

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

20%水和剤（スピノエースフロアブル） 11%水和剤（カリブスター） 共通

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。

25%水和剤（スピノエース顆粒水和剤）

- ①本剤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。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- ②本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので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。

0.75%粒剤（スピノエース箱粒剤）

本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

0.02%水和剤（商品名 スピノエースベイト）

- ①本剤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。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- ②本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので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散布の際は保護眼鏡、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。
- ④作業後は手足、顔など石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 解毒法及び治療法

通常の方法では、その該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

<毒性試験一覧表>

1. 原体

試料 No.	試験の種類・期 間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経口	2000, 5000, 7500	LD ₅₀ ♂ >7500 ♀ 5268	(1996)	6
	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂5, ♀5	経口	2000, 5000, 7500	LD ₅₀ ♂ 6124 ♀ 7119		7
2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂5, ♀5	経皮	2000	LD ₅₀ ♂, ♀ >2000	(1994)	8
3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂10, ♀10	吸入	0.90, 5.18mg/l	LC ₅₀ ♂, ♀ >5.18mg/l	(1992)	9
4 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3, ♀3	貼布	0.5g	刺激性なし	(1994)	11
5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂3, ♀3	点眼	0.1g	軽度刺激性		12
6 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群 ♀10 検体群 ♀20	皮内貼布	皮内感作: 検体 (0.5%) を 0.1ml 経皮感作: 検体 (50%) を 0.2ml 誘発: 検体 (50%) を 0.1ml	感作性なし	(1996)	13
7 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂10, ♀10	経口	0, 200, 630, 2000	神経毒性なし 2000	(1994)	15
8 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	ラット	♂10, ♀10	混餌	0, 30, 60, 120, 600ppm	♂120ppm ♀120ppm ♂8.6 ♀10.4	(1994)	19
	回復試験 (4週間)				♂10, ♀10			
9 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	マウス	♂10, ♀10	混餌	0, 50, 150, 450, 1200ppm	♂50ppm, ♀50ppm	(1992)	24
10 (GLP)	亜急性毒性 (13週間)	イヌ	♂4, ♀4	混餌	0, 150, 300, 900/1350ppm ♂ 0, 4.89, 9.73, 33.4 ♀ 0, 5.38, 10.47, 29.9	♂150ppm ♀150ppm ♂4.89 ♀5.38	(1994)	33
11 (GLP)	参考 原体, ステ・ソシ A/D の比較試験 (28日間)	ラット	♂5	混餌			(1994)	43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
12 (GLP)	反復経口神経 毒性 (13週間)	ラット	♂10, ♀10	混餌	0, 0.003, 0.006, 0.012, 0.06%	神経毒性なし 0.06%	(1993)	53
13 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 (2年間)	ラット	♂65, ♀65	混餌	0, 50, 200, 500, 1000ppm ----- ♂0, 2.4, 9.5, 24.1, 49.4 ♀0, 3.0, 12.0, 30.1, 62.8	♂50ppm ♀50ppm ----- ♂2.4 ♀3.0	(1995)	57
14 (GLP)	28日間投与及び 回復試験	ラット	♂10	混餌	0, 0.025, 0.1, 0.15% ----- 0, 21, 82, 123	0.025% ----- 21	(1998)	79
15-1 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 (18ヵ月)	マウス	♂70, ♀70	混餌	0, 25, 80, 360ppm ----- ♂0, 3.4, 11.4, 50.9 ♀0, 4.3, 13.8, 67.0	♂80ppm ♀80ppm	(1995)	86
15-2 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 (18ヵ月) 追加試験	マウス	♂60, ♀60	混餌	0, 8, 240ppm ----- ♂0, 1.1, 32.7 ♀0, 1.3, 41.5	♂11.4, ♀13.8	(1996)	108
16 (GLP)	慢性毒性 (1年間)	イヌ	♂4, ♀4	混餌	0, 50/60, 100/120, 30 0/360ppm ----- ♂0, 1.44, 2.68, 8.46 ♀0, 1.33, 2.72, 8.22	♂100/120ppm ♀100/120ppm ----- ♂2.68, ♀2.72	(1995)	121
	反復経口神経 毒性				神経毒性なし	(1994)	128	
17 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂30 ♀30	混餌	0, 3, 10, 100	親及び児動物 P♂♀ 10 F1♂♀ 10	(1994)	131
18 (GLP)	催奇形性	ラット	♀30	強制 経口	0, 10, 50, 200	親: 50 児: 200 催奇形性なし	(1993)	140
19 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀20	強制 経口	0, 2.5, 10, 50	親: 10 児: 50 催奇形性なし	(1994)	144
20 (GLP)	変異原性 (Ames 試験)	細菌 (大腸菌、 サルモネラ菌)	-----	---	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	陰 性	(1992)	148
21 (GLP)	変異原性 (Ames 試験)	細菌 (大腸菌、 サルモネラ菌)	-----	---	0, 100, 250, 500, 2500, 5000 μ g/plate (S9+) 0, 50~2500 μ g/plate (S9-)	陰 性	(1996)	152

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料 No.	試験の種類・期	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
22 (GLP)	変異原性 (Rec-assay)	枯草菌	—	—	0, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25 μ g/disk 0, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 2000, 4000 μ g/disk	陰性	(1996)	155
23 (GLP)	変異原性 (Invitro 染色体異常試験)	CHO 細胞	—	—	0, 0.1, 1, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 μ g/ml	陰性	(1992)	157
24 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂5, ♀5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性		160
25 (GLP)	変異原性 (UDS-assay)	肝細胞	—	—	0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 μ g/ml	陰性		163
26	一般薬理試験						(1996)	165
	一般症状	マウスラット	♂3	経口	0, 150, 500, 1500, 5000	500		
	睡眠時間延長	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000	500		
	痙攣誘発	マウス	♂10	経口	0, 500, 1500, 5000	5000		
	正常体温	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000	1500		
	自発脳波	ラット	♂3	経口	0, 500, 1500, 5000	1500		
	血圧及び心拍数	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000	500		
	瞳孔径	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000	1500		
	腸管輸送能	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000	5000		
	骨格筋	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000	5000		
	血液凝固	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000	5000		
66* (GLP)	免疫毒性	マウス	♀10	混餌	0, 50, 250, 900ppm 0, 8.65, 40.6, 141	一般毒性 40.6 免疫毒性なし	(2010)	170 -1

(注) *: 平成 28 年 7 月 6 日追加提出試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 代謝物

試料 No.	試験の種類・期	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
27 (GLP)	動植物中代謝物B 急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂5 ♀5	経口	500, 2000, 5000	♂ 3161 ♀	(1996)	171
28 (GLP)	動植物中代謝物K 急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂5 ♀5 (5000mg/kg群の♀のみ11例)	経口	500, 2000, 5000	♂ >5000 ♀		172
29 (GLP)	動植物中代謝物B 変異原性 (Ames試験)	サルモネラ菌	—	—	10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667 μg /plate (S9+) 3.33, 6.67, 10.0, 33.7, 66.7, 100 μg /plate (S9-)	陰性	(1996)	174
		大腸菌			33.3, 66.7, 100, 333, 1000, 3330 μg /plate			
30 (GLP)	動植物中代謝物K 変異原性 (Ames試験)	サルモネラ菌・大腸菌	—	—	10.0, 33.3, 100, 333, 1000, 3330 μg /plate	陰性		177

3. 製剤

試料 No.	試験の種類・期	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
1 (GLP)	急性毒性 42%水和剤* (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経口	5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	(1994)	180
2 (GLP)	急性毒性 42%水和剤* (14日間観察)	マウス	♂5, ♀5	経口	0, 5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	(1995)	181
3 (GLP)	急性毒性 25%顆粒水和剤 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経口	5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	1995)	182
4 (GLP)	急性毒性 25%顆粒水和剤 (14日間観察)	マウス	♂5, ♀5	経口	5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	(1995)	183
5 (GLP)	急性毒性 0.75%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経口	5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	(2002)	184
6 (GLP)	急性毒性 42%水和剤* (14日間観察)	ウサギ	♂5, ♀5	経皮	2000	LD ₅₀ ♂, ♀ >2000	(1994)	185
7 (GLP)	急性毒性 25%顆粒水和剤 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経皮	2000	LD ₅₀ ♂, ♀ >2000	(1995)	186

*:フロアブル水和剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試料 No	試験の種類・ 期 間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 VIII-
8 (GLP)	急性毒性 0.75%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂5, ♀5	経皮	5000	LD ₅₀ ♂, ♀ >5000	(2002)	187
9 (GLP)	皮膚刺激性 42%水和剤* (72時間観察)	ウサギ	♂3, ♀3	貼布	0.5ml	軽度刺激性	(1994)	188
10 (GLP)	皮膚刺激性 25%顆粒水和剤 (72時間観察)	ウサギ	♂6	貼布	0.5g	軽度刺激性	(1995)	189
11 (GLP)	皮膚刺激性 0.75%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♂3	貼布	0.5g	刺激性なし	(2002)	190
12 (GLP)	眼刺激性 42%水和剤* (72時間観察)	ウサギ	♂3, ♀3	点眼	0.1ml	軽微刺激性	(1994)	191
13 (GLP)	眼刺激性 25%顆粒水和剤 (7日間観察)	ウサギ	洗眼群♀3 非洗眼群 ♂5, ♀1	点眼	0.1g	中等度刺激性	(1995)	192
14 (GLP)	眼刺激性 0.75%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1g	中等度刺激性	(2002)	194
15 (GLP)	皮膚感作性 42%水和剤* (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群 ♀10 検体群 ♀20	皮内 貼布	皮内感作: 検体 (100%)を0.1ml 経皮感作: 検体 (100%)を0.2ml 誘発: 検体(100%)を 0.1ml	感作性なし	究所(1995)	195
16 (GLP)	皮膚感作性 25%顆粒水和剤 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群 ♀10 検体群 ♀20	皮内 貼布	皮内感作: 検体0.5% 懸濁液を0.05ml 経皮感作: 検体25% 懸濁液を0.2ml 誘発: 検体12.5%懸 濁液を0.1ml	感作性なし	(1995)	197
17 (GLP)	皮膚感作性 0.75%粒剤 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群 ♀10 検体群 ♀20	皮内 貼布	皮内感作: 検体(5%) を0.1ml 経皮感作: 検体(75%) を0.45g 誘発: 検体(75%)を 0.3ml	感作性なし	(2002)	200

*:フロアブル水和剤

1. 原体

①急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度：

試験動物 : Fischer 344 系ラット (開始時9週令) (体重 雄 198.7~218.3g,
雌 148.1~162.1g) 1群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.5%メトセル溶液に懸濁して投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。

試験終了時, 全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000, 5000, 7500
LD ₅₀ (mg/kg)	♂ >7500 ♀ 5268
死亡開始時間及び終了時間	投与4日目に開始 投与8日目に終了
症状発現及び消失時間	投与後1時間で発現 投与14日目に消失
最大無作用量 (mg/kg)	♂ 2000 ♀ -
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂ 5000 ♀ 2000

臨床症状は, 死亡例で流涎, 呼吸促進, 横臥が認められた。生存例では, 流涎, 鼻漏着色, 会陰部の汚れが認められた。

解剖所見では, 死亡例で以下の肉眼的病理所見が認められた; 水様の盲腸内容物, 水様便, 会陰の汚れ, 胃中摂取物の減少, 脂肪量減少, 肝退色, 肺のうっ血・水腫, 胃拡張及び水様の胃内容物。生存例では, かん頓包茎, 包皮膿腫, 会陰の汚れなどがみられた。

①急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（開始時6週令）（体重 雄28.7~33.5g, 雌24.1~26.4g）
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5% メトセル水溶液に懸濁して投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間毎日観察した。試験終了時、全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000, 5000, 7500
LD ₅₀ (mg/kg)	♂6124 ♀7119
死亡開始時間及び終了時間	投与1日目に開始 投与11日目に終了
症状発現及び消失時間	投与5時間で発現 投与14日目に消失
最大無作用量 (mg/kg)	♂2000 ♀5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂2000 ♀5000

臨床症状は、2000mg/kg 以上の群で会陰部の汚れ、活動低下、消瘦が認められた。
解剖所見は、会陰部の汚れ、消化管中摂取物の減少、肺のうっ血が認められた。

②急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (開始時約3カ月令) (体重 2.36
~2.65g) 1群雌雄 各5匹。

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を蒸留水で湿らせたガーゼにのせて、剃毛した10×14cmの範囲
に24時間閉鎖貼付した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時、全動物について
適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	症状は認められなかった
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

臨床症状は、雌雄いずれの動物においても異常は認められなかった。

解剖所見にも異常は認められなかった。

③急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 3)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1992年

検体の純度 :

試験動物 : F344ラット (開始時6~10週令) (体重 雄 138~156g, 雌 124~142g)
1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 実際濃度 ; 平均 0.9, 5.18mg/L

濃度は、暴露開始から1時間間隔で3回チャンパー内から検体のダストを捕集して、それを高速液体クロマトグラフィーで分析して求めた。

設定濃度 ; 0.9, 5mg/L

暴露条件 ;

設定条件 (mg/L)	0.9		5	
実際濃度 (mg/L)	0.9		5.18	
粒子径分布 (%)	測定 I	測定 II	測定 I	測定 II
>28.0 (μm)	2.38	1.06	2.19	2.96
17.0 -28.0	1.55	1.88	6.70	8.73
6.8 -17.0	10.73	5.89	39.95	42.01
4.1 - 6.8	28.25	22.38	30.21	25.64
2.6 - 4.1	20.06	24.85	11.33	8.96
1.5 - 2.6	18.24	24.50	7.67	5.85
0.84- 1.5	5.36	9.66	0.12	5.30
0.54- 0.84	7.87	6.36	1.83	0.55
0 - 0.54	5.36	3.42	0.0	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)	2.96		6.50	
呼吸可能な粒子 (6.8 μm) の割合 (%)	85.3		91.1	
チャンパー容積 (L)	41 l			
チャンパー内通気量 (L/分)	40		15	
暴露条件	ダスト4時間 鼻部暴露			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

検体に粘着性があったため、Wrightダスト・フィーダーを用いて、乾燥させ、ジェットミルで粉碎した検体を使用し、呼吸可能な粒子の5mg/L以上の濃度を達成できた。動物をチャンバーに入れ、4時間鼻部暴露した。

試験項目 : 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。体重を暴露直前、7及び14日目に測定した。
試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.90, 5.18
LC ₅₀ (mg/L)	雄・雌 LC ₅₀ >5.18
死亡開始時間及び終了時間	暴露中に死亡。
症状発現及び消失時間	暴露直後から発現。 暴露後4日に消失。
死亡例の認められなかった最高暴露量 (mg/L)	雌— , 雄 5.18

暴露中、雌の0.90, 5.18mg/L群でそれぞれ一例ずつ死亡がみられた。臨床症状として、腹部の汚れ、鼻周囲皮毛に血様付着物及び血涙症が観察された。

肉眼的病理検査では、0.90mg/L群の死亡例では軽度の赤色鼻分泌物と肺の赤色湿潤化がみられた。また、5.18mg/L群の死亡例では、鼻腔周辺に白色粉状物質が、また、頭部、頸部及び鼠蹊部の汚れがみられた。両群の生存例では特記すべき所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤の急性吸入 LC₅₀は雌雄ともに 5.18mg/L以上と判断された。

④皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 4)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ（3カ月令）

体重 2.16~2.50kg, 1群雄3匹, 雌3匹。

試験期間：72時間観察

方法：検体 0.5g を 0.4ml の蒸留水に湿らせ、刈毛した動物の背部に4時間塗布した。

試験項目：検体適用後30分, 24, 48及び72時間に塗布部位を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。なお、判定は Draize法によった。

変化	投与後観察（時間）			
	30分	24	48	72
紅斑, 痂皮	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

以上の結果より、各動物の適用部位に異常はみとめられなかった。したがって、本剤は皮膚刺激性を有しないものと判断された。

⑤眼刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ（4カ月令）

体重 2.45～2.67kg, 1群雄3匹, 雌3匹

試験期間：72時間観察

方法：検体を 0.1g, 動物の結膜のう内に適用した。

観察項目：検体適用後1, 24, 48 及び 72時間に, 角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。なお, 判定は表1Aによる基準に従った（報告書15頁参照）。

項目	最高点	投与後観察（時間）			
		1	24	48	72
角膜	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0
結膜発赤	3	1.6	0.2	0.0	0.0
結膜浮腫	4	1.3	0.0	0.0	0.0
結膜分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0

適用後1時間目に結膜発赤及び結膜浮腫が全例にみられた, 24時間後には結膜発赤が3/6例に認められた。48時間後には全ての症状は回復した。

以上の結果より, 適用初期にごく軽度の変化がみられたが, 48時間後には全例に異常はみられなくなったことより, 検体は, 軽度な眼刺激性をもつものと考えられた。

⑥皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.6)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体の純度:

試験動物: ハートレー系モルモット (8週令)

体重398~546g 検体感作および非感作群 1群雌20匹,

陽性感作および非感作群 1群雌10匹

試験期間: 24日間

方法: (Maximization Test)

感作: 背部を刈毛し, さらに剃毛した後, 以下のようにそれぞれ0.1ml皮内投与, また 0.2 ml経皮投与して感作を行なった。

試験群		被験物質 感作群	被験物質 非感作群	陽性対照 感作群	陽性対照 非感作群
皮 内 感 作	感作部位①	FCA	FCA	FCA	FCA
	感作部位②	0.5%被験液	注射用蒸留水	0.1%DNCB オリーブ油溶液	オリーブ油
	感作部位③	1%被験液と FCA との等量 混合エマルジョン	注射用蒸留水 とFCA との等 量混合エマルジョン	FCA に溶解し た0.2%DNCB溶 液と注射用蒸 留水との等量 混合エマルジョン	注射用蒸留水 とFCA との等 量混合エマルジョン
経皮 感作	感作部位④	50%被験液	注射用蒸留水	1% DNCB オリーブ油溶液	オリーブ油

FCA: フロイントの完全アジュバンド

DNCB: 2, 4-ジニトロクロロベンゼン

皮内感作6日に同部位を刈毛および剃毛し、ラウリル硫酸ナトリウム10%含有ワセリン0.5mlを塗布した。翌日、上記の経皮感作を、48時間閉塞貼付することによって行った。

誘発：皮内感作後21日に全動物の左側胴部を刈毛後、剃毛した。そこに50%液または0.01%DNCBオリーブ油溶液0.1mlを左側胴部に、またそれらの溶媒0.1mlを右側胴部に塗布した。

観察項目：誘発24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。また、一般状態は毎日観察し、体重は皮内感作日、経皮感作日、誘発日および誘発後3日に全動物について測定した。

結果：検体感作群、検体対照群では、24及び48時間目ともに陽性反応は認められなかった。陽性対照群も陽性感作率は0%で、陽性感作群の陽性率は100%であり、評点2ないし3の紅斑及び浮腫が認められた。

各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数						陽性率					
				24時間			48時間								
				皮膚反応評点			平均	皮膚反応評点			平均				
感作	誘発		0	1	2	3	均	0	1	2	3	均			
検体	0.5, 50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
	溶媒	50% 検体	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
陽性対照	0.1, 1% DNCB	0.01% DNCB	10	0	0	0	10	3.0	0	0	3	7	2.7	10/10	
	溶媒	0.01% DNCB	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10

以上の結果より、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

⑦急性経口投与神経毒性

ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料No. 7)

試験機関

GLP対応

報告書作成年

1994年

検体の純度：

試験動物： Fischer系ラット 1群 雌雄10匹(うち各群5匹は神経組織病理学検査用)、開始時約8週令

方法： 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して単回経口投与した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。

一般状態及び死亡率；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与1、2、8および15日目にすべての動物の体重を測定した。630 mg/kg/日以上投与群の雌雄で投与2日目に投与に関連した体重の減少が認められたが、その後はいずれの検査時期においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

FOB検査；投与開始前、投与前日、投与1、8および15日目に、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

後肢握力

前肢握力

接地開脚幅

ハンドリング観察

一般状態 (削瘦, 肥満, 赤眼/鼻部痂皮等)

眼瞼閉鎖

瞳孔の大きさ

流涙 (眼周囲浸潤)

唾液分泌 (口周囲浸潤)

皮膚または被毛の異常

外陰部浸潤

異常行動 (たとえば筋緊張, 振戦, 痙攣)

呼吸異常 (たとえば呼吸数の増加, 異常音)

ハンドリングに対する反応

オープンフィールド観察

行動量

聴覚（驚愕反応）

触覚反応

痛覚反応（テイルピンチ）

異常行動（たとえば常同行動、自発運動）

歩行異常

FOB 中の尿量

FOB 中の糞数

いずれの観察時期においても異常は認められなかった。

運動量；FOB検査の同じ検査時期にFOB実施の1時間前に全動物を対象として運動量の測定を実施した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群の雌雄を1群各5匹づつを対象に、メトキシフルランを吸入麻酔し、グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

嗅球、大脳（前葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、視床・視床下部、中脳、脳橋、小脳、延髄、三叉神経節、下垂体、視神経を含む眼、脊髄（頸部及び腰部）、嗅上皮を含む鼻組織、末梢神経（坐骨及び脛骨、腓腹筋分岐部）および背根神経節（頸部および腰部）。

下表に観察された病変について示す。

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	200	630	2000	0	200	630	2000
臓器	剖検動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
大脳	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	側頭葉軸索膨化(軽微)	1	-	-	0	0	-	-	0
延髄	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	薄束核軸索膨化(軽微)	0	-	-	0	0	-	-	1
	台形体神経線維変性(軽微)	4	-	-	4	3	-	-	4
視神経	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	血管鈣質沈着	0	-	-	0	1	-	-	1
脊髄背根神経節(頸部)	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	神経線維変性(軽微)	0	-	-	0	1	-	-	0

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	200	630	2000	0	200	630	2000
脊髄背根神経節 (腰部)	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	神経線維変性(軽微)	1	-	-	0	1	-	-	0
眼	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	網膜萎縮(軽微)	1	-	-	0	0	-	-	0
	血管鉍質沈着(軽微)	1	-	-	0	0	-	-	0
	角膜鉍質沈着(軽微)	5	-	-	3	5	-	-	4
	炎症(軽微)	1	-	-	0	0	-	-	0
下垂体	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	後葉軸索膨化(軽微)	4	-	-	4	2	-	-	2
脊髄(頸部)	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	神経線維変性(軽微)	0	-	-	0	1	-	-	1
	軸索膨化(軽微)	0	-	-	0	1	-	-	1
脊髄(腰部)	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	神経線維変性(軽微)	0	-	-	1	0	-	-	0
	軸索膨化(軽微)	0	-	-	0	0	-	-	1
三叉神経節	所見/検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
	神経線維変性(軽微)	0	-	-	1	0	-	-	0

以下の数種の偶発的所見が対照群および最高用量群 (2000 mg/kg 群) にも同様の頻度で認められた：薄束核 (延髄)， 大脳頭頂葉， 脊髄， 下垂体後葉を含む， 脳の数部位における軸索の膨化； 台形体 (延髄)， 脊髄背根神経節， 三叉神経節の神経線維変性； 片側網膜および視神経萎縮； 角膜または眼に近接した血管の鉍質沈着。これらの所見は、投与との関連性を示唆するものではなかった。したがって、中用量及び低用量群の顕微鏡的検査は実施しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する反復経口投与神経毒性試験における影響は、630 mg/kg 以上の投与群における一時的な体重減少のみが認められた。以上により、本剤の全身毒性の無毒性量は雌雄ともに 200 mg/kg および神経毒性の無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg 以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑧急性遅発性神経毒性試験

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号-4-(2)-⑧- イ	有効成分はりん酸エステル系でなく、かつ、 コリンエステラーゼ阻害性を有さない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑨ 反復経口投与毒性

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及び4週間回復試験
(資料No. 8)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度：

試験動物 : Fischer (F344)系ラット 1群 雌雄各10匹, 開始時6～8週令

試験期間 : 13週間 (1991年7月25日～1993年11月2日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 0.003, 0.006, 0.012, 0.06% (それぞれ0, 30, 60, 120, 及び600ppm) の濃度で, 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, 2週間ごとに調製した。さらに, 回復群をもうけ, 検体を0及び600ppmの濃度で13週間投与した後, 4週間基礎飼料を与えて回復の状況を調べた (回復群)。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡はなく, 各群で1例程度に会陰部の汚れがみられたが, 検体投与によると思われる臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始から終了まで週1回, 全動物の体重を測定した。

30ppm 群で雄の群平均体重値が対照群と比べ低値を示したが, 高用量群では認められず, 検体投与の影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物について、毎週1回、摂餌量を測定し、これを測定日数で除して1日1匹あたりの摂餌量を算出し、食餌効率も計算した。
検体投与の影響とみられる変化は観察されなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		30	60	120	600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

血液学的検査；投与13週時、全動物を対象にして、眼窩静脈より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率を測定した。投与13週時ではいずれの項目にも変化が認められなかった。したがって、回復群では血液学的検査を行わなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、クレアチンホスホキナーゼ、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、 γ -GTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、血糖、尿素窒素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセライド、サイロキシシン(T4)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素を測定した。なお、回復群では、13週時に対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目（雄ではクレアチニン、雌では総蛋白、アルブミン、グロブリン及びコレステロール）のみを測定した。
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

統計学的有意差が散見されたが、どれも変動幅は小さく、片性のみで出現し、関連する臓器の病理組織学的検査ではこれらに対応する所見がみられなかったことから毒性学的には意義のない変化であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

尿検査；13週時，全動物を対象として，比重，尿色と外観，pH，蛋白質，ブドウ糖，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲンおよび沈渣を検査した。
60ppm群の雄において，比重が，統計学的に有意に増加したが，変動幅は小さく，より高い用量群で観察されないことから，検体投与の影響ではないと考えられた。雌の投与群及びその他の雄の項目に有意差はみられなかった。

眼検査；投与開始前，また13週時に全動物について検査した。
各検査時期 または各投与群とも，検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；13週間投与終了時，全動物を対象にして剖検後，脳，甲状腺，心，肝，脾，腎，副腎，精巣，卵巣の重量を測定し，対体重比も計算した。また，回復群では，13週時に統計学的有意差のみられた臓器（雄で心，肝，雌で心，脾）のみで測定を実施した。
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

13週時，雄の600ppm群で心，肝の重量増加が，雌の同群では，心と脾の重量増加がみられたが，これら臓器の病理組織学的検査では対応する所見が認められなかったことから，検体投与に起因する変化ではないと考えられた。回復群では変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

肉眼的病理検査；試験終了時に、全動物を対象として検査を行った。

次表に主要な病変について示す。

上記のように、ごく少数例に所見がみられ、自然発生性変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査；以下の臓器・組織について対照群と600ppm群の全動物で検査を行った。また*印のついた臓器・組織については全動物について検査を行った。脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺*、甲状腺*、上皮小体、副腎、脾*、骨髄、骨、縦隔洞・腸間膜リンパ節*、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝*、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺*、腎*、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、眼球、涙腺・ハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺、耳道脂腺、頸管、喉頭、縦隔洞・腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵管、舌、気管、膣、肉眼的異常部位*。

下表に主要な病変について示す。

上記のように、600ppm群の雌雄で軽度の甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化の発生頻度が対照群と比べて増加し、検体投与関連性の変化と考えられた。本所見では上皮細胞が軽度に肥大しており、ろ胞内部のコロイドは対照群と比べ染色性が減少する傾向にあった。一方、対照群と120 ppm以下の投与群では、ごく軽微な細胞質内空胞化がみられた。両群の甲状腺ろ胞上皮細胞の形態は正常範囲内であり、120ppm以下の群の所見は対照群と同等で検体投与の影響では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ないと考えられた。

また、4週間の回復期間後では、600ppm群でみられた甲状腺の空胞化は、13週間投与後と比較して、その重篤度、発生率とも減少しており回復傾向が認められた。

本剤の13週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、600ppm群で、甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化の発生頻度増加が認められた。甲状腺重量ないし血清サイロキシン(T4)に影響を及ぼすものではなかった。本所見は、4週間の休薬後には回復傾向をみせており、本質的には可逆性であると考えられた。

以上より、無毒性量及び無影響量は雌雄ともに120ppm（雄 - 8.6, 雌 - 10.4mg/kg/日）と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑨ 反復経口投与毒性

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. 9)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1992年

検体の純度:

試験動物 : CD-1マウス 1群 雌雄各10匹, 開始時 5~6 週令

試験期間 : 13週間(1990年8月7日~1990年11月8日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 0.005, 0.015, 0.045及び0.12%(それぞれ 0, 50, 150, 450 及び1200ppm)の濃度で, 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, 4週間ごとに調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び生死を毎日観察した。

1200ppm 群では, 投与6週後に雄3匹及び雌2匹が死亡し, その他の動物も悪液質を呈したため, 全動物を投与44日に屠殺, 解剖した。その他の群で死亡例はなかった。450ppm群の雌1匹が消失したことが剖検時に判明したが, おそらく逃亡したものとされた。1200ppm 群では, 運動量の低下, 被毛粗剛, 呼吸促迫及び削瘦が認められた。その他の投与群では, 被毛粗剛, 脂性被毛, 腹部・下腹部汚濁, 体温低下及び削瘦が認められた。

検体摂取量;

投与量 (ppm)		50	150	450	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.0	17.9	57.2	109.7
	雌	8.1	23.1	71.5	141.9

体重変化; 投与開始から終了まで全動物の体重を週1回測定した。

1200ppm 群の雌雄において, 群平均体重値の有意な低下および体重増加抑制が認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

められた。その他の投与群では、一時的な有意差はみられたものの対照群と比べ差はなかった。

血液学的検査；投与後終了時(1200ppm群は投与44日目、その他の群は13週時)に全動物を対象として、眼窩静脈から採血して、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分率及び赤血球形態を測定した。
対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

150ppm以上の群の雄で血色素量が減少した。加えて、450ppm以上の群の雌雄では平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量が減少し、雄ではヘマトクリット値が減少した。1200ppm 群の雌雄では、赤血球数が減少し、総白血球数、好中球、リンパ球数及び単球数が増加した。また、1200ppm 群の雌では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球血色素濃度も減少した。この内、赤血球関連項目の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

変化がみられたことより小球性・低色素性貧血が示唆された。これは悪液質等動物の状態が悪化したことによるものと推察される。白血球関連項目の増加は、病理組織学的検査でみられた炎症に付随する変化であると解釈された。

50ppm 群では、検体投与の影響はみられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて、アルカリホスファターゼ，GOT，GPT，総蛋白，尿素窒素，血糖，総コレステロール，カルシウム，クレアチニン，総ビリルビン，トリグリセライド，アルブミン，グロブリンを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

450ppm以上の群の雌雄では，GOT，GPTが増加し，450ppm以上の群の雄及び1200ppm 群の雌ではアルカリホスファターゼが増加したが，これは肝障害を示唆し，肝における病理組織学的所見とも一致した。また，450ppm以上の群の雄及び1200ppm 群の雌雄でアルブミンの減少及びグロブリンの増加がみられた。この低アルブミン血症は動物の状態の悪化にともなうアルブミンの生産低下か喪失によるものと考えられる。グロブリンの増加は免疫グロブリン増加をともなう炎症，消化管の変化あるいは肝障害時にみられる現象である。

150ppm以下の群では検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に1200ppm 群以外の動物を対象として，解剖の後，脳，心，肝，腎，脾，精巣・卵巣の重量を測定した。また，対体重比も算出した。

1200ppm 群の動物は状態が悪化していたため，臓器重量は測定しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

150ppm以上の群の雌雄で肝重量ないし対体重比が統計学的に有意に増加した。それに加えて450ppm群の雌雄で、腎、脾の重量あるいは対体重比が統計学的に有意に増加、あるいは統計学的有意差は認められなかったものの、増加傾向を示した。これらの変化は病理組織学的検査でも関連した所見（空胞化）がみられたことから、検体投与の影響と考えられた。一方、450ppm群の雄で脳の対体重比が対照群と比べ、増加したが雌では同様の所見はみられず、検体投与との関連性は明らかではない。

50ppm 群では検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に、450ppm群の雌1例を除いた全動物を対象として検査を行った。

下表に主要病変について示す。

病理組織学的検査；上記の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の病理標本を作成し、鏡検した。大脳、小脳、脳幹、脊髄、座骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨髓、骨、リンパ節（腸間膜）、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、肺、胆のう、腎、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚、乳腺、舌、卵管、頸管、膈、肉眼的異常部。

電子顕微鏡的検査；各群雌雄3匹から肝、腎及び肺を剖検時に採取してその内、対照群と450ppm群の雌雄各3例について電子顕微鏡的検査を実施した。

以下に主要病変について示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本試験では、多くの臓器・組織で細胞質内空胞化あるいは空胞をもつリンパ球・組織球浸潤が認められた。これら空胞を電子顕微鏡で観察すると、細胞質内層状封入体が確認され、これらの病変における空胞は本質的には同等のものと考えられる。この層状封入体は、種々の大きさの層状膜様構造物で、リン脂質症の特徴的な所見と一致し、また本剤はリン脂質症を起こす他の化合物と類似した化学構造をもっていることより、リン脂質症と同様のメカニズムで多くの臓器・組織で空胞細胞が生じたものと考えられる。

以下に検体投与関連性と考えられる所見について述べる。

150ppm 以上の群の雌雄において、リンパ節のリンパ球空胞化及び軽度の壊死及び

胃粘膜鉍質沈着が認められた。さらに 150ppm 以上の群の雄及び 450ppm 以上の雌において脾のリンパ球空胞化・組織球浸潤，腎尿細管空胞化，軽微な胃粘膜壊死がみられた。450ppm 以上の投与群の雌雄では，肝細胞の空胞化，肺胞内マクロファージ浸潤，膵腺房細胞空胞化，舌の筋炎・再生および空胞化，胃粘膜組織球浸潤・硝子滴沈着・炎症，骨格筋再生・変性が観察された。450ppm 以上の群の，雌では卵巣の空胞化（軽微から軽度の空胞化は，閉鎖卵胞や退行性黄体にみられるが，投与群での空胞化は莢膜細胞や間質組織球に観察された。），卵管・子宮・子宮頸管・膣上皮細胞空胞化，子宮粘膜下織組織球浸潤が，雄では副腎の皮質網状帯空胞化，精巢上体上皮細胞空胞化が認められた。また，450ppm 群の雌雄では胸腺のリンパ球空胞化及び軽度の壊死，骨髄の軽微な壊死が，450ppm 群の雌のみでクッパー細胞空胞化が観察されたが，これらの所見は 1200ppm 群の動物では全く認められなかった。また，450ppm 以上の群の雄及び 1200ppm 群の雌では脾髄外造血亢進が観察された。さらに，1200ppm 群の雌雄では肝の重度壊死，心筋空胞化，胸腺萎縮および下垂体空胞化が，雌では子宮頸管粘膜下織組織球浸潤が観察された。これらのうち，肝の重度の壊死は 1200ppm 群の多くの動物が途中死亡した原因となるものと推察された。胃の種々の所見については「胃底腺拡張」と診断され、鉍質沈着、炎症、壊死、硝子滴沈着、組織球浸潤などを伴った複雑な病変であった。

50ppm 以下の群では検体投与の影響は認められなかった。

参考文献：

1. K. E. Stebbins, et. Al., (2002). Spinosad Insecticide: Subchronic and Chronic Toxicity and Lack of Carcinogenicity in CD-1 Mice. *Toxicol. Sci.*, 65; 276-287.
2. SUN EL, PETRELLA DK, MCCLOUD CM, CRAMER CT, REASOR MJ, ULRICH RG: Amiodarone-induced cytoplasmic lamellar body formation in cultured primary rat and human hepatocytes: Relationship to cell function and cytotoxicity. *In Vitro Toxicol.* (1997) 10:459-470

以上の結果から、本剤の 13 週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 150ppm 以上の群で多くの組織で細胞質の空胞化がみられた。また、450ppm 以上の群に、炎症、壊死、細胞変性・再生が認められ、体重低下及び体重増加抑制などの成長障害も観察された。1200ppm はマウスでは最大耐量を越えており、全動物の状態が悪化したため、途中で屠殺した。同群では肝障害、小球性低色素性貧血などが認められ、軽度ながら同様の変化が 450ppm 群にもみられた。以上より、本試験の無毒性量及び無影響量は雌雄とも 50ppm (雄-6.0mg/kg/日, 雌-8.1mg/kg/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑨ 反復経口投与毒性

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

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

検体の純度：

試験動物 : ビーグル犬 1群 雌雄各4頭, 開始時 5ヵ月令

試験期間 : 13週間(1992年2月28日～1992年6月30日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 150, 300及び900 または1350ppm の濃度で基礎飼料に混入し, 13週間にわたって, 混餌投与した。なお, 給餌量は1日1頭あたり300gとした。検体を混入した飼料は, 投与開始前1回, その後4週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

1350ppm 群の雄の1例が投与5週時に瀕死状態に陥ったため切迫殺した。

雄の1350/900ppm 群において, 眼脂が頻繁に観察され, 2例に自発運動の低下が観察された。また, 5週時に死亡(切迫殺)した1例は, 死亡に先立って立位姿勢が保持できなくなった。同群の別の1例の雄には, 6週時に水様性で赤色ないし黒色の糞の排泄を認めた。

雌の900ppm群では, 試験の初期に軟便の発生頻度が増加傾向を示した。

体重変化; 投与開始前及び投与開始から終了まで週1回全動物の体重を測定した。

1350/900ppm 群(雄) および 900ppm 群(雌) において, 雌雄各3例に体重減少あるいは体重増加抑制が認められた。体重への影響は, 雄では投与4週時から, 雌では投与5週時から発現した。

300 および150ppm群の動物の体重には, 検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

摂餌量；1頭当たり、1日300gの餌を与え、残しがあれば、その分をさし引いて摂餌量を測定した。

1350/900ppm 群（雄）では3例の雄に著しい摂餌量の低下が観察されたが、異常値の発現時期およびその持続時間は個体によって変動が認められた。同群の平均摂餌量は対照群の84%であった。

900ppm群（雌）では、投与4週時より3例に飼料摂取量の減少が認められ、投与期間の推移とともに減少率が顕著となった。同群の平均検体摂取量は対照群の89%であった。

300 および150ppmの雌雄では検体の投与に関連した異常は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日1頭当たりの平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		150	300	1350/900
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.89	9.73	33.4
	雌	5.38	10.47	29.9

血液学的検査；投与開始前、投与後7週及び13週時に、全動物を対象として、橈側皮静脈より採血して、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、網状赤血球、白血球数、白血球百分率を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

上記のように、1350/900ppm 群（雄）および900ppm群（雌）において、投与7ないし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

13週時に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球色素量（雌のみ）、血小板、総白血球数およびリンパ球数の統計学的に有意な減少あるいは減少傾向が認められた。これらの内、赤血球関連項目の減少は貧血を示唆するもので、その他の変化も、検体の投与による影響によるものと考えられた。また、投与13週時に雄の網赤血球数がわずかに減少した。

300 および150ppm群の雌雄には投与関連性を示す異常は認められなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期に全動物を対象とし

てその血漿を用いて、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、 γ -GTP、クレアチンフォスフォキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、血糖、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、塩素を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

1350/900ppm 群（雄）および900ppm群（雌）において、投与7ないし13週時に、GOT、GPT、グロブリン、総コレステロールおよびトリグリセライドの増加とアルブミンおよびA/G比の低下を認めた。900ppm群の雌ではアルカリホスファターゼが投与7および13週時に増加した。これらの変化のうち、雌の1例のGOT、GPTおよびアルカリホスファターゼの値は高値であり、その他の変化はいずれも軽微な変動であった。この動物では、肝クッパー細胞増生と小肉芽腫が観察された。これら一連の生化学的検査項目の変化は、病理検査でみられた肝の所見および脂質代謝と関連する

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

もので検体投与の影響と考えられた。投与7週時に認められた雌の900ppm群のリンの低下は偶発的変動であり、毒性学的に意義はないと考えた。

300 および150ppm群の雌雄には投与関連性を示す異常は認められなかった。

尿検査；投与開始前及び投与13週時に、全動物を対象として、外観、容積、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣を検査した。いずれの投与群においても、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

眼検査；投与開始前及び13週時に、全動物を対象として検査した。

いずれの投与群においても、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；13週間投与終了時、全動物を対象として、剖検後、脳、下垂体、甲状腺・上皮小体、心、肝、胸腺、脾、腎、副腎、精巣・卵巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

1350/900ppm 群（雄）および900ppm群（雌）では、甲状腺、心（雄のみ）、脾、肝および脾の重量あるいは対体重比が、統計学的に有意に増加、あるいは統計学的有意差は認められなかったが、増加傾向にあった。脾と肝の重量の増加はこれら臓器における実質細胞の細胞質空胞化に伴うもので、検体投与の影響と解釈した。甲状腺および心臓における変化は対体重比のみであり、低体重による見かけ上の変動であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

300 および150ppm群では、若干の臓器重量に統計学的有意差が認められたが、検体の投与に関連する異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与5週時に切迫殺した1350ppm 群の雄は屠殺時に、その他は試験終了時に、全生存動物を対象として検査を行った。

下表に主要な病変について示す。

1350/900ppm 群（雄）および900ppm群（雌）の投与期間終了時の生存動物の剖検において、胃粘膜の白色（顆粒状）化（雄2例，雌3例），胃粘膜面の赤色斑（雄1例），飼料による胃の膨満（雌雄各1例）が観察され，これらは，300ppm群の雌1例でみられた胃の白色点とともに，病理組織学的検査の胃粘膜萎縮所見に対応するものと考えられ，検体投与の影響と推察された。また，同群では，肝臓の退色（雄2例，雌1例），腎臓の退色（雄2例）が認められ，これらは貧血の影響と考えられた。同群で肝臓の腫大（雌1例）がみられたが，病理組織学的検査では直接関連した所見は認められなかった。900ppm群（雌）では，脾臓の腫大（雌1例）が観察され，これは髄外造血亢進と関連していると考えられた。さらに，1350/900ppm 群（雄）群では，削瘦（雄1例），胸腺の萎縮（雄1例）および眼脂（雄1例）がみられ，これは動物の栄養状態の悪化のためと考えられた。また雄の1例（動物番号14）には片側の腎臓の腫大が観察され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

た。しかしながら、本変化は毒性学的に意義のない先天的な異常であった。

投与5週時に切迫殺した1350ppm群の雄（動物番号16）の剖検では、飼料による胃の膨満、膵臓の淡褐色化および水腫、甲状腺における赤色点および胸腔内の血腫様腫瘍が観察された。

300ppm群では、雌の1例の胃粘膜面に白色点を認めた以外に、検体の投与に関連する異常は認められなかった。150ppm群では、雌雄ともに検体の投与に関連する異常は観察されなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として以下の臓器・組織について検査を行った。

脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨、骨髄、リンパ節、心、動脈弓、唾液腺、舌、食道、胃、肝、胆のう、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、卵巣、子宮、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位。

下表に主要な病変について示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

病理組織学的検査では、1350/900ppm 群（雄）および900ppm群（雌）で、白脾髄、リンパ節、口蓋扁桃、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝細胞、膵、精巣、甲状腺、上皮小体等で、細胞質の空胞化や空胞細胞の集簇が観察され、検体の投与に起因する組織学的変化と考えられた。これらの組織学的所見は低頻度ながら300ppm群の雌雄においても観察された。さらに、1350/900ppm群（雄）では肺、精巣上体、大脳、眼、胸部脊髄、胸腔における動脈炎が、また900ppm群（雌）では、肝臓におけるクッパー細胞増生、脾臓における白脾髄の萎縮、骨髄における限局性壊死あるいは細胞減少、胸腔における動脈炎が観察され、これらの所見も、検体の投与に関連する変化と考えられた。動脈炎は最高用量群の雄で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

は種々の組織に観察されたが、最高用量群の雌では胸腔縦隔膜部のみに認められた。ビーグル犬には自然発生性の動脈炎が生じることが知られており、自然発生性病変が本剤投与により増悪化され、発現したものと解釈された。

150ppm群では、雌雄ともに検体の投与に関連する異常は観察されなかった。

なお、本試験において、当該試験の病理組織学的検査担当者により「動脈炎に伴う水腫が原因の神経細胞空胞化」が認められたと診断された。その原因および診断が正しいかを精査する目的で、同試験機関の病理責任者が脳神経組織について全例のオリジナルガラスライド（ヘマトキシリン・エオジン染色標本）を対象に再鏡検した。その結果、いずれの個体の脳神経組織においても神経細胞の形態像に対照群との間に差異はなく、空胞化を示唆する明確な変化は確認できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

参考文献

1. VAN FEET, J.F., FERRANS, V.J. and HERMAN, E. Cardiovascular and Skeletal Muscle Systems (In: Handbook of Toxicologic Pathology Volume II. Haschek, W.M., Rousseaux, C.G. and Wallig, M.A. eds.) Academic Press, New York, p424-425, 2002.

以上の結果から、本剤の13週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雌雄とも300ppm以上の群で種々の臓器組織において、細胞質の空胞化などが観察され、さらに1350/900ppm群(雄)及び900ppm(雌)では、体重減少、貧血、肝障害に関連した生化学的項目の変化、臓器重量の増加、胃粘膜の変化及び動脈炎などが認められたため、無毒性量及び無影響量は雌雄ともに150ppm(雄4.89, 雌5.38mg/kg/日)と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

参 考

ラットを用いた飼料混入投与によるスピロシノA及びスピロシノDの毒性 (資料No. 11)
比較試験

試 験 機 関

[GLP対応]

報告書作成年 1994年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の結果より、原体、スピン A及びDの毒性は類似していると考えられた。用量別に考えると、1000ppm では、いずれの検体でも甲状腺及び腎の空胞化が認められ、原体投与のみで体重減少、体重抑制、摂餌量の減少、最終体重値の減少が認められた。一方、3000ppm では、スピン D 投与群にのみ認められた変化はなく、原体及びスピン D 投与群で認められた変化は胸腺空胞化、スピン A及びD投与群で認められた変化は骨格筋変性、原体及びスピン A投与群で認められた変化は、摂餌量の減少、赤血球・血小板の関連項目の変化、アルブミン、アルカリフォスファターゼの減少、コレステロールの増加、胃内の溶血様内容物、腸間膜リンパ節及び精巣上体における空胞化の発生頻度の増加であった。このように比較すると、スピン Dは原体及びスピン Aよりは若干低毒性であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑩21 日間反復経皮投与毒性

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 -4-(2)-⑩イ	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較べ著しく強い経皮毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑩90 日間反復吸入毒性

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 -4-(2)-⑩イ	急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に較べ著しく強い吸入毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑫反復経口投与神経毒性

ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験

(資料No.12)

試験機関

GLP対応

報告書作成年 1993年

検体の純度：

試験動物： Fischer系ラット 1群 雌雄10匹(うち各群5匹は神経組織病理学検査用)，
開始時約8週令

投与期間： 13週間(1991年7月25日～1993年7月13日)

方法： 検体と基礎飼料を混合して，0，0.003，0.006，0.012，0.06%の濃度で13週間にわたって随時摂取させた。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。

一般状態及び死亡率；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前，その後は毎週，すべての動物の体重を測定した。そのうち投与開始後，4，8，13週時の体重値を統計解析に供した。試験期間をとおしていずれの検査時期においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

検体摂取量；食餌中の被験物質の濃度，体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量は以下のとおりであった。

設定用量 (%)		0.003	0.006	0.012	0.06
検体摂取量	雄	2.2	4.3	8.6	42.7
(mg/kg/日)	雌	2.6	5.2	10.4	52.1

FOB検査；投与開始前，開始後1，3，6，9，12週時に，全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

- ① 後肢握力，前肢握力，着地開脚幅
- ② 手持ち観察 — 全身検査，眼瞼閉鎖，瞳孔の大きさ，流涎，流涙，皮膚・被毛の異常，会陰部の汚れ，筋緊張，震顫，痙攣，呼吸の異常（喘鳴等），取り扱いに対する反応性
- ③ オープンフィールド内観察 — 活動性の程度，鋭い音刺激に対する反応，接触に対する反応性，尾をつかむことに対する反応性，異常行動（常同行動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

等), 歩行異常, 尿量, 糞。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験終了時に全動物を対象に検査した。

異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査; 試験終了時に対照群及び 0.06%群の雌雄を 1 群各 5 匹ずつを対象に, イソフルランを吸入麻酔し, グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後, 以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

嗅球, 大脳 (前葉, 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉), 視床・視床下部, 中脳, 脳橋, 小脳, 延髄, 三叉神経節, 下垂体, 視神経を含む眼, 脊髄 (頸部及び腰部), 嗅上皮を含む鼻組織, 背根神経節 (頸部及び腰部) を含む中枢神経系, 末梢神経 (坐骨及び脛骨, 腓腹筋分岐部)。

次表に主要な病変について示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以下の数種の偶発的所見が対照群および最高用量群（0.06%群）にともに同様の頻度で認められた：薄束核領域及び脳下垂体後葉の軸索膨化；中脳，ガッセル神経節，腓骨神経，脊髄神経根及び延髄台形体における個々の神経線維の変性；片側性の網膜及び視神経の萎縮；角膜又は隣接血管の鉍質沈着。これらの所見は，投与との関連性を示唆するものではなかった。したがって，中用量及び低用量群の顕微鏡的検査は実施しなかった。

以上の結果から，本剤のラットに対する反復経口投与神経毒性試験における影響は認められなかった。一方，同一用量群で実施したラットの13週間亜急性毒性試験（資料No.8）では，0.06%投与群の雄に肝の対体重比並びに心重量及び対体重比の有意な増加が，また同群の雌では，心重量及び脾臓重量に統計学的に有意な増加がみられた。ならびに0.06%群の雌雄の甲状腺に，軽度のろ胞上皮細胞の細胞質内空胞化の発生頻度の増加が認められ，投与に関連した病理組織学的変化と考えられた。以上により，本剤の全身毒性の無毒性量は雌雄ともに0.012%（雄雌それぞれ8.6及び10.4 mg/kg/日）及び神経毒性の無毒性量は0.06%（雄雌それぞれ42.7及び52.1 mg/kg/日）以上であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑬28 日間反復投与遅発性神経毒性

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 -4-(2)-⑬	有効成分はりん酸エステル系でなく、 かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有 さない。

⑭反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験

(資料No.13)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

検体純度 :

試験動物 : Fisher系ラット, 1群雌雄各65匹, 開始時約7週令
投与後12カ月時に各群雌雄15匹を中間屠殺した。

試験期間 : 24カ月間 (1992年5月14日~1994年5月18日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 0.005, 0.02, 0.05及び0.10% (それぞれ
0, 50, 200, 500及び1000ppm)の濃度で24カ月にわたって随時摂食させた。
検体を混入した飼料は, 試験期間中2週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。1000ppm群で消瘦, 呼吸速
迫, 外陰部被毛汚れの発生頻度が増加し, 検体投与の影響と考えられた。一方,
500ppm以下の群では, 検体投与によると思われる症状はなかった。
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	200	500	1000
死亡率 (%)	雄	28	38	34	24	80*
	雌	30	14	12	16	60*

*: 雄は投与102週時の, 雌は投与88週時の死亡率。

1000ppm群で, 雄は投与102週時に, 雌は投与88週時に, 死亡率がそれぞれ
ガイドラインで明記された値を上回っていたため, 雄は投与714日, 雌は投
与611日にそれぞれ解剖した。500ppm以下の群ではいずれの投与群におい
ても, 対照群と比べて有意な死亡率の増加はなかった。

体重変化; 投与開始から, 13週間は週1回, 16週時に1回, その後は4週間に1回す

すべての生存動物の体重を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

1000ppm 群の雌雄の群平均体重値は、対照群と比べ、有意に減少し、雄で3.0～17.8%，雌で2.1～9.9%，対照群より低値を示した。また、体重増加量も、1000ppm 群の雌雄で、対照群と比べ、有意に減少した。500ppm以下の群の雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。雌では、統計学的有意差が散見されたが、用量相関性がみられないもの、ないし一時的なもので検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；全ケージについて、投与開始から13週間は週1回、その後は1カ月に1回、7日間摂餌量を測定し、これを動物の延べ数及び測定日数で除して1日1匹あたりの摂餌量を算出し、食餌効率も計算した。いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。食餌効率も対照群と同様であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	200	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.4	9.5	24.1	49.4
	雌	3.0	12.0	30.1	62.8

血液学的検査；投与後6，12及び18カ月時に各群雌雄各10匹ずつを、最終解剖時には20匹を対象として、眼窩静脈から採血し、ヘマトクリット値，ヘモグロビン量，赤血球数，血小板数，白血球数，白血球百分率を測定し，赤血球，白血球及び血小板の形態的異常も調べた。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

1000ppm 群の雌で、12カ月時に、ヘマトクリット値が対照群と比べ、有意に減少し18カ月時に白血球数が対照群と比べ、有意に増加した。この内ヘマトクリット値の変化は、変動幅も小さく、その後は有意差も認められず、その他赤血球関連項目の変化もなかったため、この有意差は偶発的なもので、毒性学的に意義はないものと考えられた。一方、白血球数の増加は、投与に関連した病理組織学的所見として甲状腺と肺の炎症がみられたこと、また、統計学的解析は行わなかったものの、同群で好中球の割合が増加しリンパ球の割合が減少したことより、本変化はこれらの臓器で観察された炎症に関連したものであると考えられた。雄では有意な変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。アルカリフォスファターゼ，GOT，GPT，クレアチニンフォスフォキナーゼ，クレアチニン，尿素窒素，総蛋白，アルブミン，グロブリン，血糖，総コレステロール，トリグリセライド，総ビリルビン，カルシウム，リン，ナトリウム，カリウム，塩素。
対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

500ppm以上の群の雄及び1000ppm 群の雌でアルカリフォスファターゼの増加が認められた。直接関連した病理学的変化は認められなかったが、変化率が大きく、肝重量増加と関連しているため検体投与の影響の可能性がある。また、1000ppm 群の雌雄でGOTの増加が認められ、病理組織学的検査でみられた心の変性と関連しており検体投与の影響と考えられた。500ppm以上の群の雌雄で、程度は小さいがグロブリンの増加が散見された。しかしながら変化の幅が小さく、関連した病理学的所見も認められなかったため検体投与の影響ではないと考えられた。また、1000ppm 群で尿素窒素の増加が認められたが、腎に病理所見が認められず、投与に起因したものではないと判断した。その他、統計学的有意差が散見されたが、増減に一貫性がないもの、変動幅が小さいもの、用量相関性のないもの、片性だけに認められたもの、投与期間に相関しないものなどで投与の影響ではないと考えられた。50ppm 群に検体投与の影響は認められなかった。

尿検査: 血液学的検査と同時期に採取した尿については以下の項目を検査した。比重, pH, ビリルビン, 蛋白, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲン, 尿沈渣, 尿色および性状。対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

尿比重が雄で12ヵ月時に1000ppm 群で有意に低く、また、18ヵ月時に 200及び 500ppm 群で対照群と比べ有意に高かったが、変化に一貫性がなく、雄のみであり、腎の組織学的所見とも関連していないため、検体投与の影響ではないと考えられた。

50ppm 群に有意差は認められなかった。

眼検査；投与前及び解剖時に全生存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。

臓器重量；投与後13, 26, 52及び78週時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、脳、心、肝、脾、腎、副腎、上皮小体、甲状腺、卵巣及び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みられた項目を下表に示す。

<12ヶ月時>1000ppm 群の雌の解剖時の体重は対照群の平均値よりも低く、統計学的に有意であった。また、500ppm以上の群の雌雄において、心重量及び対体重比が、対照群と比べ統計学的に有意に増加した。この変化は、病理組織学的検査時で認められた心の変性と関連して投与関連性の所見と考えられた。1000ppm 群の雌雄で腎重量及び対体重比が有意に高値を示した。関連する病理所見として、1000ppm 群の雌に尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。また、1000ppm 群の雌雄で甲状腺の重量および対体重比が有意に増加した。これらの変化は同群の甲状腺ろ胞上皮細胞の空胞化および炎症の発生頻度増加と一致し、検体投与の影響と解釈した。1000ppm 群の雌雄では、肝重量または対体重比が統計学的に有意に高値を示した。雌における肝重量の増加は細網内皮系細胞の増加と関連して認められたが、雄の肝重量の変化については肝の組織学的病変を伴っていなかったため毒性学的意義は不明と考え

られた。

1000ppm 群の雌雄で、脾重量と対体重比が対照群と比べ統計学的に有意に増加した。同群の雌においては、髓外造血亢進が脾重量が増加した動物に認められたが、一方、雄では脾重量増加に関連した病理組織学的変化は認められなかったため、本所見の毒性学的意義は不明である。500ppm群の雌でも脾の対体重比の統計学的に有意な増加が認められたが、関連した病理組織学的所見はみられなかった。500ppm以上の群の雌で卵巣および副腎の重量および対体重比が統計学的に有意に増加した。副腎と卵巣の重量増加は病理組織学的病変を伴っていなかったため毒性学的な意義は不明である。1000ppm 群の雌で脳の対体重比が統計学的に有意に増加したが、変動率は小さく24ヵ月時には認められなかったため、毒性学的な意義はないものと考えられた。

<24ヶ月>500ppm以上の群の雌雄において、心重量及び対体重比が、対照群と比べ統計学的に有意に増加した。この変化は、心の変性と関連していると考えられた。500ppm群の雌では腎重量及び対体重比が有意な高値を示した。これに関連する病理所見として、12ヵ月時には1000ppm 群の雌に尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。しかし、500ppm群の雌ではいずれの検査時にも同様の変化は認められなかった。500ppm群の雌雄では、甲状腺の重量および対体重比が有意に増加した。これらの変化は同群の甲状腺ろ胞上皮細胞の空胞化および炎症の発生頻度増加と一致し、検体投与の影響と解釈した。一方、500ppm群の雄では、脾の対体重比が対照群と比べて統計学的に有意に減少した。以上は、検体投与に関連した変化と考えられた。

200ppm以下の群では臓器重量に有意差はなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

下表に主要な病変を示す。

1000ppm 群の雌雄で12ヵ月時および屠殺時に、肺の褐色斑の発生頻度が増加し、また、1000ppm 群の雌雄で屠殺時に、肺の褐色部の発生頻度が増加した。その他、1000ppm 群の雌雄で屠殺時に、動物の状態の悪化を示す外陰部の汚れ、全身貯蔵体脂肪減少、胸水、心房褐色斑点、心房内血栓、甲状腺の肥大の発生頻度が増加した。これらは検体投与の影響と考えられた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物の内、12ヵ月時の対照群と1000ppm 群の全動物、24ヵ月時の対照群と500ppm群の全動物を対象として以下の臓器、組織について病理標本を作成し鏡検を行った。死亡・切迫殺動物ではできる限り全組織を検査した。1000ppm 群については、最終解剖よりも早期に屠殺したため、臓器・組織は保存したが、24ヵ月時の評価は実施しなかった。また、その他の動物では、12ヵ月時では、#印のついた組織の鏡検を、24ヵ月時では*印のついた組織の鏡検を行った。

脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺**、上皮小体**、副腎、脾#、骨髄、骨、腸間膜リンパ節**、腸間膜組織**、縦隔洞リンパ節、縦隔洞組織、鼻腔、口腔、唾液腺、心#（雌のみ*）、骨格筋#、大動脈、唾液腺、食道、舌#、喉頭#（雌のみ*）、胃#、肝**、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺**、腎**、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺#、精のうおよび凝固腺、卵巣、卵管、子宮、子宮頸管、膾、眼球、涙腺およびハーダー腺、耳皮脂腺、骨格筋、皮膚および皮下組織、乳腺、肉眼的異常部位**。

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

<12ヵ月時>500ppm以上の群の雌雄で、甲状腺のろ胞上皮細胞空胞化、また雄の1000ppm 群および雌の500ppm以上の群では甲状腺の炎症がみられた。その他500ppm以上の群の雌では、肝および腸間膜リンパ節に細網内皮系細胞集簇が、1000ppm 群の雄では腸間膜リンパ節に細網内皮系細胞集簇が認められた。また、1000ppm 群の雌雄では、心変性、喉頭の細網内皮系細胞集簇・筋線維変性、肺の亜急性から慢性の軽微な炎症がみられた。さらに1000ppm 群の雌では腎尿細管空胞化、肝の細網内皮系細胞集簇、腸間膜組織脂肪組織萎縮、脾の髓外造血亢進・細網内皮系細胞集簇、腺胃粘膜の軽微な変性・再生、舌の細胞内皮系細胞集簇が認められた。また、低頻度で統計学的有意差は認められなかったが、舌・喉頭などの骨格筋に筋線維の変性が認められた。以上は、検体投与に関連した変化と考えられた。心変性は、炎症を伴ったものと伴っていないものがあり、組織学的特徴はマクロファージ集簇あるいは心筋繊維が結合組織に置換された箇所が観察されたことである。本変性病変は心内膜を障害し血管内の凝固を進行させる組織因子の関与を示唆するものであり、本病変が進行して、1000ppm群の途中死亡例及び切迫殺例の肉眼的病理検査で認められた心房内血栓に発展した可能性が疑われる。

1000ppm 群の雄では、下垂体のう胞および前立腺の炎症の発生頻度が有意に増加した。この内下垂体のう胞は雌では認められず、また、それ以降の検査時期に変化はみられなかったため、偶発的に有意差がみとめられたものと解釈した。前立腺の炎症の発生頻度の増加も一時的であり、急性から亜急性の炎症を加えた発生頻度に影響はみられず、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他、統計学的有意差が散見されたが、大部分は、投与群で発生頻度が低下していたため検体投与に関連したものではないと解釈した。

<24ヵ月時>200ppm以上の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞空胞化が、また500ppm群では甲状腺の亜急性から慢性の炎症と壊死(雌のみ)が認められた。500ppm群の雌雄では腸間膜リンパ節に細網内皮系細胞の集簇が、500ppm群の雌では肺の亜急性から慢性の炎症が認められた。以上は、検体投与に関連した変化と考えられた。また、200ppm群以上の群の雌では肝の類洞拡張が認められた。これはおそらく肝細胞腫大・脂肪変性ないし空胞化に伴った変化と考えられるが、検体投与との直接的関係は不明である。

500ppm群の雌の乳腺では、しばしば導管拡張をともなう過形成(軽微)の発生頻度が、有意に増加した。しかし、軽度および重度の病変の発生頻度は同群でむしろ減少しており、検体投与の影響ではないと考えられた。また、50および200ppm群の雌で肝の変異細胞巣(好酸性細胞)の発生頻度が、および同群の雌雄で肺の血管鉍質沈着の発生頻度が統計学的有意に増加したが、それより高用量の500ppm群では発生頻度は減少していたため検体投与に起因した変化ではないと考えられた。

死亡切迫殺例では、慢性糸球体腎症(中等度)および脾の髄外造血亢進の発生頻度がそれぞれ雄と雌の1000ppm群で有意に増加した。この内、慢性糸球体腎炎に関しては、増加したのは中等度のみであり、その他計画殺動物では、いずれも変化が認められなかったため、この有意差は偶発的と解釈された。脾の髄外造血亢進は、出血炎症病変の二次的反応と考えられる。その他、統計学的有意差が散見されたが対照群と比べ、発生頻度が減少したもの、用量相関性がないもの、片性だけでみられたもの、投与期間に関連していないものなどで、検体投与に関連していないと解釈された。

50ppm群に検体投与の影響は認められなかった。

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

すべての投与群の腫瘍の発生頻度は、対照群と比べ統計学的に有意に増加しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験における影響として、1000ppm群の雌雄で死亡率の増加、体重減少、貯蔵体脂肪減少など所見が認められ、最大耐量を越えたと判断された。200ppm以上の群の雌雄では甲状腺の空胞化が認められた。それに加えて、500ppm以上の群では、アルカリフォスファターゼの増加、心重量・甲状腺重量・腎重量・脾重量の増加、甲状腺の炎症、肝・腸間膜リンパ節の細網内皮系細胞集簇および肺の炎症などが、1000ppm群では、さらにGOTの増加、肺褐色斑、肺炎、心房内血栓、心変性、脾髄外造血亢進などが認められた。以上より無毒性量および無影響量は50ppm(雄-2.4, 雌-3.0mg/kg/日)であると判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1〔主な非腫瘍性病変〕①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1〔主な非腫瘍性病変〕②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1〔主な非腫瘍性病変〕③

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1〔主な非腫瘍性病変〕④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1〔主な非腫瘍性病変〕⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 〔主な非腫瘍性病変〕⑥

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕③

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2〔主な腫瘍性病変〕⑥

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕⑦

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2〔主な腫瘍性病変〕⑧

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑭反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による28日間投与及び回復試験 (資料No.14)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上より、本剤はラットの甲状腺、腎等を標的組織として空胞を発生させるが、投与を中止すると空胞は減少し対照群とほぼ同レベルにまで回復する。このような空胞の増減にかかわらず、リン脂質が血中に移行する可能性はきわめて低いものと判断される。また、0.025%群（21mg/kg/日）では、検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量と判断された。

⑭反復経口投与毒性及び発がん性

マウスを用いた飼料混入投与による慢性/発がん性併合試験 (資料No.15-1)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1995年

検体純度 :

試験動物 : CD-1系マウス 1群雌雄各70匹, 開始時5~6週令
投与後3及び12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間 : 18カ月間 (1992年9月25日~1994年3月29日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 0.0025, 0.008, 0.036% (それぞれ0, 25, 80, 360ppm) の濃度で18カ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は, 投与開始52週時までは, 3週間に1回, その後は少なくとも4週間に1回調製した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

360ppm群の雄では, 外陰部の汚れの発生頻度が増加し, 同群雌では, 全身の衰弱を伴う耳介皮膚炎, 流涙, 消瘦, 外陰部被毛の汚れ及び被毛粗剛がみられた。80ppm以下の群では検体投与による思われる臨床症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	80	360
死亡率 (%)	雄	24	35	29	44
	雌	18	26	13	60

投与54週時の360ppm群の雌の死亡率は60% であり, ガイドラインに推奨されている15カ月時に50%以上という限界を越えていたため, 投与455日目に360

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ppm群の雌は全例解剖した。その他は、いずれの投与群においても、対照群と比べて有意な死亡率の増加はなかった。

体重変化；投与開始から、13週間は週1回、その後は4週間に1回すべて生存動物の体重を測定した。

360ppm群の雌雄では、群平均体重値および体重増加量が対照群と比べて有意に減少した。同群の平均体重増加量は対照群と比べ、雄で21.1～50%，雌で20.3～42.3%低かった。80ppm以下の群では、いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始前、投与開始から13週間は週1回、その後は毎月約1週間の間、餌缶の重量を測定し、これを動物の延べ数及び測定日数で除して1日1匹あたりの摂餌量を算出し、食餌効率も計算した。

360ppm群では、雄で投与21より312日まで、また、同群雌でも投与147日より最終解剖(455日)まで摂餌量が対照群と比べ低値を示した。
食餌効率は投与による有意な差は認められなかった。

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)		25	80	360
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.4	11.4	50.9
	雌	4.3	13.8	67.0

血液学的検査；投与後3及び12カ月時には各群雌雄10匹ずつを、18カ月時には、各群雌雄20匹ずつを対象として、眼窩静脈から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率を測定し、赤血球・白血球・血小板の形態異常を観察した。
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。

360ppm群の雄で、投与3及び12カ月時に、ヘマトクリット値とヘモグロビン量が対照群と比べて有意に減少し、18カ月時でも、統計学的有意差はみられないものの、同群の値は対照群より低かった(98%)。雌の同群では、3カ月時に、ヘマトクリットとヘモグロビン量が有意に減少した。これに関連して赤血球形態の変化(中等度の低色素性赤血球増加)が同群雄において18カ月時に認められた。これらの変化は、同群の体重増加抑制と摂餌量減少による栄養状態の悪化によるものと考えられた。また、360ppm群の雌雄で、投与12カ月時に、白血球数の有意な増加が認められた。この原因は、胃の腺胃粘膜の炎症と考えられた。さらに白血球百分率については、統計学的解析は行わなかったものの、同時期、同群の雌では好中球の割合が増加し、リンパ球の割合が減少しており、以上を考慮すると、これらの変化は胃炎に関連したものと推察された。その他、有意差が散見されたが、これらは変動幅も小さく用量相関性もみられなかったため、検体投与には関連しない変化と考えられた。

80ppm以下の群では、いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査では使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、カルシウム、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、リン、塩素。

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。

360ppm群の雌雄で投与12カ月時にアルブミン濃度が、また同群雄で12及び18カ月時に総蛋白が統計学的に有意に低値を示したが、これは動物の栄養状態の悪化によるものと考えられた。また、360ppm群雄の投与3カ月時で、GOTの有意な増加がみられたが、一方雌では同検査時期に25ppm群で有意に低下した。この内、GOTの増加に関しては、同群に認められた心筋症が原因であると思われた。また、360ppm群の雌で、3カ月時にGPTが有意に増加したが、肝に病理学的変化が認められなかったため、この変化および前述したGOTの減少の毒性学的意義は不明であった。さらに360ppm群では、雄で12及び18カ月時に、カルシウムが有意に減少し、雌で12カ月時にリンが有意に増加した。これらの変化は、同群でみられた上皮小体の空胞化と関連している可能性があると考えられた。その他、統計学的有意差が散見されたが、増減に一貫性がないもの、関連する病理所見がみられないもの、変動幅が小さく用量や投与期間に関連性がみられないものなどで、これらの変化の毒性学的意義は不明であった。

80ppm以下の群では、いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

眼検査；投与前及び計画殺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。

臓器重量；投与後3、12及び18カ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象として、脳、心、肝、脾、腎及び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みられた項目を下表に示す。

360ppm群の雄で投与18カ月時，雌で12カ月時に，最終体重値が，対照群と比べて有意に減少した。360ppm群の雌雄で，脾重量及び対体重値が有意に増加した。これは，同群でみられた脾の髓外造血亢進（雄で6/10例，雌で5/10例）が原因と考えられた。また同群雄で3カ月時に肝対体重比が，同群雌では3及び12カ月時に肝重量ないし対体重比が統計学的に有意に増加した。本所見に関連する病理所見は認められなかったが，90日間亜急性毒性試験（資料No.9）においても同様の変化が認められたことから検体投与の影響と考えられた。脳の対体重比に統計学的有意差が散見されたが，これは，低体重値に関連したものであると推察された。心の対体重比の有意差も散発的であり，検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

80ppm以下の群では，いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡，切迫殺，中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

下表に主な病変を示す。

投与3カ月時に剖検では、検体投与に関連した異常は認められなかった。12カ月時の中間屠殺では、360ppm群の雌雄で、全身的な脂肪量減少がみられ、最終解剖及び死亡・切迫殺例においても、その発生頻度は増加した。これは、同群の低体重値による二次的変化と考えられた。また、同群に腺胃部粘膜肥厚の発生頻度が増加した。本所見は検体投与関連性で、病理組織学的検査の項で述べる腺胃粘膜過形成と関連したものと解釈された。80ppm以下の群では、いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物の内、対照群の全動物と360ppm群の雄動物及び25及び80ppm群雌雄の試験途中の死亡・切迫殺動物を対象として以下の臓器、組織について病理標本を作成し鏡検した。なお360ppm群の雌については、投与18カ月ではなく455日に剖検し、下記の臓器・組織を保存したが評価は行わず、また、試験途中の死亡・切迫殺例についても検査しなかった。25及び80ppm群では3及び12カ月時の途中計画殺動物については*印の付いた組織を鏡検し、投与18カ月時には80ppm群の雌の全動物について鏡検した。：副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部*、凝固腺、結腸、空腸、精巢上体*、食道、眼、胆のう、肉眼的異常部位*、心、回腸、十二指腸、腎*、涙腺・ハーダー腺、喉頭、肝*、肺*、乳腺、縦隔洞リンパ節*、縦隔洞組織、腸間膜リンパ節*、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣*、卵管、膵*、上皮小体*、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精のう、骨格筋*、皮膚、脊髄、脾*、胃*、精巢、甲状腺、胸腺*、舌*、気管、膀胱、子宮*、膈*。
(申請者注) 本試験において360ppm群の動物は予定の試験期間を全うできなかった。本検体の高用量投与の影響を検査するため、高投与量を240ppmに設定し

た追加試験を実施した（資料No. 15-2）。

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

下表に各検査時において発生頻度の増加が認められた病理組織学的病理所見について簡潔に示す。

雌

上記表の病変のうち、種々の組織の空胞化、マクロファージ集簇及び組織球症はマウスの亜急性試験をはじめとして、他種の動物でも認められており、本剤の特徴的な病理所見であると考えられる。また、腎尿細管変性・再生は皮質ないし髄質外帯の近位尿細管にみられ、上皮細胞は塩基性細胞質及び細胞質空胞化を示しており、これも空胞化に関連した変化であった。胃の腺胃粘膜過形成は25及び80ppm群でも認められたがその程度、発生頻度は対照群と同様であった。一方、360ppm群においては発生頻度・程度がともに増加し、重症例では上皮が粘膜下あるいは漿膜下へ突出して増殖していた。この突出部はのう胞状構造を呈し胃粘膜から連続した細胞により内張りされ、増殖性胃粘膜の浸潤性増殖というよりはむしろ伸長によって生じたと考えられた。360ppm群における本病変の程度は投与の経過とともに進行し投与に関連した変化と考えた。マウス

の過形成性胃粘膜病変については、栄養性変化、自己免疫性因子、環境の変化、化学物質の投与等、様々な原因により増加することが知られている¹⁻⁴⁾。ミオパチーは舌、尾側大腿筋、椎骨、食道、喉頭および鼻甲介骨に隣接した骨格筋に認められ、その特徴は筋線維の破碎および、腫脹または萎縮と横紋の消失を呈する筋線維の変性であったが、動物の一般状態に影響は認められなかった。

死亡・切迫殺例における80ppm 群の雄で腺胃粘膜過形成の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、最終計画殺動物及び全動物での頻度に対照群との差がないことから偶発的な変化と考えられた。その他にも一部の項目で対照群と投与群間に有意差が見られたが、いずれも最終計画殺ないし全動物の頻度に差は見られず、またこれらの所見は本系統マウスに一般的な加齢性病変であるところから、偶発的な変化と考えた。

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

本試験で観察されたどの腫瘍性病変についても統計学的に有意な増加差はみられず、発生率の上昇および早期化を示すことはなかった。

80ppm 以下の群では、いずれの投与群の雌雄においても検体投与の影響は認められなかった。

参考文献

1. Beston GR, Dormer CS, et al. (1988): Gastric ECL-cell hyperplasia and carcinoids in rodents following chronic administration of H₂-antagonists SK&F 93479 and ometidine and omeprazole. *Toxicol Pathol*, 16(2); 288-298.
2. Greaves P and Boiziau J-L (1984): Altered patterns of mucin secretion in gastric hyperplasia in mice. *Vet Pathol*, 21; 224-228.
3. Kojima A, Taguchi O, and Nishizuka Y (1980): Experimental production of possible autoimmune gastritis followed by macrocytic anemia in athymic nude mice. *Lab Invest*, 42(4); 387-395.
4. Rehm S, Sommer R, and Deerberg F (1987): Spontaneous nonneoplastic gastric lesions in female Han:NMRI mice, and influence of food restriction throughout life. *Vet Pathol*, 24; 216-225.

本剤のマウスに対する18カ月間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、360ppm群において雌では死亡率増加、雌雄では、体重及び体重増加量の抑制、摂餌量減少、種々の臓器・組織に細胞質空胞化、腺胃の過形成、ミオパチーなどがみられた。

以上より 最大無作用量は、雌雄ともに80ppm (雄: 11.4, 雌: 13.8mg/kg/日) と判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変③

1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変⑥

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変⑦

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変⑧

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変③

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変⑤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変⑥

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑭反復経口投与毒性及び発がん性

(資料No.15-2)

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (追加試験)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1996年

検体純度 :

試験動物 : CD-1系マウス 1群雌雄各60匹, 開始時約8週令
投与後3及び12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間 : 18カ月間 (1993年7月29日～1995年2月1日)

投与方法 : 検体と基礎飼料を混合して, 0, 0.0008, 0.024%(それぞれ0, 8, 240ppm)
の濃度で18カ月にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は, 試験
期間中3～4週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与によると思われる臨床症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	8	240
死亡率 (%)	雄	20	14	20
	雌	22	16	22

いずれの投与群においても, 対照群と比べて有意な死亡率の増加はなかった。

体重変化; 投与開始から, 13週間は週1回, その後は4週間に1回すべての生存動物
の体重を測定した。

240ppm群の雄では投与4日から、群平均体重値が対照群と比べて有意に減少し、平均体重増加量が対照群と比べて2.8～8.4%抑制された。同群雌では投与27および34日に群平均体重値が対照群と比べて有意に減少し、平均体重増加量は、投与27から49日に対照群と比べ14～23%低かった。しかし、雌ではその後回復した。8ppm群では、雄で初期に統計学的に有意に減少したが、その後回復したため、検体投与関連性ではないと考えられた。その他は、いずれの投与群の雌雄においても有意な変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始前、投与開始から13週間は週1回、その後は毎月約1週間の間、餌缶の重量を測定し、これを動物の延べ数及び測定日数で除して1日1匹あたりの摂餌量を算出し、食餌効率も計算した。統計学的検定は行わなかったが、変動の目安として、群平均値の対照群に対する割合を%で示す。

いずれの群においても対照群と同程度であった。
食餌効率は投与による有意な差はなかった。

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)		8	240
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.1	32.7
	雌	1.3	41.5

血液学的検査；投与後12カ月時には各群雌雄各10匹ずつを、18カ月時には、各群雌雄20匹ずつを対象として、眼窩静脈から採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ン量、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率を測定し、赤血球・白血球・血小板の形態異常を観察した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与12カ月時に、8及び240ppm群の雌で、白血球数が有意に増加し、18カ月時には240ppm群で、有意差は認められなかったものの増加傾向が認められた。また、有意差はなかったが、雌の240ppm群では12カ月時に好中球の割合が上昇し、リンパ球の割合が減少していた。240ppm群で認められた、これら一連の白血球の変化は同群の病理組織学的検査でみられた腺胃粘膜の慢性炎症に関連している可能性がある。一方、8ppm群では、18カ月時には有意差は認められず、むしろ減少したため、12カ月時にみられた有意差は一時的であり検体投与とは関連性はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査では使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、カルシウム、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、リン、塩素。

以下に統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与12カ月時に、8及び240ppm群の雌で、ナトリウム、および塩素濃度が対照群と比べ減少、また240ppm群の雌でカリウムが有意に増加したが、18カ月時には、再現されなかったため、一時的であり検体投与に関連した変化では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ないと考えられた。投与18カ月時に8及び240ppm群の雌でカルシウム濃度が、240ppm群の雌でGPTが対照群と比べ統計学的に有意に高かったが、変動幅は小さく、以前の試験では、より高用量では、同様の変化はみられなかったため、投与の影響ではないと考えられた。

雄では有意差は認められなかった。

眼検査；投与前及び計画殺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。

臓器重量；投与後12及び18カ月時の中間屠殺群と試験終了時の全生存動物を対象と

して、脳、心、肝、脾、腎及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与後12カ月時に、240ppm群の雄で、最終体重値が、対照群と比べ、有意に減少したが、18カ月時には、対照群と同等であった。240ppm群の雌雄で、投与18カ月時に肝の対体重比が有意に増加したが、その変動幅は小さく、対応する病理所見は認められなかった。また、12カ月時に、240ppm群の雄で、脳の対体重比が対照群と比べ有意に高く、心重量は有意に低かったが、これは動物の体重値が低かったのが原因と考えられた。また、これらの所見は18カ月時には認められなかったため、検体投与関連性はないと考えられた。18カ月時に8ppm群では、心対体重比が統計学的に有意に減少したが、変動幅も小さく、より高い360ppm群で変化はなかったため、投与関連性の変化ではないと判断した。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

下表に主な病変を示す。

240ppm群の雌雄に、腺胃部粘膜の肥厚がみられ、これは投与関連性の所見と判断した。18カ月時には、対照群と8ppm群でも、少数例に腺胃部肥厚が認められたが、発生頻度も低く自然発生性と考えられた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物の内、雌について対照群と240ppm群の全動物を対象として以下の臓器、組織について病理標本を作成し鏡検を行った。なお、全動物について下記の臓器・組織の標本を保存したが、その他の動物については前試験の評価で十分であったため、本試験で評価は行わなかった。：副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、空腸、精巣上体、食道、眼、胆のう、肉眼的異常部位、心、回腸、十二指腸、腎、涙腺・ハーダー腺、喉頭、肝、肺、乳腺、縦隔洞リンパ節、縦隔洞組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、膵、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精のう、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、精巣、甲状腺、胸腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣。
認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

投与12カ月時に、240ppm群の雌において、肺マクロファージの集簇、腸間膜リンパ節の洞内組織球症、上皮小体空胞化、骨格筋のミオパチー、腺胃の過形成および炎症発生頻度が対照群と比べて有意に増加した。18カ月時には、240ppm群の雌において上記病変に加えて、舌のミオパチー、前胃粘膜過角化症、前胃粘膜過形成の発生頻度が増加した。死亡・切迫殺では、240ppm群の雌においてさらに卵巣及び膵の空胞化の発生頻度が増加した。以上は投与に関連した変化であると考えられた。

その他、統計学的有意差が散見されたが、全て発生頻度の減少したものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

本試験で観察されたどの腫瘍性病変についても統計学的有意差はみられず、発生率の上昇および早期化を示すことはなかった。

本剤のマウスに対する18カ月間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、前試験(資料No.15-1)とともに解釈すると、240ppm以上の群では、雌雄で体重及び体重増加量の抑制、種々の臓器・組織細胞質空胞化、胃粘膜の過形成、ミオパチーなどが認められた。

以上より、無毒性量及び無影響量は、雌雄ともに80ppm(雄:11.4mg/kg/日, 雌:13.8mg/kg/日)と判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表1 主な非腫瘍性病変③

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 主な非腫瘍性病変④

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2 主な腫瘍性病変①

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表2 主な腫瘍性病変②

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 主な腫瘍性病変③