.83, 8.37, 24.9, 163 ♀ : 0, 3.23, 9.70, 28.8, 193 F1 世代 ♂ : 0, 2.78, 25.6, 247 ♀ : 0, 3.31, 30.9, 273	親動物 P 世代 ♂ : 24.9 ♀ : 28.8 F1 世代 ♂ : 25.6 ♀ : 30.9 児動物 F1 世代 ♂ : 163 ♀ : 193 F2 世代 ♂ : 247 ♀ : 273 繁殖毒性なし		
毒A24-2) (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂13 ♀26	飼料中 混入	P、F1 世代 0, 150, 600, 3000 ppm P 世代 ♂ : 0, 10.7, 42.7, 214 ♀ : 0, 12.4, 48.9, 249 F1 世代 ♂ : 0, 11.0, 45.9, 226 ♀ : 0, 12.7, 50.4, 259	親動物 ♂3000 ppm ♀600 ppm 児動物 600 ppm 親動物 P 世代 ♂ : 214 ♀ : 48.9 F1 世代 ♂ : 226 ♀ : 50.4 児動物 F1 世代 ♂ : 42.7 ♀ : 48.9 F2 世代 ♂ : 45.9 ♀ : 50.4 繁殖毒性なし	(1983)	毒 A-188- 1
毒 A25 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 15 日目まで 10 日間投与)	ラット	主群 ♀24 サテライト群 ♀10	経口	0, 50, 180, 650, 1000	一般毒性 母動物 : 50 胎児 : 50 催奇形性 180	(1993)	毒 A-189
毒 A26	催奇形性 (妊娠 7 日から 17 日目まで 11 日間投与)	ラット	♀24	経口	0, 40, 100, 250	一般毒性 母動物 : 40 胎児 : 250 催奇形性なし	(1982)	毒 A-196

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A27 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 18 日目まで 13 日間投与)	ウサギ	♀15	経口	0, 80, 160, 320, 400	一般毒性 母動物 : 320 胎児 : 320 催奇形性なし	(1993)	毒 A-201
毒 A28 (GLP)	催奇形性 (妊娠 6 日から 28 日目まで 23 日間投与)	ウサギ	♀16	経口	0, 40, 160, 480	一般毒性 母動物 : 40 胎児 : 160 催奇形性なし	(1980)	毒 A-206
毒 A29 (GLP)	変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 312.5, 625, 1250, 5000 µg/プレート	陰性	(1990)	毒 A-210
毒 A30	変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 _{hcr}		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/プレート	陰性	(1979)	毒 A-213
	変異原性 復帰突然変異性 (Rec-assay)	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> H17, M45		<i>in vitro</i>	1, 5, 10, 25, 50, 100 % (v/v)	陰性		
毒 A31 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター 肺線維芽細胞 (CHL 細胞)		<i>in vitro</i>	(-S9) 24 hr 処理 : 300, 600, 800, 1000, 1200 µg/mL 48 hr 処理 : 75, 150, 300 µg/mL (+S9) 6 hr 処理 : 300, 600, 1200 µg/mL	疑陽性	(1988)	毒 A-215
毒 A32 (GLP)	変異原性 染色体異常 (単回または 5 日間投与)	チャイニーズ ハムスター	♂♀各 4	経口	0, 500, 1670, 5000	陰性	(1981)	毒 A-218

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 A33	中枢 神経系	一般 状態	マウス	♂5	腹腔内	150, 300, 600, 1000	< 150	(1983)	毒 A-221
			ラット	♂5	腹腔内	75, 150, 300, 600, 1200	75		
		睡眠 延長	マウス	♂5	腹腔内	0, 75, 150, 300	150		
		抗痙攣 作用	マウス	♂5	腹腔内	0, 300, 600	< 300		
		体温	ウサギ	♂3	静脈内	250	250		
		自発 脳波	ウサギ	♂2	静脈内	40, 80	< 40		
	呼吸 循環 器系	摘出 心房	モルモット	♂5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁴ , 5×10 ⁻⁴ , 1×10 ⁻³ g/mL	< 1×10 ⁻⁴ g/mL		
		呼吸 血圧 心拍数	ウサギ	♂2	静脈内	100, 150	< 100		
		摘出 回腸	モルモット	♂2	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻³ g/mL	< 1×10 ⁻³ g/mL		
	自律 神経系	摘出 輸精管	モルモット	♂5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻³ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL		
		摘出 気管	モルモット	♂5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻³ g/mL	1×10 ⁻³ g/mL		
		摘出 子宮	ラット	♀5	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁴ , 3×10 ⁻⁴ , 1×10 ⁻³ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL		
		骨格筋	ラット	♂1	静脈内	150	150		
	血液	凝固 時間	ウサギ	♂7	<i>in vitro</i>	0, 0.9, 4.5, 9.1 v/v% (検体最終濃度)	9.1 v/v%		
		溶血 作用	ウサギ	♂1	<i>in vitro</i>	0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10%(v/v)	< 0.01%(v/v)		

2. 原体中混入物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒B1	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂ : 415, 539, 700, 910, 1183, 1538 ♀ : 350, 455, 592, 769, 1000, 1300	♂ : 705 ♀ : 668	(1982)	毒B-1
毒B2	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5	経口	5000	♂ : > 5000	(1981)	毒B-2
毒B3	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000	(1984)	毒B-3
毒B4 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : 約 5000	(1985)	毒B-4
毒B5	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5	経口	1000, 3000, 5000	♂ : > 5000	(1984)	毒B-5
毒B6	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5	経口	2500, 5000	♂ : 約 5000	(1984)	毒B-6
毒B7	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000	(1982)	毒B-7
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : < 5000 ♀ : < 5000		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10	経口	2596, 2960, 3375, 3847, 4386	♂ : 3080		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		

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 または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 B7 続き	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000	(1982)	毒 B-7
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : < 5000 ♀ : 約 5000		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10	経口	♂ : 4167, 4564, 5000, 5477, 6000	♂ : 5572		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂♀ : 5000	♂ : > 5000 ♀ : > 5000		
	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5	経口	♂ : 5000	♂ : > 5000		
毒 B8	代謝物 90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀各 15	飼料中 混入	0, 120, 360, 1080 ppm ♂ : 0, 7.6, 23.2, 70.2 ♀ : 0, 8.1, 24.9, 74.0	♂ : 1080 ppm ♀ : 1080 ppm ♂ : 70.2 ♀ : 74.0	(1984)	毒 B-14
毒 B9	代謝物 催奇形性 (妊娠6日から 16日目まで 11日間投与)	ラット	♀24	経口	0, 40, 100, 250	一般毒性 母動物 : 250 生存胎児 : 250 催奇形性なし	(1984)	毒 B-19
毒 B10	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 µg/プレート	陰性	(1983)	毒 B-22
毒 B11 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	陰性	(1990)	毒 B-24
毒 B12	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000 µg/プレート	陰性	(1985)	毒 B-27
毒 B13	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9) : 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 µg/プレート (+S9) : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000 µg/プレート	陰性	(1984)	毒 B-29

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 または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 B14	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000 μg/7 ^レ ト	陰性	(1984)	毒 B-31
毒 B15	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性	(1982)	毒 B-33
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		
	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 μg/7 ^レ ト	陰性		

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 または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒B15 続き	代謝物 変異原性 復帰突然変異性 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	(-S9, +S9) : 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 µg/プレート	陰性	(1982)	毒 B-33

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	1 群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	記 載 ページ
毒 C1	20%乳剤 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 10	経口	♂: 3043, 3500, 4025, 4629, 5323, 6122, 7040 ♀: 2500, 3000, 3600, 4320, 5184, 6221	♂ 4216 ♀ 3047	(1982)	毒 C-1
毒 C2 (GLP)	20%乳剤 急性毒性 (14 日間観察)	マウス	♂♀各 10	経口	2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000	♂ 4122 ♀ 6633	(1986)	毒 C-2
毒 C3	20%乳剤 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 10	経皮	2000, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1982)	毒 C-3
毒 C4	20%乳剤 急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 10	吸入	♂: 3400, 3880, 4150, 4350, 5170 mg/m ³ ♀: 2490, 2850, 3400, 5170 mg/m ³	♂ 4600 mg/m ³ ♀ 3500 mg/m ³	(1982)	毒 C-4
毒 C5	20%乳剤 皮膚刺激性 (7 日間観察)	ウサギ	5%群♂6 1%群♂3	塗布	1,5%液 各 0.5 mL	5%液で弱い 刺激性あり	(1982)	毒 C-7
毒 C6	20%乳剤のその他 成分皮膚刺激性 (7 日間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	1,5%液 各 0.5 mL	1,5%液で中程度 の刺激性あり	(1983)	毒 C-11
毒 C7	20%乳剤 眼刺激性 (7 日間観察)	ウサギ	♂9	点眼	1,5%液 各 0.1 mL	刺激性なし	(1982)	毒 C-16
毒 C8	20%乳剤 皮膚感作性 (48 時間観察)	モルモット	♀ 12	Maximiza tion 法	皮内感作: 0.1% 塗布感作: 100% 惹起: 100%	皮膚感作性なし	(1982)	毒 C-19

1. 原体を用いた毒性に関する試験成績

①急性経口毒性試験

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：Slc:SD系ラット、6週齢

体重：雄 149～183 g、雌 112～153 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14 日間観察

投与方法：検体をラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD₅₀値はProbit法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 2083, 2500, 2739, 3000, 3286, 3600 雌 2200, 2569, 3000, 3503, 4091, 4777
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3125 (2957～3341) 雌 2676 (2391～2919)
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 7 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分以内に発現 投与後 7 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2500 雌 — ^{*2}

*¹すべての投与量で毒性徴候を認めた

*²すべての投与量で死亡例を認めた

中毒症状として、雌雄とも歩行異常、腹臥位、鎮静、脱力、流涙、流涎、振戦、麻痺、体温の低下、尿失禁、血尿、下痢がみられた。

体重は投与直後に減少したが、7日以内に回復した。

死亡動物の剖検では、肺の暗赤色化および胃の出血がみられたが、生存動物において何ら異常はみられなかった。

2)ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、約5ヵ月齢

体重：雄 2.50～3.46 kg、雌 2.45～3.24 kg、1群雌雄各10匹

観察期間：投与後14日間観察

投与方法：検体をゴム製カテーテルを用いて強制経口投与した。投与前1晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 1822, 2551, 3571, 5000, 7000, 9800 雌 3571, 4226, 5000, 7000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4600 (3740～5658) 雌 4600 (4107～5152)
死亡開始および終了時間	投与後1～3時間から開始 投与後7日に終了
症状発現および消失時間	投与後1時間以内に発現 投与後7日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1822 雌 3571

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、雌雄とも歩行失調、鎮静、脱力、腹臥位、流涙、喘鳴、流涎がみられた。

死亡動物の剖検では、気管中に血液様の液体がみられ、さらに肺の暗赤色化、胃粘膜の出血、胸腺の赤斑、胸水がみられる個体もあった。生存動物では何ら異常はみられなかった。

3)イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：イヌ（ビーグル）、約3歳齢

体重：雄 9.8～14.8 kg、雌 9.6～14.0 kg、1群雄 2頭、雌 2～3頭

観察期間：投与後 14日間観察

投与方法：検体をゼラチンカプセルに入れ強制経口投与した。投与前1晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7および 14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌 1250, 2500, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 約 5000 雌 2500～5000
死亡開始および終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30分～1時間に発現 投与後 7日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1250 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2500 雌 2500

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、雌雄とも歩行失調、振戦、横臥位、呼吸の不規則化、体温の低下、瞳孔散大がみられた。

死亡動物の剖検では、肺の暗赤色化、胃および腸の出血がみられたが、生存動物では何ら異常はみられなかった。

②急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：Slc:Wistar系ラット、6週齢

体重：雄 120～151 g、雌 105～124 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14日間観察

投与方法：刈毛し注射針で傷をつけた背部に検体を塗布し、ガーゼを当てビニールで覆い、さらに粘着性のテープで固定した。24時間後に検体をガーゼで拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14日目に全生存動物の体重を測定した。摂餌量を投与後 1、2、3、7 および 14日目に投与群毎に測定して平均摂餌量を求めた。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌 1000, 2000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

死亡例および中毒症状は認められなかった。

体重および平均摂餌量は投与翌日に減少したが以後回復した。これらの減少は、粘着性テープの使用によって餌の摂取が困難になったためで、検体による影響ではないと考えられた。

剖検では何ら異常は認められなかった。

③急性吸入毒性試験

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：Slc:Wistar系ラット、6週齢

体重：雄 172.0～186.1 g、雌 145.0～167.5 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：暴露終了後 14 日間観察

暴露方法：超音波ネブライザーを用いて検体の 25%DMSO 溶液から発生させたミストをチャンパー内に噴霧し、4 時間頭部暴露した。75%DMSO 水溶液を噴霧した溶媒対照群および空気対照群を設けた。注射筒で暴露空気を採取し、注射筒内の 0.1 N NaOH 水溶液と混合させ、混合液の 284 nm における吸光度から実際濃度を求めた。ミストの粒子径は携帯式粒子測定器を用いて 30 分毎に測定した。

暴露条件：

性別	雄	雌
設定濃度 (mg/m ³) * ¹	3970	4110
平均実測濃度 (mg/m ³) * ¹	6030	6280
粒子径分布 (%) * ²		
0.5～1.0 (μm)	55.19～67.99	59.09～71.93
1.0～2.0	19.00～32.79	20.14～28.95
2.0～3.0	9.34～13.79	7.89～13.69
3.0～5.0	0.08～0.31	0.02～0.19
>5.0	0	0
質量中位径 (μm)	0.614	0.615
吸入可能な粒子 (< 5 μm) の割合 (%)	100	100
チャンパー容積 (m ³) * ³	約 0.05	
チャンパー内平均通気量 (m ³ /分) * ³	0.01082～0.01099	0.01031～0.01084
暴露条件	ミスト 4 時間 頭部暴露	

*¹ 報告書では単位が mg/L だが mg/m³ で申請者が計算した

*² 暴露期間中 8 回測定

*³ 申請者計算

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。暴露直前、暴露終了時、暴露後 1、2、3、4、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。暴露後 1、2、3、4、7 および 14 日目に摂餌量を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査ならびに肺、肝臓、脾臓、腎臓および副腎の重量測定を行った。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³) * ¹	雄 0,6030 雌 0,6280
LC ₅₀ (mg/m ³) * ¹	雄 > 6030 雌 > 6280
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし* ²
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 —* ³ 雌 —* ³
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 6030 雌 6280

*¹ 報告書では単位がmg/Lだがmg/m³で申請者が計算した

*² 検体の影響とは考えられない症状は暴露後2時間から発現し、暴露後1日に消失した(溶媒対照群および検体暴露群)

*³すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、空気対照群を除く全例に流涙、流涎が観察されたが、溶媒対照群にもみられることから検体の影響とは考えられなかった。

体重のわずかな減少が雄に認められた。

摂餌量では、暴露後1～3日にわずかな減少がみられたことを除き、顕著な影響は認められなかった。

剖検および臓器重量の測定では異常は認められなかった。

急性毒性試験

1)ラットにおける急性腹腔内投与毒性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：Slc:SD系 SPF ラット、6週齢

体重：雄 140～168 g、雌 122～152 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14日間観察

投与方法：検体を生理食塩水（Tween 80 添加）に懸濁し、腹腔内に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD₅₀値はProbit法を用いて計算した。

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 1450, 1624, 1819, 2037, 2281 雌 1156, 1295, 1450, 1624, 1819, 2037
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1887 (1845～1922) 雌 1493 (1464～1517)
死亡開始および終了時間	投与後 30～60 分に開始 投与後 7 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分以内に発現 投与後 10 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1624 雌 1156

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、雌雄ともに運動量の減少、脱力、腹臥位、流涙、流涎、歩行失調、尿失禁、痙攣、体温の低下が観察された。

体重は投与後 2～3 日にかけて減少傾向にあったが、7 日目には雄の 1819 mg/kg 以下および雌の 1624 mg/kg 以下の投与群で回復がみられた。14 日目には全投与群で回復した。

剖検では何ら異常は認められなかった。

2)ラットにおける急性経口、経皮、皮下および静脈内毒性試験

(資料 No. 毒 A7)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 344/Du Crj ラット、6 週齢

体重: 経口投与; 雄 98~122 g、雌 83~96 g

経皮投与; 雄 137~151 g、雌 101~120 g

皮下投与; 雄 121~139 g、雌 92~106 g

静脈内投与: 雄 110~135 g、雌 95~110 g

1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 経口、皮下および静脈内投与では、検体を 0.5%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2%添加) に懸濁させ投与した。0.5%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2%添加) のみを投与する対照群を設けた。経口投与では投与前 6 時間および投与後 3 時間絶食させた。経皮投与では、検体を刈毛した背部に 24 時間塗布し、24 時間プラスチック製首輪で経口摂取を防止した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、10 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。投与後 0~3、4~7 および 8~14 日の摂餌量および摂水量を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果: LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 2182, 2836, 3687, 4793, 6231, 8100
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 3500 (3125~3920) 雌 3200 (2857~3584)
死亡開始および終了時間	投与後 1.5 時間から開始 投与後 4 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 7 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*)} 雌 — ^{*)}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2182 雌 2182

^{*)}すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、歩行失調、自発運動の低下、側臥位、体緊張度の低下、流涙、流涎、呼吸抑制、振戦、痙攣、反射機能欠除、立毛および尿失禁がみられた。投与量に相関した体重抑制が投与後3ないし4日までみられた。その後は対照群と同等の体重増加を示したが、14日間の総体重増加量は対照群より小さかった。摂餌量および摂水量の抑制が投与後0～3日にみられたが、投与後7～14日には回復した。

死亡動物の剖検では、肺の充血、肝臓の暗色化、脾臓および腎臓の退色がみられ、脾臓の萎縮、回腸の重積および胃粘膜の剥離も散見された。生存動物では何ら異常はみられなかった。

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後1時間から発現 投与後2日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*)} 雌 — ^{*)}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

^{*)}すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、うずくまり姿勢、接触による逃避反応および鼻出血痕（雄）がみられた。

体重増加抑制が雄では投与後1日、雌では投与後4日までみられたが、その後は正常な体重増加を示した。

摂餌量および摂水量の抑制が投与期間初期の雌雄ともに認められたが、その後は正常であった。

剖検において何ら異常はみられなかった。

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 1929, 2315, 2778, 3333, 4000, 4800, 5760
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4400 (4074~4752) 雌 3010 (2840~3191)
死亡開始および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 5 分以内に発現 投与後 9 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3333 雌 2315

^{*1}すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、一過性の発揚、自発運動の低下、歩行失調、痙攣、体緊張度の低下、接触逃避反応の低下、流涙、呼吸抑制、側臥位、鎮静、反射機能の欠除、尿失禁、振戦、立毛および瘦削等がみられた。

体重増加抑制が雄では投与後 4 日まで、雌では投与後 3 日までみられた。その後は正常な体重増加を示したが、14 日間の総体重増加量は対照群より小さかった。

初期の摂餌量の抑制が、雄の 4000 mg/kg 以上の投与群で、雌では投与量に相関して全投与群で認められたが、投与後 3~7 日には回復した。摂水量は、雄の 4800 mg/kg 投与群および雌の 3333 mg/kg 投与群において、対照群に比べて増加傾向を示した。死亡動物の剖検では、肺の充血、脾臓および腎臓の退色ならびに胃の充出血性変化がみられた。生存動物では、胸腺および肺の萎縮がみられたが、その他の異常は認められなかった。

投与方法	静脈内
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 415, 455, 500, 550, 605
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 505 (472~540) 雌 505 (481~530)
死亡開始および終了時間	投与後 3 分に開始 投与後 3 時間 3 分に終了
症状発現および消失時間	投与後 3 分以内に発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 415 雌 455

^{*1}すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、歩行失調、反射機能の消失、振戦、痙攣、開口呼吸、流涙、後肢の硬直伸展、後弓反張、立毛および尿失禁等がみられた。

軽度の体重増加抑制が全投与群で投与後 1～2 日にみられたが、その後は対照群との差は認められなかった。

摂餌量の抑制が投与後 0～3 日に認められた。摂水量は全投与群で増加し、この傾向は観察期間を通して認められた。

死亡動物の剖検では、肺の充血、胸腔内の漿液の貯留および腎臓の退色がみられた。

生存動物では肺の炎症像が認められたが、その他の異常は認められなかった。

3)マウスにおける急性経口、経皮、皮下ならびに静脈内注射毒性試験 (資料 No. 毒 A8)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

供試動物: Crj:ICR マウス、6 週齢

体重: 経口投与; 雄 27.6~33.1 g、雌 22.2~26.7 g

経皮投与; 雄 27.8~32.0 g、雌 23.2~27.3 g

皮下投与; 雄 27.4~38.9 g、雌 21.4~29.3 g

静脈内投与; 雄 26.5~31.4 g、雌 22.2~26.8 g

1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 経口、皮下ならびに静脈内投与では、検体を 0.5%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2%添加) に懸濁させ投与した。0.5%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2%添加) のみを投与する対照群を設けた。経口投与では投与前 6 時間および投与後 3 時間絶食させた。経皮投与では、検体を希釈せずに刈毛した背部に塗布し、24 時間プラスチック製首輪で経口摂取を防止した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、10 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。投与後 0~3、4~7 および 8~14 日の摂餌量および摂水量を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果: LD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 2836, 3687, 4793, 6231, 8100
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5600 (5045~6216) 雌 6300 (5294~7497)
死亡開始および終了時間	投与後 14 時間から開始 投与後 4 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 5 分以内に発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2836 雌 3687

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、自発運動の亢進、歩行失調、側臥位および眼瞼下垂を伴った鎮静、痙攣、反射機能の欠除、流涙、流涎および呼吸抑制等がみられた。

体重測定においては、6231 mg/kg 以下の投与群で、軽度の一過性体重増加抑制がみとめられたが、その後回復した。8100 mg/kg 群では体重増加抑制が投与翌日より継続して認められた。

摂餌量の抑制が投与後 0~3 日にみられたが、その後は対照群と差がなかった。

摂水量は対照群と比して高い傾向を示し、6231 mg/kg で顕著であった。

死亡動物の剖検では、肺の充血ならびに脾臓および腎臓の退色がみられ、さらに一部の個体で脾臓の萎縮および小腸の充血がみられた。生存動物では何ら異常はみられなかった。

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 1.5 時間から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

^{*1}すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、眼瞼下垂、自発運動の低下およびうずくまり姿勢がみられた。

体重増加抑制が投与後 1 日にみられたが、2 日には回復した。これは首輪装着の影響と考えられた。

摂餌量の減少が投与後 0~3 日にみられたが、その後回復した。摂水量は、雌でのみ投与後 0~3 日に増加がみられた。

剖検において何ら異常は認められなかった。

投 与 方 法	皮 下
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 1929, 2315, 2778, 3333, 4000, 4800
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2950 (2611~3334) 雌 3180 (2891~3498)
死亡開始および終了時間	投与後 12 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 15 分以内に発現 投与後 12 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1929 雌 2315

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、自発運動の亢進および低下、歩行失調、側臥位、鎮静、体緊張度の低下、反射機能の低下、呼吸抑制、振戦、痙攣および立毛がみられた。

投与量に相関した体重増加抑制が投与後 2~3 日にみられた。その後は正常な体重増加を示したが、14 日間の総体重増加量は対照群より小さかった。

投与量に相関した摂餌量の減少が投与後 0~3 日にみられ、その後徐々に回復したが、観察後期においても投与群では低い傾向を示した。摂水量は、4000 mg/kg 群において投与後 0~3 日に増加がみられた。

死亡動物の剖検では、肺の充血および腎臓の退色が共通してみられ、さらに一部の個体で脾臓の退色および肝臓の混濁がみられた。生存動物では、肺の軽度の萎縮がみられたが、その他に異常は認められなかった。

投 与 方 法	静 脈 内
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 348, 417, 500, 600, 720
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 486 (441~534) 雌 505 (435~586)
死亡開始および終了時間	投与後 2 分から開始 投与後 15 時間に終了
症状発現および消失時間	投与直後から発現 投与後 4 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 348 雌 348

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、歩行失調、自発運動の亢進、側臥位、反射機能の欠除、痙攣、振戦、呼吸抑制（開口呼吸）、跳躍および立毛がみられた。

体重増加抑制が投与後1日の全投与群でみられたが、それ以降徐々に回復し、投与後7日以降の体重増加は正常であった。

摂餌量の減少が600 mg/kg 群の雄において投与後0～3日に認められたが、その後は回復した。摂水量の増加が600 mg/kg 群の雌雄において投与後0～3日に認められた。死亡動物の剖検では、肺の充血が多く認められた。生存動物においては、500 mg/kg 以上の群に肺の充血が認められたが、その他に異常はみられなかった。

④皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種雄ウサギ、約3ヵ月齢

平均体重 2.08 ± 0.05 kg、6匹

観察期間：3日間

投与方法：動物の背部を刈毛して4区画に分け、そのうち2ヵ所を注射針で真皮に達しない程度に傷をつけ損傷区とし、残り2ヵ所を何ら処置を施さずに健常区とした。検体0.5 mLをガーゼ(3 cm 四方)にしみ込ませ、損傷区2ヵ所と健常区2ヵ所に貼付し、その上からビニールの粘着テープで止めた。暴露時間は24時間とし、皮膚に残った検体は拭い去った。

観察項目：暴露終了の24時間および72時間後に適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

健常区においても、損傷区においても何ら傷害は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体－急毒・刺激・感作>

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間	
					24 時間	72 時間
健 常 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	4	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	5	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	6	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
小 計 ^a			紅斑・痂皮	48	0	0
			浮腫	48	0	0
平 均 ^a			紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0

a : 抄録作成者による計算

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間	
					24 時間	72 時間
損 傷 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	4	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	5	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
	6	A	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0
			浮腫	4	0	0
小 計 ^a	紅斑・痂皮	48	0	0		
	浮腫	48	0	0		
平 均 ^a	紅斑・痂皮	4	0	0		
	浮腫	4	0	0		
合 計 ^b	紅斑・痂皮	96	0	0		
	浮腫	96	0	0		
平 均 ^b	紅斑・痂皮	4	0	0		
	浮腫	4	0	0		

a : 抄録作成者による計算

b : 抄録作成者による計算、健全皮膚と損傷皮膚を合わせた合計および平均。

⑤眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 A10)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：日本白色種雄ウサギ、約3ヵ月齢、平均体重 2.22 ± 0.04 kg

非洗眼群6匹、洗眼群3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体0.1 mLを左眼に適用し、3匹は20～30秒後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後1、2、3、4および7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

洗眼群においても非洗眼群においても、何ら異常はみられず、評点も全て0であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと思われる。

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1日	2日	3日	4日	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 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	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0	0		
合 計*			660	0	0	0	0	0		
平 均			110	0	0	0	0	0		
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0	0		
平 均*			110	0	0	0	0	0		

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

⑥皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 毒A11)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

供試動物：Hartley系雄モルモット、若齢成獣

体重273～358g、1群10匹

観察期間：各皮内注射後48時間観察

試験操作：[Draize法]

投与量設定根拠：

感作；背部を刈毛し、検体10%および20%を含むコーン油を初回は0.05 mL、以後は0.1 mLずつ、1日または2日おきに1週間に3回、合計10回皮内注射した。

一方、陽性対照群にはp-フェニレンジアミン (PPDA) 0.1%を含むコーン油を検体処理群と同様に皮内注射した。

惹起；最終感作の2週間後に刈毛した背部に、感作時と同濃度となるように、検体10%および20%を含むコーン油0.1 mLを、陽性対照群にはPPDA 0.1%を含むコーン油0.1 mLをそれぞれ1回皮内注射した。

なお、各注射は背部の同一部位に重ならないように少しずつずらした位置に行うようにした。

観察項目：各皮内注射の24時間および48時間後に適用部分の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Landsteiner-Draizeの方法に従って採点した。

結果：各観察時間における皮膚反応の平均評点を以下に示す。

10%検体処理群では初回注射による紅斑および浮腫の平均評点は24時間後それぞれ0.7および1.2、48時間後0.6および0.6であり、20%検体処理群では24時間後1.0および1.2、48時間後0.2および1.0で、検体注射により軽い皮膚反応がみられた。しかし、この反応は感作期間を通して大きく変わることはなく、また、感作初期と惹起時における皮膚反応にも大きな差はみられなかった。従って、検体の皮内注射による皮膚反応は、一次刺激性によるものであると考えて良いと思われた。

一方、陽性対照群では感作期間中に皮膚反応の増加がみられ、感作初期と惹起時における皮膚反応には大きな差がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

〈原体－急毒・刺激・感作〉

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	注射後時間	皮膚反応平均評点										惹起
						感作回数										
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
検 体	10% 検体	10% 検体	10	紅斑	24	0.7	0.4	0.9	0.8	0.5	0.8	1.0	1.0	0.2	0.2	0.9
					48	0.6	0.0	0.2	0.2	0.0	0.2	0.4	0.4	0.0	0.0	0.2
				浮腫	24	1.2	1.5	1.7	1.3	1.3	1.1	1.1	1.6	1.5	1.2	1.7
					48	0.6	0.3	0.6	0.3	0.4	0.3	1.1	1.1	0.7	0.6	1.2
	20% 検体	20% 検体	10	紅斑	24	1.0	1.0	0.7	1.1	1.1	0.7	1.1	1.1	1.3	1.1	1.0
					48	0.2	0.5	0.6	0.3	0.5	0.0	0.4	0.4	0.4	0.2	0.6
				浮腫	24	1.2	1.4	1.4	1.6	1.7	1.6	1.3	2.0	2.4	2.0	2.2
					48	1.0	0.9	1.3	0.5	0.9	1.4	0.8	1.4	1.3	1.0	1.5
陽 性 対 照	0.1% PPDA	0.1% PPDA	10	紅斑	24	1.2	0.8	1.8	3.0	2.9	3.0	2.8	3.0	2.6	2.9	2.4
					48	0.6	0.7	2.0	2.9	2.8	2.9	2.8	2.9	2.6	2.8	2.1
				浮腫	24	1.3	1.1	2.9	2.7	2.7	3.3	1.9	2.8	2.8	2.8	3.0
					48	1.3	0.5	2.7	2.6	2.2	2.7	2.5	2.2	2.4	2.6	2.6

PPDA : p-フェニレンジアミン

⑦急性神経毒性試験

試験未実施

13 週間反復経口投与神経毒性試験の結果（下記）から、神経毒性を有する恐れがないと認められることから、本試験を省略する。

[関連する試験の結果概要]

1. ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験（資料 No. 毒 A18）

セトキシジム原体をラットに 0、300、980 および 3200 ppm の飼料中濃度で 13 週間混餌投与した。3200 ppm 群の雌雄に体重増加抑制がみられたことから、一般毒性の無毒性量 (NOAEL) は 980 ppm (雄で 59.3 mg/kg/日、雌で 72.0 mg/kg/日) と考えられた。神経毒性の無毒性量は、詳細な状態の観察、機能検査、中枢または末梢神経系の病理組織学的検査で異常のみられなかった最高投与量の 3200 ppm (雄で 206.9 mg/kg/日、雌で 234.3 mg/kg/日) と考えられた。

⑧急性遅発性神経毒性試験

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

供試動物：ニワトリ (*Gallus gallus domesticus*)、約 13 ヲ月齡、体重 2 kg 以上、
1 群雌 10 羽

観察期間：21 日間

投与方法：3000、4000 および 5000 mg/kg の用量で実施した予備試験 (1 群 2 羽) の結果、死亡は認められなかった。これに基づき本試験では、検体を希釈せず、LD₅₀測定用に 1481、2222、3333、5000 mg/kg の投与レベル、神経毒性評価用に 5000 mg/kg の投与レベルでそれぞれ単回経口投与し、神経毒性評価試験では、21 日間観察後に同用量の検体を再投与した。なお、陰性対照群には水のみを経口投与し、陽性対照群にはトリ－オルソ－クレジルホスフェート (TOCP) 500 mg/kg を経口投与した。また、神経毒性評価用予備動物とするため、別の 4 羽にも検体を投与した。

観察・検査項目：LD₅₀測定試験では、死亡および毒性徴候の有無について 1 日 1 回観察し、体重変化を試験期間を通して週 1 回測定した。神経毒性評価試験では、死亡、異常行動および毒性徴候の有無について 1 日 1 回観察し、体重変化および摂餌量を試験期間を通して週 1 回測定するとともに、歩行失調の有無を 1 日 1 回検査した。また、試験途中で安楽死させた動物および試験 43 日の試験終了時 (陽性対照群は試験 21～22 日) の全生存動物について剖検した。剖検時に、固定液で灌流後、脳、脊髄、坐骨神経および脛骨神経を採取して、病理組織学的検査を実施した。

結 果：

LD₅₀測定；14 日間の観察期間中に死亡例を認めなかったことから、LD₅₀は>5000 mg/kg である。

神経毒性評価；

一般状態および死亡率；検体 5000 mg/kg 投与群では、投与直後に全動物で元氣消失が認められたが、投与後 4 日以内に回復した。試験 6 日に 1 例の死亡を認めた。再投与後にも全動物で元氣消失が認められ、体重減少が顕著であった 1 例を試験 29 日に安楽死させた。

陽性対照群 (TOCP) では、投与直後に有害反応はみられなかったが、その後、神経毒性徴候が全動物で認められた。

神経毒性徴候；1回目投与後および2回目投与後とも、陰性対照群および検体投与群では神経毒性徴候（歩行失調）は認められなかった。

陽性対照群（TOCP）では、投与後に全動物で遅発性運動失調の徴候が発現した。

体重変化；検体投与群では試験0～7日に顕著な体重減少が認められたが、試験7～14日には顕著に増加した。2回目投与後にも体重減少が認められたが、初回投与後ほど顕著ではなかった。

陽性対照群（TOCP）では試験7～14日および試験14～21日に顕著な体重減少が認められた。

摂餌量；検体投与群では、1回目投与および2回目投与とも投与後7日間の摂餌量減少が認められ、その後正常まで回復した。

陽性対照群（TOCP）では試験7～21日に摂餌量の減少が認められた。

肉眼的病理所見；投与に関連する異常は認められなかった。

病理組織学的所見；検体投与群にみられた所見は陰性対照群でみられた所見と差がなかった。

陽性対照群（TOCP）では、ほとんどの動物で脊髄に顕著な軸索変性が認められ、これらの動物の多くでは末梢神経に顕著な変化がみられ、2例では脳に変化が認められた。

神経病理学的検査の結果を次表に示す。

以上の結果から、本剤の急性遅発性神経毒性は陰性であると判断される。

検査組織・程度\群	陰性対照 (水)	検体 ^{a)}	陽性対照 (TOCP)
脳 (前部) I	10	11	10
脳 (中央・後部)	I	8	4
	II	2	4
	III	0	2
脊髄頸部 (頭側)	I	6	0
	II	4	0
	III	0	9
	IV	0	1
脊髄頸部 (尾側)	I	3	1
	II	7	1
	III	0	7
	IV	0	1
脊髄胸部	I	3	0
	II	7	1
	III	0	9
脊髄腰部	I	7	0
	II	3	2
	III	0	8
坐骨神経 (近位)	I	9	5
	II	1	3
	III	0	2
坐骨神経 (遠位)	I	9	4
	II	1	2
	III	0	2
	IV	0	2
脛骨神経	I	10	2
	II	0	3
	III	0	5

a) 予備動物 2羽についても検査した。試験 6日に死亡した動物は検査しなかった。

I: 異常なし。

II: ごくわずかの軸索の破損または断片化。髄鞘の異常は非常に稀。

III: 少数の軸索の破損、断片化および歪み。髄鞘の変化は軽微。

IV: 髄鞘の破損を伴う中等度の数の軸索の破損、断片化および歪み。

⑦90 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. 毒 A13)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1982 年

検体純度：

供試動物：SLC：Wistar 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間：14 週間（1978 年 3 月 16 日～6 月 21 日）

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、33、100、300、900 および 2700 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

異常症状は認められず、また死亡もみられなかった。

体重変化；最初の 4 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
平均 体重	6 週目	100	98	100	102	↓95	100	102	102	99	99
	8 週目	99	99	101	104	↓96	100	102	101	100	98
	10 週目	100	99	101	102	↓95	101	102	102	101	99
	12 週目	100	99	100	101	↓↓92	101	101	101	100	↓96
	14 週目	101	99	101	102	↓↓90	101	101	101	99	↓↓94
総体重増加量	99	97	101	102	↓↓83	102	100	99	100	↓↓86	

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↓：P<0.05、↓↓：P<0.001)。

対照群を 100 とした場合の値

2700 ppm 群の雌雄に体重増加抑制がみられた以外には投与群、対照群ともに、異常は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；最初の 4 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回の頻度で摂餌量を測定した。

食餌効率の低下が 2700 ppm 群の雌雄について、投与 11 週から 14 週の間に見られた。しかし、摂餌量についてはすべての投与群で対照群との間に顕著な差は認められなかった。食餌効率の変動を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
食餌 効率	10 週目	113	99	93	67	68	102	107	119	110	116
	12 週目	93	92	103	72	26	114	85	90	93	28
	14 週目	109	101	107	139	36	105	75	94	67	28

対照群との有意差検定は実施しなかった。

対照群を 100 とした場合の値

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		33	100	300	900	2700
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.25	6.75	20.12	60.43	196.34
	雌	2.42	7.08	21.43	66.18	200.45

飲水量；投与 4、10 および 14 週目の採尿時に各群雌雄 10 匹ずつについて 24 時間の飲水量を測定した。

投与群と対照群の間に、統計学的に有意な差は認められなかった (t 検定、有意水準 $P < 0.05$)。

血液学的検査；投与 4、10 および 14 週目に各群雌雄 8 匹ずつを対象として、絶食せずに眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
14 週	MCHC	101	↓98	101	101	102	101	↑102	101	101	↑103
	血小板数	98	97	100	↑112	↑109	109	↑113	105	↑113	104
	総白血球数	90	99	96	103	↑123	97	103	94	95	↑↑133

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓ : $P < 0.05$ 、↑ : $P < 0.01$ 、↑↑ : $P < 0.001$)。

対照群を 100 とした場合の値

投与群では対照群に比べて、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数に軽度の増減が散見されたが、投与量に関連がなく、検体投与によるものとは考えられなかった。

血液生化学検査；投与終了時に全ての動物を対象として、16 時間絶食後に頸動脈から採血し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、血糖、総ビリルビン、総コレステロール (T-Chol.)、総カルシウム (Ca)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
14 週	総蛋白	102	100	↑103	102	↑↑106	↑↑107	100	↑↑107	101	101
	アルブミン	↑↑106	100	↑↑106	100	100	103	97	↓↓95	↓↓92	↓↓92
	GPT	96	90	90	82	↓63	98	92	97	94	↓84
	ALP	88	107	90	84	84	100	101	101	↓↓87	↓↓75
	血糖	104	107	100	98	94	99	99	97	94	↓91
	総ビリルビン	100	100	100	↑133	↑133	80	100	100	↑120	↑120
	T-Chol.	103	106	106	↑111	↑111	107	↑110	105	110	↑107
総カルシウム	↑↑106	99	100	102	101	98	97	↓96	↓94	↓↓94	

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, ↑↑↓↓: P<0.001)。対照群を 100 とした場合の値

投与群に対照群と比べて、統計学的に有意な差が散見された。しかし、投与量に依存した変化は、2700 および 900 ppm 群の総ビリルビンおよびコレステロールの増加だけであった。

尿検査；投与 4、10 および 14 週目に各群雌雄 10 匹ずつを対象に、絶食下で 24 時間尿を集め、以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
14 週	pH	100	↓94	95	95	98	103	103	106	103	106

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↓: P<0.05)。対照群を 100 とした場合の値

投与群と対照群との間に顕著な差はみられず、異常は認められなかった。

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

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、生殖腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		33	100	300	900	2700	33	100	300	900	2700
最終体重		102	100	101	101	↓↓91	101	100	102	98	↓94
脳	重量	99	99	98	100	99	99	101	↑103	102	102
	体重比	98	99	97	99	↑108	98	101	101	103	↑↑107
胸腺	重量	99	105	107	114	↓84	104	101	105	98	84
	体重比	99	105	106	113	92	103	101	103	100	↓90
心臓	重量	100	102	99	99	↓↓90	101	100	99	99	↓94
	体重比	98	102	99	99	98	100	100	98	100	100
肺	重量	101	99	98	102	↓90	103	103	104	99	↓93
	体重比	99	98	97	101	98	102	103	102	100	98
肝臓	重量	103	101	105	↑107	105	103	100	102	103	↑105
	体重比	101	101	104	↑106	↑↑115	102	100	100	↑104	↑↑112
脾臓	重量	101	101	97	99	↓↓83	102	99	102	100	↓↓85
	体重比	100	100	97	98	↓↓91	101	99	100	102	↓↓90
右腎臓	重量	100	99	98	99	↓92	103	100	100	100	↓96
	体重比	98	99	97	98	101	102	100	98	101	101
左腎臓	重量	100	99	98	99	↓93	104	101	101	99	97
	体重比	99	99	97	98	102	103	101	99	101	103
右副腎	重量	↓88	96	92	96	↓↓75	104	100	93	96	↓85
	体重比	88	88	88	88	88	107	100	93	100	93
左副腎	重量	100	↑113	109	109	96	107	96	100	100	96
	体重比	100	100	100	100	100	106	94	100	100	100
左精巣 卵巣	重量	96	100	100	99	↓96	↑117	106	103	109	91
	体重比	95	100	99	98	105	115	105	100	110	95

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↓: P<0.01、↑↑↓↓: P<0.001)。対照群を100とした場合の値

900 ppm 群の雄および2700 ppm 群の雌の肝重量は対照群と比較して軽度に増加した。また、肝臓の対体重比でも、2700 および 900 ppm 群の雌雄では、対照群と比べて統計学的に有意な差をもって増加した。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物について剖検した。

検体投与に関連した病変は認められなかった。

胸腺の出血斑が各投与群に散見されたが、屠殺時の出血と考えられた。精巣の萎縮が 33 ppm 群雄 1 例にみられ、組織学的には精子形成不全であった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、観察した。

大脳、小脳、下垂体、副腎、心臓、大動脈、気管、肺、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、甲状腺、上皮小体、胸腺、膀胱、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、腸間膜リンパ節、大腿骨、骨髄、大腿筋、坐骨神経、その他異常部位

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	33	100	300	900	2700	0	33	100	300	900	2700
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
心臓	亜急性心筋炎	5	3	2	10	5	3	1	1	0	0	0	0
肺	亜急性気管支肺炎	2	4	0	0	2	0	1	0	1	1	2	0
	肺泡マクロファージ	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0
胸腺	出血	4	5	2	2	5	7	2	2	2	0	2	5
腎臓	糸球体腎症	4	6	2	4	4	3	0	1	0	1	0	1
	尿細管石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
肝臓	局所性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	0	12	20	0	0	0	0	0	5

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

心臓の亜急性心筋炎、肺の亜急性気管支肺炎、肺泡マクロファージの出現、腎臓の腎症および尿細管石灰化、肝臓の局所性壊死および肝細胞の腫大が認められた。しかし、投与量に依存して発現した病変は肝細胞の腫大のみで、頻度は 900 ppm 群の雄で 60%、2700 ppm 群の雄で 100%、雌で 25%であった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2700 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制および食餌効率の低下が、900 および 2700 ppm 投与群の雌雄に総ビリルビンおよび肝臓重量増加、900 ppm 以上の投与群の雄および 2700 ppm 投与群の雌にコレステロールの増加および肝細胞腫大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：20.12 mg/kg/日、雌：21.43 mg/kg/日) であると判断される。

2)マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 毒A14)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体純度:

供試動物: Crj:ICR(CD-1)系マウス、1群雌雄各20匹、投与開始時6週齢

投与期間: 14週間(1978年3月28日~6月27日)

投与方法: 検体をアセトンに溶解して、0、100、300、900および2700ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

異常な症状および死亡は認められなかった。

体重変化; 最初の4週間は週1回、その後は2週間に1回の頻度で体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	300	900	2700	100	300	900	2700
平均体重	97	101	100	↓95	101	100	95	95
総体重増加量	93	101	98	↓83	106	102	88	90

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↓: $P < 0.05$)。

対照群を100とした場合の値

2700ppm群の雄に体重増加抑制がみられた。

摂餌量および食餌効率; 最初の4週間は週1回、その後は2週間に1回の頻度で摂餌量を測定した。

摂餌量にはいずれの群でも異常は認められなかったが、食餌効率については、2700ppm群の雄で14週目に対照群に比べて低値を示した。これらの数値を次頁の表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	300	900	2700	0	100	300	900	2700
食餌効率	14週目	1.17	0.57	1.34	1.09	-0.57	1.93	2.62	2.39	1.10	1.08

対照群との有意差検定は実施しなかった。

表中の数値は投与12~14週間の体重増加量/摂餌量を示す。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	300	900	2700
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	15.4	45.6	137.1	373.6
	雌	17.2	52.7	164.4	486.3

飲水量；投与14週目に各群雌雄4ケージ(12匹)について24時間の飲水量を測定した。

対照群と投与群の間に差は認められなかった。

血液学的検査；投与14週目に各群雌雄8匹ずつを対象として、絶食せずに眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	300	900	2700	100	300	900	2700
赤血球数	↓96	↓94	95	↓93	103	102	101	101
MCV	103	↑106	↑106	103	100	101	100	99
MCH	102	↑106	↑107	102	99	100	98	100

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↓↓: P<0.01)。

対照群を100とした場合の値

赤血球数の減少が2700、300および100ppm群の雄に、MCVおよびMCHの増加が900および300ppm群の雄に認められた。しかし、投与量との相関は認められなかった。

血液生化学検査；投与終了時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、16 時間絶食後に眼窩静脈叢から採血し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、血糖、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総カルシウム (各群雌雄 5 匹のみ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	100	300	900	2700	100	300	900	2700
投与量 (ppm)	100	300	900	2700	100	300	900	2700
GPT	68	60	91	145	↓61	99	106	113
BUN	100	100	107	↑121	88	96	100	104
総コレステロール	96	97	96	↓81	111	104	83	↓70
総蛋白	102	103	↑108	103	98	103	97	97
アルブミン	103	106	↑109	103	97	103	97	95
総カルシウム	101	101	↑108	96	101	106	96	97

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$ 、↓↓: $P < 0.01$)。

対照群を 100 とした場合の値

GPT、BUN、総コレステロール、総蛋白、アルブミンおよび総カルシウムに対照群に比べて統計学的に有意な差が認められた。しかし、2700 ppm 群の雌雄にみられた総コレステロールの低下以外は、投与量との相関が認められなかった。

尿検査；投与 14 週目に各群雌雄 10 匹ずつを対象に、絶食下で 24 時間尿を集め、以下の項目について検査した。

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

いずれの項目にも異常は認められなかった (t 検定、有意水準 $P < 0.05$)。

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

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	300	900	2700	100	300	900	2700
最終体重		97	101	100	↓94	100	100	95	96
心臓	重量	94	101	108	108	104	100	102	106
	体重比	97	100	109	114	103	100	108	↑110
肝臓	重量	96	101	↑↑113	↑↑133	104	105	104	132
	体重比	99	99	↑↑113	↑↑141	103	104	↑109	↑↑136

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑: P<0.05、↑↓: P<0.01、↑↑: P<0.001)。対照群を100とした場合の値

2700 および 900 ppm 群の雄で肝重量が、また同群雌雄で肝の対体重比が、対照群に比べて統計学的に有意な差をもって増加した。

心臓の体重比が 2700 ppm 群の雌で軽度増加したが、重量に変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物について剖検した。

腎臓の褪色を伴った表面の顆粒状化（組織学的には糸球体硬化症）が対照群雄に 1 例、また膀胱内の白色凝塊（組織学的には蛋白様凝塊）が 300 ppm 群雄に 1 例観察されたが、投与群との相関は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、観察した。

大脳、小脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、心臓、大動脈、気管、肺、唾液腺、肝臓、脾臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、胸腺、膀胱、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、腸間膜リンパ節、大腿骨、骨髄、大腿筋、坐骨神経、その他異常部位

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	300	900	2700	0	100	300	900	2700
臓器	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肺	亜急性気管支肺炎	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	肺腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	出血	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
顎下腺	リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	2	2	1	0	0
小腸	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓	局所性壊死	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1
	小葉中心性脂肪変性	1	3	1	1	4	0	0	0	0	0
	肝細胞腫大	0	0	0	20	20	0	0	0	0	10

表中の数値は所見発現動物数を示す。
対照群との有意差検定は実施しなかった。

胸腺の出血、肺の亜急性気管支肺炎および肺腺腫、顎下腺のリンパ球浸潤、小腸のアミロイド沈着、肝臓の局所性壊死および小葉中心性脂肪変性、肝細胞の腫大を認めた。しかし、投与量に依存して発現した病変は肝細胞の腫大のみで、その出現頻度は 900 ppm 群の雄で 100%、2700 ppm 群の雄で 100%、雌で 50%であった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 90 日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2700 ppm 投与群の雄に体重増加抑制および食餌効率の低下が、同群雌雄に総コレステロールの低下が認められた。900 または 2700 ppm 投与群の雌雄に肝臓重量の増加が、900 ppm 以上の投与群の雄および 2700 ppm 投与群の雌に肝細胞の腫大が認められた。よって、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：45.6 mg/kg/日、雌：52.7 mg/kg/日) であると判断される。

3)イヌを用いた飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1980年

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時30~34週齢、
体重；雄6.7~13.7kg、雌5.4~11.8kg

投与期間：26週間（1979年1月26日~1979年8月1日）

投与方法：検体を0、120、600および3000ppmの濃度で飼料に混入し、26週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与11週に、3000ppm群の雄1例を結石による尿道閉塞のために屠殺した。この例については、腹部膨張の原因を調べるために10週に開腹手術を行った。

その他の動物では、投与に起因する徴候として赤色尿が120ppm群の雄1例、600ppm群の雄2例および3000ppm群の雄1例にみられ、このうち600および3000ppm群の各雄1例は膀胱炎と診断された。また、フェノールスルホンフタレイン色素排泄試験用試料採取のためのカテーテルを挿入した際には、尿石様の物質が120ppm群の雄1例、600ppm群の雄2例および3000ppm群の雄1例に発見された。

体重変化；週1回全動物の体重を測定した。

検体投与によると考えられる一貫した傾向はみられなかった（多重対比較法、有意水準 $P < 0.05$ ）。

摂餌量；最初の6週間は週1回、その後は週2回の頻度で摂餌量を記録した。

検体投与によると考えられる一貫した傾向はみられなかった（多重対比較法、有意水準 $P < 0.05$ ）。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		120	600	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.63	17.7	86.8
	雌	3.36	16.7	84.8

血液学的検査；投与開始前、投与開始後4、8、13および26週目に全動物を対象として、一晚絶食後に頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球分画

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	120	600	3000	120	600	3000
4週	総白血球数	94	106	120	110	↑137	↑138
8週	赤血球数	↑124	103	96	101	85	↓80
	総白血球数	117	111	127	135	↑128	134
	MCV	↓80	96	103	100	117	116
13週	MCHC	99	99	102	↓94	99	101
26週	総白血球数	103	157	↑161	146	↑131	↑133

対照群との有意差検定は多重対比較法を用いて行った (↑↓: P<0.05)。
対照群を100とした場合の値

総白血球数は、4週目の120 ppm群雄を除いて、全検査時期でいずれの投与群においても対照群値よりもわずかに高値であり、統計学的有意差も散見されたが、600 ppm群の雌および3000 ppm群の雌雄での変化のみ一貫性がみられたことから、検体投与に起因すると考えられた。

その他の変化には生物学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与開始後4、8、13および26週目に全動物を対象として、一晚絶食後に頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、カルシウム、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ブロムサルファレイン色素停滞試験 (BSP)、フェノールスルホンフタレイン色素排泄試験 (PSP)、血糖、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、総グロブリン、アルブミン／グロブリン比 (A/G)、カリウム、総コレステロール

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	120	600	3000	120	600	3000
4 週	LDH	97	↓41	↓51	83	65	54
	ALP	101	121	↑155	111	122	222
	総ビリルビン	202	138	267	165	↑180	106
	総コレステロール	101	128	100	117	↑139	127
	アルブミン	97	95	↓89	101	96	↓90
	PSP	93	↓53	↓39	82	↓42	↓29
8 週	LDH	113	↓57	↓57	115	103	77
	ALP	107	124	↑226	108	119	226
	総ビリルビン	134	82	99	↑142	133	175
	総コレステロール	103	115	108	116	126	↑135
	アルブミン	103	94	↓90	98	94	↓85
	A/G 比	102	94	83	90	86	↓75
	PSP	94	↓60	↓45	↓79	↓48	↓31
13 週	LDH	78	↓45	↓44	153	53	57
	ALP	118	156	↑265	104	131	215
	BSP	141	95	119	107	117	↑137
	総コレステロール	101	117	103	125	↑136	123
	カルシウム	98	98	↓94	100	99	↓95
	アルブミン	98	99	90	102	104	↓83
	A/G 比	94	102	84	↓94	↓97	↓73
	PSP	89	↓52	↓33	78	↓48	↓27
26 週	GPT	109	77	132	↑133	127	113
	ALP	118	↑171	↑326	114	134	240
	血糖	98	93	93	100	93	↓87
	カリウム	92	98	98	104	↑113	109
	アルブミン	103	97	↓91	100	97	↓91
	PSP	98	↓47	↓27	↓67	↓42	↓24

対照群との有意差検定は多重対比較法を用いて行った (↑↓: P<0.05)。
対照群を 100 とした場合の値

検体投与に起因する変化として、600 および 3000 ppm 群の雌雄で LDH 値の低下、全投与群の雌雄で ALP の上昇、3000 ppm 群の雌雄でアルブミン値の低下、雌の全投与群にアルブミン/グロブリン比の低下、120 ppm 群の雌ならびに 600 および 3000 ppm 群の雌雄でフェノールスルホンフタレイン色素排泄試験測定値の低下がみられた。これらの変化のほとんどは投与開始後の全期間でみられ、ALP と PSP 測定値に関しては用量相関性がみられた^{申請者註 1}。その他の変化については、生物学的意義は認められなかった。

申請者註 1

尿検査； 投与開始前、投与開始後4、8、13 および26 週目に全動物を対象として、排尿受け皿から尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

外観、pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、還元性物質、沈渣

検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

眼科学的検査； 投与開始時および終了時に全動物について検査した。

検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

臓器重量； 投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、肺、腎臓、副腎、精巣および精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		120	600	3000	120	600	3000
最終体重		98	100	108	91	103	101
肝臓	重量	98	112	↑144	91	105	116
	対体重比	101	112	↑132	99	104	115
甲状腺	重量	95	126	129	121	119	↑163
	対体重比	96	124	115	↑132	114	↑159
肺	重量	107	108	109	114	110	97
	対体重比	111	108	103	↑128	106	97

対照群との有意差検定は多重対比較法を用いて行った (↑: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

検体投与に起因する変化として、600 および 3000 ppm 群の雄ならびに 3000 ppm 群の雌では絶対および相対肝臓重量がそれぞれ対照群に比べて増加し、3000 ppm 群の雄での値の上昇は統計学的に有意であった。

その他、120 および 3000 ppm 群雌における甲状腺重量増加の生物学的意義は不明であり、120 ppm 群雌における肺重量の増加には生物学的意義はほとんどないと考えられた。

肉眼的病理検査； 切迫屠殺動物および投与終了時の全屠殺動物について剖検した。

投与に起因する所見として120 ppm群の雄1例、600 ppm群の雄2例、3000 ppm群の雄3例（11週目屠殺例を含む）で尿石がみられた。膀胱粘膜の肥厚および粘膜上の赤色巣または赤色の膨隆領域が高い発現率でみられたが、それは尿石の存在によるものか、もしくは最終カテーテル挿入から最終剖検までの期間が短かったためであるか、またはその双方によるものと考えられる。

これらの所見の発現例数を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
膀胱	尿石	0	1	2	3	0	0	0	0
	粘膜肥厚	1	0	1	1	0	1	1	1
	粘膜上赤色巣/赤色膨隆領域	2	2	4	1	0	2	4	2

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

病理組織的検査；切迫屠殺動物および投与終了時の全屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、下垂体、脊髄（胸部および腰部）、眼球、唾液腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、気管、食道、肺および気管支、心臓、大動脈、肝臓、胆のう、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、乳房皮膚、肋骨肋軟骨連結、骨髄（大腿骨）、坐骨神経および隣接する筋肉、精巣、精巣上体

認められた主な所見を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
膀胱	急性膀胱炎	0	2	3	3	0	3	2	3
	尿石	0	0	1	2	0	0	0	0
	壊死性化膿性膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	腎盂炎	0	0	2	3	0	0	1	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

検体投与群の雌雄で、様々な程度の粘膜上皮過形成、粘膜下組織の浮腫、粘膜および粘膜下の出血ならびに炎症性浸潤の存在を特徴とする急性膀胱炎がみられた。さらに雄では、膀胱炎に関連して600および3000 ppm群で膀胱の尿石および腎盂炎がみられた。

切迫屠殺した3000 ppm群の雄1例では、尿道結石に起因する重度の壊死性化膿性膀胱炎および尿道炎、中等度の腎盂炎、重度の化膿性前立腺炎、中等度の壊死性大

腸炎および腹膜炎がみられた。

その他には検体投与に起因する病理組織学的所見はみられなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する飼料混入投与による26週間反復経口投与毒性試験における影響として、3000 ppm投与群の雄および600 ppm以上の投与群の雌において、総白血球数の増加が認められた。また、600 ppm以上の群の雌雄でLDH値の低下、ALPの上昇およびフェノールスルホンフタレイン色素排泄試験測定値の低下がみられた。3000 ppm群の雌雄でアルブミン値の低下、600 ppm以上の群の雌でアルブミン／グロブリン比の低下がみられた。さらに、600 ppm以上の群の雄ならびに3000 ppm群の雌では絶対および相対肝臓重量の増加、全群の雄で尿石が認められ、全ての投与群で急性膀胱炎が認められた^{申請者註²}。よって、無毒性量は雌雄ともに得られなかった。

申請者註2

4) イヌを用いた飼料混入投与による6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1981年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、投与開始時約6ヵ月齢、体重; 雄 6.3~12.4 kg、雌 4.6~9.3 kg

投与期間: 26週間 (1980年2月11日~1980年8月13日)

投与方法: 検体を0、60、600および6000 ppmの濃度で飼料に混入し、26週間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

26週間の投与期間を通じて、検体投与に関連した一般症状の変化はみられなかった。死亡あるいは切迫屠殺もなかった。

体重変化; 全動物の体重を毎週測定した。

検体投与に関連する変化はみられなかった (t検定、有意水準 $P < 0.05$)。

摂餌量; 全動物の摂餌量を毎週測定した。

検体投与に関連する変化はみられなかった (t検定、有意水準 $P < 0.05$)。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		60	600	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.97	19.6	177
	雌	2.02	20.2	223

血液学的検査；投与開始前ならびに投与期間中は月1回の頻度で全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数、総白血球数、白血球分画、網状赤血球数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	60	600	6000	60	600
1カ 月目	総白血球数	↓79	92	120	122	127	↑141
	赤血球数	101	102	95	100	96	↓89
	血色素量	100	100	93	102	98	↓92
	ヘマトクリット値	101	100	94	102	97	↓91
	MCH	99	98	98	102	102	↑104
	血小板数	100	108	↑153	95	109	↑156
	網状赤血球数	↑225	100	175	125	88	88
	分葉核好中球率	88	106	102	↑127	116	124
2カ 月目	総白血球数	86	93	121	127	↑126	↑192
	赤血球数	98	97	↓87	97	95	↓86
	血色素量	97	94	↓87	99	97	↓91
	ヘマトクリット値	97	96	↓88	98	97	↓89
	MCV	99	99	100	101	101	↑104
	MCH	99	97	100	102	102	↑106
	血小板数	96	105	↑164	95	108	↑158
	分葉核好中球率	102	100	96	↑116	106	118
3カ 月目	赤血球数	100	100	↓90	98	95	↓85
	血色素量	99	99	↓92	100	97	↓89
	ヘマトクリット値	100	99	↓92	99	96	↓89
	MCV	100	97	102	102	100	↑105
	MCH	99	99	102	102	101	↑105
	血小板数	104	110	↑153	97	109	↑139
4カ 月目	総白血球数	84	91	↑121	107	119	123
	赤血球数	100	97	↓88	100	95	↓89
	血色素量	99	96	↓89	100	96	↓93
	ヘマトクリット値	100	96	↓89	100	96	↓92
	MCV	100	99	101	100	100	↑104
	MCH	100	99	101	101	101	↑106
	血小板数	96	108	↑140	94	98	120
	分葉核好中球率	96	107	95	111	↑120	109

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	60	600	6000	60	600	6000
5カ 月目	赤血球数	102	103	↓90	100	97	↓88
	血色素量	98	97	↓85	101	96	↓88
	ヘマトクリット値	103	102	↓90	101	98	91
	MCV	101	100	101	101	101	↑104
	MCH	↓96	↓95	↓95	101	99	100
	血小板数	↑120	↑126	↑142	96	110	118
6カ 月目	総白血球数	75	90	114	135	↑149	136
	赤血球数	97	97	↓87	103	97	↓92
	血色素量	94	94	↓85	105	98	94
	ヘマトクリット値	95	94	↓85	104	99	95
	MCV	97	97	97	101	101	↑104
	網状赤血球数	117	100	117	200	233	↑267

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05, ↑↓↓: P<0.01)。

対照群を100とした場合の値

ヘマトクリット値、血色素量ならびに赤血球数の顕著な減少が、6000 ppm群ですべての検査期にみられた。

その他には生物学的に有意な変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与期間中は月1回の頻度で全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、塩素、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、血糖、アルブミン、尿素窒素 (BUN)、ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP)、カルシウム、リン、コレステロール、尿酸、グロブリン

また、ブロムサルファレイン色素停滞試験 (BSP) を投与開始前ならびに投与3ヵ月目に、フェノールスルホンフタレイン色素排泄試験 (PSP) を投与開始前ならびに投与6ヵ月目に全動物を対象として実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	60	600	6000	60	600	6000
1カ 月目	血糖	98	98	↓89	100	98	89
	ALP	103	117	↑183	84	95	200
	アルブミン	100	97	↓87	97	↓94	↓88
	総蛋白	98	96	↓88	98	95	↓88
	コレステロール	101	89	↓40	99	91	↓57
	γ-GTP	300	↑300	↑100	133	133	167

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	60	600	6000	60	600	6000
	ナトリウム	100	99	100	100	100	↑101
2カ 月目	ALP	87	121	↑244	80	103	↑267
	アルブミン	100	94	↓83	120	117	97
	総蛋白	97	↓94	↓86	99	99	↓84
	カルシウム	98	98	↓96	98	99	96
	コレステロール	93	88	↓60	96	102	↓78
	グロブリン	97	97	91	97	103	↓88
3カ 月目	ALP	83	138	↑288	83	136	283
	アルブミン	100	97	↓87	103	97	↓90
	総蛋白	97	↓95	↓85	100	95	↓90
	カルシウム	93	↓97	↓91	101	98	92
	総ビリルビン	100	100	100	50	↓50	↓50
	γ-GTP	100	↑300	↑400	200	200	↑600
	リン	96	98	98	115	↑133	↑128
	グロブリン	90	90	↓87	96	↓89	89
4カ 月目	ALP	83	144	↑353	67	98	286
	アルブミン	97	↓94	↓81	100	94	↓84
	GPT	↓84	94	148	110	107	117
	総蛋白	↓94	↓92	↓84	97	95	↓85
	カルシウム	↓94	↓93	↓89	99	97	↓92
	コレステロール	86	86	↓59	97	100	↓74
	ナトリウム	99	↓99	100	101	101	101
	グロブリン	↓90	90	↓87	93	97	86
5カ 月目	ALP	84	145	↑610	63	110	341
	アルブミン	103	100	↓83	107	100	↓87
	総蛋白	↓98	↓95	↓93	98	98	↓88
	カルシウム	↓94	↓95	↓90	99	98	↓95
	クレアチニン	80	90	↓90	100	100	100
	γ-GTP	100	100	↑200	50	100	↑200
	グロブリン	↓93	90	100	93	97	90
6カ 月目	ALP	80	157	↑413	63	111	365
	アルブミン	97	↓94	↓81	103	97	90
	GPT	89	94	↑172	106	112	129
	総蛋白	94	95	↓87	97	92	↓89
	カルシウム	↓95	↓96	↓91	100	99	97
	コレステロール	84	92	↓65	95	96	↓74
	クレアチニン	82	91	↓82	111	111	111
	尿酸	0.1	↑0.3	0.4	200	200	400
	ナトリウム	99	99	99	101	↑101	↑101
	グロブリン	↓90	100	93	93	90	87
	PSP	101	↓69	↓32	106	↓64	↓32

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。

対照群を100とした場合の値。ただし、6ヵ月目の雄の尿酸値は対照群値が0であったため、実測値平均を示す。

ALPは6000 ppm群の雄では全ての検査時期で、また雌では2ヵ月目の検査で有意に増加した。コレステロール、総蛋白、アルブミンならびに血清カルシウムは6000 ppm群で雌雄ともにほとんどの検査時期で有意に低下した。これらの変化から、6000 ppm群の6ヵ月目の検査でみられたGPTの上昇も、検体投与に関連する可能性がある。また、このうち血清カルシウムの低下は総蛋白の変動を反映していると考えられた。

投与量に相関したフェノールスルホンフタレイン排泄減少も6ヵ月目に認められたが、腎機能を反映するその他の指標では変化がなかったことから、6000 ppm群での減少のみが生物学的意義をもつと考えられた。

その他の変化は、検体投与に関連しないか生物学的に有意でないと考えられた。

尿検査；投与開始前ならびに投与2、4および6ヵ月目に全動物を対象として、8時間絶食後の16時間蓄尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		60	600	6000	60	600	6000
2ヵ月目	尿量	105	146	↑168	96	100	115
4ヵ月目	pH	114	100	↓86	100	100	100

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑↓: P<0.05)。
対照群を100とした場合の値

検体投与に関連する変化は認められなかった 申請者註¹。

眼科学的検査；投与開始前ならびに投与3および6ヵ月目に全動物について検査した。

検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

身体的検査；投与開始前ならびに投与6ヵ月目に全動物について一般的身体検査を行った。

検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺/上皮小体

申請者註1:

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		60	600	6000	60	600	6000
肝臓	重量	100	131	↑178	105	118	↑161
	対体重比	105	117	↑166	94	114	↑157
心臓	重量	96	93	96	109	94	97
	対体重比	104	90	↓91	99	93	95
甲状腺	重量	106	95	123	116	107	↑137
	対体重比	113	93	114	108	106	135

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$, ↑↑: $P < 0.01$)。

対照群を 100 とした場合の値

6000 ppm 群の雌雄で肝臓重量の絶対値ならびに体重比の増加が認められた。病理組織学的変化は伴わないものの、検体投与に関連した変化と考えられた。

6000 ppm 群の雄の体重比心臓重量および雌の甲状腺重量に統計学的有意差がみられたが、生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物について剖検した。

検体投与によると考えられる異常はみられなかった。

病理組織的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、眼球、胆のう、心臓、気管、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺および気管支、腸間膜リンパ節、骨格筋、皮膚、乳腺、坐骨神経、脾臓、膵臓、下垂体、前立腺、子宮および子宮頸管、軟骨内関節（骨髄）、唾液腺、脊髄（頸部および胸部）、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、膀胱、異常病変

6000 ppm 群の雌雄の脾臓には検体投与に関係する中程度のヘモジデリン沈着が認められた。発現頻度を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
脾臓	ヘモジデリン沈着								
	微量	0	2	2	0	0	3	1	1
	軽度	0	0	2	3	0	0	0	2
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	2
膀胱	リンパ球の浸潤								
	中等度	1	0	0	1	0	0	0	3
	尿石	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。
対照群との有意差検定は実施しなかった。

60および600 ppm群における脾臓のヘモジデリン沈着の発現頻度および程度は正常域内であり、関連する肉眼的病理所見、血液学的検査値の変動はみられないことから、これらの群におけるヘモジデリン沈着は検体投与の関連がないと考えられた。その他の所見は全て自然発生的もしくは偶発的なものとみなされ、検体投与に関連があるとは考えられなかった。(申請者註; 報告書本文には書かれていないが、対照群の雄1例および最高投与量の6000 ppm群の雄1例雌3例で膀胱への中等度のリンパ球浸潤が認められた。該当する動物に尿石は認められなかった。)

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する飼料混入投与による26週間反復経口投与毒性試験における影響として、6000 ppm群の雌雄でヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の減少、肝機能への影響を示唆するALP、GPTの増加、コレステロール、総蛋白、アルブミンおよび血清カルシウムの減少、フェノールスルホンフタレイン排泄減少、肝重量増加および脾臓のヘモジデリン沈着増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも600 ppm(雄19.6 mg/kg/日、雌20.2 mg/kg/日)であると判断される。

⑩21日間反復経皮投与毒性

ウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料No. 毒A17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体純度：

供試動物：New Zealand White種ウサギ、1群雌雄各5匹、投与開始時9～11週齢

投与期間：21日間（1990年9月13日～10月4日）

投与方法：投与開始前日に動物の背部被毛を体表の約30%刈毛し、その後は必要に応じた頻度で行った。検体を刈毛した皮膚に40、200および1000mg/kg/日の用量で毎日6時間、21日間反復して塗布した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；死亡および明白な毒性徴候について1日2回観察した。詳細な毒性徴候の観察およびDraize法による皮膚刺激性の判定も行った。

1000mg/kg群の雄で試験18日に紅斑と浮腫がみられ、剖検日まで続いた。

200mg/kg群の雌1例が肺炎および心筋炎で試験14日に死亡した。申請者註1

体重変化；個体別体重を週1回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	40	200	1000	40	200	1000
投与量 (mg/kg/日)	40	200	1000	40	200	1000
総体重増加量	126	134	126	↑215	↑234	196

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った(↑: $P < 0.05$, ↑↑: $P < 0.01$)。

対照群を100とした場合の値

用量相関的な変化はみられなかった。

摂餌量および食餌効率；個体別摂餌量を週1回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

申請者註1：

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
食餌効率	1週目	183	147	111	38	67	↓92

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↓: P<0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

摂餌量、食餌効率のいずれにおいても用量相関的な変化はみられなかった。

血液学的検査；試験開始時および最終屠殺時にすべての動物を対象として、一晚絶食後に耳介静脈（試験開始時）または頸動脈（最終屠殺時）から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球分画、血小板数

投与後の検査では対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目はなく、検体投与に起因する変化はみられなかった (t検定、有意水準 P<0.05)。

血液生化学検査；試験開始時および最終屠殺時にすべての動物を対象として、一晚絶食後に耳介動脈（試験開始時）または頸動脈（最終屠殺時）から血液を採取し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、コリンエステラーゼ (Ch-E)、クレアチンキナーゼ (CPK)、血糖、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
ナトリウム		100	↓99	100	100	100	100
塩素		100	99	↓98	100	98	100

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↓: P<0.05、↓↓: P<0.01)。

対照群を 100 とした場合の値

用量相関的な変化は認められなかった 申請者註²。

申請者註 2:

眼科学的検査；投与開始前および投与 20 または 21 日に全ての動物について検査した。

異常は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		40	200	1000	40	200	1000
肝臓	重量	↑121	112	111	98	98	101
	体重比	↑120	111	108	93	93	99

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

40 mg/kg 群の雄で肝臓の重量および体重比の増加がみられた以外には臓器重量の有意な変化はみられなかった 申請者註³。

肉眼的病理検査；途中死亡例および投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。対照群および 1,000 mg/kg 群のすべての動物について、以下の臓器および組織を観察した。

処置皮膚、未処置皮膚、肺、肝臓、腎臓、肉眼的病変

申請者註 3：

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
皮膚	表皮過形成	0	0	0	↑5	0	0	0	4
肝臓	限局性壊死	3	0	1	1	1	2	1	3
	脂肪変性	0	1	0	0	1	0	0	0
	小肉芽腫	0	0	1	1	2	0	0	1
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	慢性糸球体腎炎	0	0	0	1	0	0	0	1
	慢性腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管石灰沈着	1	0	0	0	1	2	1	2
縦隔	良性中皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (↑ : P < 0.01、有意水準 P<0.05)。

皮膚に用量相関的な病理組織学的変化がみられ、1000 mg/kg 群の雌雄で表皮過形成が明確に認められた。

その他の病変は、発現頻度に用量相関性がなく、偶発的な所見と考えられた。

以上の結果から、本剤のウサギに対する 21 日間反復経皮投与毒性試験における影響として、1000 mg/kg 群で表皮過形成が認められたが、生存率、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量に対する影響はいずれの用量でもみられなかった。したがって、皮膚および全身作用に関する無毒性量は雌雄ともそれぞれ 200 および 1000 mg/kg/日であると判断される。

①90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有する恐れがないと認められることから、本試験を省略する。

[関連する試験の結果概要]

1. ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. 毒 A5)

雌雄のラットをそれぞれ 6030 mg/m^3 および 6280 mg/m^3 (平均実測濃度) のセトキシジムミストに4時間、頭部暴露した。死亡および検体の影響と考えられる中毒症状はみられず、剖検所見においても異常は認められなかった。

⑫反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. 毒 A18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度:

供試動物: Crl: CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 7 週齢、
体重; 雄 184~206 g、雌 146~176 g

投与期間: 13 週間 (2005 年 8 月 16 日~2005 年 11 月 17 日)

投与方法: 検体を 0、300、980 および 3200 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間 (91 日間) に
わたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は少なくとも 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

死亡率; 生死を 1 日 2 回観察した。

死亡は認められなかった。

一般状態; 臨床症状および全身の外観検査を投与開始前に 1 回、投与期間中は 1 日 1 回実施し
た。

検体投与に関連のある異常所見は認められなかった。

体重変化; すべての動物の体重を投与開始前に 1 回、投与期間中は週 1 回の頻度で測定すると
ともに、詳細な状態の観察の際および屠殺前にも測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	980	3200	300	980	3200
体重増加量	1~8日	91	87	↓76	95	82	61
	8~15日	95	87	↓76	118	99	77
	1~91日	102	90	91	97	97	79

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った (↓: P < 0.01; 有意水準 p < 0.05)。対照群を 100 とした場合の値

体重増加量は試験 1~8 日目、8~15 日目に 3200 ppm 群の雄で統計学的に有意に低値であった。他には体重増加量に群間で統計学的有意差は認められなかったが、3200 ppm 群の雌では対照群に比べて概して低値であった。
平均体重には群間で有意差は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎日記録した。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	980	3200	300	980	3200
絶対 摂餌量	1~8日	97	93	93	100	93	↓85
	8~15日	95	90	↓92	98	94	89
	50~57日	98	↓89	98	101	97	93
	57~64日	100	↓91	103	96	98	97
相対 摂餌量	1~8日	98	95	96	101	95	↓87
	8~15日	96	94	97	98	97	↓92
	1~29日	98	96	99	98	96	↓93
	50~57日	99	96	↑106	101	99	99
	29~57日	100	97	↑105	99	99	100
	57~64日	101	98	↑110	96	99	102
	64~71日	102	103	↑112	99	98	96
	71~78日	103	101	↑110	98	97	97
	78~85日	103	102	↑111	96	96	96
	85~91日	102	101	↑110	93	96	97
57~91日	102	101	↑111	96	97	98	
1~91日	100	99	↑105	98	97	97	

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: P ≤ 0.05, ↑↑↓: P ≤ 0.01)。対照群を 100 とした場合の値

絶対摂餌量には検体投与の影響は認められなかった。統計学的有意差がみられたが、用量相関性がなく、散発的であった。

相対摂餌量は投与開始後 4 週間に 3200 ppm 群の雌で有意に低下し、3200 ppm 群の雄では試験 50 日目以降と全投与期間 (1~91 日目) に有意に増加した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	980	3200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.4	59.3	206.9
	雌	22.2	72.0	234.3

詳細な状態の観察；投与開始前日、投与2、4、8および13週目に全動物を対象として、以下の項目について観察した。

- ホームケージ（姿勢、常同行動、異常行動、振戦、痙攣など）
- ケージから取り出し時およびハンドリング時の反応
- オープンフィールド（立ち上がり回数、排糞、排尿、覚醒レベル、常同行動、異常行動、振戦、痙攣、歩行パターン、歩行異常、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、立毛、異常呼吸、外観など）
- 視覚、触覚、聴覚および痛覚刺激に対する反応

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	300	980	3200	0	300	980	3200
2週	ケージ内行動：睡眠	3	4	5	5	0	1	0	↑4
13週	ケージ内行動：睡眠	6	↓1	↓3	↓0	0	1	0	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は二項分布—様性分散検定を用いて行った(↓:P ≤ 0.05, ↑↓:P ≤ 0.01)。

検体投与に関連する影響は認められなかった。

投与13週目の検査において、検体投与群の雄では眠っている動物が有意に少なく、投与2週目の検査では3200 ppm群の雌で眠っている動物が有意に多かった。しかし、これらの行動は異常ではなく、雌雄で一致しないことから、検体投与に関連しない偶発的変化と考えられた。

機能検査；投与開始前、投与2、4、8および13週目に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

- 感覚運動反応（視覚踏み替え反応、空中正向反射、瞳孔反射）、前肢および後肢握力、着地開脚幅、体温、体重、自発運動量

いずれの測定時点および雌雄ともに、統計学的に有意な変化および検体投与に関連のある異常は認められなかった（Dunnett's 検定、有意水準 P < 0.05）。

眼科学的検査；投与開始前および試験終了時に全動物について検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

脳重量；試験終了時にペントバルビタールナトリウムで深麻酔し、中性緩衝10%ホルマリン溶液を用いて灌流固定した後、全動物を対象に脳重量を測定し、対体重比を算出した。

脳の絶対重量および対体重比とも群間に差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に灌流固定した後、全動物を対象に検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に灌流固定した対照群および3200 ppm投与群の雌雄各5匹の以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脊髄（頸および腰膨大部、頸部、胸部および腰部の神経節ならびに背側および腹側神経根）、腓腹神経、坐骨神経（大腿中位）、腓骨神経、脛骨神経（近位膝領域、腓腹筋分岐部）、骨格筋（腓腹筋）、ガッセル神経節、脳（前脳、中脳を含む大脳中心部、小脳、橋、延髄）、眼（視神経と網膜を含む）

中枢神経組織および骨格筋はパラフィン包埋して、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、末梢神経、神経節および骨髄神経根はプラスチックに包埋し、トルイジンブルー染色およびビルショウスキー染色を施した。また、中枢神経組織の追加切片にはルクソールファストブルー・クレシルバイオレット染色およびビルショウスキー染色を施した。

認められた全ての病理組織学的所見を次表に示す。

性別		雄		雌	
投与量 (ppm)		0	3200	0	3200
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5
小脳	髄質空胞化	0	2	2	0
大脳	空胞化	5	5	5	4
前脳	空胞化	5	5	5	5
中脳	空胞化	2	3	3	1
脳橋	空胞化	5	4	5	5
	限局性変性	1	0	0	0
延髄	空胞化	3	3	4	4
眼/視神経	空胞化	1	2	1	1
坐骨神経	限局性混合細胞浸潤	0	0	0	1
腓腹神経	限局性軸索変性	0	1	0	0
脊髄頸部	空胞化	5	5	3	4
	限局性変性	0	0	1	4
	多巣性変性	1	0	0	0
脊髄胸部	空胞化	5	5	4	5
	限局性変性	3	2	4	0
脊髄腰部	空胞化	5	4	3	1
	限局性変性	2	1	1	1
	多巣性変性	1	0	0	0

表中の数値は所見発現動物数を示す。
 対照群との有意差検定は実施しなかった。

検体投与と関連すると考えられる組織学的変化は認められなかった。みられた所見はいずれも群間で発生頻度に差がなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する13週間飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験における影響として、3200 ppm 群では雌雄における軽度な体重増加抑制がみられたが、詳細な状態の観察、機能検査、中枢または末梢神経系の病理組織学的検査のいずれにおいても神経毒性を示す変化は認められなかったため、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに3200 ppm (雄 206.9 mg/kg/日、雌 234.3 mg/kg/日) であると判断される。

⑬28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

急性遅発性神経毒性試験および13週間反復経口投与神経毒性試験の結果（下記）から、遅発性神経毒性を有する恐れがないと認められることから、本試験を省略する。

[関連する試験の結果概要]

1. ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験（資料 No. 毒 A12）

セトキシジムをニワトリ（雌）に5000 mg/kgの用量で単回経口投与し、21日間観察後に同用量で経口投与し、試験43日に屠殺した。神経毒性症状は認められず、病理組織学的所見も陰性対照群にみられた所見と差がなく、急性遅発性神経毒性を有しないと判断された。

2. ラットを用いた13週間反復経口投与神経毒性試験（資料 No. 毒 A18）

セトキシジムを0、300、980および3200 ppmの濃度で飼料に混入し、雌雄のラットに13週間にわたって摂食させた。3200 ppm（雄206.9 mg/kg/日、雌234.3 mg/kg/日）群では雌雄における軽度な体重増加抑制がみられたが、詳細な状態の観察、機能検査、中枢または末梢神経系の病理組織学的検査のいずれにおいても神経毒性を示す変化は認められなかった。