

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

1) -1 親 (テプラロキシジム) 分析法

で抽出後、 に転溶し、カラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

1) -2 統一分析法 (親および代謝物)

土壌代謝研究の結果、主たる代謝物は CO₂ であった。参考に少量の代謝物を考慮し、親化合物(テプラロキシジム)および代謝物 を分析対象化合物とした分析法も確立した。すなわち、 および で抽出後、 を加え、 する。 を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製後、 で し、上記分析対象化合物を に統一する。 に転溶後、カラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS, SIM) で定量し、テプラロキシジムに換算する。

2) 分析対象化合物名

2) -1 親分析法

(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-クロアリアルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-ヘキシルヒドラン-4-イルシクロヘキサン-2-エン-1-オン

C₁₇H₂₄ClNO₄ M.W. 341.84 (テプラロキシジム)

2) -2 統一分析法

(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-クロアリアルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-ヘキシルヒドラン-4-イルシクロヘキサン-2-エン-1-オン

C₁₇H₂₄ClNO₄ M.W. 341.84 (テプラロキシジム)

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。

分析値はテブラロキシジムに換算する。換算係数は である。

3) 残留試験結果

3) -1 圃場試験

① 親分析法による分析結果

推定半減期 : 火山灰砂壤土 3~4 日
 沖積砂壤土 1 日以内

分析機関 : (株) 日曹分析センター

試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 十勝 (火山灰、 砂壤土) 平成8年度	乳剤 (10%) 100 ml/10a (1000 倍希釈液: 100 l/10a) 1 回施用	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.041	2	0.040
		1	1	0.026	2	0.026
		1	3	0.026	2	0.026
		1	7	0.010	2	0.010
		1	14	0.006	2	0.006
		1	30	< 0.005	2	< 0.005
岡山農試 (沖積、 砂壤土) 平成8年度	乳剤 (10%) 100 ml/10a (1000 倍希釈液: 100 l/10a) 1 回施用	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.042	2	0.042
		1	1	0.013	2	0.012
		1	3	< 0.005	2	< 0.005
		1	7	< 0.005	2	< 0.005
		1	14	< 0.005	2	< 0.005

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 統一分析法による分析結果

推定半減期：火山灰砂壤土 3～4日
 沖積砂壤土 1日以内

分析機関：(株)日曹分析センター

試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm) (テフラロキシム換算)		
				最高値	回数	平均値
日植調 十勝 (火山灰、 砂壤土) 平成8年度	乳剤 (10%) 100 ml/10a (1000倍希釈液: 100 l/10a) 1回施用	—	—	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.055	2	0.054
		1	1	0.036	2	0.035
		1	3	0.031	2	0.031
		1	7	0.023	2	0.020
		1	14	0.016	2	0.016
		1	30	0.012	2	0.012
		1	60	0.007	2	0.007
		1	91	< 0.005	2	< 0.005
1	119	< 0.005	2	< 0.005		
岡山農試 (沖積、 砂壤土) 平成8年度	乳剤 (10%) 100 ml/10a (1000倍希釈液: 100 l/10a) 1回施用	—	—	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.057	2	0.054
		1	1	0.016	2	0.014
		1	3	0.010	2	0.010
		1	7	0.006	2	0.006
		1	14	0.007	2	0.006
		1	31	< 0.005	2	< 0.005
		1	59	< 0.005	2	< 0.005

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) - 2 容器内試験

① 親分析法による分析結果

推定半減期 : 火山灰砂壤土 2~3日
 沖積砂壤土 約3日

分析機関 : (株)日曹分析センター

試料調製及び 採取場所 年度	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 十勝 (火山灰、 砂壤土) 平成8年度	標準品 (99.9%) 0.1 ppm	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.079	2	0.078
		1	1	0.053	2	0.052
		1	3	0.037	2	0.037
		1	7	0.008	2	0.008
		1	14	< 0.005	2	< 0.005
岡山農試 (沖積、 砂壤土) 平成8年度	標準品 (99.9%) 0.1 ppm	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.075	2	0.074
		1	1	0.067	2	0.066
		1	3	0.040	2	0.039
		1	7	0.012	2	0.012
		1	14	< 0.005	2	< 0.005
	1	30	< 0.005	2	< 0.005	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 統一分析法による分析結果

推定半減期 : 火山灰砂壤土 3～4日

沖積砂壤土 3～4日

分析機関 : (株) 日曹分析センター

試料調製及び 採取場所 年 度	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日植調 十勝 (火山灰、 砂壤土) 平成8年度	標準品 (99.9%) 0.1 ppm	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.074	2	0.074
		1	1	0.064	2	0.063
		1	3	0.042	2	0.041
		1	7	0.016	2	0.016
		1	14	0.012	2	0.012
		1	30	0.011	2	0.010
		1	60	< 0.005	2	< 0.005
岡山農試 (沖積、 砂壤土) 平成8年度	標準品 (99.9%) 0.1 ppm	-	-	< 0.005	2	< 0.005
		1	0	0.077	2	0.076
		1	1	0.071	2	0.068
		1	3	0.044	2	0.041
		1	7	0.014	2	0.012
		1	14	0.006	2	0.006
		1	30	0.006	2	0.006, <0.005
		1	60	< 0.005	2	< 0.005
1	91	< 0.005	2	< 0.005		

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。

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(mg/L)* []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 原体	コイ	10 ³⁾	止水式	20 ~ 21	>100	>100	>100	>100	BASF 毒性研究所 (1994)	31
2 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	ニジマス	10 ³⁾	止水式	10 ~ 12	>100	>100	>100	>100	BASF 毒性研究所 (1993)	32
3 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 原体	材シロコ	20	止水式	20.0 ~ 20.3	>105	>105	—	—	BASF 生態学環境 科学研究所 (1993)	33
4 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 ¹⁾	初期濃度 7310 cells / ml	振盪培 養	22.5	ErC ₅₀ (0h-72h) : 88.2 NOECr(0h-72h) : 25				安評センター ²⁾ (2011)	34
5 GLP	魚類急性 毒性試験 10%乳剤	コイ	10	止水式	20.8 ~ 22.2	14.7	14.7	14.7	14.7	安評センター ²⁾ (2007)	35
6 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 10%乳剤	材シロコ	20	止水式	19.9 ~ 20.6	2.46	1.39	—	—	安評センター ²⁾ (2007)	36
7 GLP	藻類生長 阻害試験 10%乳剤	緑藻 ¹⁾	初期濃度 7220 cells / ml	振盪培 養	22.5	ErC ₅₀ (0h-72h) : 5.09 NOECr(0h-72h) : 1.8				安評センター ²⁾ (2007)	37

* 設定濃度に基づく値

1) : *Pseudokirchneriella subcapitata*

2) : 食品農医薬品安全性評価センター

3) : 最高濃度区のみ 30

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1-1 原体

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有用 1)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

被験物質：テプラロキシジム原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群 10 または 30 匹

平均全長：6.01 cm (5.2~7.0 cm)、平均体重：3.33 g (1.9~5.1 g)

方法：各濃度あたり 10 匹 (最高濃度区のみ 30 匹、10 匹/水槽×3 連) のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質 5.0、10.0 g を各 100 L の試験水槽に直接添加し、各濃度区 (50 および 100 mg/L) の試験水を調製した。被験物質を完全に溶解させるため、調製 24 時間後にコイを投入した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 1、4、24、48、72 および 96 時間後に死亡および毒性徴候を観察し、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。試験期間を通して pH は 7.9~8.4 であり、溶存酸素濃度は 4.1~8.6 mg/L であった。試験終了時の溶存酸素率は、46-63%であった。各試験液中の濃度分析は、暴露開始 1 および 96 時間後に HPLC 分析で行った。

試験水温：20 ~ 21 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 50, 100	
	平均実測濃度	0, 49, 97.1	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] (有効成分換算値)	24 h	> 100 [—]**	
	48 h		
	72 h		
	96 h		

*：設定濃度

**：50%を超える死亡がなかったため算出できず

試験した濃度で死亡も、毒性症状も認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始 1 時間後では設定濃度 50 および 100 mg/L の各水槽でそれぞれ 49.07 および 97.3 mg/L (97.58、95.73、98.50 の平均値) で、設定濃度に対する割合はそれぞれ 98.1、97.6、95.7、98.5%であった。暴露終了時は 48.98 および 96.9 mg/L (97.36、95.82、97.59 の平均値) で、設定濃度に対する割合は 98.0、97.4、95.8、97.6%であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用 2)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

被験物質：テプラロキシジム原体

供試生物：ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、1 群 10 または 30 匹

平均全長：5.52 cm (5.1~6.0 cm)、平均体重：1.62 g (1.4~2.0 g)

方法：各濃度あたり 10 匹 (最高濃度区のみ 30 匹、10 匹/水槽×3 連) のニジマスを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質 5.0 および 10.0 g を各 100 L の試験水槽に直接添加した。各濃度区の試験水を調製した後 (2 時間以内) に、ニジマスを投入した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 1、4、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。

各試験液中の濃度分析は、暴露開始 1 および 96 時間後に HPLC により行った。また、暴露開始 1、24、48、72、96 時間後および暴露期間中 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。試験期間を通して pH は 8.1~8.6 であり、溶存酸素濃度は 9.8~11.5 mg/L であった。

試験水温：10 ~ 12 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 50, 100	
	平均実測濃度	0, 48.2, 100	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]* (有効成分換算値)	24 h	> 100 [-]**	
	48 h		
	72 h		
	96 h		

*：設定濃度

**：50%を超える死亡がなかったため算出できず

100 mg/L 区で 96 時間後に 1 匹の死亡がみられた。

試験した濃度で毒性症状は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時は設定濃度 50 および 100 mg/L でそれぞれ 46.2 および 92.1 mg/L (3 連：92.3、93.6、90.4 の平均値)、暴露終了時は 50.2 および 100 mg/L (3 連：99.9、100.4、99.7) の平均値) であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 3)

試験機関：BASF 生態学環境科学研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

被験物質：テプラロキシジム原体

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 131.63 mg を 500 mL の人工調製水 (Elenndt M7) に溶解したものを試験原液 (pH 5.75) とし、これを試験区毎に希釈して各濃度区の試験溶液を調製した。一方、同様に調製した試験原液を pH 8.0 に再度調整し、これを試験区毎に希釈して各濃度区の試験溶液を調製した。

対照区、処置区ともに暴露開始時および 48 時間後に pH、溶存酸素量を測定した。試験期間を通して pH は 7.0 ~ 8.1 であり、溶存酸素濃度は 8.6 ~ 8.7 mg/L であった。暴露開始 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。

試験水温：20.0 ~ 20.3 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 10, <u>25</u> , 50, <u>75</u> , 100 下線の濃度区は濃度測定を行わなかった。	
	平均実測濃度	10.0,	50.5, 100.5
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] (有効成分換算値)		48 h	> 105 [—]**

*：設定濃度

**：50%を超える遊泳阻害がなかったため算出できず

***：有効成分換算値

48 時間後の観察において、pH 未調整区では、20%の遊泳阻害が (100 mg/L) で、pH 調整区では、10%の遊泳阻害 (75 および 100 mg/L) がみられた。試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時において pH 未調整区では設定濃度 10、50 および 100 mg/L でそれぞれ 9.96、50.3 および 100.3 mg/L (設定濃度に対する割合 99.6、100.6 および 100.3%)、pH 調整区では、9.82、50.4 および 98.9 mg/L (設定濃度に対する割合 98.2、100.7 および 98.9%) であった。暴露終了時においては、pH 未調整区で、10.1、50.7 および 100.7 mg/L (設定濃度に対する割合 100.6、101.4 および 100.7%)、pH 調整区では、10.1、49.9 および 99.7 mg/L (設定濃度に対する割合 101.1、99.7 および 99.7%) であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 有用 4)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

被験物質：テプラロキシジム原体

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

初期濃度 = 7310 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 OECD 培地に加えて定容したものを基準液とし、試験用水に所定量の基準液を添加して試験水を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始 24、48 および 72 時間後にフローサイトメーターを用いて細胞濃度を測定した。暴露開始および終了時に pH を測定した。暴露終了時に形態異常および細胞凝集等の有無を記録した。また、暴露期間中、1 日 1 回温度および光強度を測定した。試験期間を通して pH は 8.1 ~ 8.2 であった。

試験水温：22.5 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 6, 12, 25, 50, 100				
	平均実測濃度	0, 5.76, 12.2, 24.9, 49.4, 98.3				
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界] <有効成分換算値>	0~72 h	88.2 [86.8 ~ 89.7] (85.7)				
NOECr (mg/L) * <有効成分換算値>	25					

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時は設定濃度 6、12、25、50、100 mg/L で 5.62、12.2、24.9、49.2、98.2 mg/L (設定濃度に対する割合 94、102、100、98、98%)、暴露終了時は 5.89、12.1、24.8、49.6、98.4 mg/L (設定濃度に対する割合 98、101、99、99、98%) であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1-2 製剤

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用 5)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：テプラロキシジム 10%乳剤 (含量：11.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群各 10 匹

平均全長：53 mm (50~58 mm)、平均体重：2.0 g (1.4~3.0 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。被験物質を希釈水に直接添加した後、強く攪拌して各濃度区の試験水を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 1、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。また、暴露開始時および暴露期間中 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。試験期間を通して pH は 7.5~7.9 であり、溶存酸素濃度は 7.1~8.2 mg/L であった。

暴露期間中に弱い通気を行った。

試験水温：20.8 ~ 22.2 °C

結果

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 5, 7, 10, 13, 17, 23, 30	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	14.7 [12.6-16.9]	
	48 h		
	72 h		
	96 h		

*：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。いずれの試験区においても、暴露期間の経過に伴い、被験物質成分の沈殿が認められた。

毒性症状としては、5 mg/L 以上の試験区で、表層遊泳、平衡失調、反転および自発運動減少が、7 mg/L 以上では横転状態および体色黒化が見られた。また、一部の濃度区で、反応過敏、痙攣、眼球突出、呼吸異常が散見された。さらに 13、17、および 23 mg/L 区での生存魚には、暴露 48 時間以降、魚体の衰弱に伴う二次的な変化として鰓および鰭からの出血に続き、これら末端部の欠損が確認された。

暴露開始時には、設定最低濃度 (5 mg/L) から毒性症状がみられたが、24 時間以降、その毒性症状から回復する傾向が認められた。暴露終了時に影響が認められなかった最高濃度は 7 mg/L であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 6)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2007 年

被験物質：テプラロキシジム 10%乳剤 (含量：11.0%)

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 100 mg を希釈水 (Elendt M4) で 100 mL に定容したものを基準液とし、これを試験区毎に所定量の希釈水に添加した後、強く攪拌して各濃度区を調製した。対照区、処置区ともに暴露期間中 1 日 1 回 pH、溶存酸素量、水温を測定した。試験期間を通して pH は 8.0 ~ 8.1 であり、溶存酸素濃度は 7.0 ~ 7.6 mg/L であった。

暴露開始 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。

試験水温：19.9 ~ 20.6 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.3, 0.5, 1.0, 1.7, 3.0, 5.4	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	2.46	[2.12 ~ 2.87]
	48 h	1.39	[1.19 ~ 1.63]

*：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透明であり、被験物質の析出・沈殿等は認められなかった。

毒性症状としては、0.5 mg/L 以上の試験区 (5.4 mg/L 区を除く) で触覚運動の減少、1.0 mg/L 以上の試験区で横転状態、1.7 mg/L 区以上では這いずり、3.0 mg/L 区以上では水面浮上および死亡が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 有用 7)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2007 年

被験物質：テプラロキシジム 10%乳剤 (含量：11.0%)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)
初期濃度=0.722×10⁴ 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(100 mg)を試験培地(OECD 培地)に加えて100 mLに定容したものを基準液とした。この基準液の各所定量を試験用水に加えて、強く振り混ぜて、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 時間後にフローサイトメーター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 を測定した。暴露期間中、1日1回、培養装置内の照度および温度を測定した。試験期間を通して pH は 7.9 ~ 8.1 であった。

試験水温：22.5 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0	
	実測濃度	実施せず	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 h	5.08	[4.91 ~ 5.27]
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0~72 h	3.63	[3.48 ~ 3.78]
NOECr (mg/L) *		1.8	
NOECb (mg/L) *		1.8	

*：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、全ての試験区は透明であり、被験物質の沈殿、析出等も認められなかった。暴露終了時における、藻類細胞の形態異常や細胞凝集等は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 8	カイコ 4 令起蚕 朝日 × 東海	1 区 50 頭 2 反復	10% 乳剤	桑葉浸漬法: 100 および 200 ppm (500 および 1000 倍希釈液) の薬剤を処理した桑葉を 12 日間摂食させ、死虫数及び摂食阻害度を調べた。	薬剤の影響と思われる中毒症状なし 発育も斉一 繭質も無処理と同等	茨城県 農業総合 センター蚕業 研究所 (1996 年)

2-2. ミツバチに対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤 (純度)	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 9 GLP	セイヨウ ミツバチ <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 3 反復	原体	経口投与 投与量: 25, 50, 100, 150, 200 µg/bee 砂糖水に検体を希釈し、20 µL/匹給餌した後、48 時間観察を行った。	経口投与 LD ₅₀ >200 µg/bee	BASF ¹⁾ 研究所 (1992 年)
				局所施用 投与量: 25, 50, 100, 150, 200 µg/bee アセトン希釈液 1.0 µL を虫体の腹胸部に滴下し、48 時間観察を行った。	局所施用 LD ₅₀ >200 µg/bee	

1) : BASF Aktiengesellschaft

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2-3. 天敵に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 10 GLP	ヒゲブト ハネカクシ の一種 <i>Aleochara bilineata</i>	1 区 10 頭 3 反復	20% 乳剤 + 展着剤 Dash HC	20%乳剤 0.5 L/ha に展着剤を 2 L/ha 水に溶解したものを加え、これを 400 L/ha (250 ppm) 処理した土壌を用意した。ここにタマネギハエの幼虫を給餌し、ヒゲブトハネカクシのタマネギハエへの寄生を 80 日間観察した。 無処理群(水)および陽性対照群(シメエト 40%乳剤 2 L/ha を水に溶解させたものを 400 L/ha (2000 ppm) 処理したもの)を用意した。	<u>無処理群:</u> 平均寄生率 63.6% <u>薬剤処理群:</u> 平均寄生率 64.6% タマネギハエ(蛹)への寄生率に影響なし	BASF ¹⁾ 研究所 (1996 年)

2-4. ミミズに対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試匹数	供試薬剤 (純度)	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 11 GLP	ミミズ <i>Eisenia foetida</i>	40	原体	人工土壌に 50, 150, 400, 660, 1000 mg/kg (乾燥土壌として)を混ぜ、ミミズを入れた。	LC ₅₀ >1000 mg/kg NOEC 400 mg/kg	BASF 環境毒性 研究所 (1992 年)

1) : BASF Aktiengesellschaft

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2-5. 鳥類に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試匹数	供試薬剤 (純度)	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 12	ウズラ 約 10 ヶ月齢 <i>Colinus virginianus</i>	雌雄各 5	原体	経口 0, 500, 1000, 2000 mg/kg	LD ₅₀ >2000 mg/kg NOEL : < 500mg/kg	BASF 毒性 研究所 (1995 年)
有用 13	ウズラ 12 日齢 <i>Colinus virginianus</i>	10		混餌 0, 375, 750, 1500, 3000, 6000 mg/kg 餌 5 日間混餌を与え、その後 通常の餌を 3 日間与えて回 復期を設けた。	LC ₅₀ >6000 mg/kg 餌 NOEC : 1500 mg/kg 餌 (0, 2.1, 3.9, 7.4, 14.5, 28.2 mg/雛/ 日)	BASF 毒性 研究所 (1995 年)

急性経口毒性試験では、最高投与量で雌 1 匹が 5 日目に死亡し、投与と関連があると判断された。1000 mg/kg 群の雌が 14 日目に 1 匹死亡したが、投与とは関連がないと判断された。全群で軽度から中程度の下痢、摂餌量の減少、体重増加抑制が投与量と相関をもって認められた。生存動物の剖検では、特に異常は見られなかった。

5 日間試験では、全群で中毒症状は見られなかった。375 mg/kg 餌群の 1 匹が 2 日目に死亡していたが、給水容器の中で溺れていたこと、また、高濃度群では死亡が見られなかったことから、投与とは関連がないと判断された。3000 および 6000 mg/kg 餌群では、摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められた。生存動物及び死亡動物の剖検では特に異常は見られなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法

1. 使用時安全上の注意事項

- 1) 原液は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合は直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。
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すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、製造時あるいは試験期間中における事故例はない。

VIII. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

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 A1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	464, 2000, 5000	♂約5000 ♀約5000	(1993)	毒 A-1	
毒 A2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	2000, 5000	♂>5000 ♀>5000	(1997)	毒 A-2	
毒 A3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂>2000 ♀>2000	(1993)	毒 A-3	
毒 A4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	5100 (mg/m ³)	♂>5100 ♀>5100	(1992)	毒 A-4	
毒 A5 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂2♀4	皮膚に塗布	0.5 g	刺激性なし	(1993)	毒 A-6	
毒 A6 (GLP)	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂2♀4	点眼	38 mg/眼	刺激性なし	(1993)	毒 A-7	
毒 A7 (GLP)	皮膚感作性 (2日間観察)	モルモット	♀20	Maximization 法		皮膚感作性 なし	(1993)	毒 A-8	
毒 A8 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各10	経口	0, 500, 1000, 2000	神経毒性 なし	(1997)	毒 A-10	
毒 A9	急性遅発性 神経毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられるため、 試験を省略							毒 A-13
毒 A10 (GLP)	亜急性毒性 (3カ月間 投与)	ラット	♂♀各10	飼料中混入	0, 300, 3000, 5000 ppm ♂ : 0, 22, 223, 383 ♀ : 0, 26, 257, 440	300 ppm ♂ : 22 ♀ : 26	(1996)	毒 A-14	
毒 A11 (GLP)	亜急性毒性 (3カ月間 投与)	マウス	♂♀各10	飼料中混入	0, 300, 1200, 5000 ppm ♂ : 0, 82, 310, 1484 ♀ : 0, 107, 424, 1912	300 ppm ♂ : 82 ♀ : 107	(1996)	毒 A-22	
毒 A12 (GLP)	亜急性毒性 (3カ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 400, 2000, 10000 ppm ♂ : 0, 12.9, 63.3, 325.0 ♀ : 0, 14.3, 68.0, 357.7	400 ppm ♂ : 12.9 ♀ : 14.3	(1997)	毒 A-28	
毒 A13	21日間反復経 皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が 認められないため、試験を省略							毒 A-40
毒 A14	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められるため、 試験を省略							毒 A-41
毒 A15 (GLP)	亜急性 神経毒性 (13週間投与)	ラット	♂♀各10	飼料中混入	0, 400, 1500, 6000 ppm ♂ : 0, 28, 103, 428 ♀ : 0, 33, 124, 513	神経毒性 6000 ppm ♂ : 428 ♀ : 513 一般毒性 ♂ : 103 ♀ : 33	(1997)	毒 A-42	
毒 A16	反復投与遅発 性神経毒性	急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられ、 急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため、試験を省略。							毒 A-45
毒 A17 (GLP)	慢性毒性 (12カ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 100, 400, 2000 ppm ♂ : 0, 3.0, 11.5, 56.0 ♀ : 0, 3.1, 12.5, 60.6	400 ppm ♂ : 11.5 ♀ : 12.5	(1997)	毒 A-46	
毒 A18 (GLP)	慢性毒性 (12カ月間 投与)	イヌ	♂♀各6	飼料中混入	0, 8000 ppm ♂ : 0, 248 ♀ : 0, 265		(1997)	毒 A-52	

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A19	慢性毒性 (12カ月間 投与)	イヌ	/	/	資料No.17および18の 総合考察	/	(1997)	毒A-60
毒A20 (GLP)	慢性毒性 (24カ月間 投与)	ラット	♂♀各20	飼料中混入	0, 100, 600, 3000 (♂), 4000 (♀) ppm ♂ : 0, 5, 29, 154 ♀ : 0, 6, 38, 273	100 ppm ♂ : 5 ♀ : 6	(1997)	毒A-61
毒A21 (GLP)	発ガン性 (24カ月間 投与)	ラット	♂♀各50	飼料中混入	0, 100, 600, 3000 (♂), 4000 (♀) ppm ♂ : 0, 5, 30, 155 ♀ : 0, 6, 38, 272	100 ppm ♂ : 5 ♀ : 6	(1997)	毒A-80
毒A22 (GLP)	発ガン性 (18カ月間 投与)	マウス	♂♀各50	飼料中混入	0, 200, 1800, 5000 ppm ♂ : 0, 37, 332, 1035 ♀ : 0, 52, 490, 1456	200 ppm ♂ : 37 ♀ : 52	(1997)	毒A-104
毒A23 (GLP)	繁殖性 (2世代投与)	ラット	♂♀各25	飼料中混入	0, 100, 500, 2500 ppm F0世代 ♂ : 0, 10.2, 50.9, 253.1 ♀ : 0, 11.2, 54.7, 273.8 (交配前) 0, 9.0, 44.1, 227.4 (F1a 妊娠期 間中) 0, 15.2, 76.1, 397.0 (F1a 哺乳 期間中) 0, 8.1, 39.3, 203.9 (F1b 妊娠期 間中) 0, 14.3, 72.7, 390.1 (F1b 哺乳 期間中) F1世代 ♂ : 0, 10.0, 50.3, 266.9 ♀ : 0, 11.0, 55.3, 278.0 (交配前) 0, 8.4, 42.1, 216.5 (F2 妊娠期 間中) 0, 14.3, 72.3, 346.4 (F2 哺乳期 間中)	親動物 : ♂500 ppm ♀100 ppm ♂ : 50 ♀ : 11 児動物 : 500 ppm 繁殖 : 2500 ppm 繁殖性に 影響なし	(1997)	毒A-117
毒A24 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から 15日目まで 10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 40, 120, 360	母動物 : 120 胎児 : 40	(1995)	毒A-124
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	♀25	経口	0, 10, 20, 40	母動物、 胎児共 40	(1997)	毒A-128
毒A26	催奇形性 (妊娠6日から 15日目まで 10日間投与)	ラット	/	/	資料No.24および25の 総合考察	/	(1997)	毒A-132
毒A27 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から 15日目まで 10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 40, 120, 360	母動物 : 120 胎児 : 40	(1999)	毒A-133
毒A28 (GLP)	催奇形性 (妊娠7日から 19日目まで 13日間投与)	ウサギ	♀15	経口	0, 20, 60, 180	母動物 : 60 胎児 : 180 催奇形性 なし	(1995)	毒A-138

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 A29 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サッモ細菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537	/	In vitro	標準プレート法 : 20~5000 µg/プレート ブレイクベーション法 : 4~2500 µg/プレート	陰性	(1993)	毒 A-142		
毒 A30 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	大腸菌 WP2 uvrA	/	In vitro	標準プレート法, ブレイクベーション法 共 : 20~5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 A-145		
毒 A31 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター卵巣 (CHO)細胞	/	In vitro	1回目 : 62.5~1000 µg/mL 2回目 : 250~1000 µg/mL	陰性	(1993)	毒 A-147		
毒 A32 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各 5	腹腔内	0, 125, 250, 500	陰性	(1995)	毒 A-151		
毒 A33 (GLP)	変異原性 前進変異性 (HPRT 試験)	チャイニーズハム スター卵巣 (CHO) 細胞	/	In vitro	187.5~3000 µg/mL	陰性	(1995)	毒 A-154		
毒 A34 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (SCGE 試験)	チャイニーズハム スター肺線維 芽(CHL) 細胞	/	In vitro	39.1~5000 µg/mL	陰性	(1997)	毒 A-157		
毒 A35 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (UDS 試験)	ラット初 代培養肝 細胞	/	In vitro	1回目 : 0.1~500 µg/mL 2回目 : 5~100 µg/mL	陰性	(1996)	毒 A-159		
毒 A36 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (Rec-Assey)	枯草菌 H-17 Rec+, M-45 Rec-	/	In vitro	156~2500 µg/ディスク	陽性	(1997)	毒 A-161		
毒 A37	生体 の機能に 及ぼす影響	中枢 神経系	一般 症状	マウス	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000	500 弱い中枢 神経系抑制 作用	(1997)	毒 A-163
			自発 運動量	マウス	♂18	経口	0, 500, 1000, 2000	500 自発運動の 低下		
		循環 器系	ラット	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000	2000 影響なし			
			自律神 経系	ラット	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000			
		骨格筋	マウス	♂8	経口	0, 500, 1000, 2000	1000 弱い筋弛緩 作用			
		呼吸・循 環器系	ウサギ	♂4	十二指腸	0, 500, 1000, 2000	1000 心拍数、呼吸 数・換気量・ 血圧の低下 傾向あり	(1998)		
		消化器 系	マウス	♂8	経口	0, 500, 1000, 2000	1000 腸管輸送低下			
		血液 凝固系	ラット	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000	2000 影響なし			

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。

<毒性一覧>

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 A38								毒A-166
毒 A39			/					毒A-173
毒 A40 (GLP)						/		毒A-175
毒 A41 (GLP)								毒A-178
毒 A42 (GLP)								毒A-181
毒 A43 (GLP)								毒A-187
毒 A44 (GLP)								毒A-190
毒 A45 (GLP)								毒A-194
毒 A46 (GLP)								毒A-198

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 B1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	300, 1000, 2000	♂ 1227 ♀ 813	(1997)	毒 B-1
毒 B2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1997)	毒 B-2
毒 B3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	40, 80, 150, 300, 1000, 2000, 5000	♂ 97 ♀ 149	(1997)	毒 B-3
毒 B4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	100, 300, 1000, 2000	♂ 932 ♀ 813	(1997)	毒 B-4
毒 B5 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2,000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1997)	毒 B-5
毒 B6 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	300, 1000, 2000, 5000	♂ 1924 ♀ 1414	(1997)	毒 B-6
毒 B7 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	♂ : 750, 1000, 1250, 1500, 1750 ♀ : 500, 750, 1000, 1250, 1500	♂ 968 ♀ 769	(1997)	毒 B-7
毒 B8 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	25, 50, 100, 200	♂ 50~100 ♀ 50~100	(1997)	毒 B-8
毒 B9 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1997)	毒 B-9
毒 B10 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1997)	毒 B-10
毒 B11 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1997)	毒 B-11
毒 B12 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀5	経口	1000, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1997)	毒 B-12
毒 B13 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経口	2000, 3000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1995)	毒 B-13
毒 B14 (GLP)	亜急性毒性 (3 カ月間 投与)	ラット	♂♀各 10	飼料中混入	0, 300, 3000, 5000 ppm	5000 ppm	(1997)	毒 B-14
					♂ : 0, 19, 196, 322 ♀ : 0, 23, 228, 388	♂ : 322 ♀ : 388		

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 B15 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から 15日目まで 10日間投与)	ラット	♀25	経口	0, 20, 40, 120, 360	母動物： 120 胎児：360 催奇形性 なし	(1997)	毒 B-18
毒 B16 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Amcs 試験)	サトウシロ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		In vitro	ブレイクベーション法： 156～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-22
毒 B17 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクベーション法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-25
毒 B18 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクベーション法： 39～5000 µg/プレート	陽性	(1997)	毒 B-28
毒 B19 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂5	経口	0, 17.5, 35, 70	陰性	(1998)	毒 B-32
毒 B20 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サトウシロ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		In vitro	ブレイクベーション法： 39～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-35
毒 B21 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サトウシロ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537		In vitro	標準プレート法, ブレイクベーション法 共：20～5000 µg/プレート	陰性	(1995)	毒 B-38
毒 B22 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	大腸菌 WP2 uvrA		In vitro	ブレイクベーション法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-41
毒 B23 (GLP)	変異原性 染色体異常 (小核試験)	マウス	♂♀各5	腹腔内	0, 375, 750, 1500	陰性	(1997)	毒 B-43
毒 B24 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (UDS 試験)	ラット初 代培養肝 細胞		In vitro	0, 600, 1200, 2400, 3600 µg/mL	弱い陽性	(1996)	毒 B-46
毒 B25 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (UDS 試験)	ラット	♂3	In vivo/ in vitro 経口	0, 1000, 2000	陰性	(1997)	毒 B-48

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 B26 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-50
毒 B27 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-53
毒 B28 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 156～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-56
毒 B29 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 156～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-59
毒 B30 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-62
毒 B31 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-65
毒 B32 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-68
毒 B33 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)			In vitro	ブレイクダウン法： 313～5000 µg/プレート	陰性	(1997)	毒 B-71

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 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000	♀ >2000	(2007)	毒 C-1
毒 C2 (GLP)	急性毒性 10%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(2007)	毒 C-2
毒 C3 (GLP)	皮膚刺激性 10%乳剤 (14日間観察)	ウサギ	♂3	皮膚に塗布	0.5 mL	中程度の 刺激性あり	(2007)	毒 C-3
毒 C4 (GLP)	眼刺激性 10%乳剤 (最大3日間 観察)	ウサギ	非洗浄群 3 洗浄群 3	点眼	0.1 mL	軽度の刺激性 あり 72 時間後に消 失 洗眼による 顕著な軽減な し	(2007)	毒 C-4
毒 C9 (GLP)	皮膚感作性 10%乳剤 (2日間観察)	モルモット	♀20	Buehler 法		皮膚感作性 あり	(2007)	毒 C-6

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1. 原体を用いた毒性に関する試験成績

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：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

供試動物： Wistar/Chbb:THOM 系ラット、6～9 週齢

体重：雄 175～194 g、雌 178～189 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を水懸濁液とし、強制的に経口投与した。少なくとも投与前 16 時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重測定は、投与直前、投与後は 1 週間に 1 回、全生存動物について行った。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)	雌雄ともに 464、2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 約 5000 雌 約 5000
死亡開始時間および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後 1 時間以内から発現 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 464 雌 464
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、一般状態の悪化、呼吸困難、無関心、よろめき歩行、振戦、攣縮、痙性歩行、脱水症、流涎、赤色化尿、強迫観念的嘔みかた、鼻部・眼周辺部の赤色付着物および尿道周囲被毛の汚れ（赤色）が観察された。

体重では、異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡動物において、消化管にうっ血および血液様内容物がみられ、胃では糜爛が認められた。生存動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.毒A2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

供試動物： Crj:CD-1 (ICR)系マウス、5週齢

体重：雄 27.6~29.4 g、雌 20.5~22.1 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 微粉碎した検体を0.5% CMC-Na水溶液に懸濁し、強制経口投与した。
投与前約6時間絶食した。

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)	雌雄ともに 2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始時間および終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後15分から開始 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 < 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 5000

中毒症状としては、雄に自発運動の低下、呼吸不整、うずくまり、腹臥位が観察された。雌では中毒症状は観察されなかった。

生存動物の体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物、生存動物ともに異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: Wistar/Chbb:THOM 系ラット、

体重: 雄 266~274 g、雌 230~234 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を水に懸濁させ、刈毛した背部に 24 時間塗布した。

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 7 および 13 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

中毒症状はまったく観察されなかった。

体重に異常はみられなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

供試動物: Wistar/Chbb:THOM 系ラット、8~9 週齢

体重: 雄 326 ± 10 g、雌 215 ± 5 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 一定の粒径を保つために、検体を少量の賦形剤 (酸化ケイ素) と混合した後、粉塵発生装置を用いてダストとし、4 時間鼻部暴露した。

設定濃度: 23000 mg/m^3

実際濃度: 5100 mg/m^3

暴露空気をガラスフィルター (カスケードインパクター) を用いて採集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/m^3)	23000
実際濃度 (mg/m^3) ¹⁾	5100
粒子径分布 (%)	
> 29.5 (μm)	1.0
18.2 - 29.5	0.8
8.5 - 18.2	3.5
5.5 - 8.5	9.7
2.8 - 5.5	24.7
1.2 - 2.8	25.2
< 1.2	35.1
空気力学的質量中位径	1.8
呼吸可能な粒子 (< 5.5 μm) の割合 (%)	85
チャンバー容積 (L)	55
チャンバー内通気量 (L/分)	25
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

1) 1 時間おきに 4 回測定した平均

観察・検査項目: 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。暴露直前、暴露後 7 日目および観察終了日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄共に 5100
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄 > 5100 雌 > 5100
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後 1 時間から開始 暴露終了直後に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/m ³)	雌雄共 5100

中毒症状としては、雌雄ともに暴露中に閉眼、呼吸促迫、鼻部に血液様のかさぶた形成が観察された。

体重には異常な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A5)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: Vienna 白色種ウサギ

体重: 雄 3.09~3.27 kg、雌 3.00~3.32 kg、6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 (0.5 g) を水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 四方) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はポリエチレングリコールを用いて拭き取った。

観察項目: 塗布終了後 1、24、48 および 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、OECD ガイドライン 404 および EEC ガイドライン L251, B.4 の方法に従って採点し、83/467/EEC の判定基準に従って刺激性変化の平均スコアを算出した。

結果: 観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0.2	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

1 時間後に評点 1 の紅斑が 1 例のみに認められたが、その他の動物の塗布部位にはまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア (24、48 および 72 時間の総合平均値) は、紅斑・痂皮、浮腫ともに 0.0 と算出された。

以上の結果から、テプラロキシジムはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.毒A6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: Vienna 白色種ウサギ

体重: 雄 3.37~3.57 kg、雌 3.41~3.86 kg、6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)

観察期間: 3 日間

投与方法: 微粉化した検体 38 mg を右眼に投与した。

観察項目: 投与後、1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD ガイドライン 405 および EEC ガイドライン L251,B.5 の方法に従って採点し、83/467/EEC の判定基準に従って刺激性変化の平均スコアを算出した。

結果: 観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1	24	48	72
非洗浄群	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2.0	0.5	0	0
		浮腫	4	1.2	0	0	0
		分泌物	3	1.3	0	0	0

角膜および虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の発赤が 1 時間から 24 時間後にかけて観察されたが、48 時間後には消失した。また浮腫および分泌物も 1 時間後に認められたが、24 時間後には消失した。刺激性の平均スコア (24、48 および 72 時間の総合平均値) は、角膜混濁が 0.0、虹彩が 0.0、結膜の発赤が 0.2 で、結膜浮腫が 0.0 と算出された。

以上の結果から、テプラロキシジムはウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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 A7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: ハートレイ系モルモット (雌)、3~5 週齢、
体重 289~356 g、試験群 20 匹、対照群 10 匹

観察期間: 惹起後 48 時間

投与方法: [Maximization 法]

投与量設定根拠:

感作: 感作は 2 段階で行った。第 1 段階は皮内注射、第 2 段階は塗布によった。

①皮内注射による感作

背部を刈毛し、

A) Freund の adjuvant (以下 FA と略す) と 0.9% 塩化ナトリウム水溶液
の 1:1 混合液

B) 検体調製液 (オリーブオイル中に 5% の濃度)

C) 検体を含む FA と 0.9% 塩化ナトリウム水溶液との等量混合液

以上の各 0.1 mL を 2ヶ所ずつ皮内注射した。

②閉鎖塗布による感作

皮内注射の 7 日後、水懸濁液とした検体の 50% (W/W) 調製剤をろ紙 (2 × 4 cm) に塗り 48 時間閉鎖塗布した。

惹起: 塗布による感作終了後 14 日目に、水懸濁液とした検体の 25% (W/W) 調製剤を濾紙 (2 × 2 cm) に塗り 24 時間閉鎖塗布した。

観察項目: 惹起終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅班および浮腫の有無を Draize の方法に従って採点した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

陽性対照： 当試験では併設の陽性対照群は設けなかったが、当試験実施機関では 1-chlor-2,4-dinitro-benzol を用いて年 2 回、別試験として陽性対照物質の試験を実施している。この試験の最新結果は以下のとおりである。表示は、陽性反応数/試験動物数（パッチ除去後 24 時間目の観察）である。

群	惹起	
	検体（エタノール中での濃度：1%）	純エタノール
対照群	0/10	0/10
試験群	20/20	0/20

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおりである。

群	供試動物数	検体濃度		感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	
		感作時	誘発時	24 時間				48 時間				24 時間	48 時間		
				皮膚反応評点				皮膚反応評点							
				0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	感作群	20	5% 50%	25%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	—	25%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

検体処理の惹起部位には、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、テプラロキシジムの皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑦ 急性神経毒性試験

1) ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

供試動物: THOM:Wistar ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7 週齢

観察期間: 2 週間 (1996 年 2 月 9 日～1996 年 2 月 29 日)

投与方法: 検体を 0.1%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、500、1000、2000 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg 体重とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を 1 日に 1～2 回観察した。機能観察バッテリー実施日以外の労働日には、詳細な検査を毎日 1 回は行った。

投与と関連した変化はみられなかった。

体重変化; 測定は機能観察バッテリー実施時 (-7、0、7 および 14 日目) に行った。体重変化として週ごとの体重と投与日 (0 日目) の体重の差を求めた。

対照群と比べ、統計学的に有意な (DUNNETT's 検定、有意水準は $P \leq 0.05$)、あるいは生物学的に意味のある変化は観察されなかった。

機能観察バッテリー; 全動物について投与前 (-7 日)、投与日 (投与後 2-3 時間以内)、投与後 7 および 14 日目に、以下の項目について検査を行った。観察者には動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察; 体位、振戦、痙攣、異常な動き、歩行の障害、全般的観察 (他の全ての異常所見)

オープンフィールドでの観察; ケージから取り出した時の行動、毛、皮膚、体位、流涎、呼吸、活動性/覚醒状態、振戦、痙攣、異常行動、歩行の障害、流涙、眼瞼の閉鎖、眼球突出、糞 (糞塊の数/外観/硬さ)、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

尿（量／色）、立ち上がり回数

感覚および運動の検査／反射；視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、瞬目反射、耳介反射、聴覚（驚き反射）、嗅覚、カタレプシー検査（箱からの下降）、動きの協調性（正向反射）、接触時の行動、発声、疼痛の知覚（尾を挟む）、前肢の握力、後肢の握力、着地時の四肢の広がり

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。

投与量 (mg/kg)		0	500	1000	2000
前肢握力	雌	3.2 (100)	↑↑3.9 (122)	3.7 (116)	↑4.1 (128)

括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値

Mann-Whitney U 検定 ↑↑: $P \leq 0.02$ 、↑: $P \leq 0.002$

ホームケージおよびオープンフィールドでの観察で、検体と関連した影響はみられなかった。感覚および運動の検査／反射では、統計学的に有意な前肢握力（単位は Newton）の増加が、高および低投与群の雌で投与日（0 日目）にみられた。しかし変化の程度が小さいこと、投与量相関性がないことから、これは偶発的所見と考えられた。

自発運動量；機能観察バッテリーが行われた日と同じ日に測定した。個々の動物の運動活性を自発運動量測定装置で 1 インターバル 5 分とし、計 12 インターバル測定した。

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。

投与量 (mg/kg)		0	500	1000	2000
全インターバル (0 日)	雌	195 (100)	↓↓139 (71)	↓124 (64)	↓116 (59)
全インターバル (7 日)	雌	232 (100)	205 (88)	↓161 (69)	207 (89)
インターバル 1 (0 日)	雄	51.0 (100)	↓32.8 (64)	↓35.9 (70)	↓37.7 (74)
インターバル 2 (0 日)	雌	42.2 (100)	30.5 (72)	↓26.7 (63)	↓24.4 (58)
インターバル 3 (0 日)	雌	33.7 (100)	22.1 (66)	↓17.5 (52)	↓17.5 (52)
インターバル 4 (0 日)	雌	23.3 (100)	14.6 (63)	↓7.6 (33)	↓5.0 (21)
インターバル 2 (7 日)	雌	47.4 (100)	41.4 (87)	↓31.0 (65)	43.4 (92)
インターバル 3 (14 日)	雌	26.9 (100)	↑39.4 (146)	33.0 (123)	28.1 (104)

表中数値は動物による赤外線遮断回数、括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値
Mann-Whitney U 検定 ↓: $P \leq 0.05$ 、↓↓: $P \leq 0.02$ 、↓↓↑: $P \leq 0.01$ （全インターバルの場合は $P \leq 0.002$ ）

全運動活性（全インターバルの合計）は投与日（0 日目）において、雌の

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。

全投与群で統計学的な有意差をもって、投与量と関連して低下した。有意な低下は投与後 7 日目に中用量群の雌にもみられが、投与量との相関がないことから、偶発所見と考えられた。

インターバル毎に対照群と比べた場合、有意な低下が雄の全投与群の投与日 (0 日目) のインターバル 1、雌の中および高用量群の投与日のインターバル 2-4、雌の中用量群の投与後 7 日目のインターバル 2 にみられた。雌で投与日にみられた低下は投与と関連していたが、雌の中用量群で投与後 7 日目にみられた変化は偶発的と考えられた。雄での低下は軽微で、統計学的な有意差も 1 回のインターバルにみられたにすぎないが、検体との関連を否定できない。雌の低用量群で投与後 14 日目にみられた有意な増加は偶発的と考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に神経病理用に選択された各群雌雄各 5 匹を深く麻酔し(ネンブタール)、Soerensen のリン酸バッファーで血液を洗浄し、Karnovsky の固定液で灌流固定した。肉眼病理検査を行い、臓器/組織サンプルを採取した。

肉眼病変は認められなかった。

病理組織学的検査；灌流固定した対照群および高用量群の雌雄各 5 匹を対象に、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

末梢神経系 (頸椎および腰椎の背根神経節、背根線維、腹根線維、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経) はプラスチック包埋し、厚切り切片をアズール II-メチレン青-塩基性フクシンで染色した。

脳 (前頭葉、頭頂葉、間脳、中脳、後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄)、脊髄 (頸膨大、腰膨大)、末梢神経系 (ガッセル半月神経節、腓腹筋) および肉眼病変はパラフィン包埋し、薄切してヘマトキシリン・エオジンで染色した。

腓腹神経の軸索変性 (グレード 1) が対照群の雌の 1 匹にみられた。その他には所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する単回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、運動活性の抑制が全投与群の雌雄で投与日にみられた。この影響は可逆性で、神経病理学的検査では何ら影響はみられなかったことから、選択的な神経毒性作用ではないと考えられた。したがって、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑧ 急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験未実施

テプラロキシジムの急性遅発性神経毒性試験は、次のことから試験を省略する。

1. 急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑨ 90日間反復経口投与毒性試験

1) ラットを用いた飼料混入投与による3カ月間経口毒性試験 (資料No.毒A10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体純度:

供試動物: Chbb:THOM(SPF)Wistar系ラット、

1群雌雄各10匹、開始時6週齢(個別飼育)

投与期間: 3カ月(1991年12月12日~1992年3月16日)

投与方法: 検体を溶媒を用いずに、0、300、3000および5000ppmの濃度で飼料に混入し、3カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

投与量: 0、500、5000、7500および10000ppm

試験結果: 体重増加抑制、摂餌量の減少、肛門、生殖器領域の尿による汚染、生化学検査における、ALP、塩素、グルコースおよびトリグリセリドの減少、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、総タンパク、アルブミンおよびグロブリンの増加、肝臓ホモジネートの γ -グルタミン酸トランスフェラーゼおよびグルタチオンの増加、最終体重の減少に起因する腎臓、脾臓、胸腺および精巣上体重量の減少、肝臓重量(対体重比)の増加、腎臓の管腔内硝子滴を伴う近位尿細管上皮の硝子滴変性、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が5000ppmまたはそれ以上の投与群に認められたことから、無毒性量(NOEL)は雌雄とも500ppm(雄:46.0mg/kg/day、雌:49.0mg/kg/day)と判断される。

これらの成績から上記の投与量を設定した。

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少なくとも毎日1回観察した。

投与期間中に死亡および毒性症状の発現は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体重変化； 投与開始時およびその後は1週間に1回すべての動物の体重を測定した。5000 ppm 群の雌雄（雄は全ての週、雌は6週以降）および3000 ppm 群の雄（5～9、11～12週）に有意な体重増加抑制がみられた。投与終了時の平均体重を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	300	3000	5000
平均体重 (g)	雄	478.9 (100)	493.1 (103)	436.3 (91)	↓ 416.6 (87)
	雌	269.8 (100)	283.2 (105)	265.7 (98)	↓ 246.9 (92)

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test)

↓ : $P \leq 0.05$, ↓↓ : $P \leq 0.01$ 括弧内の数値は対照群を100とした場合の値

摂餌量および摂餌効率； 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

統計には多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test) を用い、有意水準は $P \leq 0.05$ とした。

摂餌量の軽度ながら(対照群を100とした場合88まで)有意な減少が3000 ppm 以上の投与群の雌雄に認められた。

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)		300	3000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	22.0	223.0	383.0
	雌	26.0	257.0	440.0

血液学的検査； 投与6、13週時に各群各性10匹ずつを対象として、絶食は行わず、無麻酔下で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。

白血球数、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)、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、白血球百分比、網状赤血球数、血液凝固検査 (プロトロンビン時間)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
		300	3000	5000	300	3000	5000
投与量	(ppm)						
血小板数	(6 W)						
	(13 W)					↑ 114	↑ 112
プロトロンビン時間	(6 W)						↓ 92
	(13 W)						

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

検体投与に関連する影響は認められなかった。投与 13 週に 3000 ppm 以上の雌の投与群にみられた血小板数の増加および投与 6 週に 5000 ppm 群の雌に認められたプロトロンビン時間の短縮は、片性 (雌) のみにみられていること、また、投与量との関連性を欠くこと (血小板数) から検体投与による影響ではないと考えられる。

血液生化学検査 ; 投与 6、13 週時に全個体を絶食せず、無麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、ALP、GPT、GOT、 γ -GTP、トリグリセリド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄			雌		
	300	3000	5000	300	3000	5000
グルコース	(6 W)		↓ 91	↓ 91		↓ 89
	(13 W)					↓ 88
クレアチニン	(6 W)	↑ 111	↑ 123	↑ 125		
	(13 W)		↑ 123	↑ 122	↑ 110	↑ 112
総コレステロール	(6 W)				↑ 123	↑ 135
	(13 W)				↑ 128	↑ 136
総ビリルビン	(6 W)		↑ 153	↑ 178	↑ 158	↑ 175
	(13 W)			↑ 133	↑ 149	↑ 184
総タンパク	(6 W)		↑ 109	↑ 110		↑ 110
	(13 W)		↑ 108	↑ 109		↑ 107
アルブミン	(6 W)		↑ 108	↑ 109		↑ 109
	(13 W)		↑ 108	↑ 109		↑ 106
グロブリン	(6 W)	↑ 109	↑ 110	↑ 111		↑ 111
	(13 W)					↑ 107
ナトリウム	(6 W)			↓ 99		
	(13 W)					
塩素	(6 W)			↓ 98	↓ 98	↓ 98
	(13 W)			↓ 98	↓ 99	↓ 98
マグネシウム	(6 W)		↑ 115			
	(13 W)			↑ 111		
トリグリセリド	(6 W)			↓ 57		
	(13 W)					
GPT	(6 W)			↑ 114		
	(13 W)					

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑ ↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

3000 ppm 以上の投与群の雌雄に、グルコースの減少、3000 ppm 以上の投与群の雄および 5000 ppm 群の雌に総タンパク、アルブミン、グロブリンの増加、3000 ppm 以上の投与群の雌および 5000 ppm 群の雄に塩素の減少、3000 ppm 以上の投与群の雌に総コレステロールの増加、5000 ppm 群の雄にトリグリセリドの減少が認められた。クレアチニンと総ビリルビンの増加は薬物干渉作用による変化であり、検体投与による影響ではないと考えられる (資料 No. 毒 A40 の検討試験参照)。300 ppm 群の雄にみられたグ

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。

ロブリンの増加は、感染或は炎症過程を示唆する所見が得られていないこと、対照群との値の差が僅かであることから検体投与に関連する影響ではないと考えられる。300 ppm 群の雌で 13 週のみみられた塩素の減少は、片性、一測定時期の変化であることから、検体投与に関連する影響ではないと考えられる。

尿検査； 投与 5、12 週時に血液生化学検査を実施した同個体を絶食、絶水し、一晚尿を採取して、以下の項目について分析した。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；試験開始直後および投与 12 週時に対照群および 5000 ppm 群の全個体を対象として、検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時の全動物を対象として、麻酔後に最終体重を測定し、肝臓、腎臓、副腎、精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	300	3000	5000	300	3000	5000
最終体重		↓ 90	↓ 85			↓ 90
肝臓						
重量						
対体重比						↑ 116
精巣						
重量						
対体重比			↑ 115			
副腎						
重量						↓ 85
対体重比						

多重比較法 (Dunnett's test) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$ 、↑ ↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肝臓（対体重比）の有意な増加が 5000 ppm 群の雌にみられた。5000 ppm 群の雄の精巣重量（対体重比）の増加および同群雌の副腎重量の減少は、これら臓器に組織所見が認められないことから、体重減少に起因する変化であると考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

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；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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 5000 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺および肉眼病変部位を観察した。追加染色として腎の Mallory-Heidenhain 染色、 α 2U-免疫染色を雄の全群について行った。Mann-Whitney U-検定は申請者が実施した。

脳、下垂体、眼球、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、下顎リンパ節、甲状腺／副甲状腺、胸骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺（雌）、末梢神経（坐骨）、筋肉、骨髄（大腿骨）、大腿骨と関節、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を次頁の表に示す。

3000 ppm 以上の雄に腎臓の管腔内硝子滴を伴う近位尿細管上皮の硝子滴変性がみられた。また、5000 ppm 群の雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。3000 ppm 以上の投与群の雌雄の肝臓にみられた脂肪沈着の減少は体重減少に関連した所見であると考えられる。3000 ppm 以上の投与群の雌にみられた肝臓の単核細胞集簇のグレード増加は偶発所見であると考えられる。

いくつか他にも病変が肝臓（胆管増生）、腎臓（単核細胞集簇、尿細管上皮の好塩基性化、鉍物質沈着、移行上皮増生）、脳（脳室拡張）、下垂体（嚢胞）、甲状腺（リンパ球浸潤）、胸腺（嚢胞）、肺（単核細胞集簇）、副腎（結節性副腎皮質）、子宮（子宮角拡張）、胃（角化亢進）に認められた。しかし、これらの病変は投与量との関連がなく、偶発所見であると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

	性別	雄				雌			
		0	300	3000	5000	0	300	3000	5000
脳	脳室拡張	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	2/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(2.0)
下垂体	嚢胞	4/10	0/0	0/0	↓0/10	2/10	0/0	0/0	2/10
	平均グレード	(1.8)	(-)	(-)	(-)	(1.0)	(-)	(-)	(1.0)
甲状腺	リンパ球浸潤	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/0	0/10
胸腺	嚢胞	0/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	0/10
肺	単核細胞集簇	1/10	2/10	3/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
肝臓	脂肪沈着	10/10	10/10	↓8/10	↓3/10	8/10	9/10	↓5/10	↓3/10
	平均グレード	(2.1)	(2.1)	(1.1)	(1.0)	(1.6)	(1.2)	(1.0)	(1.0)
	小葉中心性肝細胞肥大	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(1.5)	(-)	(-)	(-)	(-)
肝臓	単核細胞集簇	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	↑10/10	↑10/10
	平均グレード	(2.1)	(2.3)	(2.0)	(2.0)	(1.4)	(1.9)	(2.1)	(2.0)
肝臓	胆管増生	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10	4/10	4/10	3/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(1.0)	(1.0)	(1.5)	(1.3)	(1.3)
腎臓	硝子滴変性	0/10	0/10	↑9/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	平均グレード	(-)	(-)	(2.1)	(2.2)	(-)	(-)	(-)	(-)
	単核細胞集簇	1/10	0/10	1/10	3/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	平均グレード	(1.0)	(-)	(1.0)	(1.0)	(-)	(-)	(-)	(2.0)
	尿細管上皮の好塩基性化	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
腎臓	鉍物質沈着	1/10	0/10	0/10	0/10	9/10	9/10	10/10	10/10
	平均グレード	(1.0)	(-)	(-)	(-)	(1.9)	(1.9)	(2.1)	(2.2)
腎臓	移行上皮増生	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
副腎	結節性副腎皮質	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/0	1/10
子宮	子宮角拡張	0/0	0/0	0/0	0/0	2/10	0/0	0/0	4/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(-)	(2.0)	(-)	(-)	(2.3)
前胃	角化亢進	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	1/10

Mann-Whitney U-検定 ↓ : $P \leq 0.05$ 、↑↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は所見を有する動物数/検査動物数

平均グレードは病変を有する動物のグレードを平均したグレード

1 : 軽微、2 : 軽度、3 : 中程度、4 : 重度、5 : 極めて重度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

以上のように、検体の3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、5000 ppm 群の雄のトリグリセライド、塩素の減少および小葉中心性肝細胞肥大、同群の雌の体重増加抑制、総タンパク、アルブミン、グロブリンの増加および肝臓重量（対体重比）の増加、3000 および 5000 ppm 群の雌雄に摂餌量の減少およびグルコースの減少、3000 および 5000 ppm 群の雄に体重増加抑制、総タンパク、アルブミン、グロブリンの増加および腎臓の管腔内硝子滴を伴う近位尿細管上皮の硝子滴変性、3000 および 5000 ppm 群の雌に総コレステロールの増加および塩素の減少が認められた。したがって、無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 300 ppm（雄：22.0 mg/kg/day、雌：26.0 mg/kg/day）と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による3カ月間経口毒性試験 (資料 No. 毒 A11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年

検体純度:

供試動物: C57BL/6N CrI BR(VAF) マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 49 ± 1 日齢

投与期間: 3 カ月 (1991 年 12 月 4 日 ~ 1992 年 3 月 6 日)

投与方法: 検体を、溶媒を用いずに、0、300、1200 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。

300 ppm 群の雌の 1 匹に投与 7 週から頭部の変形がみられ、12 週に死亡した。その他、投与に関連した症状はみられなかった。

体重変化; 投与開始時およびその後は 1 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

5000 ppm 群の雌雄に有意な体重増加抑制がみられた。投与終了時の平均体重を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	300	1200	5000
平均体重 (g)	雄	29.9 (100)	29.7 (99)	30.2 (101)	↓ 26.5 (89)
	雌	24.5 (100)	24.3 (99)	23.7 (97)	↓ 22.0 (90)

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test)

↓ : $P \leq 0.01$

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。

括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および摂餌効率；週 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。
検体投与に関連のある変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	1200	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	82.0	310.0	1484.0
	雌	107.0	424.0	1912.0

血液学的検査；投与終了後に全個体を絶食し、無麻酔下で眼窩静脈叢から、或いは麻酔下で断頭により採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、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)、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、白血球百分比

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		
	300	1200	5000	300	1200	5000
MCV					↑ 102	↑ 103
血小板数					↓ 91	↓ 92

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$ 、↑ ↓ : $P \leq 0.01$
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1200 および 5000 ppm 群の雌に MCV の増加と血小板数の減少がみられ、これらは検体投与に関連する影響であると考えられる。他の項目に有意差はみられなかった。

血液生化学検査；投与終了後に全個体を絶食し、無麻酔下で眼窩静脈叢から、或いは麻酔下で断頭により採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素、クレアチニン、トリグリセリド、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、ALP、GPT、GOT、 γ -GTP

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別	雄			雌		
	300	1200	5000	300	1200	5000
投与量 (ppm)	300	1200	5000	300	1200	5000
総ビリルビン						↑128
カリウム			↓85			
トリグリセリド						↓71

多重比較法 (ANOVA + Dunnett's test) ↑↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

5000 ppm 群の雄にカリウム濃度の減少がみられた。また、同群の雌に総ビリルビンの増加とトリグリセリドの減少が認められた。これらの変化は検体投与に関連する影響であると考えられる。他の項目に有意差はみられなかった。

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

肝臓、腎臓、副腎、精巣

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		
	300	1200	5000	300	1200	5000
投与量 (ppm)	300	1200	5000	300	1200	5000
最終体重			↓88			↓90
肝臓	重量		↑118			
	対体重比		↑135			↑119
腎臓	重量				↓94	↓89
	対体重比				↓95	
副腎	重量					↓79
	対体重比					

多重比較法 (Dunnett - Test) ↓ : $P \leq 0.05$, ↑↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

統計学的に有意な肝臓重量の増加が 5000 ppm 群の雄に、肝臓重量 (対体重比) の増加が同群の雌雄にみられ、検体投与による影響であると考えら

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。

れる。腎臓および副腎重量ないし対体重比の減少は、組織学的な異常がみられていないことから、体重減少に起因する変化であると考えられる。肉眼的病理検査；試験期間中に死亡した動物、および終了時に全生存動物について剖検を行った。検体投与と関連のある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（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 5000 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺、心臓および肉眼病変部位を観察した。Mann-Whitney U-検定は申請者が実施した。

脳、下垂体、眼球、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、下顎リンパ節、甲状腺／副甲状腺、胸骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膣、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺（雌）、末梢神経（坐骨）、筋肉、骨髄（大腿骨）、大腿骨と関節、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変部位

最終屠殺動物および 300 ppm 群雌の途中死亡動物に認められたすべての所見を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器	性別 所見 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	300	1200	5000	0	300	1200	5000
脳	脳室拡張	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10	1/1	0/0	0/10
下垂体	嚢胞	1/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/1	0/0	0/10
甲状腺	異所性胸腺	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/1	0/0	1/10
副甲状腺	異所性胸腺	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/1	0/0	1/10
	嚢胞	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/1	0/0	1/10
肺	血液吸引	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	急性肺炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
心臓	空胞変性	0/10	0/10	2/10	↑9/10	0/10	0/10	1/10	↑10/10
	平均グレード	(-)	(-)	(1.0)	(2.8)	(-)	(-)	(1.0)	(2.8)
肝臓	単核細胞集簇	1/10	4/10	2/10	3/10	1/10	3/10	0/10	2/10
	平均グレード	(1.0)	(1.3)	(1.5)	(1.7)	(2.0)	(1.3)	(-)	(1.5)
	び慢性脂肪沈着	10/10	10/10	10/10	↓10/10	10/10	9/10	10/10	↓10/10
	平均グレード	(3.6)	(3.6)	(3.6)	(2.6)	(3.8)	(3.9)	(3.6)	(3.2)
小葉中心性肝細胞肥大	平均グレード	(-)	(-)	(1.0)	(2.7)	(-)	(-)	(-)	(2.2)
	平均グレード	(-)	(-)	(1.0)	(2.7)	(-)	(-)	(-)	(2.2)
脾臓	赤血球系造血	1/10	1/1	0/0	1/10	0/10	0/1	0/0	1/10
	ヘモジテリン沈着	0/10	0/1	0/0	0/10	0/10	1/1	0/0	0/10
腎臓	腎盂拡張	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
副腎	リボフスチン沈着	1/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/1	0/0	0/10
	副副腎	0/10	0/0	0/0	0/10	2/10	0/1	0/0	0/10
卵巣	ヘモジテリン沈着	0/0	0/0	0/0	0/0	0/10	1/1	0/0	0/10
子宮	子宮角の拡張	0/0	0/0	0/0	0/0	0/10	1/2	0/0	0/10
	嚢胞状の腺	0/0	0/0	0/0	0/0	1/10	0/2	0/0	1/10

Mann-Whitney U-検定 ↓ : $P \leq 0.05$ 、↑↓ : $P \leq 0.01$

(次頁に続く)

表中の数値は所見を有する動物数/検査動物数

平均グレードは病変を有する動物のグレードを平均したグレード

1 : 軽微、2 : 軽度、3 : 中程度、4 : 重度、5 : 極めて重度

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。

(続き)

臓器	性別 所見 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	300	1200	5000	0	300	1200	5000
前立腺	膿瘍	0/10	1/1	0/0	0/10	0/0	0/0	0/0	0/0
精巣上体	無精子症	1/10	0/1	0/0	0/10	0/0	0/0	0/0	0/0
	精子肉芽腫	1/10	1/1	0/0	2/10	0/0	0/0	0/0	0/0
凝固腺	限局性萎縮	0/10	0/0	0/0	1/10	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚	限局性壊死	0/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/1	0/0	0/10
腺胃	限局性びらん	0/10	0/0	0/0	0/10	3/10	0/1	3/3	1/10
	平均グレード	(-)	(-)	(-)	(-)	(2.0)	(-)	(1.0)	(2.0)
包皮腺	嚢胞	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0

Mann-Whitney U-検定

表中の数値は所見を有する動物数/検査動物数

平均グレードは病変を有する動物のグレードを平均したグレード

1: 軽微、2: 軽度、3: 中程度、4: 重度、5: 極めて重度

1200 および 5000 ppm 群の雌雄の心臓に心筋の空胞変性、5000 ppm 群の雌雄および 1200 ppm 群の雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、これらは投与に関連する影響であると考えられる。尚、1200 ppm 群におけるこれらの所見は、その頻度は低かったが、対照群に同病変が全く認められないことから投与の影響であると考えられる。他の所見は生理的なあるいは偶発的な所見であると考えられる。また、300 ppm 群雌の途中死亡の原因は脳室拡張であり、投与とは関連なかった。

以上のように、検体の3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、5000 ppm 群の雌雄に体重増加抑制および肝臓重量(対体重比)の増加、同群の雄にカリウム濃度の減少、肝臓重量の増加が、同群の雌に総ビリルビンの増加、トリグリセリドの減少および肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が、1200 ppm 以上の投与群の雌雄に心筋の空胞変性が、1200 ppm 以上の投与群の雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が、1200 ppm 以上の投与群の雌に MCV の増加および血小板数の減少が認められた。したがって、無毒性量(NOEL)は雌雄とも 300 ppm(雄で 82 mg/kg/day、雌で 107 mg/kg/day)と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による3カ月経口毒性試験 (資料No.毒A12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時5~7カ月齢

投与期間: 3カ月間 (1993年9月15日~1993年12月23日)

投与方法: 検体を0、400、2000、10000 ppmの濃度で飼料に混入し、3カ月間にわたって毎日摂食させた。検体と飼料の混合物をほぼ毎週新しく調製し、給餌直前まで4℃または室温(最長2日間)で保存した。投与直前に、この混合物と飲料水とを混ぜてペースト状にした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

嘔吐が10000 ppmの雌1例にみられたが、投与によるものとは考えられない。

投与期間中において死亡は認められなかった。

体重; 体重を投与開始時から13週目まで週1回測定し、1週間の体重変化量を算出した。統計はKruskal-Wallis、Man-Whitney U検定(両側)を用い、有意水準は $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.02$ 、 $p \leq 0.002$ とした。

各投与群の体重データには対照群との差はみられなかった。1週間の体重変化量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検査項目	体重変化量												
	雌												
検査時期(週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
400													
2000		↑150		↑233			↑186	↑188	↑189		↑170		↑190
10000				↓-67	↓-20								

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $P \leq 0.05$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群の雌において、投与 4~5 週目に体重変化量の減少が対照群と比べて有意に認められ、検体投与に関連した変化であると考えられた。同変化は同群の雄には認められなかった。

2000 ppm 群の雌において、体重変化量の増加が対照群と比べて有意に認められたが、本変化は 10000 ppm 群で認められないことから、偶発所見であり、検体投与に関連しないものと考えられる。

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、摂餌効率も週 1 回算出した。これらの値から平均値および標準偏差を求めた。統計検定は実施しなかった。

摂餌量は、10000 ppm 群の雄 4 例および雌 3 例において、特に投与開始後最初の 6 週間に減少し、検体投与に関連したものと評価された。摂餌効率には投与による影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	12.9	63.3	325.0
	雌	14.3	68.0	357.7

血液学的検査；投与 6 および 13 週目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比 (好酸球、好塩基球、桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	400		2000		10000		400		2000		10000	
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
赤血球数					↓83	↓84					↓81	↓83
ヘモグロビン量					↓82	↓82					↓81	↓83
Ht					↓85	↓85					↓85	↓85
MCV		↓96										
MCHC	↑102					↓95						
血小板数					↑170	↑191					↑175	↑186
白血球数					↑160	↑173				↑146		↑131

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.02$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与 6 および 13 週目の検査において、10000 ppm 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、Ht の減少、血小板数と白血球数 (雌の 6 週目を除く) の増加が対照群と比較していずれも有意にみられた。これらは検体投与に関連した変化であると考えられる。10000 ppm 群の雄では MCHC の有意な減少も投与 13 週目にみられた。2000 ppm 群の雌では 13 週目の検査で白血球数の増加が有意にみられ、検体投与によるものと考えられる。

400 ppm 群の雄で MCV の減少と MCHC の増加が、対照群と比べて有意に認められたが、同様の変化は高用量群でみられていないことから、検体投与に関連した影響であるとは考えられない。

血液凝固検査 ; 投与 6 および 13 週目に各群雌雄 6 匹ずつを対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、プロトロンビン時間 (QT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄						雌					
	400		2000		10000		400		2000		10000	
投与量 (ppm)												
検査時期(週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
PTT				↓96								↓92
QT						↓80						

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$ 、↓↓ : $\leq < 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群において、PTT の短縮が投与 6 週目 (雌) と 13 週目 (雄) に対照群と比べて有意にみられ、検体投与に関連した影響であると考えられた。同変化は投与 13 週目に、2000 ppm 群の雄でも有意にみられた。投与 6 週目の検査では、QT の有意な短縮が、10000 ppm 群の雄で有意にみられた。

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

ALT、AST、ALP、GGT

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌					
	400		2000		10000		400		2000		10000	
投与量 (ppm)												
検査時期(週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
ALT						↑683						↑758
AST												↑148
ALP					↑160	↑231						↑183

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ : $\leq < 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与 13 週目に、10000 ppm 群の雌雄において、ALT、AST (雄を除く)、および ALP 活性の有意な上昇がみられた。これらは検体投与に関連した影響であると考えられる。ALP 活性の有意な上昇は、同群の雄において投与 6 週目にもみられた。

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

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。

ナトリウム、カリウム、塩素 (Cl)、無機リン (IP)、カルシウム (Ca)、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、総コレステロール、マグネシウム (Mg)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌						
	400		2000		10000		400		2000		10000		
	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	
Cl					↓96	↓94						↓96	↓94
IP	↓88	↓89			↑118	↑116							
Ca			↑103	↑103	↑103								
尿素							↑139		↑146				
クレアチニン								↑107		↑113			
グルコース					↓87							↓87	
総ビリルビン							↑127		↑143				
総タンパク												↑106	
アルブミン	↑108	↑107		↑104		↓95							↓92
グロブリン							↑122					↑120	↑114
トリグリセリド				↑141	↑203	↑241						↑184	↑242
総コレステロール					↑131	↑128						↑158	↑142
Mg					↑114								

Kruskal-Wallis + Man-Whitney U 検定 (両側) ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群において、投与 6 および 13 週目に雌雄でトリグリセリドと総コレステロール濃度の増加ならびに Cl の減少が、さらに雄で IP の増加が有意に認められた。また同群では投与 6 週目に、雌雄でグルコース濃度の減少が、雄で Mg の増加が、雌で総タンパクの増加がいずれも有意にみられた。投与 13 週目には 10000 ppm 群の雌雄でアルブミンの減少とグロブリンの増加が有意にみられた。以上に述べた変化はすべて投与の影響であると考えられる。

2000 ppm 群の雄では、トリグリセリドの有意な増加がみられ、検体投与の影響であると考えられる。

2000 および 10000 ppm 群の雄で Ca の有意な増加がみられたが、軽度の変化であることから検体投与の影響であるとは考えられない。

その他、400 および 2000 ppm 群の雌において、尿素、クレアチニン、総ビリルビンの有意な増加がみられたが、一過性的な変化であり、同様の所見が最高用量群で

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。

みられないことから、検体投与の影響であるとは考えられない。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目の測定を行った。

尿量、色、濁り、亜硝酸塩、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄								雌								
	0		400		2000		10000		0		400		2000		10000		
投与量 (ppm)	6		13		6		13		6		13		6		13		
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	
比重	<1.025	4	6	1	4	2	3	5	1	5	3	4	2	1	1	3	2
	>1.025	2	0	5	2	4	3	1	↑5	1	3	2	4	5	5	3	4

Fisher's exact test (両側) ↑ : $p \leq 0.05$

表中の数値は匹数

10000 ppm 群の雄で尿比重の有意な上昇が認められたが、片性での変化であることから検体投与の影響であるとは思われない。

眼科的検査； 投与開始前、投与 13 週時に各群雌雄 6 匹ずつを検査した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時 (投与 13 週後) の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、精巣上体、甲状腺 (上皮小体を含む)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	2000	10000	400	2000	10000
肝臓	重量		↑116	↑165		↑118	↑178
	対体重比		↑118	↑174			↑183
腎臓	重量						↑119
	対体重比			↑128			↑121
精巣	重量			↓52			
	対体重比	↑117		↓55			
甲状腺	重量			↑153		↑143	↑142
	対体重比			↑160		↑133	↑133

Kruskal-Wallis H + Wilcoxon U 検定(両側) ↑ : $p \leq 0.05$ 、↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

試験終了時の検査において、10000 ppm 群の雌雄で肝臓、精巣および甲状腺の重量に有意な変化が認められた。これらの変化について、対体重比も同様に变化しており、検体の投与による影響と考えられる。10000 ppm 群の腎臓の重量の増加は雌のみにみられたが、対体重比の増加は両性にみられ、投与による影響と考えられる。

2000 ppm 群では肝臓（雌雄）と甲状腺（雌）に重量・対体重比の増加が有意に認められた（雌の肝臓の対体重比を除く）。いずれも投与の影響と考えられる。

400 ppm 群の雄で精巣の対体重比の有意な増加がみられたが、高用量群（10000 ppm）で検体投与の影響としてみられた変化（重量減少）と逆の変化であり、中用量群（2000 ppm）で変化がみられていないことから、これは偶発所見であると考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時（投与 13 週後）の全生存動物を対象として剖検を行った。

対照群および投与群において認められた変化を次頁の表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
臓器	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	所見								
胃	水腫	0	0	0	2	0	0	0	2
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	肥大	0	0	1	↑6	0	0	0	↑6
肺	変色 (赤、緑)	1	0	2	0	0	0	0	1
	病巣 (focus)	6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
横隔膜	病巣 (focus)	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	肥大	0	0	0	2	0	0	0	2
膀胱	病変 (lesion)	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	縮小	0	0	0	↑6	—	—	—	—
精巣上体	縮小	0	0	0	1	—	—	—	—
前立腺	縮小	2	4	4	4	—	—	—	—
脾臓	変色 (暗褐色、黒)	0	0	0	0	0	0	0	2
副腎	縮小	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	シスト	0	0	0	0	1	0	0	0
	変色 (褐色)	0	0	0	2	0	0	0	↑5
	縮小	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	シスト	0	0	0	0	0	1	0	1

Fisher's exact test ↑ : $p \leq 0.05$, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は匹数

投与終了時に屠殺した 10000 ppm 群において、雌雄の肝臓 (肥大)、雌の甲状腺 (変色) と雄の精巣 (縮小) における変化が対照群と比べて有意に増加し、投与によるものと考えられた。また 10000 ppm 群において、精巣上体 (縮小) および雌の脾臓 (変色) にみられた変化は統計学的に有意でないものの、後述の組織学的検索の結果から投与の影響であると考えられる。

なお、対照群を含む全群の肺に認められた変化は、組織学的検索からいずれも肺虫による変化であり、検体投与によるものではなかった。

その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

脳、眼球、下垂体、甲状腺、副甲状腺、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（下顎腺、耳下腺）、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、卵管、子宮、膣、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨格筋、坐骨神経、脊髄（頸部、中胸部、腰部）、胸骨（骨髄を含む）、骨髄（大腿骨）、前立腺、乳腺、皮膚

認められた主要な病変を次頁の表に示す。

10000 ppm 群において、肝細胞肥大（雌雄）、毛細胆管での胆汁鬱滞（雌雄）、胆嚢の胆石（雄）、精細管・精巣上体管の萎縮、精巣および精巣上体における精子細胞数または精子数の減少、大腿骨骨髄（雌雄）と胸骨骨髄（雌）における赤血球過形成、甲状腺濾胞の拡張（雄）の発生が対照群と比べて統計学的有意に増加し、検体投与に関連した影響であると考えられた。同群において、胆嚢での胆石（雌）と胸骨骨髄での赤血球過形成（雄）の発生がみられ、対照群と比べて統計学的有意差ではなかったが、他性で有意であることから、検体投与の影響であると考えられた。同群における脾臓でのヘモジデリン症（雌雄）と髄外造血（雌）の発生は対照群と比べて統計学的に有意ではなかったが、血液学的検査で貧血が、また骨髄組織で赤血球過形成がみられ、赤血球の破壊と再生の亢進が推察されることから、これらの所見は検体投与に関連したものと考えられる。

2000 ppm 群の雌において、脾臓におけるヘモジデリン症と大腿骨・胸骨骨髄における赤血球過形成がみられ、統計学的に有意ではなかったが、10000 ppm 群で同様の所見のみられたことから、検体投与に関連したものと考えられる。

肺に炎症、肉芽腫形成、および上皮過形成（気管支）が対照群を含むすべての群で認められたが、いずれも肺虫（*Filaroides Hirthei*）による変化であり、検体投与によるものではなかった。

その他、対照群を含む各群で変化が散見されたが、いずれも自然発生性の変化であり、検体投与によるものとは考えられない。

電子顕微鏡所見；試験終了時の 10000 ppm 群の雄 1 例の肝臓について、電子顕微鏡を用いて観察した。

胆管／毛細胆管が胆汁栓により分節状に閉塞されていた（胆汁鬱滞）。胆汁栓の他に、高電子密度の結晶または無定形構造が間質または肝細胞の細胞質にみられた。

肥大した肝細胞には、滑面および粗面小胞体の明らかな減少と、多形性を示すミトコンドリア内の結晶様封入物がみられた。肥大した細胞の多くにはグリコーゲ

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。

ンの軽度ないし重度の集積がみられた。

以上のように、検体の3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、10000 ppm 群に摂餌量減少（雌雄）、赤血球数の減少と血小板、白血球数の増加（雌雄）、血清酵素（ALT、ALP）の増加（雌雄）、血液生化学検査項目の変動（雌雄）、肝細胞肥大および胆汁鬱滞（雌雄）、2000 ppm 群に活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮（雄）、トリグリセリドの増加（雄）、脾臓のヘモジデリン症および骨髄の赤血球過形成（雌）が認められた。したがって、検体のイヌに対する無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 400 ppm（雄 12.9 mg/kg/day、雌 14.3 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
臓器	所見 \ 検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
下顎腺	唾液腺炎	0	0	1	0	0	3	1	1
肝臓	肝細胞肥大	0	0	1	↑6	0	0	0	↑6
	胆汁鬱滞	0	0	0	↑5	1	0	0	↑6
	原形質濃縮	0	3	0	0	0	0	0	0
	炎症、単核球	1	1	1	0	2	0	2	0
胆嚢	胆石	0	0	0	↑5	0	0	0	3
膵臓	シスト様導管	0	1	0	0	0	0	0	0
気管	上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	肺炎、巣状	2	1	2	1	1	0	1	3
	寄生虫性肉芽腫	3	3	5	3	6	5	6	2
	上皮過形成	4	6	5	3	4	2	4	3
	巣状出血	1	0	1	0	1	0	0	1
	骨化生	0	0	1	0	0	0	0	0
	気腫、巣状	0	0	1	3	0	0	0	0
十二指腸	汎動脈炎、巣状	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	尿細管脂肪化	2	1	2	2	2	1	0	3
膀胱	膀胱炎、嚢胞状	0	0	0	0	1	0	1	0
	巣状線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	汎動脈炎、巣状	0	0	0	1	0	0	0	0
	巣状石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	巨細胞	0	0	0	4	—	—	—	—
	精細管萎縮	0	0	0	↑6	—	—	—	—
	精子細胞・精子数減少	0	0	0	↑6	—	—	—	—
精巣上体	炎症、肉芽腫様	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上体管萎縮	0	0	0	↑6	—	—	—	—
	精子数減少	0	0	0	↑6	—	—	—	—
前立腺	前立腺炎、巣状	1	0	0	0	—	—	—	—
子宮	過角化症	—	—	—	—	0	1	1	0
乳腺	出血	—	—	—	—	0	0	1	0
大腿骨骨髓	赤血球過形成	0	0	0	↑5	0	0	3	↑6
脾臓	ヘモジデリン症	1	1	0	5	1	0	3	4
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	2
	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	2
胸腺	シスト	0	1	0	0	1	0	0	0
	萎縮	0	1	0	1	0	0	0	1
腋窩リンパ	色素沈着	0	0	0	0	0	0	3	2
脳	骨化生	1	2	0	1	1	0	0	0
脊髄腰部	Renaut 小体	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher exact test ↑ : p ≤ 0.05, ↑↑ : p ≤ 0.01

表中の数値は匹数

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。

続き

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
臓器	所見 \ 検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
甲状腺	シスト	0	2	0	0	0	0	0	0
	単核球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	C細胞過形成	0	2	1	1	1	0	3	1
	濾胞拡張	1	0	1	↑6	1	0	1	2
副甲状腺	シスト	1	1	1	0	4	3	1	1
下垂体	シスト	2	1	0	1	0	1	1	2
胸骨骨髓	赤血球過形成	0	1	1	3	0	0	2	↑6
皮膚	過角化症	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher exact test ↑ : $p \leq 0.05$ 、↑↑ : $p \leq 0.01$

表中の数値は匹数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑩ 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.毒 A13)

試験未実施

テプラロキシジムの 21 日間反復経皮投与毒性試験は、次のことから試験を省略する。

1. 急性経皮毒性試験 (資料 No.毒 A3) の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められない。

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。

⑪ 90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.毒 A14)

試験未実施

テプラロキシジムの90日間反復吸入毒性試験は、次のことから試験を省略する。

1. 急性吸入毒性試験（資料 No.毒 A4）の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑫ 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 13 週間の飼料混入投与による神経毒性試験 (資料 No. 毒 A15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

供試動物: THOM: Wistar ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7 週齢

試験期間: 13 週間 (1995 年 6 月 26 日~1995 年 10 月 5 日)

投与方法: 検体は 0、400、1500、6000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。これらの飼料は適切に調製されており、目標濃度の 95.6% から 100.9% の範囲にあった。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を 1 日に 1~2 回観察した。触診を含む詳細な身体検査は週 1 回行った。

投与に関連した変化はみられなかった。

体重変化; 週 1 回測定し、更なる測定は機能観察バッテリー (FOB) 実施時にも行った。体重変化として、週ごとの体重と 0 日目の体重の差を求めた。

6000 ppm 群の雌雄では試験期間を通して体重および体重変化が対照に比べて有意に低かった。中用量群でも体重および体重変化が雌で低く、投与期間中に有意差が散見されたこともあり、検体投与との関連を否定できない。

投与量 (ppm)		0	400	1500	6000
体重 (g) 13 週	雄	458.5 (100)	472.7 (103)	442.8 (97)	↓388.5 (85)
	雌	280.7 (100)	276.0 (98)	262.2 (93)	↓238.4 (85)
体重増加量 (g) 0~13 週	雄	229.8 (100)	240.2 (105)	210.1 (91)	↓161.4 (70)
	雌	108.8 (100)	106.0 (97)	93.2 (86)	↓71.0 (65)

括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値、多重比較法 (Dunnett) ↓: $P \leq 0.01$

摂餌量; 全動物の摂餌量を毎週求めた。摂餌効率も週毎に計算した。

高用量群の雌雄で摂餌量は減少し、ほとんどの週で統計学的に有意であった。摂餌効率も同群で低値であり、統計学的な有意差も投与初期 (雄で 5 週間、雌で 3 週間) に頻繁にみられた。次頁の表に 3 週のデータを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与量 (ppm)		0	400	1500	6000
摂餌量 (g) 3週	雄	26.2 (100)	27.8 (106)	25.9 (99)	↓23.3 (89)
	雌	19.7 (100)	19.8 (101)	19.0 (96)	↓16.9 (86)
摂餌効率 (%) 3週	雄	13.8 (100)	13.9 (101)	12.8 (93)	↓11.9 (86)
	雌	10.6 (100)	10.2 (96)	10.5 (99)	↓4.4 (42)

括弧内の数値は対照群を100とした場合の値、
多重比較法 (Dunnett) ↓: $P \leq 0.05$ 、↓↓: $P \leq 0.01$

検体摂取量；投与期間全体での平均検体摂取量 (mg/kg 体重/day) を下に示す。

投与量 (ppm)		400	1500	6000
検体摂取量 mg/kg/day	雄	28	103	428
	雌	33	124	513
	雌雄	31	113	471

機能観察バッテリー；投与開始前および投与 22、50 および 85 日目に、全生存動物を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するか知ることのないようにした。

ホームケージ内での観察；体位、振戦、痙攣、異常な動き、歩行の障害、全般的観察 (他の全ての異常所見)

オープンフィールドでの観察；ケージから取り出した時の行動、毛、皮膚、体位、流涎、呼吸、活動性/覚醒状態、振戦、痙攣、異常行動、歩行の障害、流涙、眼瞼の閉鎖、眼球突出、糞 (糞塊の数/外観/硬さ)、尿 (量/色)、立ち上がり回数

感覚運動/反射試験；視覚 (視覚性置き直し反応)、瞳孔反射、瞬目反射、耳介反射、聴覚 (驚き反射)、嗅覚、カタレプシー検査 (箱からの下降)、動きの協調性 (正向反射)、接触時の行動、発声、疼痛の知覚 (尾を挟む)、前肢の握力、後肢の握力、着地時の四肢の広がり

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。

投与量 (ppm)		0	400	1500	6000
糞塊の数 (50日)	雄	0.4 (100)	1.0 (250)	↑2.5 (625)	↑2.2 (550)

括弧内の数値は対照群を100とした場合の値
Mann-Whitney U 検定 ↑: $P \leq 0.05$ 、↑↑: $P \leq 0.002$

糞塊の数の増加は他の検査日にみられないことから、偶発所見と考えられた。投与と関連した所見は何れの検査でも認められなかった。

自発運動量測定；投与開始前および投与 22、50 および 85 日目に、個々の動物の運動活性を自発運動量測定装置で1インターバル5分、計12回計測した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。

投与量 (ppm)		0	400	1500	6000
全インターバル (50日)	雌	219 (100)	216 (99)	279 (127)	↑301 (137)

表中数値は動物による赤外線遮断回数、括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値
Mann-Whitney U 検定 ↑: $P \leq 0.002$

全運動活性 (全インターバルの合計) の増加が雌の 6000 ppm 群で 50 日目にみられたが、他の検査日に認められないことから、偶発所見と考えられた。投与と関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験終了時に神経病理用に選択された各群各性 5 匹を深く麻酔し (ネンブタール)、Soerensen のリン酸バッファーで血液を洗浄し、Karnovsky の固定液で灌流固定した。肉眼病理検査を行い、臓器/組織サンプルを採取した。その他の動物は二酸化炭素麻酔下で屠殺し、更なる検査はしなかった。脳室拡張が対照群雌の 1 匹、高用量群雌の 1 匹にみられたが、本病変は先天性で、投与とは関連がなかった。他の病変は何れの動物にもみられなかった。

臓器重量; 灌流固定した動物から脳を取り出し、脳重量 (嗅球を除く) を測定した。脳の絶対重量に統計学的有意差 (KRUSKAL-WALLIS、WILCOXON 検定、有意水準は $P \leq 0.05$) は認められなかった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各群各性 5 匹の下記組織をプラスチックまたはパラフィンワックスに包埋し、薄切し、それぞれアズール II-メチレン青-塩基性フクシン、またはヘマトキシリン・エオジンで染色し、鏡検した。

プラスチック包埋; 末梢神経系 (頸椎および腰椎の背根神経節、背根線維、腹根線維、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経)

パラフィン包埋; 脳 (前頭葉、頭頂葉、間脳、中脳、後頭葉、側頭葉、橋、小脳、延髄)、脊髄 (頸膨大、腰膨大)、末梢神経系 (ガッセル半月神経節、腓腹筋)、肉眼病変

対照群の雌の 1 匹、高用量群の雌の各 1 匹に軽微な軸索変性がみられたが、自然発生の偶発所見と考えられた。投与と関連する顕微鏡所見は認められなかった。

以上のように、検体の 3 カ月間飼料混入投与による亜急性神経毒性試験における影響として、6000 ppm 群雌雄に体重増加抑制および摂餌量減少、1500 ppm 群雌に体重増加抑制がみられた。したがって、本試験の神経毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 6000 ppm (雄で 428 mg/kg/day、雌で 513 mg/kg/day)、一般毒性の NOAEL は雄で 1500 ppm (103 mg/kg/day)、雌で 400 ppm (33 mg/kg/day) であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑬ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.毒 A16)

試験未実施

テブラロキシジムの反復投与遅発性神経毒性試験は、次のことから試験を省略する。

1. 急性毒性試験等（資料 No.毒 A1～A4 等）の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられ、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がない。