

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

Ⅷ. 毒 性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値、無毒性量(mg/kg)、または結果	試験機関(報告年)	記載頁
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 2000, 5000	♂♀ >5000	BASF (1998)	42
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	I E T (2000)	43
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	BASF (1998)	44
4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入(ダスト)	♂♀ 6.7mg/L	♂♀ >6.7mg/L	BASF (1997)	45
5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂2 ♀4	皮膚貼付	♂♀ 0.5g	刺激性なし	BASF (1998)	47
6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂1 ♀5	結膜囊	♂♀ 21mg/眼	刺激性なし	BASF (1998)	49
7 (GLP)	皮膚感受性 48時間観察	モルモット	♀20	Maximization Test 皮内感作：5%懸濁液適用 (適用24, 48時間後読み取り) 経皮感作：25%懸濁液適用 (適用24, 48時間後読み取り) 惹起(最終感作2週間後惹起)： 5%懸濁液適用(ハッパ除去 24, 48時間後読み取り)		陰性	BASF (1998)	51
8 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	無影響量(NOEL)： ♂♀ 2000	BASF (2000)	54
9 (GLP)	反復経口 投与毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各10	飼料 混入	0, 100, 500, 2000, 5000, 15000 (ppm) ♂：7, 34, 137, 347, 1055 ♀：8, 40, 159, 395, 1225	♂：34 (500ppm) ♀：40 (500ppm)	BASF (2000)	57
10 (GLP)	反復経口 投与毒性 3ヵ月	マウス	♂♀各10	飼料 混入	0, 150, 1000, 4000, 8000 (ppm) ♂：29, 197, 788, 1518 ♀：42, 277, 1184, 2209	♂：29 (150ppm) ♀：277 (1000ppm)	BASF (2000)	63
11 (GLP)	反復経口 投与毒性 3ヵ月	イヌ	♂♀各5	飼料 混入	0, 250, 2500, 25000 (ppm) ♂：7, 6, 78, 1, 728, 9 ♀：8, 1, 81, 7, 824, 8	♂：7, 6 (250ppm) ♀：8, 1 (250ppm)	BASF (2000)	68
12 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各10	飼料 混入	♂♀：0, 150, 1500, 15000 (ppm) ♂：10.5, 103, 1, 1050, 0 ♀：12, 7, 124, 5, 1272, 5	無影響量(NOEL)： ♂：1050.0 (15000ppm) ♀：1272.5 (15000ppm) 神経毒無影響量(NOEL)： ♂：1050.0 (15000ppm) ♀：1272.5 (15000ppm)	BASF (2000)	74

BASF : BASF 毒性研究所(ドイツ)

I E T : (財)残留農薬研究所

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値, 無毒性量(mg/kg), または結果	試験機関(報告年)	記載頁
13 (GLP)	反復経口投与毒性 12ヵ月	イヌ	♂♀各5	飼料混入	0, 200, 800, 2000, 20000 (ppm) ♂:5.5, 21.8, 57.4, 544.0 ♀:5.8, 22.1, 58.3, 592.9	♂:21.8(800ppm) ♀:22.1(800ppm)	BASF (2000)	78
14 (GLP)	反復経口投与毒性 24ヵ月	ラット	♂♀各20	飼料混入	0, 100, 500, 2500, 15000 (ppm) ♂:4.4, 21.9, 110.0 ♀:5.9, 30.0, 150.3	♂:4.4(100ppm) ♀:5.9(100ppm)	BASF (2001)	84
15 (GLP)	発がん性 24ヵ月	ラット	♂♀各50	飼料混入	0, 100, 500, 2500, 15000 (ppm) ♂:4.6, 23.0, 116.1 ♀:6.0, 29.7, 155.6	♂:4.6(100ppm) ♀:29.7(500ppm) 発がん性なし	BASF (2001)	96
16 (GLP)	発がん性 18ヵ月	マウス	♂♀各50	飼料混入	0, 80, 400, 2000, 8000 (ppm) ♂:13, 65, 331, 1345 ♀:18, 90, 443, 1804	♂:13(80ppm) ♀:90(400ppm) 発がん性なし	BASF (2001)	114
17 (GLP)	繁殖毒性 F <sub>0</sub> 世代; 19週間 F <sub>1</sub> 世代; 21週間	ラット	♂♀各25	飼料混入	0, 100, 1000, 10000 (ppm) F <sub>0</sub> 世代 ♂ 10.1, 101.2, 1034.5 ♀ 10.7, 106.8, 1062.0 F <sub>1</sub> 世代 ♂ 12.3, 123.9, 1295.4 ♀ 12.5, 124.7, 1299.6	一般毒性(親児動物): 100(ppm) 繁殖毒性:10000ppmでも繁殖に対する影響なし 一般毒性(親児動物): ♂ F <sub>0</sub> ; 10.1 mg/kg F <sub>1</sub> ; 12.3 ♀ F <sub>0</sub> ; 10.7 F <sub>1</sub> ; 12.5 繁殖毒性: >1000mg/kg	BASF (2001)	125
18 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0, 100, 300, 1000	催奇形性:陰性 母体/胎児:1000	BASF (2000)	135
19 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀25	経口	0, 100, 300, 1000	催奇形性:陰性 母体:100 胎児:1000	BASF (2000)	139
20 (GLP)	復帰変異性	サモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌:WP2 uvrA		in vitro	1回目(プレート法): 0, 22, 110, 550, 2750, 5500 (μg/プレート) 2回目(プレートインキュベーション法):0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/プレート)	陰性	BASF (1998)	144
21 (GLP)	染色体異常細胞遺伝学的試験	チャイニーズハムスター V79細胞(CHO)		in vitro	1回目:0, 20, 100, 500 (μg/mL) 2回目:0, 31, 25, 62, 50, 125, 00, 250, 00, 500, 00 (μg/mL)	陰性	BASF (1999)	147

BASF : BASF 毒性研究所(ドイツ)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値、無毒性量(mg/kg)、または結果	試験機関(報告年)	記載頁		
22 (GLP)	染色体異常 小核試験	雄マウス骨髓		経口	500, 1000, 2000	陰性	BASF (1999)	151		
23 (GLP)	不定期DNA合成	ラット肝細胞		in vitro	1回目: 0, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0, 100.0, 250.0, 500.0 (μg/mL) 2回目: 0, 1.563, 3.215, 6.250, 12.500, 25.000, 50.000 (μg/mL)	陰性	BASF (2000)	153		
24 (GLP)	遺伝子突然変異 (HPRT指標試験)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)		in vitro	1回目: 0, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 (μg/mL) 2回目: 0, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 (μg/mL) 3回目: 0, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 (μg/mL)	陰性	BASF (2000)	156		
25 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	症状	マウス Irwin法	♂♀各3	経口	0, 320, 800, 2000, 5000	I E T (2000)	160	
				ラット	♂5		0, 2000, 5000			
			ヘキサバルビタール睡眠	マウス	♂8	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000			128 320以上で睡眠時間の延長が観察された
			体温	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず
			循環器系: 血圧, 心拍数	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず
			自律神経系: 瞳孔径	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず
			消化器: 炭末輸送	マウス	♂8	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず
			骨格筋: 握力	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず
			腎機能: 尿量, 尿中電解質 (Na, K, Cl) 濃度及び排泄量, 浸透圧, pH, 潜血, 蛋白質, ケトン体, グルコース量	ラット	♂5	経口	0, 2000, 5000			5000: 検体投与による変化を認めず

BASF: BASF 毒性研究所(ドイツ)

I E T: (財)残留農薬研究所

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(つづき)

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値, 無毒性量(mg/kg), または結果	試験機関(報告年)	記載頁
26 (GLP)	肝酵素誘導試験 2週間	ラット	♂♀各8	飼料混入	0, 15000 (ppm) ♂:1507~1405 ♀:1494~1556	15000ppm: 肝重量の増加及び肝チクロ-AMP450誘導が認められ, この誘導に関連した構造的変化も認められた。	BASF (1999)	165
27 (GLP)	甲状腺ホルモン・肝酵素誘導試験 4週間	ラット	♂♀各5	飼料混入	0, 15000 (ppm)	15000ppm: トリイ-ド・サイロニンとサイロキンの減少及び甲状腺刺激ホルモンの上昇が認められ, pNP-GT, MUF-GT, HOB1-GT活性が増加した。	BASF (2001)	168
27-2 (GLP)	甲状腺ホルモン・肝酵素誘導試験 4週間	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 500, 2000, 5000 (ppm)	500ppm: ♂肝体重比増加 2000ppm: ♂:TSH初期分泌亢進, 肝絶対/体重比増加 ♀:甲状腺重量増加 5000ppm: ♂:TSH初期分泌亢進, 肝絶対/体重比増加 ♀:肝体重比増加, 甲状腺絶対/体重比増加 が 500又は2000ppmからほぼ用量相関的に増加	BASF (2003)	171
38 (GLP)	免疫毒性試験 4週間	ラット	♂16	飼料混入	0, 100, 1000, 10000 (ppm) [陽性対照:シクロスポリン(CP); 3mg/kg/日]	全検体投与群: 一般状態, 体重, 摂餌量, 胸腺/脾臓重量, 胸腺/脾臓細胞数及びリンパ球サブセット, 免疫グロブリン抗体価に影響がなく、免疫抑制影響なし。 CP群: 明瞭な免疫抑制あり	IET (2003)	176

BASF : BASF 毒性研究所(ドイツ)

IET : (財)残留農薬研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値、無毒性 (mg/kg)、または結果	試験機関 (報告年)	記載頁
35 (GLP)	F49 Reg.No. 391 572 急性毒性	ラット	♂ 3 ♀ 3	経口	♂♀2000	2000以上	BASF (2001)	181
36 (GLP)	F49 Reg.No. 391 572 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100, TA1535 TA98, TA1537 大腸菌 WP2uvrA		in vitro	実験1: プレート法 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate) 実験2: フレインキュベーション法 0, 4, 20, 100, 500, 2000 (μg/plate)	陰性	BASF (2000)	182
37 (GLP)	原体混在物 8 Reg.No. 4060017 復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100, TA1535 TA98, TA1537 大腸菌 WP2uvrA		in vitro	実験1: プレート法 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate) 実験2: フレインキュベーション法 0, 4, 20, 100, 500, 2500 (μg/plate)	陰性	BASF (2001)	185

BASF : BASF 毒性研究所 (ドイツ)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類及び期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値, 無毒性量(mg/kg), または結果	試験機関(報告年)	記載頁
28 (GLP)	50% ライフロフル 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各3	経口	♂♀2000	♂♀>2000	BASF (2001)	188
29 (GLP)	50% ライフロフル 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀5000	♂♀>5000	IET (2000)	189
30 (GLP)	50% ライフロフル 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀2000	♂♀>2000	BASF (2001)	190
31 (GLP)	50% ライフロフル 急性毒性 15日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	♂♀5.2mg/L	♂♀>5.2mg/L	BASF (2000)	191
32 (GLP)	50% ライフロフル 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	皮膚貼付	♂0.5g	刺激性なし	BASF (2001)	193
33 (GLP)	50% ライフロフル 眼粘膜刺激性 72時間観察	ウサギ	♂1 ♀2	結膜囊	♂♀0.1mL/眼 (約37mg/眼)	刺激性なし	BASF (2001)	195
34 (GLP)	50% ライフロフル 皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♀20	Buehler Test 改変法 経皮感作(1週間に3回, 合計9回感作): 50%懸濁液適用 (適用24時間後読み取り) 惹起: 25%懸濁液適用 (パッチ除去24, 48時間後読み取り)		陰性	BASF (2001)	197

BASF : BASF 毒性研究所 (ドイツ)

IET : (財) 残留農業研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1. 原体を用いた毒性試験

1) 急性毒性試験

1-1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1998年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット，雄約7週齢/雌約9週齢，雄180~193g/雌177~189g，  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を0.5%CMC蒸留水溶液に懸濁し，1回強制経口投与した。投与前に16時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前(0日)，その後は7及び13日後に測定した。死亡動物及び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	経口
投与量 (mg/kg)	2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄とも投与1日後に発現 雌雄とも投与2日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

観察された中毒症状は以下のとおりであった。

2000mg/kg 投与群の雌雄：中毒症状を認めず

5000mg/kg 投与群の雄：一般状態の悪化，呼吸困難，興奮，紅斑が5例中2例，  
立毛が同1例に認められた。

5000mg/kg 投与群の雌：一般状態の悪化，呼吸困難，興奮，紅斑，立毛が5例中  
1例に認められた。

2000mg/kg 及び 5000mg/kg 投与群の全動物に体重及び剖検所見における異常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BASF アグロ株式会社にある。

1-2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関：(財)残留農薬研究所  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2000年

検体の純度：

供試動物：ICR系マウス，5週齢，体重：雄 25～30g，雌 20～25g，1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁し，1回強制経口投与した。投与前2～3時間及び投与後3時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前(0日)，その後は7及び14日後に測定した。死亡動物及び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	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄とも異常を認めず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも5000

5000mg/kg投与において雌雄共に，中毒症状は観察されず，体重及び剖検所見における異常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 BASF アグロ株式会社にある。

1-3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998年

検体の純度:

供試動物: ウィスター系ラット, 雄約9週齢/雌約11週齢, 雄277~292g/雌233~260g,  
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間観察

投与方法: 検体を0.5%CMC蒸留水溶液に懸濁し, 刈毛した胴体の背部/背側部の皮膚に適用し, 半閉鎖性の包帯で覆った。適用24時間後に適用部位を温水で洗浄した。

観察・検査項目: 中毒症状, 適用部位の異常及び生死を14日間観察した。体重は試験開始時, 投与7及び13日後に測定した。死亡動物及び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	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄: 異常を認めず 雌: 適用1日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも2000

臨床症状では, 雌雄全例に異常は認められなかった。雄には局所所見は観察されなかったが, 雌ではごく軽度な紅斑が1例に観察された。

全動物に体重及び剖検所見における異常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 BASF アグロ株式会社にある。

1-4) ラットにおける粉塵ダストによる急性吸入毒性試験

(資料 4)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系ラット(Wistar/Chbb: THOM), 1 群当り雌雄各 5 匹, 試験開始時約 8 ~9 週齢, 雄体重 254~278g, 雌体重 194~210g

観察期間：14 日間観察

暴露方法：試験は OECD Guidelines, method 403, EU Commission Directive 92/69 EEC 及び EPA Guidelines に基づく限界試験を実施した。検体に Aerosil を約 2% 添加して粉碎後, ダスト発生装置に入れダストを分級器を経由して暴露装置内へ発生させ, 4 時間鼻部暴露させた。

名目濃度は, 消費した検体量と流量から算出し, 吸入大気中の濃度(実測濃度)はフィルターに付着した量から算出した。

暴露条件：

名目濃度 (mg/L)	46.1
実測濃度 (mg/L)	6.7
粒子径分布 (%) : 29.5 ( $\mu\text{m}$ )*	6.269
18.2	2.483
8.5	5.831
5.5	13.147
2.8	33.065
1.2	23.376
<1.2	15.830
空気力学的質量中位径 ( $\mu\text{m}$ )	3.4
吸入可能な粒子 (<3 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	46
チャンバー容積 (L)	55
チャンパー内通気量 (L/分)	1500
暴露条件	ダスト 4 時間鼻部暴露

\*空気力学的有効切断等価径 (EACD,  $\mu\text{m}$ )

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間, 臨床症状及び生死について観察し, 体重測定を行った。死亡動物及び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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	6.7
LC <sub>50</sub> (mg/L) (99%信頼限界)	雌雄 >6.7
死亡開始及び終了時間	死亡を認めず
症状発現及び消失時間	暴露開始直後から発現 暴露後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 6.7
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 6.7

雌雄いずれにおいても死亡動物はなかった。中毒症状として、雌雄に関係なく呼吸の不整及び緩徐、呼吸音、逃避行動、蹲り姿勢、立毛並びに被毛の汚れが観察された。

肉眼的病理検査では、全動物に異常所見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BASF アグロ株式会社にある。

## 2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

### 2-1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 5)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)  
〔GLP 対応〕

報告書作成年: 1998年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 雌雄約 25 週齢, 雄 3.89~3.95kg/雌 3.92~3.99kg, 雄 2 匹/雌 4 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体 0.5g を刈毛した動物の脇腹の上部 3 分の 1 の皮膚(約 2.5cm 四方)に 4 時間, 半閉鎖貼付した。貼付終了後, 皮膚に残った検体は Lutrol 及び Lutrol/水(1:1) で洗浄した。

観察項目: 試験パッチ除去 1, 24, 48, 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑, 痂皮形成及び浮腫)の有無等を観察し, OECD ガイドライン 404, 農林水産省のガイドライン等に従って採点した。なお, 刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑及び痂皮形成:

- 0: 紅斑なし
- 1: 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2: はっきりした紅斑
- 3: 中等度~重度の紅斑
- 4: 重度の紅斑(ビート赤色)~紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成:

- 0: 浮腫なし
- 1: 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2: 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3: 中等度の浮腫(約 1 mm の膨隆)
- 4: 重度の浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。なお、6匹の平均値の計算は1993年4月27日の93/21/EECの基準に従い、平均値は24、48、72時間の採点に基づき算出した。

変 化	最高 評点	貼付開始後時間				総平均
		1時間	24時間	48時間	72時間	
紅 斑	4	1.0	0.5	0.0	0.0	0.2
浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	8	1.0	0.5	0.0	0.0	0.2
症 状		15*				

\*15：紅斑が適用部位より広がる

24～72時間における紅斑の平均値は0.2、浮腫については平均0.0であった。観察された皮膚反応は、5匹の試験動物ではパッチ除去24時間後、3匹においては同48時間後に回復した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対し刺激性はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2-2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 6)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年: 1998年

検体の純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 雌雄約 16~17 週齢, 雄 2.72kg/雌 2.65~3.00kg, 雄 1 匹/雌 5 匹

観察期間: 72 時間観察

投与方法: 検体約 21mg を右眼瞼の結膜のうに 1 回適用し, 左眼を無処理対照とした。適用した検体は適用 24 時間後(評点前)に水で洗い落とした。

観察項目: 投与 1, 24, 48, 72 時間後に角膜, 結膜及び虹彩の刺激性変化を観察し, OECD ガイドライン 405 及び農林水産省のガイドライン等に従って採点した。なお, 採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

0; 潰瘍又は混濁を認めない

1; 散在性又は瀰漫性の混濁(通常の光沢をもった軽度の曇りとは異なる), 虹彩の細部は明瞭に透視可能

2; 透明な部分は残っているが, 虹彩の全体がやや不明瞭

3; 真珠様光沢部位あり, 虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかるうじて識別できる

4; 角膜不透明, 混濁部を通して虹彩が透視できない

角膜損傷域

1;  $>0 \sim \leq 1/4$

2;  $>1/4 \sim <1/2$

3;  $>1/2 \sim <3/4$

4;  $>3/4$

虹 彩

0; 正常

1; 明瞭な深いひだ, 充血, 腫張, 中等度角膜周囲の充血(これらのいずれか, 又は組み合わせ), 虹彩は光にまだ反応する(反応は遅く鈍い)

2; 対光反射消失, 出血, 著しい組織崩壊(これらのいずれか, 又は全て)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

## 結 膜

発 赤(眼瞼及び眼球結膜、角膜及び虹彩)

- 0; 血管正常
- 1; 一部の血管が明らかに充血
- 2; 瀰漫性の深紅色, 個々の血管は見分けられない
- 3; 瀰漫性の牛肉容赤色

結膜浮腫(眼瞼及び瞬膜)

- 0; 腫脹なし
- 1; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫張
- 3; 眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴う腫脹
- 4; 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

分 泌 物

- 0; 分泌物認めず
- 1; 常量以上(正常動物の内眥に見られる少量は含まない)
- 2; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結 果: 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。なお、6 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の EEC の基準 93/21 に従い、平均値は 24, 48, 72 時間の採点に基づき算出した。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間				総平均
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
角膜混濁	程 度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	面 積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
虹 彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
結 膜	発 赤	3	1.0	1.0	0.2	0.0	0.4
	浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計*		110	2.0	2.0	0.3	0.0	

\*合計評点はドレイス法に基づき申請者が計算した。

24~72 時間における角膜及び虹彩についての平均はいずれも 0.0 であった。結膜の発赤は 0.4 であったが、同浮腫及び分泌物についてはいずれも 0.0 で、反応は全動物とも 72 時間後には消失した。

以上の結果から、EEC の基準 93/21 に従い、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

### 3) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 7)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1998年

検体の純度：

供試動物：ハートレイ系モルモット，4～6週齢，体重329～393g，試験群20匹，対照群  
一群10匹

観察期間：48時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠：

感作皮内投与：肩部を刈毛し，前方左右2ヶ所にフロイントアジュバント/0.9%  
NaCl(1:1)乳化液を，中間左右2ヶ所に5%検体溶液(1%CMC溶液に溶解)，後方左  
右2ヶ所に5%検体溶液(1%CMC溶液に溶解し，フロイントアジュバント/0.9%  
NaCl(1:1)乳化液と混合)を皮内投与した。

感作経皮投与：感作皮内投与の7日後に感作皮内投与部位に25%検体溶液(1%CMC溶液  
に溶解)を塗布し，48時間閉塞貼付した。

惹起：最終感作の14日後に側腹部右側に5%検体溶液(1%CMC溶液に溶解)を塗布  
し，24時間閉塞貼付した。左側には溶媒対照として1%CMC溶液を塗布した。

観察項目：惹起24ないし48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従った。

紅斑及び痂皮形成：

- 0；紅斑なし
- 1；非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)
- 2；はっきりした紅斑
- 3；中等度～重度の紅斑
- 4；重度の紅斑(ビート赤色)～紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成：

- 0；浮腫なし
- 1；非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)
- 2；軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
- 3；中等度の浮腫(約 1 mm の膨隆)
- 4；重度の浮腫(1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

皮膚反応を有する動物の割合が 30%以上であった場合に感作性陽性と判断した。

結果：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	感 作	惹 起	観 察 時 間	皮膚反応動物数/供試動物数				感作 陽性率 (%)
				皮膚反応評点				
				0	1	2	3	
検体*	25% 検体	5%検体 (右側)	24	16/19	3/19	0/19	0/19	16
			48	15/19	4/19	0/19	0/19	21
		1%CMC (左側)	24	19/19	0/19	0/19	0/19	0
			48	19/19	0/19	0/19	0/19	0
陰性 対照 1	1%CMC	5%検体 (右側)	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
		1%CMC (左側)	24	10/10	0/10	0/10	0/10	0
			48	10/10	0/10	0/10	0/10	0
陰性 対照 2*	1%CMC	1%CMC (左側)	24	9/9	0/9	0/9	0/9	0
			48	9/9	0/9	0/9	0/9	0

\* 感作段階で各 1 例が死亡した。

CMC:カルボキシルメチルセルロースナトリウム (Tylose CB 30.000)

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

なお、本試験の3ヵ月後(1997年11月11日～1997年12月12日実施)に実施された陽性対照の結果を以下に示した。

群	感 作	惹 起	皮膚反応動物数/供試動物数							
			惹 起				再 惹 起			
			観 察 時 間		計	感 作 陽 性 率 (%)	観 察 時 間		計	感 作 陽 性 率 (%)
			24	48			24	48		
陽性 対照*	10%HA	5%HA	19/19	16/19	19/19	100	17/19	14/19	17/19	89
		PEG	0/9	0/9	0/9	0	0/9	0/9	0/9	0

HA：アルファ-ヘキシルシナムアルデヒド原体 85%

PEG：ポリエチレングリコール(Lutrol E 400 DAB)

検体処理群において、惹起24時間後に19例中3例、48時間後に19例中4例に非常に軽度の紅斑のみが認められた。感作陽性率は21%であり、陽性の判断基準である30%を超えなかった。

一方、陽性対照群において感作陽性率は100%であった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性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 BASF アグロ株式会社にある。

#### 4) 急性神経毒性試験

Wistar 系ラットにおける急性経口神経毒性試験

(資料 8)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

試験動物：Wistar 系 SPF ラット [Chbb:THOM], 1 群雌雄各 10 匹, 検体投与時 49 日齢, 検体投与時の体重範囲(雄：220~268g, 平均 243g, 雌：133~188g, 平均 164g)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して, 0, 500, 1000 及び 2000mg/kg 体重の用量で単回経口投与した。投与容量は 20mL/kg 体重とし, 投与の間中, 検体懸濁液をマグネティックスターラーで混合し, 均一性を維持した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

動物は投与後 2 週間観察した。全動物について機能検査(FOB)及び運動量の測定を投与 7 日前, 投与日(投与後), 投与後 7 日及び 14 日に実施した。さらに, 各群 5 匹の動物を灌流固定し, 神経病理学的検査を実施した。

一般状態：一般状態を 1 日 2 回(土曜, 日曜, 祝日は 1 日 1 回)観察した。さらに, 機能検査実施日を除き週 1 回詳細な観察を行った。

試験期間中, 死亡例は認められず, 検体投与に関連する臨床症状も観察されなかった。高用量の雄 1 例で投与 8~11 日に皮膚の創傷が観察されたが, これは明らかに偶発的な性質のものであった。

体重変化：動物を無作為に各用量群に配分するために 1 回目の神経機能検査前に体重を測定した。試験期間中は機能検査実施時(投与 7 日前, 投与日, 7 日及び 14 日)に体重を測定した。それぞれの体重測定日に体重と投与 0 日の体重の差を体重増加量として算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

検体投与に関連した影響は認められなかった [統計学的解析法は一元配置分散分析 (ANOVA) 及び Dunnett 検定]。

詳細な状態の観察及び機能検査 (FOB) ; FOB を全動物について投与 7 日前 (-7 日), 投与日 (0 日, 投与後), 投与 7 及び 14 日に実施した。

#### FOB における観察項目

##### 1) ホームケージ内観察

- ・姿勢
- ・異常行動
- ・振戦
- ・歩行異常
- ・痙攣
- ・その他の異常

##### 2) オープンフィールド (50cm × 50cm, 高さ 25cm) 観察

- ・ケージから取り出し時の行動
- ・姿勢
- ・活動/覚醒レベル
- ・異常行動
- ・眼瞼閉鎖
- ・尿 (量, 色) / 2 分
- ・唾液分泌
- ・振戦
- ・歩行異常
- ・眼球突出
- ・立ち上がり回数/2 分
- ・被毛
- ・皮膚
- ・呼吸
- ・痙攣
- ・流涙
- ・糞 (糞塊数, 外観, 硬さ)

##### 3) 感覚運動検査/反射

- ・接近反応
- ・眼瞼反射
- ・カタレプシー検査
- ・取り扱い時の行動
- ・痛覚反応 (テイルピンチ)
- ・着地時開脚幅
- ・触覚反応
- ・耳介反射
- ・運動協調性 (立ち直り反応)
- ・発声
- ・前肢握力
- ・瞳孔反射
- ・嗅覚
- ・後肢握力

オープンフィールド観察において, 投与日 (投与後) に高用量 (2000mg/kg) 群の雌 2 例に立毛が観察された。ホームケージ内及びオープンフィールド観察において認められたこの他の異常 (軟便, 皮膚の外傷, 光に対する適応なし, 取り扱い時の攻撃性あるいは軽度な抵抗性, 接近反応及び触覚反応における無反応) は用量相関性を欠くか, または 1 例のみに発生したことから, 偶発的なものと考えられた。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	500	1000	2000	500	1000	2000
投与量 (mg/kg 体重)						
前肢握力; 投与 7 日			↓ 86.0			

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側), ↓: p<0.05

表中の数値は, 変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を示したものの

高用量 (2000mg/kg) 群の雄において投与 7 日に前肢握力が統計学的に有意に減少した。投与日及び 14 日には影響が認められないことから検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

運動量測定；全動物について、FOB 検査と同じ日(-7 日, 0 日, 7 日及び 14 日)に運動量を測定した。

運動量総量において統計学的有意差が認められた検査時期を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	500	1000	2000	500	1000	2000
投与量 (mg/kg 体重)	500	1000	2000	500	1000	2000
投与 7 日					↑140.8	

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側),  $\uparrow$ :  $p < 0.02$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を示したもの

運動量の総量に関しては中用量 (1000mg/kg) 群の雌において投与 7 日に統計学的に有意な上昇が認められたが、用量相関性を欠くこと、他に発生のないことから偶発的なものと考えられた。1 回当たりの運動量を対照群と比較すると、統計学的に有意な変化が散見されたが、散発的に発生していること、用量相関性に欠けることから偶発的なものと判断された。

病理学的検査：検体投与 14 日後に各群各性 5 匹の動物を深麻酔下で灌流固定し、安楽死させた後、剖検し、できるだけ詳細に肉眼的病理検査を行った。さらに、下記の臓器/組織を摘出し、対照群及び高用量群については神経病理学的検査を行った。

末梢神経系：	背側根神経節 (C3-C6) 腹側根神経 (C3-C6) 背側根神経 (L1-L4) 近位座骨神経 腓腹神経 (膝部)	背側根神経 (C3-C6) 背側根神経節 (L1-L4) 腹側根神経 (L1-L4) 脛骨神経 (膝部)
脳 (横断面)：	前頭葉 頭頂葉 (間脳を含む) 中脳 (後頭及び側頭葉を含む) 小脳	側頭葉 (間脳を含む) 橋 延髄
脊髓 (横断面)：	頸部膨大部 (C3-C6)	腰部膨大部 (L1-L4)
末梢神経系：	ガッサー神経節及び神経	腓腹筋

検体投与に関連する肉眼的変化ならびに組織学的変化は観察されなかった。

以上のとおり、本試験では、検体投与に関連した所見は投与日 (投与後) に 2000mg/kg 群の雌 2 例に認められた立毛のみであった。他の検査及び運動量の測定において検体投与に関連した影響は全く認められなかったため、この所見は選択的な神経毒性を反映しているというよりは一般毒性症状であると判断された。さらに、中枢及び末梢神経系の光学顕微鏡検査において検体投与による変化は認められなかった。

これらのことより、本試験条件下における一般毒性の無影響量は雄が 2000mg/kg 体重、雌が 1000mg/kg 体重であった。

また、神経毒性症状は認められなかったことから、本試験条件下における神経毒性の無影響量 (NOEL) は、雌雄ともに 2000mg/kg 体重であった。

5) 90 日間反復経口投与毒性試験

5-1) ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 9)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系ラット[Chbb:THOM (SPF)], 1 群雌雄各 10 匹, 投与開始時齢；42 ± 1 日, 投与開始時体重範囲；雄 167~201g, 雌 132~155g

試験期間：3 ヶ月間(1997 年 10 月 10 日~1998 年 1 月 14 日)

投与方法：検体を 0, 100, 500, 2000, 5000 及び 15000ppm の濃度で飼料に混入し, 3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間隔で調製した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死について, 少なくとも毎日 1 回観察し, また詳細な観察を毎週 1 回行った。

異常な徴候は何ら観察されず, 途中死亡もなかった。

体重；投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

体重には検体投与に関連する変化は何もみられなかった。2000ppm 群の雄で投与 28 日の体重増加が統計学的に有意に ( $p \leq 0.05$ , ANOVA 及び Dunnett 検定) 少なかったが, 一時的な変化であることから, 偶発的なものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を 7 日間隔で毎週測定し, 体重と摂餌量の個体別値に基づいて食餌効率を算出した。

摂餌量には検体投与に関連する変化は何もみられなかった。

食餌効率は, 2000ppm 群の雄で投与 56 日に, 15000ppm 群の雌で投与 42 日にそれぞれ統計学的に有意な ( $p \leq 0.05$ , ANOVA 及び Dunnett 検定) 低値がみられたが, いずれも一時的な変化であることから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

検体摂取量；体重と摂餌量の個別別値に基づいて群ごとに1日当りの平均検体摂取量を算出した。

投与期間を通じた平均検体摂取量

		投与量 (ppm)				
		100	500	2000	5000	15000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	34	137	347	1055
	雌	8	40	159	395	1225

飲水量；飲水量の明らかな変化について、給水ビンを目視によって毎日観察した。

飲水量における明らかな変化は何もみられなかった。

検眼鏡による検査；眼の変化について投与開始1日前に全動物を、投与88日に最高用量群と対照群の全動物を検査した。

観察されたいずれの所見も自然発生的で、投与群と対照群の間で同等の発生であり、検体投与に関連する影響は何もみられなかった。

血液学的検査；投与90日(投与終了時)に、絶食していない無麻酔の全動物の後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査結果

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	100	500	2000	5000	15000	100	500	2000	5000	15000
赤血球数			↑ 105	↑ 110	↑ 108					
血色素量				↑ 108	↑ 105					
ヘマトクリット			↑ 104	↑ 109	↑ 107					
プロトロンビン時間										↓ 91

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney の U 検定：↑ p ≤ 0.05, ↑↓ p ≤ 0.02, ↑↑ p ≤ 0.002  
表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

赤血球数とヘマトクリット値が2000, 5000及び15000ppm群の雄で、血色素量が5000及び15000ppm群の雄でそれぞれ有意に高かった。しかし、雌でそのような所見はなかった。また、これら雄の変化の程度における対照群との差は僅かであり、いずれも背景対照データの範囲内にあることから、これらの変化は偶発的で毒性学的関連はない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

ものと考えられた。一方 15000ppm 群の雌で、プロトンピン時間が有意に短縮した。

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清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血清 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液生化学的検査結果

検査項目	投与量(ppm)									
	雄					雌				
	100	500	2000	5000	15000	100	500	2000	5000	15000
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ						↓ 77	↓ 86	↓ 82		
アルカリホスファターゼ						↑ 116	↓ 87	↓ 76	↓ 79	↓ 74
$\gamma$ -グルタミル トランスフェラーゼ			↑ 250	↑ 233	↑ 392				↑ 264	↑ 300
カリウム				↑ 115						
カルシウム	↑ 103			↑ 106	↑ 106					
総ビリルビン			↓ 70	↓ 65	↓ 67					
総蛋白				↑ 107	↑ 107					↑ 107
アルブミン				↑ 107	↑ 107					
グロブリン							↓ 94			↑ 110
トリグリセリド					↓ 72					
コレステロール										↑ 130

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney の U 検定：↑↓ $p \leq 0.05$ 、↑↓ $p \leq 0.02$ 、↑↓ $p \leq 0.002$

表中の数字は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

血清 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の増加が 2000、5000 及び 15000ppm 群の雄と 5000 及び 15000ppm 群の雌の血清で認められた。また、アルカリホスファターゼ活性が 500、2000、5000 及び 15000ppm 群の雌の血清で低下した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が 100、500 及び 2000ppm 群の雌で統計学的に有意に低かったが、5000 及び 15000ppm 群では変化がみられていないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

雄において、5000 及び 15000ppm 群でカルシウム、総蛋白及びアルブミンの量の増加、2000、5000 及び 15000ppm 群で総ビリルビン濃度の減少ならびに 15000ppm 群でトリ



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

グリセリド量の減少が認められた。雌では、総蛋白、アルブミン(有意差なし)、グロブリン及びコレステロールの濃度増加が 15000ppm 群でのみ観察された。

500ppm 以上の群の雌におけるアルカリホスファターゼ活性の低下、15000ppm 群の雄におけるトリグリセリドの減少、また 5000ppm または 15000ppm 群の雄におけるカルシウム値の増加については解釈が困難であるが、最高用量群の雌雄で発生しているため、これらの変化は投与に関連していると考えなければならない。しかし、アルカリホスファターゼ活性の低下については十分に理解されず、有害な毒性の影響としての酵素誘導と評価するには議論の余地がある。本試験において、アルカリホスファターゼ活性の低下に関連する悪影響は何も観察されなかったため、特有症候の関連を酵素活性の低下に帰することはできない。したがって、アルカリホスファターゼ活性の低下は毒性学的に重要ではないと考えられた。

上記以外に認められた変動は軽微で偶発的であり、雌雄間で比較した場合一致していないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

尿検査；各動物を代謝ケージに移して(飼料と水を取除いて)一晚尿を採取し、以下の項目について検査した。

量、色、混濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

いずれの項目についても検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；全動物を二酸化炭素麻酔下で断頭によって屠殺し、放血後以下の臓器重量を測定し、相対重量(%体重比)を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脾臓、脳、甲状腺

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器重量

		投与量(ppm)										
		雄					雌					
		100	500	2000	5000	15000	100	500	2000	5000	15000	
肝臓	A					↑119					↑109	↑123
	R				↑114	↑121					↑112	↑124
副腎	A				↓67	↓80						
	R				↓74	↓83						
卵巢	A	—	—	—	—	—						
	R	—	—	—	—	—				↑115		
脾臓	A					↓76						
	R					↓77						
甲状腺	A			↑121		↑134				↑117	↑131	
	R			↑140		↑140				↑114	↑129	

A 絶対重量, R 相対重量(体重比)

Kruskal-Wallis H検定及びWilcoxon検定: ↑↓ p≤0.05, ↑↓, p≤0.01

表中の数字は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

絶対重量は、肝臓重量が15000ppm群の雌雄と5000ppm群の雌で対照群に比べ有意に増加した。また、甲状腺重量が15000ppm群の雌雄、5000ppm群の雌及び2000ppm群の雄でそれぞれ有意に増加した。副腎重量が5000及び15000ppm群で、脾臓重量が15000ppm群の雄においてのみ有意に減少した。

相対重量は、肝臓が5000及び15000ppm群の雌雄で、甲状腺が15000ppm群の雌雄、5000ppm群の雌及び2000ppm群の雄でそれぞれ有意に高かった。副腎相対重量が5000及び15000ppm群の雄で、脾臓相対重量が15000ppm群の雄でそれぞれ有意に低かった。雌の卵巢相対重量は5000ppm投与群でのみ有意に高かった。

剖 検: 肉眼による病理学的変化について全動物を検査した。

いくつかの肉眼的病変が観察されたが、いずれも散発的であり、または対照群と投与群の間で有意な差もみられなかった。

病理組織学的検査: 以下の臓器について対照群を含む全試験群の雌雄全動物を対象とし、ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製して病理組織学的に検査した。

甲状腺、肺、肝臓、腎臓、全ての肉眼的異常部位

さらに、以下の臓器については対照群と最高用量群の雌雄全動物を対象として病理組織学的検査を行った。

脳、下垂体、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(下顎腺及び舌下腺)、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膀胱、精巣、卵巢、子宮/卵管/膣、精巣上体/前立腺/精囊、皮膚、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸/空腸/回腸、盲腸/結腸/直腸、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

膀胱、腸間膜及び下顎のリンパ節、雌の乳腺、骨格筋、坐骨神経、胸骨(骨髄を含む)、骨髄(大腿骨)、脊髄(頸髄、胸髄及び腰髄)

#### [非腫瘍性病変]

##### 肝 臓

小葉中心性肝細胞肥大が 15000ppm 群の雄(10/10)と雌(7/10)及び 5000ppm 群の雄(8/10)と雌(2/10)に認められた。小葉中心性肝細胞肥大の程度は、軽微ないし中等度であった。また、15000ppm 群の雄の小葉中心性肝細胞肥大では、脂肪の蓄積は小葉の中間域より辺縁で頻繁に認められた。肝臓にみられた他のすべての病変は、自然発生的または偶発的であり、検体投与に関連していなかった。

##### 甲 状 腺

濾胞上皮細胞の肥大と瀰漫性過形成の発生率が、雄において対照群の 1/10 に対して 100ppm 群で 2/10 及び 500ppm 群で 3/10 であった。これらの発生率は、通常のラット個体群において予期される頻度であり、正常な機能を表す組織像であることから、偶発的なものと評価された。しかし、2000ppm 群(7/10)、5000ppm 群(7/10)及び 15000ppm 群(8/10)では明らかに高く、検体投与の影響と考えられた。両所見の程度は弱く、軽微または軽度であった。甲状腺にみられた他のすべての病変は、自然発生的または偶発的であり、検体投与に関連していなかった。

##### 他の器官

腎臓、卵巣、子宮、膵胃、脂肪組織、下垂体、脾臓ならびに腸間膜及び下顎のリンパ節に病理組織学的変化が観察されたが、いずれも偶発的あるいは自然発生的であり、検体投与に関連していなかった。

#### [腫瘍性病変]

腫瘍性病変はいずれの動物においても認められなかった。

以上、Wistar 系ラットへの本剤の 3 ヶ月間経口投与によって、雄では 2000ppm 以上においてγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加、総ビリルビンの減少、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞軽度肥大、甲状腺濾胞上皮細胞軽度瀰漫性過形成の高い発生率がみられた。5000ppm 以上において肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、及び脂肪変性の高い発生率がみられた。雌では 500ppm 以上でアルカリホスファターゼの減少がみられた。病理学的検査における標的器官は肝臓と甲状腺であった。アルカリホスファターゼの減少は悪影響とみなされなかったため、本試験条件下で無毒性量(NOEL)は 500ppm(雄 34mg/kg 体重/日、雌 40mg/kg 体重/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 BASF アグロ株式会社にある。

5-2) マウスを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 10)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

試験動物：C57BL/6JRj マウス，1 群雌雄各 10 匹，開始時 49 日齢，試験開始時体重範囲(雄；  
20.3~23.7g，雌；16.0~19.1g)

試験期間：3 ヶ月間(1997 年 10 月 27 日~1998 年 1 月 28 日)

投与方法：検体を 0，150，1000，4000 及び 8000ppm の濃度で飼料に混入し，3 ヶ月間に  
わたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

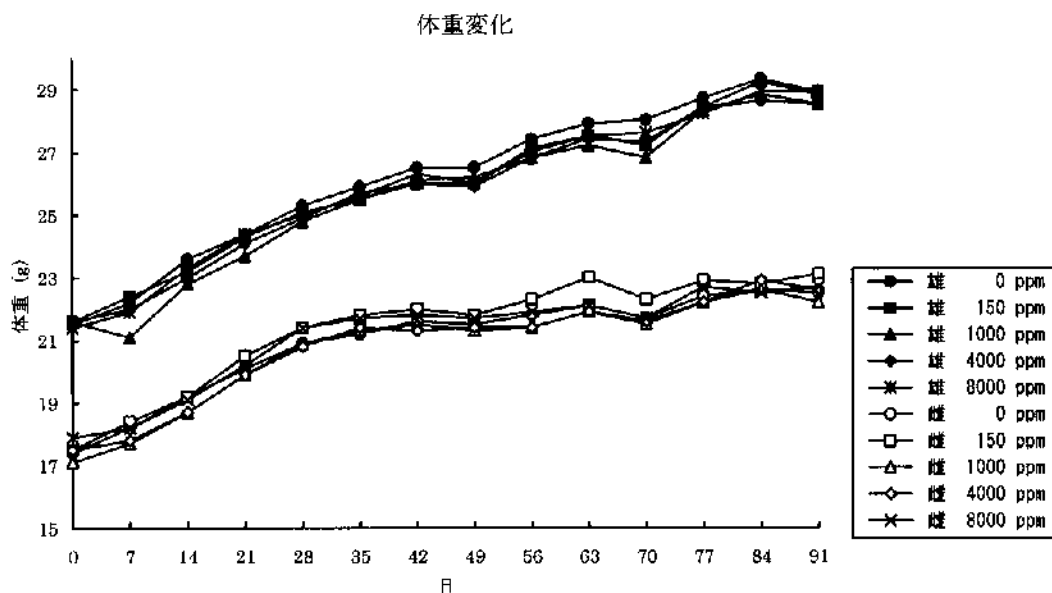
試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡及び検体投与に関連した異常は観察されなかった。

体重変化；試験期間中，全動物について毎週 1 回体重を測定した。

平均体重変化を下图に示す。



1000ppm 群の雄において投与 14 及び 21 日目に体重増加が統計学的に有意に減少した (F 検定及び Dunnett 検定)。単発的であることから検体投与の影響ではなく、偶発的なものと考えられた。

摂 餌 量：全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

150 及び 1000ppm 群の雌において投与 14 日目に摂餌量が対照群と比較して統計学的に有意に減少した (F 検定及び Dunnett 検定)。単発的であることから検体投与の影響ではなく、偶発的なものと考えられた。

検体摂取量：投与期間中の 1 日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 1. 1 日当たりの平均検体摂取量

投与量 (ppm)		150	1000	4000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	29	197	788	1518
	雌	42	277	1184	2209

血液学的検査：投与終了時に全生存動物を対象として、後眼窩静脈叢から及び断頭により血液を採取し以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、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、型別白血球数

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目はなかった (Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定 (両側))。

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清を用い、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、血清-γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表 2. 血液生化学的検査

検査項目	用量群 (ppm)							
	雄				雌			
	150	1000	4000	8000	150	1000	4000	8000
アラニンアミノトランスフェラーゼ							↑ 119	↑ 117
クレアチニン		↓ 91		↓ 90				
総蛋白			↓ 96	↓ 95				
アルブミン			↓ 97	↓ 95				
グロブリン			↓ 94	↓ 93				
コレステロール		↓ 88	↓ 74	↓ 72				
トリグリセリド								↓ 81

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定(両側) ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.02$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.002$   
 表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの。

4000 及び 8000ppm 群の雌においてアラニンアミノトランスフェラーゼがわずかに増加した。1000、4000 及び 8000ppm 群の雄においてコレステロールが有意に低下したが、低コレステロール症は一般に疾病徴候とは考えられないので、毒性影響とは考えられない。また、4000 及び 8000ppm 群の雄に総蛋白、アルブミン、グロブリンの有意な低下が認められた。

その他の血液生化学的検査項目に対照群と比較して統計学的有意差が認められたが、いずれも単発的であり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

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

肝臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣、脾臓、脳

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

表 3. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		150	1000	4000	8000	150	1000	4000	8000
肝臓	絶対重量		↑112	↑111	↑127	↑108		↑112	↑122
	対体重比		↑114	↑113	↑129		↑108	↑111	↑121
脳	絶対重量	↑103							

Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定 (両側) ↑↓:  $p \leq 0.05$ , ↑↓:  $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する百分率 (%) を示したもの。

肝臓重量の背景データとの比較

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	150	1000	4000	8000	0	150	1000	4000	8000
本試験	絶対重量 mg	1097	1114	1228	1220	1397	887	956	947	995	1085
	対体重比%	4.39	4.51	5.01	4.97	5.66	4.72	4.87	5.09	5.23	5.7
背景データ	絶対重量 mg	平均 1208 ± 94 (範囲 1097-1443)					平均 970 ± 80 (範囲 887-1053)				
	対体重比%	平均 4.35 ± 0.25 (範囲 4.18-4.58)					平均 4.95 ± 0.28 (範囲 4.72-5.07)				

同系統のマウスを用いて行った本試験を含む 8 試験の背景データである。

太字は投与関連があると考えられる変化。

1000、4000 及び 8000ppm 群の雄において肝臓の絶対重量ならびに対体重比が増加した。雌においては 150、4000、8000ppm 群において肝臓の絶対重量が増加し、1000、4000、8000ppm 群において肝臓の対体重比が増加した。

上記の背景データと比較したとき、本試験の対照群の値が背景データの下限にあることから投与群が相対的に増加した結果となり、投与に関連のある変化は 8000ppm 群雌雄及び 4000ppm 群雌のみと考えられた。しかし、申請者は、臓器重量の場合は絶対重量及び対体重比が同方向に有意に変動した時は、原則的に投与による毒性影響と考えるので雄の 1000ppm、雌の 4000ppm は毒性量と判断いたします。

また、150ppm 群の雄において脳の絶対重量が増加したが、この変動は偶発的なものと思われた。

肉眼的病理検査：全動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた所見はなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺、上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓(両側)、副腎(皮質及び髓質)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊、卵巣(両側)、卵管(両側)、子宮/膈、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び顎下)、骨格筋、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(膝関節を含む)、骨髄(大腿骨)、眼(両側)、乳腺(雌)、皮膚。

全群の肝臓に瀰漫性の脂肪性空胞化が観察された。これは、肝重量の変動に関連する所見と考えられた。その発生頻度と程度を次頁の表に示す。4000 及び 8000ppm 群の雄における変化は顕著(程度 3~4)であり、検体投与に関連した所見であると考えられた。

表 4. 肝臓の脂肪性空胞化

性 別	雄					雌				
	0	150	1000	4000	8000	0	150	1000	4000	8000
用量 (ppm)	0	150	1000	4000	8000	0	150	1000	4000	8000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 脂肪性空胞化	10	10	9	10	10	9	8	10	8	9
程度 1	0	0	0	0	0	2	1	0	4	2
2	5	3	6	1	1	2	3	2	3	4
3	5	7	3	6	4	5	4	7	1	2
4	0	0	0	3	5	0	0	1	0	1

以上のとおり、本剤のマウスに対する 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験における毒性影響として 8000ppm 群において雄における総蛋白、アルブミン及びグロブリンの低下、雌におけるアラニンアミノトランスフェラーゼの増加及び肝重量の増加、雄における重度の肝臓脂肪性空胞化の増加が認められ、4000ppm 群において雄における総蛋白、アルブミン及びグロブリンの低下、雌におけるアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、雌における肝重量の増加、雄における重度の肝臓脂肪性空胞化の増加が認められた。また、1000ppm 以上の群の雄において肝重量の増加が認められた。150ppm 群では検体投与に関連する毒性変化は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、雄は 150ppm (29mg/kg 体重/日)、雌は 1000ppm (277mg/kg 体重/日) 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 BASF アグロ株式会社にある。

5-3) ビーグル犬における 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 11)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

試験動物：純系ビーグル犬，1 群雌雄各 5 匹，開始時 8 ヶ月齢，試験開始時体重範囲（雄；8.9～14.1kg，雌；8.2～13.2kg）

試験期間：3 ヶ月間(1998 年 1 月 20 日～1998 年 4 月 28 日)

投与方法：検体を 0，250，2500 及び 25000ppm の濃度で飼料に混入し，3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

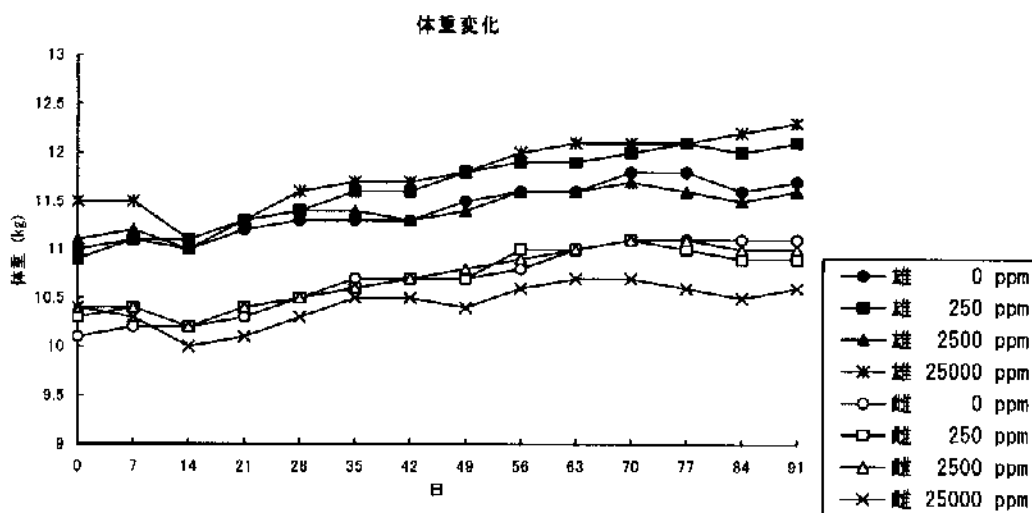
一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中，死亡は認められなかった。

25000ppm 群の全動物に淡褐色便(一部軟便)が観察された。2500ppm 群においても雄 3 例，雌 3 例に一過性の淡褐色便(一部軟便)が観察された。これらは検体投与の影響と考えられた。

体重変化；全動物について毎週 1 回体重を測定した。

平均体重変化を次図に示す。



いずれの投与群においても体重及び体重増加に対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。しかし 25000ppm 群の雌雄(特に雌)において投与初期に検体投与の影響による体重減少及び体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

投与期間中の平均摂取量(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	250	2500	25000
平均摂餌量 (%)	雄	100	100	100	96
	雌	98	99	99	96

表中の数値は給餌量に対する飼料摂取量の割合(%)

25000ppm 群において摂餌量がわずかに減少し、食餌効率もわずかに減少した。これらは検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の1日当たりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		250	2500	25000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.6	78.1	728.9
	雌	8.1	81.7	824.8

血液学的検査；投与 43/44 日目及び 87/90 日目(雄/雌)に全生存動物を対象として、前腕傍側皮静脈から血液を採取し以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、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、型別白血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (雄/雌)	用量群 (ppm)					
		雄			雌		
		250	2500	25000	250	2500	25000
赤血球数	87/90 日						↓ 89
血色素量	43/44 日						↓ 93
	87/90 日						↓ 90
血小板数	87/90 日		↑ 121	↑ 135			
プロトロンビン時間	43/44 日	↓ 91					
活性化部分 トロンボプラスチン時間	43/44 日				↑ 109		↑ 109

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定(両側)↑↓:  $p \leq 0.05$ , ↑↓:  $p \leq 0.02$   
 表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したものの。

25000ppm 群の雌において血色素量が投与 44 及び 90 日目に減少し、赤血球数が投与 90 日目に減少した。投与 44 日目においても統計学的有意差はないものの赤血球数に減少傾向がみられた。

その他、対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目があったが、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

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清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、血糖、総ビリルビン、コレステロール、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、トリグリセリド

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF アグロ株式会社にある。

検査項目	検査時期 (雄/雌)	用量群 (ppm)					
		雄			雌		
		250	2500	25000	250	2500	25000
ALT	43/44 日					↓ 57	↓ 54
	87/90 日			↓ 51		↓ 44	↓ 48
AST	87/90 日			↓ 73		↓ 55	↓ 54
ALP	43/44 日			↑ 283			
	87/90 日			↑ 278		↑ 187	↑ 289
塩素	43/44 日			↓ 97			
カルシウム	43/44 日			↑ 105			
トリグリセリド	43/44 日			↑ 213			↑ 182
	87/90 日	↑ 133	↑ 147	↑ 200		↑ 148	↑ 200

Kruskal-Wallis 検定及び Mann-Whitney U 検定(両側) ↓:  $p \leq 0.05$ , ↑:  $p \leq 0.02$   
 表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの。

血液生化学的検査の結果、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)の低下が、2500及び25000ppm群の雌において投与44及び90日目に認められ、25000ppm群の雄において投与87日目に認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)の低下が25000ppm群の雄において投与87日目に、2500及び25000ppm群の雌において投与90日目に認められた。また、アルカリホスファターゼ活性(ALP)の増加が25000ppm群の雄において投与43及び87日目に認められ、2500及び25000ppm群の雌において投与90日目に認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ活性及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の低下は一般に毒性影響とは考えられない。トリグリセリドの増加が投与43・44日目に25000ppm群の雌雄において認められ、投与87・90日目には雄の全投与群に、雌でも2500及び25000ppm群において認められた。25000ppm群におけるトリグリセリドの増加は検体投与に関連したものと判断したが、250及び2500ppm群におけるトリグリセリドの増加は対照群の値が低かったことに起因しており、また次表のように背景データの範囲内であることから検体投与の影響とは考えられなかった。その他の血液生化学的検査項目に検体に関連した変化は観察されなかった。

#### トリグリセリドの背景データとの比較

性別	雄				雌			
	0	250	2500	25000	0	250	2500	25000
投与量(ppm)	0	250	2500	25000	0	250	2500	25000
本試験	0.30	0.40	0.44	0.60	0.33	0.44	0.49	0.66
背景データ	平均 0.38 (範囲 0.24-0.45)				平均 0.45 (範囲 0.38-0.51)			

10試験の背景データである。太字は投与関連があると考えられる変化。

尿検査；投与37/38及び85/86日目(雄/雌)に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、色、濁度、亜硝酸塩、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、尿比重、尿沈査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

検体投与に関連する変化は認められなかった (Fisher の直接確率計算法)。

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

脳、肝臓、腎臓(両側)、副腎、精巣/卵巣(両側)、精巣上体、甲状腺/上皮小体

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		250	2500	25000	250	2500	25000
肝 臓	絶対重量		↑ 118	↑ 142		↑ 119	↑ 149
	対体重比			↑ 127		↑ 121	↑ 163
腎 臓	対体重比			↓ 80			
甲状腺	対体重比						↑ 143

Kruskal-Wallis 検定及び Wilcoxon 検定(両側)↑↓:  $p \leq 0.05$ , ↑↓:  $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する百分率(%)を示したもの。

2500 及び 25000ppm 群の雌雄において肝臓の絶対重量が有意に増加した。2500ppm の雌、25000ppm 群の雌雄において肝臓の対体重比も増加した。また、25000ppm 群の雄において腎臓の対体重比が減少し、25000ppm 群の雌では甲状腺の対体重比が増加した。これらの臓器重量の変動と関連するような病理組織学的所見は観察されなかった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた所見はなかった。

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

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺、上皮上体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓(両側)、副腎(皮質及び髄質)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、卵巣(両側)、卵管(両側)、子宮/腔、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(腸間膜及び腋窩)、骨格筋、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部、腰部)、胸骨(骨髓を含む)、骨髓(大腿骨)、眼(両側)、前立腺、乳腺(雌)、皮膚。

検体に関連する病理組織学的変化は観察されなかった。

以上のとおり、本剤のイヌに対する 3 ヶ月間混餌経口反復投与毒性試験における毒性影響として、25000ppm 群において雌雄における初期の体重減少・体重増加抑制、雄における摂餌量のわずかな減少、雌雄における食餌効率のわずかな減少、雌雄における淡褐色便(一部軟便)、雌雄のアルカリホスファターゼ及びトリグリセリドの増加、雌の赤血球数及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

血色素量の減少、雌雄の肝重量の増加、雌の甲状腺重量の増加が認められ、2500ppm 群において一過性の淡褐色便(雄 3 例、雌 3 例、一部軟便)、雌の血清アルカリホスファターゼ活性の増加、雌雄の肝重量の増加が認められた。250ppm の投与では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は 250ppm(雄: 7.6mg/kg 体重/日、雌: 8.1mg/kg 体重/日)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 BASF アグロ株式会社にある。

## 6) 反復経口投与神経毒性試験

Wistar 系ラットにおける 90 日間経口神経毒性試験

(資料 12)

試験機関: BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系 SPF ラット [Chbb: THOM], 1 群雌雄各 10 匹, 検体投与開始時 49 日齢,  
検体投与開始時の体重範囲 (雄: 232~271g, 平均 248g, 雌: 159~194g, 平均 177g)

投与期間: 3 ヶ月 (1999 年 2 月 22 日~1999 年 5 月 28 日)

投与方法: 検体を 0, 150, 1500 及び 15000ppm の用量で飼料に混合し, 3 ヶ月間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は検体の飼料中での安定性が保証されている  
間隔で行った。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

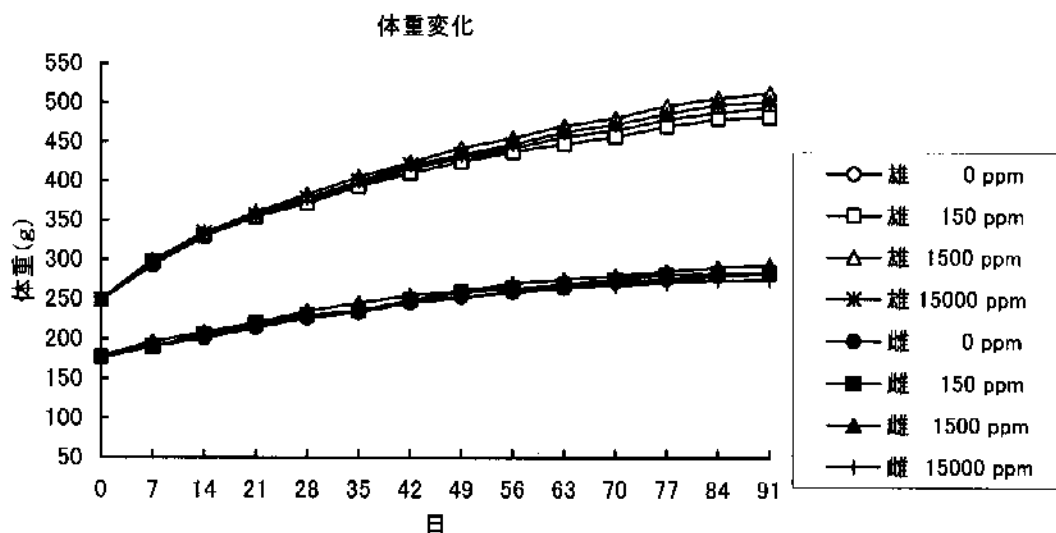
一般状態: 一般状態を 1 日 2 回 (土曜, 日曜, 祝日は 1 日 1 回) 観察した。さらに触診  
を含む詳細な観察を週 1 回行った。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

体重変化: 各用量群へ動物を配分するため第 1 回の機能検査前 (投与 11 日前~14 日  
前), 投与開始日, 投与後は週 1 回体重を測定し, さらに投与 22, 50, 85 及び  
91 日後にも測定した。平均体重変化を次頁に示す。

検体投与に関連する影響は認められなかった [統計学的解析法は一元配置分散分  
析 (ANOVA) 及び Dunnet 検定]。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。



摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、さらに食餌効率を算出した。

摂餌量においては検体投与に関連する影響は認められなかった。

食餌効率においては対照群と比較して投与63日の低用量群の雄に統計学的に有意な減少が認められた(下表)。他に発生のないことから偶発的なものと判断された。

性別	雄			雌		
	150	1500	15000	150	1500	15000
投与量 (ppm)	150	1500	15000	150	1500	15000
投与 63 日	↓68					

Anova 及び Dunnett 検定 (両側) ↓:  $p < 0.05$

表中の数値は、変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したものの

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)		150	1500	15000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	103.1	1050.0
	雌	12.7	124.5	1272.5

詳細な状態の観察及び機能検査 (FOB)；全動物を対象に、検体投与7日前、投与22、50及び85日後に FOB を実施した。



## FOB における観察項目

### 1) ホームケージ内観察

- ・姿勢
- ・振戦
- ・痙攣
- ・異常運動
- ・歩行異常
- ・その他の異常

### 2) オープンフィールド観察 (50 cm × 50 cm, 高さ 25 cm)

- ・ケージから取り出した時の行動
- ・被毛
- ・皮膚
- ・姿勢
- ・唾液分泌
- ・呼吸
- ・活動/覚醒レベル
- ・振戦
- ・痙攣
- ・異常行動
- ・歩行異常
- ・流涙
- ・眼瞼閉鎖
- ・眼球突出
- ・糞 (糞塊数, 外観, 硬さ)
- ・尿 (量, 色)
- ・立ち上がり回数

### 3) 感覚運動検査/反射

- ・接近反応
- ・触覚反応
- ・視覚
- ・瞳孔反射
- ・眼瞼反射
- ・耳介反射
- ・聴覚 (驚愕反応)
- ・嗅覚
- ・カタレプシー検査
- ・運動協調性 (立ち直り反応)
- ・ハンドリング中の行動
- ・発声
- ・痛覚反応 (テイルピンチ)
- ・前肢握力
- ・後肢握力
- ・着地時開脚幅

FOB において観察された所見はいずれも対照群と投与群間で同程度に発生したか、または 1 例のみに発生したものであり、自然発生した偶発的なものと考えられた。

定量的観察項目 (糞, 立ち上がり, 握力, 着地時開脚幅) に検体投与に関連した影響は認められなかった。

運動量測定: 全動物を対象に, FOB 検査と同じ日 (被験物質投与 7 日前, 投与 22, 50 及び 85 日後) に運動量を測定した。

運動量の総量では投与 7 日前の中用量群の雌に統計学的に有意な上昇が認められたが他に発生のないこと及び/あるいは用量-相関性を欠くことから偶発的なものと判断された。また, 1 回当たりの運動量において統計学的に有意な変化が投与 7 日前及び投与 85 日の高用量群の雄, 中用量群の雄, 投与 50 及び 85 日の高用量群の雌に認められた。散発的に発生していること, 用量相関性を欠くことから偶発的なものと判断された (Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側))。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

病理学的検査：被験物質投与 92 日後に各群各性 5 匹の動物を灌流固定し、肉眼的病理検査を行い、脳重量を測定した。さらに下記の臓器/組織を摘出し、対照群及び高用量群について神経病理学的検査を行った。

末梢神経系；	背側根神経節 (C3-C6)	背側根神経 (C3-C6)
	腹側根神経 (C3-C6)	背側根神経節 (L1-L4)
	背側根神経 (L1-L4)	腹側根神経 (L1-L4)
	近位座骨神経	脛骨神経 (膝部)
	腓腹神経 (膝部)	
脳 (横断面)；	前頭葉	頭頭葉 (間脳を含む)
	中脳 (後頭葉, 側頭葉を含む)	橋
	小脳	延髄
脊髄 (横断面)；	頸部膨大部 (C3-C6)	腰部膨大部 (L1-L4)
末梢神経系；	ガッサー神経節	腓腹筋

肉眼的異常ならびに脳重量の変化は認められなかった。

高用量群の雌雄各 1 例に腰部神経節の軸索変性 (程度 1) が観察されたが、中枢神経系のみならず末梢神経系にも神経の病変は全くなく、一連の機能観察試験及び自発運動測定中に神経毒性作用は全くみられていないことから、この腰部軸索変性は自然発生性であり、投与に関連したものではないと考えられた。

以上のとおり、本試験では、いかなる用量においても死亡及び臨床症状は認められず、体重増加ならびに摂餌量にも検体投与による影響は認められなかった。神経毒性を示す所見は一般状態観察、機能検査、運動量の測定及び神経病理学的検査の何れにおいても観察されなかった。高用量群の雌雄各 1 例に腰神経節の軸索変性が認められたが、自然発生性であり、投与に関連したものではないと考えられた。

これらのことより、本試験条件下における無影響量 (NOEL) は、15000ppm (雄 1050.0mg/kg 体重/日、雌 1272.5mg/kg 体重/日) であると判断される。