

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

VII. 毒性

<原体の毒性試験成績一覧表>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-1 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ ♀ 各 5 投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液	経口	♂ 100,150,250,500,750 ♀ 50,75,100,150,250	♂ 386 ♀ 150	Covance- USA ¹⁾ (1997)	71
T-2 (GLP)	急性毒性 21 日間観察	ラット	♂ ♀ 各 5 投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液	経口	♂ ♀ 40,80,160,320,640	♂ 260 ♀ 113	安科研 ²⁾ (2000)	73
T-3 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ ♀ 各 5 投与液の溶媒： オリーブ油	経口	♂ ♀ 20,40,80,160,320	♂ 86 ♀ 75	安科研 (2000)	74
T-4 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂ ♀ 各 5 投与液の溶媒： 0.5%CMC-Na 水溶液	経口	♂ ♀ 25,50,100,150,250	♂ 114 ♀ 107	Covance- USA (1997)	75
T-5	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂ ♀ 各 5 投与液の溶媒： オリーブ油	経口	♂ ♀ 0, 25, 50, 80, 100, 150	♂ 80~100 ♀ 50~80	大塚化学㈱ (2000)	76
T-6 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ ♀ 各 5	経皮	♂ 2000 ♀ 1000,2000,3000	♂ >2000 ♀ >3000	Cor.HZT ³⁾ (1997)	79
T-7 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ ♀ 各 5	吸入	♂ ♀ 0.95,1.44,2.07 mg/L	LC ₅₀ 値： ♂ 2.21 mg/L ♀ 1.50 mg/L	SPL ⁴⁾ (2000)	80
T-8 (GLP)	皮膚刺激性 3 日間観察	ウサギ	6	塗布	0.5g/匹	軽度の刺激性あり	Cor.HZT (1996)	82
T-9 (GLP)	眼刺激性 14 日間観察	ウサギ	非洗眼: 6 洗眼 : 3	点眼	容積 0.1mL(重量 41mg)/眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	Cor.HZT (1996)	83
T-10 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 惹起後 2 日間観 察	モルモット	被験 物質 : 20	皮内 ・ 塗布	感作: 皮内 1 % 塗布 5 % 惹起: 塗布 1 %	皮膚感作性なし	ボゾ ⁵⁾ (1997)	85
T-11 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験などの結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められるため試験省略。						87
T-12 (GLP)	亜急性毒性 13 週間投与・ 4 週間回復	ラット	♂ ♀ 各 10 または 16	経口 (混餌)	♂ ♀ 0.15,80,160 ppm ♂ 0,0.906,4.78,9.33 ♀ 0.1,0.1,5.17,9.32	♂ ♀ 15 ppm ♂ 0.906 ♀ 1.01	安科研 (1999)	91
T-13 *1	T-12 の骨髄病理 組織の追加検査	-	-	-	<結果>♂15,80ppm 群では骨髄造血細胞減少はな い。他、既報 (T-12) の成績を確認した。		安科研 (2001)	100
T-14 *1	亜急性毒性 2 週間	ラット	♂ ♀ 各 7	経口 (混餌)	♂ ♀ 0.15,100,200 ppm ♂ 0, 1.32, 8.07, 13.6 ♀ 0, 1.27, 7.81, 13.4 <結果>血中 L-乳酸の増加とミトコンドリア増生がみら れ、in vivo ミトコンドリア呼吸障害が示唆された。	♂ ♀ 15ppm ♂ 1.32 ♀ 1.27	三菱東京 製薬㈱ (2001)	102
T-15 (GLP)	亜急性毒性 13 週間投与	マウス	♂ ♀ 各 10	経口 (混餌)	♂ ♀ 0.15,100,300 ppm ♂ 0.2,4,15,9,46.2 ♀ 0.3,0.20,2,57.9	♂ ♀ 100 ppm ♂ 15.9 ♀ 20.2	Covance- USA (1999)	105
T-16 (GLP)	亜急性毒性 13 週間投与	イヌ	♂ ♀ 各 4	経口 (お粥)	♂ ♀ 0, 1, 5, 10	♂ ♀ 1	ボゾ (1997)	110
T-17 (GLP)	亜急性毒性 13 週間投与 (追加試験)	イヌ	♂ ♀ 各 4	経口 (お粥)	♂ ♀ 0, 10, 30, 100	確実中毒量: ♂ ♀ 30	ボゾ (1999)	115

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<原体の毒性試験成績一覧表(続き)>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-18 (GLP)	90日間反復経口 投与神経毒性	ラット	♂♀各10	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 40, 80 ppm ♂ 0, 1.0, 2.7, 5.4 ♀ 0, 1.2, 3.2, 6.0	♂♀ 80 ppm ♂ 5.4 ♀ 6.0 神経毒性なし	HLS [®] (2003)	123
T-19 (GLP)	慢性毒性 12ヶ月間投与	イヌ	♂♀各4	経口 (カブセル)	♂♀ 0, 1, 5, 20⇒10	♂♀ 1	ボゾ (1999)	127
T-20 (GLP)	慢性毒性・ 発がん性 24ヶ月間投与	ラット	♂♀各60	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 40, 80 ppm ♂ 0, 0.561, 1.50, 3.07 ♀ 0, 0.686, 1.85, 3.79	♂♀ 15 ppm ♂ 0.561 ♀ 0.686 発がん性なし	安科研 (1999)	134
T-21 (GLP)	発がん性 18ヶ月間投与	マウス	♂♀各50	経口 (混餌)	♂♀ 0, 15, 150, 500⇒400⇒300 ppm ♂ 0, 2.2, 20.8, 60.9 ♀ 0, 2.8, 27.1, 75.9	♂♀ 15 ppm ♂ 2.2 ♀ 2.8 発がん性なし	Covance- USA (1999)	159
T-22 (GLP)	繁殖毒性 2世代 F0: 交配前～F1 児離乳 F1: 交配前～F2 児離乳	ラット	♂♀各30	経口 (混餌)	♂♀ 0, 0.75, 1.5, 3 (被験物質摂取量が一定に なるように混餌濃度を適 宜調整)	親動物・児動物とも 0.75 繁殖に対する 無毒性量: 1.5	安科研 (1999)	170
T-23	免疫毒性 3世代 F0♀: 妊娠～F1 児離乳 F1: 交配前～F2 児離乳 F2: 離乳後～生後10週齢	ラット	F0♀各 14～15	経口 (混餌)	♂♀ 0, 0.75, 3 (被験物質摂取量が一定に なるように混餌濃度を適 宜調整)	次世代に対する免疫 毒性なし	安科研 (1999)	181
T-24 (GLP)	催奇形性 器官形成期投与 (妊娠6～15日)	ラット	妊娠♀各 21～24	経口	0, 1, 3, 4.5	母体: 1 胎児: 3 催奇形性なし	安科研 (1999)	195
T-25 (GLP)	催奇形性 器官形成期投与 (妊娠6～18日)	ウサギ	妊娠♀各 12～15	経口	0, 1, 3, 6	母体: 1 胎児: 3 催奇形性なし	安科研 (1997)	199
T-26 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 試験系: サルモネラ TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA ⁺ 用量 (μg/17 μl): 実験1 (-/+S9mix) 0, 8, 40, 200, 1000, 5000 実験2 (-/+S9mix) 0, 62.5, 125, 250, 500, 1000				S9 mixの有無にかかわ らず陰性	Covance- UK [®] (1997)	204
T-27 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 試験系: サルモネラ TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA ⁺ 本試用量 (μg/17 μl): -/+S9mix 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mixの有無にかかわ らず陰性	ボゾ (2000)	207
T-28 (GLP)	変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL 細胞 用量 (μg/mL): 実験1 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 10.09, 14.41, 20.59 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 42.02, 60.03, 85.75 実験2 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 8.59, 10.74, 13.42 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 51.2, 64, 80 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 8.59 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 32.77				S9 mixの有無にかかわ らず染色体の構造異常 誘発性は陰性.	Covance- UK (1997)	210

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

< 原体の毒性試験成績一覧表 (続き) >

く、原体の毒性試験成績を、見表（続表）

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
T-29	変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> マウス骨髄小核試験 用量(mg/kg): ♂ 0, 3, 6, 12, 24 ♀ 0, 1.8, 3.5, 7, 14 投与: 各用量を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与。				陰性	大塚化学㈱ (1997)	218
T-30 (GLP)	変異原性 DNA 損傷	<i>In vitro</i> 試験系: 枯草菌の組換え修復能保持株と欠損株 用量(μg/disk): (-/+S9mix) 0, 1250, 2500, 5000, 10000, 2000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	安科研 (1996)	220
T-31	一般薬理 (単回経口投与)	中 枢 神 経 系	一般状態	♂ラット, 3 匹/群	0.10, 50, 200 mg/kg	50, 中枢神経抑制症状	安科研 (1999)	222
睡眠時間			♂マウス, 8 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	10, 延長作用あり			
自発運動量			♂マウス, 18 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	10, 低下あり			
鎮痛作用			♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	50, 作用閾値の上昇			
正常体温			♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	10, 低下あり			
自発筋電			♂ラット, 3 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)			
コリンエステラーゼ			♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)			
呼吸・循環器系: 呼吸, 血圧, 心拍数および心電図 ♂ウサギ, 4 匹/群, 0.2, 10, 50 mg/kg (単回十二指腸内投与)			50 (作用なし)					
自律神経系: 瞳孔径			♂ラット, 6 匹/群, 0.10, 50, 150 mg/kg	10, 散瞳作用あり				
消化器系: 腸管輸送能			♂マウス, 8 匹/群, 0.10, 50, 150 mg/kg (50 および 150mg/kg 群では、全例死亡のため検査できなかった。)	10 (作用なし)				
骨格筋: 懸垂動作			♂マウス, 8 匹/群, 0.10, 50, 150 mg/kg	10, 弛緩作用あり				
腎 機 能			尿量と尿中電解質	♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)		
			PSP 排泄能	♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)		
			血 液	血液凝固	♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)	
溶血				♂ラット, 6 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)		
肝機能: ICG 代謝能			♂ラット, 6 匹/群, 0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)				
T-32		消化器系: 腸管輸送能	♂ラット, 10 匹/群	0.10, 50, 150 mg/kg	150 (作用なし)	大塚化学㈱ (1999)	227	
T-33	動物細胞ミトコンドリア電子伝達系における <i>in vitro</i> 呼吸阻害 ①ラット肝ミトコンドリア呼吸阻害: トルフェンタール 0.004~0.16 μg/mL ②ウサギ心筋ミトコンドリア呼吸阻害: トルフェンタール 0.002~0.146 μg/mL PT-CA 1.24~22.4 μg/mL					トルフェンタールは顕著な 呼吸阻害作用あり。 PT-CA の阻害作用は 極めて弱い。	三菱化学㈱ (2001)	228
T-34 *1	単回経口投与ラットを用いたミトコンドリア電子伝達系における <i>in vivo</i> 呼吸阻害検討 ①160mg/kg 経口投与ラットの肝・血液の親化合物 TK ②160mg/kg 経口投与ラットから調製した肝ミトコンドリア呼吸阻害検討					<i>in vivo</i> ミトコンドリア呼吸 阻害が示唆された。	三菱化学㈱ (2001)	230
T-35	拮抗薬による 解毒	ラット	♂10 匹	前処置: トルフェンタール, 200mg/kg 単回経口 投与 拮抗薬処置: ①カフェイン, 30mg/kg 皮下投与 ②塩化マグネシウム, 10mg/kg 皮下投与 ③ベネリル, 50mg/kg 皮下投与	急性毒性に対していず れの拮抗薬も解毒効果 なし	安科研 (1999)	235	
T-36	解毒・治癒 吸着剤・緩 下剤による 解毒	ラット	♂♀各 5 匹	前処置: トルフェンタール 250, 500 mg/kg 単回経口 投与	処置: 15 分後または 60 分後に①または ②の吸着剤・緩下剤を単回経口投与 ①活性炭+ソルベトール ②活性炭+硫酸マグネシウム	活性炭および緩下剤 (ソルベトールまたは硫酸 マグネシウム)の併用投与は 急性毒性の解毒におい て有効であることが示 唆された。	大塚化学㈱ (2000)	237
T-37 *2	拮抗薬による 解毒	ラット	♂10 匹	前処置: トルフェンタール, 50mg/kg 単回経口 投与 拮抗薬処置: エデトール (50 または 100mg/kg)、塩化 カルシウム (500 または 1000mg/kg) または 塩化マグネシウム (500 または 1000mg/kg) を強制経口投与。	エデトール、塩化カルシウム、 塩化マグネシウムはトルフェン タールの急性経口毒性を軽 減することが示唆され た。	日本農薬㈱ (2003)	240	

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

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

- 1) Covance-USA: Covance Laboratories Inc. (米国), 2) 安科研: ㈱三菱化学安全科学研究所
3) Cor.HZF: Corning Hazleton Inc. (米国) - 1997 年に同社の社名は「Covance Laboratories Inc.」に変更された。
4) SPL: Safepharm Laboratories Ltd. (英国), 5) ボン: ㈱ボンリサーチセンター
6) H.L.S: Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国), 7) Covance-UK: Covance Laboratories Ltd. (英国)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<代謝物の毒性試験成績一覧表>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(ing/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-38 (GLP)	PT-CA 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100	♂ 27.4 ♀ 15.4	ボゾリ (1999)	245
T-39	PT-CA 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100	♂ 61 ♀ 54	大塚化学㈱ (2000)	246
T-40 (GLP)	PT-CA, OH-PT, トルフェンチラト 亜急性毒性 4週間投与	ラット	♂♀各5	経口 (混餌)	PT-CA: 3, 10, 30, 100ppm OH-PT: 3, 10, 30, 100ppm トルフェンチラト: 10, 30, 100ppm 共通対照群: 0ppm	PT-CA: ♂♀10ppm OH-PT: ♂♀30ppm ♀100ppm トルフェンチラト: ♂♀10ppm	ボゾ (2001)	247
					PT-CA: ♂ 0.3, 0.8, 2.5, 8.1 ♀ 0.3, 0.9, 2.7, 8.5 OH-PT: ♂ 0.2, 0.9, 2.5, 8.4 ♀ 0.3, 0.9, 2.7, 8.8 トルフェンチラト: ♂ 0.9, 2.5, 8.0 ♀ 0.9, 2.6, 8.2	PT-CA: ♂ 0.8 ♀ 0.9 OH-PT: ♂ 2.5 ♀ 8.8 トルフェンチラト: ♂♀ 0.9		
T-41 (GLP)	PT-CA 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>サッネ</i> 初菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/7プレート): (-/-S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mixの有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	256
T-42 (GLP)	PT-CA 変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL/TU 細胞 用量 (μg/mL): 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 4.89, 9.78, 19.6, 39.1, 78.3, 157, 313 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 4.89, 9.78, 19.6, 39.1, 78.3, 157, 313				S9 mixの有無にかかわ らず陰性.	ボゾ (2001)	259
T-43 (GLP)	PT-CA 変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> ラット骨髓小核試験 用量 (mg/kg): ♂ 0, 5, 10, 20 投与: 各用量を24時間間隔で2回経口投与.				陰性	関新日本 科学 (2000)	263
T-44 (GLP)	OH-PT 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 10, 30, 100, 300, 1000	♂ 70.8 ♀ 35.5	ボゾ (1999)	265
T-45	OH-PT 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 0, 10, 30, 60, 100, 200	♂♀ 30~60	大塚化学㈱ (2000)	266
T-46 (GLP)	OH-PT 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>サッネ</i> 初菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2uvrA 本試用量(μg/7プレート): (-/-S9mix) 0, 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (但し, 2500, 5000 μg/7プレートは +S9mixのみ)				S9 mixの有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	267
T-47 (GLP)	OH-PT 変異原性 染色体異常	<i>In vitro</i> , 試験系: CHL/TU 細胞 用量 (μg/mL): 短時間処理 (+S9mix, 6hrs 処理) 0, 40.0, 80.0, 120, 160, 200 短時間処理 (-S9mix, 6hrs 処理) 0, 40.0, 80.0, 120, 160, 200 連続処理 (-S9mix, 24hrs 処理) 0, 10.0, 30.0, 50.0, 70.0, 90.0, 110, 130 連続処理 (-S9mix, 48hrs 処理) 0, 10.0, 30.0, 50.0, 70.0, 90.0, 110, 130				S9 mixの有無にかかわ らず陰性.	ボゾ (2001)	270
T-48 (GLP)	OH-PT 変異原性 染色体異常	<i>In vivo</i> ラット骨髓小核試験 用量 (mg/kg): ♂ 0, 5, 10, 20 投与: 各用量を24時間間隔で2回経口投与.				陰性	関新日本 科学 (2000)	271

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

<代謝物の毒性試験成績一覧表（続き）>

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-49 (GLP)	T-CA 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 60, 200, 600, 2000	♂ 600~2000 ♀ >2000	ボゾ (1999)	276
T-50 (GLP)	T-CA 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	277
T-51 (GLP)	T-AM 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	280
T-52 (GLP)	T-AM 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	281
T-53 (GLP)	CA-T-CA 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	284
T-54 (GLP)	CA-T-CA 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	285
T-55 (GLP)	OH-T-CA 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂ 0, 1000, 2000, 3000, 4000 ♀ 0, 1000, 2000	♂ 2024 ♀ >2000	ボゾ (1999)	288
T-56 (GLP)	OH-T-CA 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	289
T-57 (GLP)	OH-PAM 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 60, 200, 600, 2000	♂♀ 1095	ボゾ (1999)	292
T-58 (GLP)	OH-PAM 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	ボゾ (1999)	293
T-59 (GLP)	PCA 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 0, 1000, 2000	♂♀ >2000	ボゾ (1999)	296
T-60	PCA 遺伝子突然変異	<i>In vitro</i> , 復帰突然変異 試験系: <i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 本試用量(μg/プレート): (-/+S9mix) 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000				S9 mix の有無にかかわ らず陰性	日油研 ²⁾ (1988)	297

1) ボゾ: ㈱ボゾリサーチセンター

2) 日油研: (財) 日本油料検定協会総合分析センター

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

＜製剤の毒性試験成績一覧表＞

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り の動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-61 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 47, 66, 93, 130, 182, 255, 357, 500	♂ 102 ♀ 83	㈱新日本科 学 (2000)	299
T-62 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14 日間観察	マウス	♂♀各 5	経口	♂♀ 47, 66, 93, 130, 182	♂ 104 ♀ 108	㈱新日本科 学 (2000)	300
T-63 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	㈱新日本科 学 (2000)	301
T-64 (GLP)	急性毒性 15%乳剤 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	吸入	♂♀ 0, 0.131, 0.228, 0.439, 1.086, 1.410 mg/L	LC ₅₀ 値: ♂♀ 0.542 mg/L	㈱新日本科 学 (2000)	302
T-65 (GLP)	皮膚刺激性 15%乳剤 13 日間観察	ウサギ	6	塗布	0.5mL/匹	中程度の刺激性あり	㈱新日本科 学 (2000)	304
T-66 (GLP)	眼刺激性 15%乳剤 21 日間観察	ウサギ	非洗眼: 6 洗眼 : 3	点眼	容積 0.1mL/眼	中程度の刺激性あり	㈱新日本科 学 (2000)	305
T-67	1000 倍希釈液 眼刺激性 15%乳剤 3 日間観察	ウサギ	非洗眼: 6	点眼	容積 0.1mL(希釈液)/眼	刺激性なし	大塚化学㈱ (2000)	306
T-68 (GLP)	皮膚感作性 15%乳剤 Buchler 法 惹起後 2 日間観 察	モルモット	被験 物質 : 10	塗布	感作: 塗布 6.25% 惹起: 塗布 3.13%	皮膚感作性なし	㈱新日本科 学 (2000)	307
T-69 (GLP)	急性毒性 15%フロアブル 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	♂♀ 130, 204, 319, 500, 783	♂ 360 ♀ 153	㈱新日本科 学 (2000)	309
T-70 (GLP)	急性毒性 15%フロアブル 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	㈱新日本科 学 (2000)	310
T-71 (GLP)	皮膚刺激性 15%フロアブル 3 日間観察	ウサギ	6	塗布	0.5mL/匹	刺激性なし	㈱新日本科 学 (2000)	311
T-72 (GLP)	眼刺激性 15%フロアブル 21 日間観察	ウサギ	非洗眼: 6 洗眼 : 3	点眼	容積 0.1mL/眼	刺激性なし	㈱新日本科 学 (2000)	312
T-73 (GLP)	皮膚感作性 15%フロアブル Buchler 法 惹起後 2 日間観 察	モルモット	被験 物質 : 20	塗布	感作: 塗布 100% (原液) 惹起: 塗布 100% (原液)	皮膚感作性なし	㈱新日本科 学 (2000)	313
T-74	<15%乳剤の被暴露> ハウス内散布における 作業員への被暴露調査					トルフェンピラドの 作業員、散布補助者、 リエントリー者への 被暴露はごくわずか であった。		315

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

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

4) SPL: Safepharm Laboratories Ltd.(英国), 5) ボン: ㈱ボンリサーチセンター

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-1)

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

報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時8~11週齢(体重 雄234~278g、雌201~233g)

試験期間: 14日間観察

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

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

試験結果:

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

1): 瀕死期殺

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

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

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

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

れた。

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

②ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 T-2)

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [G L P 対応]

報告書作成年 2000年

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

被験物質：

試験動物： SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時 12 週齢（体重 雄 392～427 g、雌 242～259 g）

試験期間： 21日間観察

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

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

試験結果：

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

1)：最終の死亡個体を発見した日。

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

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

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

剖検の結果、投与後 3 日以内に死亡した例では腺胃の出血がみられた。投与後 11 日以降に死亡した例では、腺胃の出血、前胃の白色隆起巣、胸腺および脾臓の小型化がみられた。胸腺および脾臓の小型化に関しては、観察された個体が明らかな衰弱をしめしていることから、ストレス性の二次的変化であると考えられた。

一方、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

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

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]

報告書作成年 2000年

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

被験物質：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時5週齢（体重 雄 127～156 g、雌 111～131 g）

試験期間：14日間観察

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

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

試験結果：

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

1)：最終の死亡個体を発見した日。

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

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

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

④マウスにおける急性経口毒性試験

(資料T-4)

試験機関 Covance Laboratories (米国) [G L P 対応]

報告書作成年 1997年

被験物質：

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹

投与時6週齢(体重 雄27.7~30.9g、雌20.8~26.0g)

試験期間：14日間観察

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

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

試験結果：

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

1)：250mg/kg群で2例の死亡が投与後2日に発見された。

2)：150mg/kg群で1例が投与後6日に瀕死期殺された。

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

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

体重について、生存例では順調な増加がみられた。

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

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

試験機関 大塚化学

報告書作成年 2000年

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

被験物質：

試験動物：ICR系マウス、1群雌雄各5匹

投与時6週齢（体重 雄26.9～33.5g、雌21.8～28.5g）

試験期間：14日間観察

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

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

試験結果：

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

1)：最終の死亡個体を発見した日。

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

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

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

<申請者考察> 原体の急性経口毒性試験でみられた投与後観察後期の死亡例に関してラットおよびマウスにおいて観察された死亡状況を次表に示す。

	投与液の溶媒	雄		雌	
		投与量 (mg/kg)	死亡状況 死亡数/供試数：死亡時間（死亡数）	投与量 (mg/kg)	死亡状況 死亡数/供試数：死亡時間（死亡数）
ラット	CMC-Na 水溶液 (資料 T-1)	100	0/5 :	50	0/5 :
		150	0/5 :	75	1/5 : 3 H(1)
		250	1/5 : 3 H(1)	100	1/5 : 7 H(1)
		500	4/5 : 9 H(2), 11 H(2)	150	2/5 : 7 H(1), 11 H(1)
		750	4/5 : 9 H(1), 10 H(1), 12 H(1), 14 H(1)	250	5/5 : 7 H(1), 8 H(1), 9 H(1), 11 H(1), 15 H(1)
	CMC-Na 水溶液 (資料 T-2)	40	0/5 :	40	0/5 :
		80	0/5 :	80	2/5 : 1 H(1), 12 H(1)
		160	0/5 :	160	3/5 : 11 H(1), 12 H(2)
		320	4/5 : 13 H(2), 17 H(1), 18 H(1)	320	5/5 : 2 H(4), 15 H(1)
		640	5/5 : 1 H(1), 2 H(2), 3 H(2)	640	5/5 : 1 H(3), 2 H(2)
	オリーブ油 (資料 T-3)	20	0/5 :	20	0/5 :
		40	0/5 :	40	0/5 :
		80	2/5 : 1 H(2)	80	3/5 : 1 H(1), 2 H(2)
		160	5/5 : 1 H(5)	160	5/5 : 1 H(4), 2 H(1)
		320	5/5 : 1 H(5)	320	5/5 : 1 H(5)
マウス	CMC-Na 水溶液 (資料 T-4)	25	0/5 :	25	0/5 :
		50	0/5 :	50	0/5 :
		100	2/5 : 1 H(2)	100	2/5 : 1 H(2)
		150	4/5 : 1 H(4)	150	5/5 : 1 H(3), 2 H(1), 5 H(1)
		250	5/5 : 1 H(3), 2 H(2)	250	5/5 : 1 H(5)
	オリーブ油 (資料 T-5)	25	0/5 :	25	0/5 :
		50	0/5 :	50	0/5 :
		80	1/5 : 2 H(1)	80	5/5 : 1 時間(1), 3 時間(1), 6 時間(1), 2 H(2)
		100	4/5 : 30 分(1), 2 H(3)	100	5/5 : 1 時間(2), 3 時間(1), 6 時間(1), 2 H(1)
		150	5/5 : 1 時間(2), 3 時間(3)	150	5/5 : 1 時間(5)

投与日を 1 日と起算、CMC-Na：カルボキシメチルセルロース-Na

観察後期の死亡が、ラットで投与液の溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液を用いた場合に頻繁に観察された。しかし、溶媒をオリーブ油にかえるとラットで観察後期の死亡は観察されなかった。また、マウスでは 0.5%CMC-Na 水溶液を用いた場合に 1 例（150mg/kg 群の雌 1 例）で観察された以外にみられなかった。

これらの観察後期の死亡例では、生存時において投与直後に発現した症状の一部は消失するものの、自発運動の低下および円背位は継続して観察され、また、投与から死亡まで継続的に体重が減少ないし減少傾向を示すとともに消瘦が観察された。同様の観察後期の死亡は、一般薬理試験（資料 T-31）の一般状態観察および解毒試験（資料 T-35、36）においてもラットで観察されており、摂餌量も低下していた（資料 T-35）。

観察後期の死亡原因を探るため、急性毒性試験と同様に投与溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液を用いて ^{14}C -トルフェンピラドを雄ラットに致死用量 (160、320mg/kg) で単回経口投与した後の血漿中放射能濃度を経時的に測定するとともに、投与 168 時間後 (7 日後) に胃および小腸内容物の放射能濃度を測定した。その結果を次表に示す (詳細は、資料 M-8 の抄録を参照)。

投与量 mg/kg	ラット No.	血漿中濃度 (トルフェンピラド換算 $\mu\text{g/mL}$)					体重 減少 率(%)	168 時間後：投与 ^{14}C 量 に対する割合(%)	
		6 hr	12 hr	24 hr	72 hr	168 hr		胃内容物	小腸内容物
160	1 ^{*)}	16.71	--	--	--	--	--	--	--
	2	5.00	5.12	6.62	10.26	5.23	18	0.2	2.3
	3	6.17	6.98	11.54	13.88	14.15	23	7.1	3.1
	4	8.34	10.42	15.31	17.97	15.52	22	29.7	3.0
	5	4.08	5.86	8.14	10.59	9.41	25	18.2	4.8
	平均	8.06	7.10	10.40	13.18	11.08	22	13.8	3.3
	SD	5.09	2.34	3.86	3.59	4.70	2	12.9	1.1
320	6	6.97	7.82	11.11	13.95	19.07	24	48.4	2.6
	7	5.55	6.49	8.83	11.21	11.83	25	52.7	1.9
	8 ^{**)}	--	--	--	--	--	--	--	--
	9 ^{**)}	7.91	6.50	10.47	15.60	--	--	--	--
	10	5.18	6.59	11.79	18.26	15.33	27	53.5	4.8
	平均	6.40	6.85	10.55	14.53	15.41	25	51.5	3.1
	SD	1.27	0.65	1.27	3.07	3.62	1	2.7	1.5

体重減少率(%) = [投与前体重 - 投与後 168 時間の体重] ÷ 投与前体重 × 100

-- : 測定せず、*) : 投与 7 時間後に死亡、**) : 投与 5 時間後に死亡、***) : 投与 120 時間後に死亡

血漿中放射能レベルは、観察終了の投与後 7 日まで減衰することなく高濃度で推移した。さらに、投与後 7 日においても胃内容物に高い放射能の残留がみられた。この試験における胃内容物中の残留放射能は生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、投与物質は胃壁に固着しているのではなく、胃内容物中に混在していると推察された。また、小腸内容物の残留率が約 3% と少ないことから、トルフェンピラドの高用量投与により胃の運動が抑制されて放射能の胃内からの排出が遅れるものと推察された。この試験で観察された死亡に関して、投与直後の血漿中濃度の急激な上昇による死亡の他に、320mg/kg 群の投与後 120 時間にみられた死亡例では、胃内に滞留する放射能が胃から徐々に排泄され、吸収を受けて血中濃度が高まり、閾値を越えたため死にいたったものと推察された。

以上、投与溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液を用いた際にラットで発現した観察後期の死亡例では、継続的な体重減少および摂餌量の減少がみられ、死因は高濃度かつ持続的な薬物の体内暴露に関連していると考えられる。

なお、低投与量 (1mg/kg) の試験 (資料 M-2) では、単回経口投与後の薬物の消失は比較的速やか (血中 T_{max} : 2~6hr, $T_{1/2}$: 11~28hr) であり、上記のような胃内容物中の高い残留放射能はみられなかった。したがって、低用量投与時と致死用量の投与時では、体内からの薬物消失が異なるものと考えられる。

2) 急性経皮毒性

①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-6)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [GLP対応]

報告書作成年 1997年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時 7~10週齢 (体重 雄 246~257g、雌 214~247g)

試験期間: 14日間観察

投与方法: 被験物質を蒸留水で加湿し、刈毛した背部皮膚に24時間閉鎖塗布した。

24時間後、皮膚に付着した被験物質を水道水で除去した。

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

試験結果:

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

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

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

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

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

3) 急性吸入毒性

①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料T-7)

試験機関 SafePharm Laboratories (英国) [G L P 対応]

報告書作成年 2000年

被験物質:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹

投与時8~10週齢(体重 雄267~322g、雌220~257g)

試験期間: 14日間観察

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

暴露条件:

		被験物質		
名目濃度 (mg/L)		1.70	3.99	5.32
実測濃度 ¹⁾ (mg/L)		0.95	1.44	2.07
粒子 ²⁾ 径 分 布 (%)	≤9.8	89.1	91.8	87.3
	≤6.0	50.8	61.2	53.9
	≤3.5	25.4	34.2	29.4
	≤1.55	4.84	8.16	8.16
	≤0.93	0.81	2.04	1.63
	≤0.52	0.00	1.02	0.41
空気力学的質量中位径(μm)		4.91	4.13	4.76
呼吸可能な粒子の割合 ³⁾ (%)		36.7	48.3	41.3
チャンバー内容積 (L)		30		
チャンバー内通気量 (L/分)		20		
暴露条件		ダスト 4時間 鼻部暴露		

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

2): カスケードインパクターによる3回測定の前平均値である。

3): 4μm未満の粒子の割合を示す。

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

試験結果:

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

1): 2.07mg/L群で1例の死亡が、暴露後4日に確認された。

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

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

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

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

①ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料T-8)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [G L P対応]

報告書作成年 1996年

被験物質:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌6匹

投与時 14~18 週齢 (体重 2588~2728 g)

試験期間: 3日間観察

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

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

試験結果: 観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

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

表中の数値は、申請者が原報に基づき算出した6匹の平均値である。

ごく軽度な紅斑が投与後 30 分から 48 時間までみられた。

得られた結果から皮膚一次刺激性指数は 0.2 と算出された。

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

2) 眼粘膜刺激性

①ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料T-9)

試験機関 Corning Hazleton (米国) [G.L.P対応]

報告書作成年 1996年

被験物質:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄9匹

投与時 19週齢 (体重 2544~2902 g)

試験期間: 14日間観察

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

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

試験結果: 観察された刺激性変化の採点を次表に示す。

項目			最高 評点	投与後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日	14日
非洗眼群 [6匹の 平均 ¹⁾]	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
	混濁	面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0.2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1.7	1.3	0.5	0.5	0.2	0
		浮腫	4	1	1	0.5	0.3	0	0	0
		分泌物	3	0.3	0.2	0	0	0	0	0
	合計 ²⁾		110	7.5	5.7	3.7	1.7	1.0	0.3	0
洗眼群 [3匹の 平均 ¹⁾]	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	-	-
	混濁	面積	4	0	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-
	結膜	発赤	3	1.7	1.3	1	0.7	0	-	-
		浮腫	4	1	1	0.7	0	0	-	-
		分泌物	3	0	0	0	0	0	-	-
	合計 ²⁾		110	5.3	4.7	3.3	1.3	0	-	-

1): 各採点の平均値は、原報に基き申請者が算出した。

2): Draize 法による評価点 (最高 110 点)

- : 観察せず。

非洗眼および洗眼群ともに角膜の刺激性変化はみられなかった。

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

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

投与後 96 時間に消失した。

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

*)：申請者注

原報には刺激性の程度について記載がなかった。申請者は Kay&Calandra の分類法に基き軽度と判断する。また、非洗眼群と洗眼群を比較し、合計点および刺激性変化の消失の早さから、洗眼効果はあると申請者は考える。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料T-10)

試験機関 ボゾリサーチセンター [G.L.P対応]

報告書作成年 1997年

被験物質：

試験動物：ハートレー系モルモット、雌 60 匹

投与時 8～9 週齢 (体重 396～513 g)

試験期間：惹起暴露終了後 2 日間観察

試験方法：Maximization 法

用量設定根拠：被験物質をオリーブ油に懸濁して投与液を調製した。予備試験として皮内投与 (0.5%、1%、2.5%および投与限界である 5%) および経皮投与 (24 時間閉鎖貼付；0.5%、1%、2.5%、5%、10%および調製限界である 25%) を実施した。その結果、皮内投与では 2.5%以上の濃度では一般状態の変化 (自発運動の減少等) がみられたが、投与部位の刺激性変化はみられなかった。経皮投与では一般状態の変化はみられなかったが、2.5 および 5%の濃度で評点 1 の紅斑、10 および 25%濃度では評点 2 の紅斑がみられた。これらの結果に基き次の濃度が設定された。

1 次感作 (皮内投与) 1 %

2 次感作 (経皮投与) 5 %

惹起 (経皮投与) 1 %

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

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

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

1) FCA：フロイントの完全アジュバント

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

リーブ油を経皮投与（48 時間閉鎖貼付）した（2 次感作）。

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

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

試験結果：観察された惹起暴露部位の皮膚反応を次表に示す。

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

1)：皮膚反応評点の基準 (Magnusson と Kligman)

評点 0- 肉眼的に変化なし 評点 1- 軽度またはまばらな紅斑

評点 2- 中等度の紅斑 評点 3- 強度の紅斑および浮腫

2)：感作陽性率 (%) = [陽性動物数 ÷ 供試動物数] × 100

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

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

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

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

(4) 急性神経毒性

(資料 T-1 1)

試験未実施

急性経口毒性試験成績およびラットの混餌法による 13 週間混餌投与神経毒性試験成績からの考察で対応。

急性経口毒性試験の一般状態の観察において、致死量を下回る用量で神経毒性を示唆する特異的な所見は認められなかった。ラットを用いた混餌法による神経毒性試験において実施された行動神経毒性スクリーニング、眼科学的検査ならびに神経病理学的検査の結果、雌雄およびすべての投与群において神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらには、トルフェンピラドは既知神経毒性物質と化学的構造相関がない。これらのことから急性神経毒性試験を実施しなかった。

次に急性経口毒性試験の神経毒性に関連する観察内容の概要およびラットを用いた混餌法による神経毒性試験の結果概要を記載する。

1. 急性経口毒性試験の神経毒性に関連する観察内容の概要

ラットおよびマウスにおいて観察された死亡、一般状態の変化、剖検所見を表 1.1～表 2.2 にまとめて示す。

ラットおよびマウスを用いた何れの試験においても、死亡例のみられない用量において神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

表 1.1 ラットの急性経口毒性試験 (資料 T-1、投与液の溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液)

雄			雌		
投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見	投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見
100	0/5	一般状態変化： 削瘦、軟便、泌尿器周囲の汚れ 剖検所見：腎盂拡張	50	0/5	一般状態変化： 削瘦、顔面の赤色の汚れ、脱毛、 軟便、泌尿生殖器周囲の汚れ 剖検所見：異常なし。
150	0/5	一般状態変化： 削瘦、泌尿器周囲の汚れ、軟便 剖検所見：異常なし。	75	1/5	一般状態変化： 削瘦、円背位、顔面の赤色の汚れ、 軟便 剖検所見：生存例は異常なし。死亡例も 特記事項なし。
250	1/5	一般状態変化： 削瘦、円背位、粗毛、 顔面の赤色の汚れ、軟便、 泌尿器周囲の汚れ 剖検所見：異常なし。	100	1/5	一般状態変化： 削瘦、脱毛、軟便、泌尿生殖器 周囲の汚れ 剖検所見：生存例は腎盂拡張。 死亡例は特記事項なし。
500	4/5	一般状態変化： 削瘦、活動性低下、歩行失調、 円背位、顔面の赤色の汚れ、 軟便、泌尿器周囲の汚れ、脱毛 剖検所見：生存例で胸腺の小型化 死亡例で胃のびらん、胸腺の小型化	150	2/5	一般状態変化： 削瘦、円背位、顔面の赤色の 汚れ、軟便、泌尿器周囲の汚れ 剖検所見：特記事項なし。
750	4/5	一般状態変化： 削瘦、活動性低下、歩行失調、 円背位、顔面の赤色の汚れ、 軟便、泌尿器周囲の汚れ 剖検所見：特記事項なし。	250	5/5	一般状態変化： 削瘦、歩行失調、円背位、 顔面の赤色の汚れ、軟便、 泌尿器周囲の汚れ、糞量減少 剖検所見：死亡例で胃のびらん、 脾臓と胸腺の小型化
まとめ：死亡例がみられなかった投与量（雄：150mg/kg 以下、雌：50mg/kg）において、神経毒性を示唆する変化は観察されなかった。					

表 1.2 ラットの急性経口毒性試験（資料 T-2、投与液の溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）

雄			雌		
投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見	投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見
40	0/5	一般状態変化： 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	40	0/5	一般状態変化： 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし
80	0/5	一般状態変化： 自発運動低下、下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	80	2/5	一般状態変化： 削瘦、腹臥位、円背位、自発運動低下 呼吸不整、下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：生存例は異常なし。 死亡例では胸腺の小型化、胃の出血
160	0/5	一般状態変化： 削瘦、円背位、自発運動低下、 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	160	3/5	一般状態変化： 削瘦、円背位、自発運動低下、 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：生存例は異常なし。 死亡例では胸腺の小型化、胃の出血
320	4/5	一般状態変化： 削瘦、腹臥位、円背位、自発運動低下、 呼吸不整、下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：生存例は異常なし。 死亡例は胸腺や脾臓の小型化、 胃の出血。	320	5/5	一般状態変化： 削瘦、腹臥位、円背位、自発運動低下 呼吸不整、下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：胸腺や脾臓の小型化、胃の 出血
640	5/5	一般状態変化： 腹臥位、自発運動低下、呼吸不整、 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：死亡例で胃の出血。	640	5/5	一般状態変化： 横臥位、背臥位、自発運動低下、 呼吸不整、呼吸緩徐、下腹部の汚れ、 下痢 剖検所見：胃の出血
まとめ：死亡例がみられなかった投与量（雄：160mg/kg 以下、雌：40mg/kg）において、神経毒性を示唆する変化は観察されなかった。					

表 1.3 ラットの急性経口毒性試験（資料 T-3、投与液の溶媒：オリーブ油）

雄			雌		
投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見	投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見
20	0/5	一般状態変化： 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	20	0/5	一般状態変化： 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。
40	0/5	一般状態変化： 自発運動低下、下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	40	0/5	一般状態変化： 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。
80	2/5	一般状態変化： 腹臥位、円背位、自発運動低下、 間代性痙攣、呼吸不整、呼吸困難、 下腹部の汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。	80	3/5	一般状態変化： 腹臥位、横臥位、円背位、 自発運動低下、呼吸不整、下腹部の 汚れ、下痢 剖検所見：異常なし。
160	5/5	一般状態変化： 腹臥位、横臥位、自発運動低下、 歩行失調、間代性痙攣、呼吸不整、 流涎 剖検所見：異常なし。	160	5/5	一般状態変化： 腹臥位、横臥位、円背位、 自発運動低下、呼吸不整、呼吸困難 剖検所見：異常なし。
320	5/5	一般状態変化： 腹臥位、横臥位、自発運動低下、 強直性痙攣、間代性痙攣、呼吸不整 剖検所見：異常なし。	320	5/5	一般状態変化： 腹臥位、横臥位、自発運動低下、 歩行失調、間代性痙攣、呼吸不整、 呼吸困難 剖検所見：異常なし。
まとめ：死亡例がみられなかった投与量（雄雌：40mg/kg 以下）において、神経毒性を示唆する変化は観察されなかった。					

表 2.1 マウスの急性経口毒性試験（資料 T-4、投与液の溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）

雄			雌		
投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見	投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見
25	0/5	一般状態変化：異常なし。 剖検所見：異常なし。	25	0/5	一般状態変化：異常なし。 剖検所見：異常なし。
50	0/5	一般状態変化： 活動性低下、歩行失調 剖検所見：異常なし。	50	0/5	一般状態変化： 活動性低下、歩行失調 剖検所見：異常なし。
100	2/5	一般状態変化： 活動性低下、歩行失調、間代性痙攣、 呼吸困難 剖検所見：異常なし。	100	2/5	一般状態変化： 活動性低下、虚脱、呼吸困難、 歩行失調 剖検所見：異常なし。
150	4/5	一般状態変化： 活動性低下、虚脱、歩行失調、 呼吸困難、低体温 剖検所見：異常なし。	150	5/5	一般状態変化： 活動性低下、歩行失調、呼吸困難、 低体温、振戦、削瘦、円背位、虚脱 剖検所見：異常なし。
250	5/5	一般状態変化： 活動性低下、振戦、歩行失調、 呼吸困難、虚脱、低体温 剖検所見：鼻腔に赤色乾固物	250	5/5	一般状態変化： 異常なし 剖検所見：異常なし。

まとめ：死亡例がみられなかった投与量（雄雌：50mg/kg 以下）において、神経毒性を示唆する変化は観察されなかった。

表 2.2 マウスの急性経口毒性試験（資料 T-5、投与液の溶媒：オリーブ油）

雄			雌		
投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見	投与量 (mg/kg)	死亡数 /供試数	一般状態の変化および剖検所見
25	0/5	一般状態変化： 肛門周囲の汚れ、 剖検所見：異常なし。	25	0/5	一般状態変化：異常なし 剖検所見：異常なし。
50	0/5	一般状態変化： 自発運動の低下、肛門周囲の汚れ 剖検所見：異常なし。	50	0/5	一般状態変化： 自発運動の低下、肛門周囲の汚れ、 円背位、不整呼吸 剖検所見：異常なし。
80	1/5	一般状態変化： 自発運動の低下、肛門周囲の汚れ、 腹臥、円背位、呼吸数の増加 剖検所見：異常なし。	80	5/5	一般状態変化： 自発運動の低下、腹臥、円背位、 歩行異常、不整呼吸 剖検所見：異常なし。
100	4/5	一般状態変化： 自発運動の低下、腹臥、円背位、 横臥、不整呼吸 剖検所見：異常なし。	100	5/5	一般状態変化： 円背位、不整呼吸 剖検所見：異常なし。
150	5/5	一般状態変化： 自発運動の低下、円背位、不整呼吸 剖検所見：異常なし。	150	5/5	一般状態変化： 円背位、不整呼吸 剖検所見：異常なし。

まとめ：死亡例がみられなかった投与量（雄雌：50mg/kg 以下）において、神経毒性を示唆する変化は観察されなかった。

2. ラットを用いた混餌法による 13 週間神経毒性試験の結果概要

雌雄ラットに混餌法で 15、40、80ppm の投与量で 13 週間連続的に投与した。同時にトルフェンピラドを含有しない飼料を投与する対照群も設置した。13 週間の投与期間を通じて、体重および摂餌量などを計測するとともに広範な行動神経毒性スクリーニングを実施した。また、投与開始前および投与 13 週時に眼科学的検査を実施した。13 週間投与後、動物を屠殺するとともに灌流固定し、神経病理学的検査を実施した。

その結果、雌雄の 80ppm 群で体重増加の抑制がみられた。80ppm 群の雌では摂餌量および食餌効率の低値がみられ、同群の雄では食餌効率の低値傾向がみられた。これらの変化はトルフェンピラドの投与に起因する所見と考えられた。その他の投与群において、トルフェンピラドの投与に伴う体重、摂餌量、食餌効率の変化はなかった。

行動神経毒性スクリーニングが、投与開始前、投与 2、4、8、12 週時に実施され、手持ち観察、標準アリーナ内観察、用手操作による観察から構成される機能観察総合評価 (FOB) および自発運動量の測定がすべての動物について検査された。その結果、いずれの投与量、いずれの性においても行動神経毒性を示唆する異常は観察されなかった。

眼科学的検査が投与開始前には全動物、投与 13 週時には対照群と 80ppm 群の全動物を対象に実施された。雌雄ともトルフェンピラド投与に関連する眼異常は観察されなかった。

13 週間の投与終了後、肉眼的病理検査、脳重量およびサイズの測定および神経系 (脳、脊髄、後根神経節、後根神経線維および前根神経線維、眼球、視神経、骨格筋、坐骨神経、頸骨神経) の神経病理組織検査を含む神経病理学検査が実施された。その結果、トルフェンピラドの投与に関連する神経病理学的な変化は観察されなかった。

以上、高用量である 80ppm では雌雄において体重増加の抑制などが認められたが、神経毒性を示唆する変化は雌雄のいずれの動物においても認められなかった。

(5) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験

(資料T-12)

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [G L P対応]

報告書作成年 1999年

被験物質:

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

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

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

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

投与量の設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられず、被験物質による一般状態の変化もみられなかった。

体重: 投与期間および回復期間を通じてすべての動物の体重を週1回測定した。

投与期間および回復期間における各群の累積体重増加量を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	0	15	80	160	0	15	80	160
投与 増加量(g)	220.5	218.5	202.7	144.1 ^b	96.4	93.6	83.7 ^b	57.1 ^b
期間	(100%)	(99%)	(92%)	(65%)	(100%)	(97%)	(87%)	(59%)
回復 増加量(g)	18.3	-	-	42.2 ^b	7.7	-	-	28.7 ^b
期間	(100%)			(231%)	(100%)			(373%)

b: p<0.01(多重比較検定)

-: 群の設定なし

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

雌雄とも15ppm群では、被験物質に関連する変化はみられなかった。

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

性 別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	15	80	160	0	15	80	160
摂餌量(g/匹/day)	14.26	15.14	14.14	10.79b	10.34	9.68a	9.16b	6.76b
投与 4 週	(100%)	(106%)	(99%)	(75%)	(100%)	(94%)	(89%)	(65%)
投与 13 週	13.15	13.00	13.20	11.56b	8.73	8.52	8.32	7.03b
	(100%)	(99%)	(100%)	(88%)	(100%)	(98%)	(95%)	(81%)

a: p<0.05, b: p<0.01 (多重比較検定)

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

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

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

血液学的検査：13 週間の投与期間終了後およびその後の 4 週間の回復期間終了後に各群全動物を対象として、一晚絶食させた動物の後大静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV、計算値)、平均赤血球血色素量 (MCH、計算値)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC、計算値)、網状赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球百分率

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量(ppm)	15	80	160	15	80	160
MCV	100	101	105b	101	102b	101a
投与 13 週	-	-	105b	-	-	103b
回復	-	-	104b	-	-	101
MCH	99	99	104b	101	102a	100
投与 13 週	-	-	104b	-	-	101
回復	-	-	99a	-	-	-
MCHC	99	99	99	-	-	-
投与 13 週	-	-	99a	-	-	-
回復	-	-	110b	-	-	-
網状赤血球	94	96	110b	-	-	-
投与 13 週	-	-	106	-	-	-
回復	-	-	-	-	-	-

a: p<0.05, b: p<0.01 (多重比較検定)

(次頁に続く)

-: 群の設定なし。

表中の数値は、対照群値を 100 とした時の値。

(血液学的検査の結果表、続き)

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		15	80	160	15	80	160
血小板	投与 13 週				101	94	92b
	回復				-	-	102
プロトニン時間	投与 13 週				105	102	102
	回復				-	-	105a
白血球	投与 13 週	101	95	86	97	71b	73a
	回復	-	-	85a	-	-	102

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)

- : 群の設定なし。

表中の数値は、対照群値を 100 とした時の値。

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

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

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

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

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表（次頁）に示す。

[#]) : 試験機関の背景データ<雌の血小板数, 単位: $\times 10^4/\mu\text{L}$ >

平均値 = 64.0, 最大~最小値 = 74.7~51.9

(血液生化学検査の結果表)

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		15	80	160	15	80	160
G O T	投与 13 週	97	97	93	101	99	88a
	回復	-	-	76b	-	-	99
G P T	投与 13 週	99	88b	85b			
	回復	-	-	71b			
γ G T ¹⁾ (U/L)	投与 13 週				0.0	0.0	0.3a
	回復				-	-	0.0
A L P	投与 13 週	94	87b	83b	99	111a	121b
	回復	-	-	117b	-	-	159b
尿素窒素	投与 13 週	110	125b	139b	97	101	123b
	回復	-	-	104	-	-	113b
グルコース	投与 13 週	113b	110a	113b	105	131b	166b
	回復	-	-	104	-	-	90
総コレステロール	投与 13 週	113b	107	114a	93	94	98
	回復	-	-	79b	-	-	82b
トリグリセリド	投与 13 週	93	75	52b	80b	81b	85a
	回復	-	-	67a	-	-	84a
総蛋白	投与 13 週	100	98	99	96	92b	88b
	回復	-	-	98	-	-	93b
アルブミン	投与 13 週	100	100	103a	98	96b	94b
	回復	-	-	101	-	-	97
A/G 比	投与 13 週	101	105	110b	106a	110b	115b
	回復	-	-	105	-	-	109b
カルシウム	投与 13 週	100	100	103b			
	回復	-	-	99			
無機リン	投与 13 週	98	103	119b	102	105	114b
	回復	-	-	111	-	-	131b
カリウム	投与 13 週	105	111b	127b	107	126b	129b
	回復	-	-	103	-	-	121b
クロール	投与 13 週	100	100	98b	100	99a	98b
	回復						

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)

- : 群の設定なし。

1) : γ GT は測定値。

表中の数値は、対照群値を 100 とした時の値。

#) : 試験機関の背景データ

<実験データ> 投与量(ppm)

投与 13 週時

			雄					雌		
			尿素窒素 (mg/dL)	グルコース (mg/dL)	総コレステロール (mg/dL)	アルブミン (g/dL)	A/G 比	カルシウム (mg/dL)	ALP (U/L)	A/G 比
被験物質	0	平均値	15.41	139.0	51.6	3.60	1.094	9.50	176.6	1.132
	15	平均値	17.00	157.6b	58.1b	3.61	1.105	9.53	175.7	1.199
	80	平均値	19.32b	152.9a	55.3	3.59	1.145	9.51	196.2a	1.244b
	160	平均値	21.44b	157.4b	58.7a	3.71a	1.204b	9.74b	214.3b	1.305b
<背景データ>		平均値	19.0	159	56	3.71	1.16	9.6	200	1.16
		最大値	23.2	192	75	3.97	1.32	10.1	242	1.34
		最小値	13.7	124	44	3.4	1.03	9.2	168	1.03

被験物質による影響として、投与終了時にグルコースの高値、総蛋白およびアルブミンの低値が雌の 80ppm 以上の群でみられ、 γ G T および尿素窒素の高値が雌の 160ppm 群、トリグリセライドの低値が雄の 160ppm 群でみられた。また、無機リンの高値が雌雄の 160ppm 群、カリウムの高値が雄の 160ppm 群および雌の 80ppm 以上の群でみられた。

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

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

尿検査：血液学的検査とほぼ同時期に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

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

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

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

前眼部、中間透光体、眼底

いずれの検査時期においても異常はみられなかった。

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

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表（次頁）に示す。

(器官重量の結果表)

性 別			雄			雌		
投与量(ppm)			15	80	160	15	80	160
最終体重 (絶食後)	投与 13 週 回復	投与 13 週	99	94a	75b	100	93b	78b
		回復	-	-	84b	-	-	88b
脳	絶対重量	投与 13 週	100	99	96b	101	101	95b
		回復	-	-	97a	-	-	97b
	対体重比	投与 13 週	101	105	130b	101	108b	122b
		回復	-	-	115b	-	-	111b
肺	絶対重量	投与 13 週	100	99	85b	101	102	87b
		回復	-	-	89b	-	-	91b
	対体重比	投与 13 週	102	105a	114b	101	109b	112b
		回復	-	-	106	-	-	103
心臓	絶対重量	投与 13 週	99	96	82b	101	99	85b
		回復	-	-	90b	-	-	97
	対体重比	投与 13 週	100	103	111b	102	106a	109b
		回復	-	-	107a	-	-	110b
肝臓	絶対重量	投与 13 週	105	107	92a	102	108b	97
		回復	-	-	86b	-	-	93a
	対体重比	投与 13 週	105a	114b	124b	102	115b	125b
		回復	-	-	102	-	-	106b
脾臓	絶対重量	投与 13 週	104	100	84b	103	102	84b
		回復	-	-	92b	-	-	90
	対体重比	投与 13 週	105	106	112b	104	110b	109b
		回復	-	-	108b	-	-	102
腎臓	絶対重量	投与 13 週	102	103	88b	105	106a	96
		回復	-	-	88b	-	-	95
	対体重比	投与 13 週	103	110b	118b	105a	114b	124b
		回復	-	-	104	-	-	108b
副腎	絶対重量	投与 13 週	95	100	91a	99	97	72b
		回復	-	-	100	-	-	94
	対体重比	投与 13 週	96	106	125b	99	104	93
		回復	-	-	119b	-	-	107
精巣／ 卵巣	絶対重量	投与 13 週	100	100	96a	99	99	62b
		回復	-	-	105	-	-	91
	対体重比	投与 13 週	101	107	130b	99	106	80b
		回復	-	-	126	-	-	104

a : p<0.05, b : p<0.01 (多重比較検定)

- : 群の設定なし。

表中の数値は、対照群値を 100 とした時の値。

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

その他、投与終了時および回復終了時に脳、肺、心臓、脾臓、副腎および精巣重量

に変化がみられたが、いずれの変化も絶対重量と相対重量で一貫していない変化、体重増加の抑制を反映した見かけ上の変化ないしは体重増加の抑制に伴った変化であり、毒性学的意義に乏しいと考えられた。

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

投与 13 週時最終屠殺対象動物の所見を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	15	80	160	0	15	80	160
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗褐色化	0	0	0	5a	0	0	1	3
	肝横隔膜結節	2	1	0	2	1	3	0	0
精囊	小型化	0	0	0	4				
前立腺	小型化	0	0	0	2				
卵巢	嚢胞					0	0	0	1
	小型化					0	0	0	8b
子宮	拡張					0	3	0	0
	小型化					0	0	0	8b
膣	小型化					0	0	0	3
ハーダー腺	褐色化	0	0	0	5a	0	0	2	8b

a: $p < 0.05$, b: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率法；申請者が実施)

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

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

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

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

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

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

進が雌雄の 80ppm 以上の群、顎下腺の腺房細胞の肥大が雄の 160ppm 群と雌の 80ppm 以上の群、大腿骨・胸骨骨髓の造血細胞の減少が雌の 160ppm 群でみられた。また、卵巣および子宮の萎縮が 160ppm 群で観察された。これらの大半の変化は回復動物にはみられなかったことから、回復性が確認された。腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加は雌雄ともに回復期間終了後にもみられたことから、同変化の回復性は確認できなかった。

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

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

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

申請者注：

資料 T-14、資料 T-33 および資料 T-34 の知見から、トルフェンピラドはラットにおいてミトコンドリアの呼吸阻害（電子伝達系の複合体 I 阻害）を惹起すると考えられる。本試験で認められた体重の低値や増加抑制、摂餌量の低値、肝臓およびハーダー腺などの病理学的影響は、このミトコンドリアの呼吸阻害に関連して発現した変化であると推察される。

表Ⅰ. 投与 13 週最終屠殺対象動物および回復動物の病理組織学的変化

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		投与 13 週時最終屠殺対象動物				回復動物		投与 13 週時最終屠殺対象動物				回復動物	
		0	15	80	160	0	160	0	15	80	160	0	160
腸間膜リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	肥満細胞の増加*	0	0	7b	6b	0	4a	0	0	7b	5b	0	4a
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	近位尿細管上皮の硝子滴*	0	0	2	7b	0	0	0	0	0	0	0	0
	近位尿細管上皮の肥大*	0	0	0	0	0	0	0	0	8b	8b	0	0
	尿管の好塩基性化	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	び慢性肝細胞肥大*	0	0	9b	10b	0	0	0	0	9b	10b	0	0
	微小肉芽腫	1	2	0	1	1	0	5	3	4	0	2	0
顎下腺	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	腺房細胞の肥大*	0	0	0	3	0	0	0	0	3	10b	0	0
脾臓	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	び慢性の腺房細胞肥大*	0	0	2	6b	0	0	0	0	3	10b	0	0
大腿骨骨髓	検査動物数	10	0	0	10	0	0	10	10	10	10	6	6
	造血細胞の減少*	0	-	-	0	-	-	0	0	0	10b	0	0
	巣状萎縮	0	-	-	0	-	-	4	1	2	1	5	0b
胸骨骨髓	検査動物数	10	0	0	10	0	0	10	10	10	10	6	6
	造血細胞の減少*	0	-	-	0	-	-	0	0	0	7b	0	0
	巣状萎縮	0	-	-	0	-	-	2	0	1	0	3	0
卵巢	検査動物数	10	0	0	10	0	0	10	10	10	10	6	6
	萎縮*							0	0	0	4a	0	0
子宮	検査動物数							10	10	10	10	6	6
	萎縮*							0	0	0	10b	0	0
	管腔の拡張							1	3	1	0	2	1
ハート腺	検査動物数	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	6	6
	分泌亢進*	0	0	3	8b	0	0	0	0	9b	8b	0	0
	巣状炎症性細胞浸潤	0	1	0	1	0	1	4	2	5	2	2	2
気管	検査動物数	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	巣状リンパ球浸潤	3	-	-	4	-	-	1	-	-	2	-	-
外涙腺	検査動物数	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	巣状リンパ球浸潤	2	-	-	3	-	-	1	-	-	0	-	-

* : 被験物質に起因すると考えられる変化。

a : $p < 0.05$, b : $p < 0.01$ (Armitage χ^2 検定)

- : 検査非実施。