

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
1 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀ >5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	36
2 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	♂♀2500,5000	♂ >5000 ♀ 約5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	37
3 (GLP)	急性経皮毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀2000	♂♀ >2000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	38
4 (GLP)	急性吸入毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (全身暴露)	♂♀2.8mg/L	♂♀ >2.8mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	39
9 (GLP)	眼刺激性試験 3日間観察	ウサギ	非洗眼群♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1ml/匹	軽度の刺激性 あり	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	41
11 (GLP)	皮膚刺激性試験 3日間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	43
13 (GLP)	皮膚感作性試験 惹起後72時間観察 (Maximization法)	モルモット	♂20 陽性対照♀5	感作:皮内 及び塗布 惹起:塗布	感作:原液0.05mL 惹起:原液0.4mL	皮膚感作性 なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	44
15	反復経口投与と神経 毒性試験 90日間	マウス	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,3000,10000ppm) ♂ 0, 55.3, 164, 544 ♀ 0, 61.4, 179, 588	♂♀ >10000mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(2003)	66
16 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,3000,10000ppm) ♂ 0, 56.9, 168, 566 ♀ 0, 58.5, 176, 587	♂ 56.9 ♀ 58.5	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	50
17 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	マウス	♂10 ♀10	飼料混入	(0,1000,2000,5000ppm) ♂ 0, 107, 219, 533 ♀ 0, 129, 273, 669	♂ 553 ♀ 273	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	56
18 (GLP)	90日間反復経口投与 毒性試験 13週間	イヌ	♂4 ♀4	強制経口 (カプセル投与)	♂♀0, 100, 300, 1000	♂ 300 ♀ 100	㈱三菱化学安全 科学研究所(1997)	59
19 (GLP)	1年間反復経口投与 毒性/発がん性併合試験	ラット	♂60 ♀60	飼料混入	(0, 400, 2000, 10000) ♂14.4, 72.3, 376 ♀17.8, 89.0, 458	♂ 14.4 ♀ 17.8	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	73
20 (GLP)	発がん性試験 (18ヶ月)	マウス	♂50 ♀50	飼料混入	(0, 400, 2000, 10000) ♂40.8, 202, 1040 ♀38.9, 196, 1070	♂ 202 ♀ 196	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	101
21 (GLP)	1年間反復経口投与 毒性試験	イヌ	♂4 ♀4	強制経口 (カプセル投与)	♂♀0, 40, 200, 1000	♂♀ 40	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	117
22 (GLP)	繁殖毒性試験	ラット	♂30 ♀30	飼料混入	0, 400, 2000, 10000	親動物及び 児動物に対して 2000ppm(無毒性量)	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	127
23 (GLP)	催奇形性試験	ラット	妊娠♀20~22	強制経口	0, 30, 120, 500	母体:30 胎児:120 催奇形成なし	㈱実医研 (1997)	133
24 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	妊娠♀15~17	強制経口	0, 20, 80, 300	母体:80 胎児:300 催奇形成なし	㈱実医研 (1997)	136

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁		
25 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156 µg/プレート 代謝活性化 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500 µg/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	139		
26 (GLP)	変異原性に関する試験 染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 細胞株 CHL/IU		in vitro	非代謝活性化 10, 20, 40, 80 代謝活性化 1250, 2500, 5000 µg/ml	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	142		
27 (GLP)	変異原性に関する試験 DNA損傷性	枯草菌 H17 M45		in vitro	265, 530, 1060, 2120, 4240, 8480, 16960 µg/ディスク	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	146		
28 (GLP)	変異原性に関する試験 小核試験	ラット	♂5	経口	500, 1000, 2000,	陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(2002)	148		
29 (GLP)	生体機能影響試験	中枢神経	一般症状 Irwin	マウス	♂3	経口	0, 500, 1500, 5000,	>1500で反応性/自 発運動低下、腹這 い/眼瞼裂狭小、 5000で受動性増 大、宙返り反射/四 肢緊張/握力低下、 立毛、体温低下	㈱三菱化学安全 科学研究所(1996)	150
			睡眠時間	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000,	5000で延長		
			痙攣誘発作用	マウス	♂10	経口	0, 500, 1500, 5000,	作用なし		
		正常体温	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,	5000で低下			
		循環器	血圧・心拍数	マウス	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,	作用なし		
		消化器	腸管輸送	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000,	5000で鼻進		
		自律神経	瞳孔径	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,	作用なし		
		骨格筋	懸垂動作	マウス	♂8	経口	0, 500, 1500, 5000,	5000で数例 に筋弛緩		
		血液	血液凝固 PT, APTT	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,	作用なし		
			溶血	ラット	♂6	経口	0, 500, 1500, 5000,	作用なし		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

	試験の種類	抄録頁
試験 省 略	急性神経毒性試験	47
	急性遅発性神経毒性試験	49
	21日間反復経皮投与毒性試験	64
	90日間反復吸入毒性試験	65
	28日間反復投与遅発性神経毒性	72

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 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
30 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	(原体不純物) ♂♀5000	♂♀>5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	156
31 (GLP)	急性経口毒性試験 14日間観察 (DJA)	ラット	♂5 ♀5	経口	DJA(ラット代謝に おける主要代謝物) ♂♀3500,5000,7000	♂♀>5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	157
32 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625 µg/プレート 代謝活性化 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156, 313, 625, 1250 µg/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	158
33 (GLP)	変異原性に関する試験 復帰突然変異試験 (DJA)	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA		in vitro	非代謝活性化 78.1,156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート 代謝活性化 78.1,156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート	S-9mixの有無 にかかわらず 陰性	㈱三菱化学安全 科学研究所(1999)	162

製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	一群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	抄録 頁
5 (GLP)	急性経口毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀>5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	165
6 (GLP)	急性経口毒性(5%液剤) 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	♂♀5000	♂♀>5000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	166
7 (GLP)	急性経皮毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	♂♀2000	♂♀>2000	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	167
8 (GLP)	急性吸入毒性(5%液剤) 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (全身暴露)	♂♀5.0mg/L	♂♀>5.0mg/L	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	168
10 (GLP)	眼刺激性(5%液剤) 3日間観察	ウサギ	非洗眼群♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1ml/匹	強い刺激性 あり	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	170
12 (GLP)	皮膚刺激性(5%液剤) 3日間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	172
14 (GLP)	皮膚感作性(5%液剤) 惹起後48時間観察 (Buehler法)	モルモット	♀10 陽性対照♂5	感作:10vol%注射用水液,0.4mL閉塞貼布 惹起:10vol%注射用水液,0.4mL閉塞貼布		皮膚感作性 なし	㈱三菱化学安全 科学研究所(2000)	173

原体

1. 急性毒性

(1) 急性経口毒性

(資料 1)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年 1996年

検体の純度： %

試験動物： SD系 (Crj:CD,SPF)ラット、5週齢、1群雌雄各5匹、
体重：雄 127～137 g 雌 111～120 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を1% Tween80添加1%トラガントゴム水溶液に乳化させ、投与前日より18時間絶食させたラットにゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。また、体重を投与当日直前、4、8、15日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。

試験結果：

投与経路	経口	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD 50 (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	症状発現なし	
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状は雌雄とも見られなかった。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響は見られなかった。

剖検所見についても、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化は見られなかった

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年 1996年

検体の純度： %

試験動物： ICR系 (Crj:CD-1,SPF)マウス, 5週齢、1群雌雄各5匹

体重： 雄 26.3～28.5g 雌 20.5～22.7g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を1% Tween80 添加1%トラガントゴム水溶液に乳化させ、約6時間絶食させたマウスにゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、4、8、15日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000	
LD 50 (mg/kg)	>5000	約 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	投与後6時間から発現し投与後2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後6時間 投与後2日	投与後3時間から発現し投与後3日に終了
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	5000	2500

投与の結果、5000mg/kg 群で2日までに雌3例が死亡した。死亡動物では、一般状態で自発運動の減少、体温低下、腹臥位、横たわりおよび間代性痙攣がみられ、剖検では、肝臓の褪色が認められた。

生存動物では、2500mg/kg 群の雌および5000mg/kg 群の雌雄で自発運動の減少、5000mg/kg 群の雌で体温低下、腹臥位および呼吸不整が認められた。体重では、5000mg/kg 群の雌1例で4日に停滞がみられたが、その他は順調に推移した。剖検では、異常はみられなかった。

(2) 急性経皮毒性

(資料 3)

1) ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年 1996年

検体の純度： %

試験動物： SD系 (Crj:CD,SPF)ラット、1群雌雄各5匹

雄；7週齢（体重 248～258 g）

雌；10週齢（体重 223～232 g）

試験期間： 14日間観察

試験方法： 刈毛し、背部皮膚に検体を均一に塗布し、24時間閉塞した。閉塞終了後水で投与部位を洗浄した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全動物について肉眼病理検査を行った。また、体重を投与当日（1日）、2、4、8、15日に測定した。

試験結果：

投与	経皮	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD 50 (mg/kg)	>2000	
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	中毒症状なし	
死亡の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状は雌雄とも見られなかった。

体重変化について、雌雄とも検体投与による影響は見られなかった。

剖検所見についても、雌雄とも主要な組織器官に特記すべき変化は見られなかった

(3) 急性吸入毒性

(資料 4)

1) ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所〔GLP対応〕

報告書作成年 1996年

検体の純度： %

試験動物： SD系 (Crj:CD,SPF)ラット、5週齢、1群雌雄各5匹

体重：雄 176～205 g 雌 141～155 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 二流体ネブライザーを用いて検体のミストを発生させ、4時間全身暴露せた。

設定濃度： ミスト発生可能な最高濃度であった2.8mg/Lのみとした。

実際濃度： 2.8mg/L

暴露空気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際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	2.8
実際濃度 (mg/L)	2.8
空気力学的質量粒子径(μ m)	重量% (累計)
\geq 9.0	0.8 (100.0)
5.8	6.4 (99.2)
4.7	3.7 (92.8)
3.3	19.6 (89.1)
2.1	29.3 (69.5)
1.1	26.5 (40.2)
0.7	11.8 (13.7)
0.4	1.7 (1.9)
< 0.4	0.2 (0.2)
空気力学的質量中位径 (μ m)	2.3 \pm 2.4
呼吸可能な粒子 (<9 μ m) の割合 (重量%)	99.2
チャンバー容積 (L)	51.0
チャンバー内通気量 (L/分)	105
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露

試験項目： 中毒症状及び生死を暴露中（暴露日を1日とする）及び暴露後14日間観察した。体重を暴露直前、4、8及び15日測定した。試験終了時に全例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日本ゼオン株式会社にある。

試験結果 :

投与方法	吸 入	
性別	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	2.8	
LC 50 値 (mg/L)	> 2.8	
死亡時間及び消失時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時間	暴露終了直後から発現し 暴露終了1時間後に消失	
死亡の認めれなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	2.8	

中毒症状としては、雌雄に関係なく、流涎、鼻汁が認められた。体重は順調に増加し、肉眼的病理検査では何ら特記すべき変化は認められなかった。

2. 眼及び皮膚に対する刺激性

1) 眼一次刺激性

(資料 9)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

試験機関 ㈱三菱化学安全科学研究所[GLP対応]

報告書作成年 1996

検体の純度 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 : 2.2 ~ 2.6kg、雄 9 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 0.1ml の検体を片眼の結膜嚢内に投与した。3 匹は 2 分後に洗眼した (洗眼群)。6 匹については洗眼しなかった (非洗眼群)。

観察項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。併せて、一般状態も毎日観察した。尚、各観察結果は以下の Draize 法によりスコアを算出し、評価した。

部位	算出法	最高スコア
角膜	混濁グレード(4)×障害部面積グレード(4)× 5	80
虹彩	虹彩の炎症グレード(2)× 5	10
結膜	{発赤グレード(3)+浮腫グレード(4)+分泌物(3)}× 2	20
		計 110

() 内の数値は、グレードの各最高点を表す。

試験結果： 観察された刺激性変化の採点は下表のとおりである。

投与群	部位	判定項目	最高評点 ☆	投与後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 6 匹平均	角膜	混濁の程度	4	0	0.33	0	0
		混濁部の面積	4	0	0.33	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0.33	0	0	0
		分泌物	3	1.17	0	0	0
	合計点☆☆			110	5.0	1.7	0
洗眼群 3 匹平均	角膜	混濁の程度	4	1	0.33	0	0
		混濁部の面積	4	1.67	0.33	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0.33	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計点☆☆			110	11.0	1.7	0

☆ :判定基準の最高評点

☆☆ :合計点は、前述の計算式により角膜、虹彩、結膜のスコアを個体毎に算出し、それらの値の合計値を6又は3で割った値である。

角膜混濁が洗眼群では投与後1時間から、非洗眼群では投与後24時間から見られたが、いずれも投与後48時間には消失した。

虹彩の刺激性変化は見られなかった。

結膜の発赤及び浮腫が非洗眼群及び洗眼群とも投与後1時間から見られ、非洗眼群では更に分泌物が見られた。これらの結膜の刺激性変化は非洗眼群及び洗眼群とも投与後24時間に消失した。

以上の結果から、PDJ原体はウサギの眼粘膜に対して、軽度な刺激性があると判断される。又、投与後に洗眼処置を実施しても、洗眼効果は見られなかった。

2) 皮膚一次刺激性

(資料 11)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関 株式会社三菱化学安全科学研究所 [G L P 対応]

報告書作成年 1996

検体の純度 : %

試験動物 : 日本白色種ウサギ、10 週齢、体重 : 2.1 ~ 2.5kg、雄 6 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 刈り毛した動物の背部皮膚に、被験物質 0.5ml を塗布した三枚重ねのガーゼパッチ (2.5 × 2.5cm) を半閉塞貼付した。

観察項目 : パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間に貼付部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を Draize 法に従い観察した。

尚、評価の最高点は紅斑及び痂皮形成 : 4、浮腫形成 : 4 である。

観察結果 : 観察された刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

投 与 群	項 目	最高評点 ☆	貼付終了後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
検体群 (6 匹平均)	紅斑及び痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

☆ : 判定基準の最高評点

いずれの観察時間でも皮膚の刺激性変化は見られなかった。

以上の結果から、PDJ 原体のウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断される。

3. 皮膚感作性

(資料 13)

モルモットにおける皮膚感作性試験

試験機関 株三菱化学安全科学研究所〔G L P 対応〕

報告書作成年 1996

検体の純度： %

試験動物 : ハートレー系モルモット (クリーン)、5 週齢、1 群雄 20 匹又は 5 匹、
体重 : 340 ~ 396 g

試験期間 : 惹起曝露終了後 48 時間

試験方法 : Maximization 法

群構成 ; 検体群 ; 感作、惹起ともに検体を 20 匹に投与。

検体に対する対照群 ; 感作では溶媒を、惹起では検体を 20 匹に投与。

陽性対照物質群 ; 感作、惹起ともに DNCB を 5 匹に投与。

陽性対照物質群に対する対照群 ; 感作では溶媒を、惹起では DNCB を 5 匹に投与。

投与量設定根拠 ; 予備試験として、検体の原液 0.05ml を皮内投与した。また、原液 0.4ml を皮膚に 24 及び 48 時間閉塞貼付した。その結果皮内投与及び閉塞貼付のいずれでも皮膚刺激性変化は見られなかった。従って、本試験では感作誘導及び惹起ともに原液を用いた。但し、一次感作時に被験物質を F C A と混合して投与する場合には、調製可能な最高濃度である 25 % (V/V) を投与濃度とした。尚、DNCB (オリーブ油に溶解) の投与液濃度は、既知のデータに基づき感作時、惹起時とも 0.05 % (W/V) とした。

* DNCB : 2,4-ジニトロクロロベンゼン

感作；肩部を刈毛し、各群に次の3種類の液を皮内投与した。

群	投与液
検体群	FCA*/注射用水(1/1；V/V) - 0.05ml
	原液 - 0.05ml
	原液/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml
検体に対する対照群	FCA - 0.05ml
	オリーブ油 - 0.05ml
	オリーブ油/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml
陽性対照物質群	FCA - 0.05ml
	0.05%DNCB液 - 0.05ml
	0.1%DNCB液+FCA(1/1；V/V) - 0.05ml
陽性対照物質に対する対照群	FCA - 0.05ml
	オリーブ油 - 0.05ml
	オリーブ油/FCA/注射用水(1/1/2；V/V/V) - 0.05ml

皮内投与後6日にラウリル硫酸ナトリウムを10% (W/V) 含む白色ワセリン0.2ml皮内投与部位の内側に塗布し、皮内投与後7日に検体群及び陽性対照物質群では皮内投与部位に検体液又はDNCB液を48時間閉塞貼付した。各対照群には検体又はDNCBを含まない同様の閉塞貼付を行った。

惹起；皮内投与後21日に、検体群及びその対照群では刈毛した両腹側部の左側に溶媒、右側に検体を24時間閉塞貼付した。陽性対照物質群及びその対照群では溶媒及びDNCB液を同様に閉塞貼付した。

観察項目；惹起曝露終了後24、48及び72時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無を観察した。

判定基準；Magnusson及びKligmanの基準に従い、弱い散在性の紅斑（グレード1）以上の明らかな皮膚反応が1例以上に見られた場合、皮膚感作性を陽性とした。

*FCA：フロイントの完全アジュバント

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

群	動物数	惹起時の 投与物質	惹起終了 後の時間	感作反応動物数				感作陽 性率
				0	1	2	3*	
検体群	20	PDJ原体	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
		オリーブ油	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
検体に対する 対照群	20	PDJ原体	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
		オリーブ油	24	20	0	0	0	0
			48	20	0	0	0	0
			72	20	0	0	0	0
陽性対照物質群	5	DNCB	24	0	0	0	5	100
			48	0	0	0	5	100
			72	0	0	2	3	100
		オリーブ油	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0
陽性対照物質 に対する対照群	5	DNCB	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0
		オリーブ油	24	5	0	0	0	0
			48	5	0	0	0	0
			72	5	0	0	0	0

*皮膚反応のグレード

グレード	皮膚反応
0	変化なし
1	弱い散在性紅斑
2	強度の紅斑及び浮腫

検体群及びその対照群のいずれにも皮膚反応は見られなかった。一方、陽性対照物質群では全例にグレード2～3の皮膚反応が見られた。陽性対照物質に対する対照群では皮膚反応は見られなかった。

以上の結果からPDJ原体の皮膚感作性は陰性と判断される。

4. 急性神経毒性

下記の理由から、プロヒドロジャスモン（PDJ）の急性神経毒性試験の提出を省略します。

1) 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2) ラットの90日反復経口神経毒性試験からの考察

ラットの90日間反復経口投与神経毒性試験において、以下のとおり致死量以下の用量で神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

(1) 詳細な状態の観察項目

以下の項目についての検査において、致死量以下の用量で被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

飼育ケージ内での観察；振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸

ハンドリング時の観察；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径

オープンフィールド内での観察；立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、歩行の異常、運動協調性、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14、追加提出抄録：P. 4）

(2) 機能検査項目

① 刺激に対する反応性

致死量以下の用量で、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14、追加提出抄録：P. 4）

② 握力測定

致死量以下の用量で、異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14、追加提出抄録：P. 4）

③ 自発運動量測定

致死量以下の用量で、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 14、追加提出抄録：P. 5）

(3) 病理組織学的検査項目

以下の項目について、致死量以下の用量で異常は認められなかった。

（検査部位）

大脳中心部（前脳および海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（視神経および網膜を含む）、脊髄の頸膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根および背根を含む）、脊髄の腰膨大（脊髄神経節、脊髄神経の腹根および背根を含む）、坐骨神経（近位）、脛骨神経（膝部および腓腹筋分岐部）、腓腹筋

（反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16、追加提出抄録：P. 5, 6）

(4)その他の検査項目

①脳重量

レポートに記載はない。

ラットを用いた亜急性経口毒性試験では、致死量以下の用量で脳の相対重量の高値が認められたが、絶対重量では有意な差が認められないことから、相対重量の高値は体重増加の抑制を反映した見かけ上の変化と思われた。

(試験名：PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16.、抄録記載：P. 50, 51)

②眼科的検査

レポートに記載はない。

ラットを用いた亜急性経口毒性試験では、致死量以下の用量で異常は認められなかった。

(試験名：PDJのラットを用いた混餌法による13週間亜急性経口毒性試験、反復経口投与神経毒性試験レポート記載：P. 16、抄録記載：P. 50)

3) 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬プロヒドロジャスモンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

5. 急性遅発性神経毒性

当該化合物はりん酸エステル系化合物でなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害活性を有しないため本試験成績の提出を除外します。

6. 90日間反復経口毒性

(資料 16)

1) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所〔GLP 対応〕

報告書作成年：1997年

検体純度： %

試験動物：F344/DuCrj ラット(Fischer、SPF)、一群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢、
体重 雄 94~106g、雌 81~95g

投与期間：91 日間観察 (1996 年 6 月 11 日~1996 年 9 月 11 日)

投与方法：検体を 0、1000、3000、10000ppm の濃度で飼料に混合し、91 日間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 7 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：同研究所で同系統ラットを用い、0、5000、10000、20000 及び 50000ppm
の投与量で 4 週間亜急性毒性試験を実施した。その結果、10000ppm 以
上の投与群の雌雄に、体重増加量及び摂餌量の抑制、5000ppm 投与群で
も雌に体重増加抑制が見られた。したがって、本試験の投与量を 0、1000、
3000 及び 10000ppm とした。

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。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与終了時まで、全動物の体重を週 1 回測定した。体重の推移
を次表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
(投与週)	1	↓95.3	↓94.3			96.5
	2	↓95.4	↓94.3			97.0
	3	95.3	↓94.4			96.1
	4	96.3	↓94.7			↓94.3
	5	96.1	94.6			↓93.2
	6	97.0	95.0			↓92.7
	7	97.2	94.7			↓93.2
	8	97.6	94.5			↓93.4
	9	97.8	94.5			↓93.1
	10	98.1	94.4			↓92.7
	11	98.2	94.4			↓92.8
	12	99.0	↓94.2			↓93.5
	13	98.4	94.3			↓92.7
1~13 週増加量		98.3	↓91.9			↓85.9

多重比較検定 ↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

10000ppm 投与群の雌に体重増加抑制が、雄に抑制傾向がいずれも投与 1 週間以降継続して認められた。

摂餌量及び食餌効率；各ケージ毎（2 匹／ケージ）に週 1 回摂餌量を測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。摂餌量の推移を次表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
(投与週)	1	↓92.0	↓89.7			94.5
	2	97.0	95.2			98.2
	3	↓92.0	↓92.4			94.0
	4	99.2	98.0			88.9
	5		96.8			92.3
	6		97.1			89.2
	7		97.2			91.3
	8		96.3			93.8
	9		98.7			90.0
	10		99.4			92.2
	11		96.5			99.8
	12		100.2			96.1
	13		101.3			90.2

多重比較検定 ↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

摂餌量では、10000ppm 投与群の雌に有意差はなかったが投与 1 週以降継続して、また、3000ppm 以上の投与群の雄に 1 及び 3 週に減少が見られた。食餌効率では、検体投与全群の雄及び 10000ppm 投与群の雌いずれも投与 1 週にのみ減少が見られた。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群(ppm)		1000	3000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	56.9	168	566
	雌	58.5	176	587

血液学的検査；投与開始後 13 週時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与群(ppm)						
ヘモグロビン濃度			↓ 96			
MCH			↓ 98			
血小板数					↓ 92	↓ 91

多重比較検定(改良型) ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雄に極軽度なヘモグロビン濃度及び MCH の減少が、
3000ppm 以上の投与群の雌に血小板数の減少が見られた。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

ASAT(GOT)、ALAT(GPT)、 γ -GT、ALP(アルカリフォスファターゼ)、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

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与群(ppm)						
尿素窒素					↑ 109	↑ 115
グルコース	↑ 114	↑ 112				↑ 111
総コレステロール		↑ 113	↑ 112			
トリグリセライド		↑ 136		↑ 118		
総蛋白			↓ 96			
A/G 比			↑ 107			
クロール		↓ 98	↓ 98			↓ 98.2

多重比較検定(改良型) ↑↓ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

総コレステロールの高値が 3000ppm 以上の群の雄で、総蛋白の低値および A/G 比の高値が 10000ppm 群の雄で、クロールの低値が 3000ppm 以上の群の雄と 10000ppm 群の雌で認められた。また、尿素窒素の高値が 3000ppm 以上の群の雌で認められた。

その他にグルコースの高値が 1000 および 3000ppm 群の雄および 10000ppm 群の雌で、トリグリセライドの高値が 3000ppm 群の雄および 1000ppm 群の雌で認められ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

た。しかし雄のグルコースの高値および雌雄のトリグリセリド[®]の高値は 10000ppm 群では認められないことから、偶発的な変化と思われた。また、雌の 10000ppm 群のグルコースの高値は当研究所の背景データの範囲内の変化であった。

尿検査；投与開始後 13 週時に全動物の新鮮尿を採取し、下記の項目を検査した。

pH、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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			
投与群(ppm)	0	1000	3000	10000
グレード	- ± +1 +2 +3	- ± +1 +2 +3	- ± +1 +2 +3	- ± +1 +2 +3
ケトン体	0 0 7 3 0	0 0 10 0 0	↓ 1 5 4 0 0	↓ 0 7 3 0 0

性別	雌			
投与群(ppm)	0	1000	3000	10000
グレード	- +1 +2 +3	- +1 +2 +3	- +1 +2 +3	- +1 +2 +3
白血球	9 1 0 0	8 2 0 0	5 4 1 0	↑ 2 7 0 1
硝子円柱	10 0 0 0	10 0 0 0	7 3 0 0	↑ 6 4 0 0

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

数値は動物数を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雌で、尿沈渣中の白血球及び硝子円柱の発現頻度が高かった。ケトン体の低値が 3000ppm 以上の群の雄で認められたが、毒性学的に問題となる高値とは逆の変化であった。

眼科学的検査；投与開始前には全例、投与開始後 13 週時には対照群及び 10000ppm 投与群の全例について検査した。

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；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

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ゼオン株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	3000	10000	1000	3000	10000
投与量(ppm)						
体重増加量			↓ 92			↓ 86
脳 重量 対体重比			↑ 105			↑ 108
肝臓 重量 対体重比			↑ 110 ↑ 117		↑ 104	↑ 111
腎臓 重量 対体重比			↑ 114			
副腎 重量 対体重比			↑ 110			↑ 108
卵巣 重量 対体重比						↓ 85

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す

空欄；統計学的に有意な変化なし。

10000ppm 投与群の雄に肝臓重量及び対体重比の増加が、3000 及び 1000ppm 投与群の雌に肝臓対体重比の増加が見られた。なお、肝臓重量に伴う肉眼的又は病理組織学的変化は見られなかった。その他の臓器に見られた変化については体重減少に伴う二次的変化であり毒性学的意義はないものと判断した。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

性別	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
投与量(ppm)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓 横隔膜結節	2	1	1	1	2	0	0	1
腎臓 腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
尿管 拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱 低形成	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣 小型化	0	1	0	0	0	0	0	0
軟化	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣上体 小型化	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺 小型化	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮 膨満	0	0	0	0	2	1	1	2

数値は動物数を示す

統計学的処理は行っていない。

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

肝臓の横隔膜面結節、両側精巣の小型化および軟化、両側精巣上体の小型化、子宮の膨満が対照群を含む各群に認められたが、これらはいずれもラットを用

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ゼオン株式会社にある。

いた毒性試験においてしばしば認められる自然発生性の変化であり、その発現数に一定の傾向が見られないことから、偶発変化と思われた。また、10000ppm 群の雄の 1 例で、前立腺の小型化、膀胱の低形成およびそれに伴った両側腎臓の腎盂拡張、両側尿管の拡張が認められたが、膀胱の低形成は発生異常として生じることから、被験物質とは無関係と思われた。

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

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、器官、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（下顎、舌下）、外涙腺、肝臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膈、皮膚、舌、食道、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（大腿筋）、坐骨神経、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、眼球・ハーダー腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）

検体投与に関連した異常は認められなかった。

以上、本剤のラットに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の影響として、3000ppm 以上の投与群の雌及び 10000ppm 投与群の雄に肝臓重量又は肝臓相対重量が増加し、3000ppm 以上の投与群の雄に総コレステロールの増加も見られたが、病理組織学的検査では雌雄とも肝臓に異常は見られず、適応性変化あるいはごく軽度の毒性を反映したものと思われた。また、3000ppm 以上の投与群の雌に血小板の減少が、10000ppm 投与群の雌雄に体重増加量の減少が見られた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の無毒性量はいずれも 1000ppm（雄；56.9mg/kg/日、雌；58.5mg/kg/日）であると判断した。

(資料 17)

2) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

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 1997 年

検体純度：

試験動物：CD-1 マウス (ICR 系)、一群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢

体重 雄 25.6 ~ 31.5g、雌 19.3 ~ 24.0g

試験期間：91 日間観察 (1996 年 7 月 4 日 ~ 1996 年 10 月 4 日)

投与方法：検体を 0, 1000, 2000, 5000ppm の濃度で飼料に混合し、91 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 7 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠；同研究所で同系統マウスを用い、0, 5000, 10000, 20000 及び 50000ppm の投与量で実施した 4 週間亜急性毒性試験の結果、5000ppm 以上の投与群の雌雄に体重増加量の抑制ないし抑制傾向が、20000ppm 投与群の雄及び 50000ppm 投与群の雌雄に肝細胞の壊死が見られた。したがって、本試験の投与量を 0, 1000, 2000 及び 5000ppm とした。

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。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から週 1 回すべての動物の体重を測定した。

5000ppm 投与群の雌に体重増加の抑制傾向が見られた。5000ppm 群の雌の体重の推移を次表にしめす。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量 (ppm)						
(投与週)	1					98.4
	2					97.8
	3					95.6
	4					96.3
	5					95.0
	6					93.2
	7					95.3
	8					97.3
	9					95.1
	10					96.7
	11					94.4
	12					95.1
	13					91.8
1 ~ 13 週増加量	97.3	105.1	97.7	77.2	104.8	↓ 68.0

多重比較検定 (改良型) ↑↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

摂餌量及び食餌効率；各ケージ毎（2匹／ケージ）に週1回摂餌量を測定し、1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した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)		1000	2000	5000
検体摂取量	雄	107	219	553
(mg/kg/day)	雌	129	273	669

血液学的検査；投与開始後13週時に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

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

対照群と比較して有意差の認められた項目を以下に示す。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量 (ppm)						
ヘマトクリット値						↓ 94

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

5000ppm 投与群の雌にヘマトクリット値の減少が見られた。

臓器重量；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1000	2000	5000	1000	2000	5000
投与量 (mg/kg)						
肝臓 重量						
対体重比			↑ 107			↑ 117
卵巣 重量				↓ 75	↓ 77	↓ 72
対体重比						↓ 73

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄；統計学的に有意な変化なし。

5000ppm 投与群の雌雄に肝臓の対体重比の増加が、雌に卵巣の重量及び対体重比の減少が見られた。なお、病理組織検査では肝臓及び卵巣のいずれにも検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

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

肝臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、大腿骨骨髓

検体投与に関連した異常は認められなかった。

以上、5000ppm 投与群の雄では適応性変化と考えられる肝臓の対体重比がわずかに増加したのみで、毒性変化は認められなかった。また、同群の雌では体重増加量の減少とヘマトクリット値のわずかな減少、肝臓の対体重比の増加および卵巣重量並びに対体重比の減少が見られたが、いずれも病理組織学的な変化を伴うことはなく、軽度な変化と判断した。

以上の結果から、本剤のマウスに対する3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験の無毒性量は雄で5000ppm (533mg/kg/day)、雌で2000ppm (273mg/kg/day) であると判断した。

(資料 18)

3) イヌを用いたカプセル投与による 亜急性経口毒性試験

試験機関 三菱化学安全科学研究所 [GLP対応]
報告書作成年 1997年

検体純度： %

試験動物：ビーグル犬、一群雌雄各4匹、開始時6～7カ月齢

体重 雄 9.6～11.4kg、雌 8.6～10.7kg

試験期間：91日間観察(1996年6月11日～1996年9月11日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、0(空カプセル)、100、300、1000mg/kg/dayの用量で、91日間にわたって強制経口投与した。検体を封入したカプセルは7日間毎に調製した。

投与量設定根拠；同研究所で同ブリーダーのビーグル犬を用い、0、100、300、1000mg/kg/dayの投与量で実施した4週間亜急性毒性試験の結果、1000mg/kg/day投与群の雌雄に肝臓重量及び対体重比の増加が見られたのみで、他に検体投与によると考えられる異常は見られなかった。したがって、本試験の投与量を4週間亜急性毒性試験と同様に0、100、300及び1000mg/kg/dayとした。

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。

すべての群で雌雄とも異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回すべての動物の体重を測定した。週毎の体重推移を次表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
(投与週)	-1		101.4		101.3	103.4
	1		101.7		101.0	102.0
	2		100.8		100.5	101.3
	3		99.8		99.3	100.3
	4		99.8		99.7	100.2
	5		98.6		97.7	99.0
	6		98.0		98.1	97.8
	7		98.6		97.8	97.1
	8		97.7		96.9	96.4
	9		97.9		95.9	95.7
	10		98.2		96.4	95.0
	11		98.4		96.3	94.6
	12		99.1		96.1	94.2
	13		99.1		95.3	94.2
1～13週増加量			64.3		43.6	↓ 13.6

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし

1000mg/kg/day 投与群の雌に体重増加抑制が、同群の雄及び 300mg/kg/day 投与群の雌に増加抑制傾向が見られた。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与期間を通じて、摂餌量を毎日測定した。また、週毎の体重増加量を摂餌量で除し、食餌効率を算出した。

検体投与による有意な影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与開始後 4 週、9 週及び 14 週時に全動物を対象とし、橈側皮静脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

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

対照群と比較して有意差の認められた項目を下表に示す

性別	雄		
	100	300	1000
赤血球数 - 1 週			↓ 87
5 週			↓ 87
9 週			↓ 86
14 週			↓ 89
ヘモグロビン - 1 週			90
9 週			↓ 89
ヘマトクリット値 - 1 週			↓ 89
5 週			↓ 89
9 週			↓ 88
14 週			↓ 92

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし

1000mg/kg/day 投与群の雄に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値が見られたが、いずれの項目も投与開始前から低値を示しており検体投与による影響ではないと判断した。

血液生化学検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

ASAT (GOT)、ALAT (GPT)、γ-GT、ALP (アルカリフォスファターゼ)、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、リン脂質、トリグリセリド、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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
総コレステロール	- 1 週					97
	5 週					↓ 85
	14 週					↓ 79
リン脂質	- 1 週			91		96
	5 週			↓ 90		↓ 89
	14 週					↓ 79
ナトリウム	- 1 週		99			
	14 週		↓ 99			
ASAT(GOT)	- 1 週					121
	5 週					↑ 141
	14 週					↑ 131
γ-GT	- 1 週					153
	14 週					↓ 40
グルコース	- 1 週				93	90
	5 週				↓ 90	↓ 91

多重比較検定 (改良型) ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

空欄 : 統計学的に有意な変化なし。

いずれの変化も投与前から当該群で同様な傾向を示していることや、変動が小さく生理的変動範囲内にあることから、検体投与の影響ではないと判断した。

尿検査 ; 投与開始前及び投与開始 13 週に全動物の 16 時間尿を採取し、下記の項目を検査した。

pH、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、尿量、比重、色調、尿沈渣

対照群と比較して有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雌												
	0				100	300				1000			
pH	5.5	6.0	6.5	7.0						5.5	6.0	6.5	7.0
	- 1 週	2	1	1						1	2	1	
	13 週	3	1							↓ 3	1		
扁平上皮細胞	-	1+	2+	3+						-	1+	2+	3+
	- 1 週	3	1							2	2		
	13 週		1	3					↓	4			↓ 4

Armitage χ^2 検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

数値は動物数を表す。

空欄 ; 統計学的に有意な変化なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

1000mg/kg/day 群の雌で投与 13 週に、pH の低下及び沈渣中の扁平上皮細胞の出現頻度の低下が見られたが、いずれも生理的変動範囲内の変化であり検体投与の影響ではないと判断した。

眼科学的検査：投与開始前及び投与 13 週に全動物について検査した。

検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg/day)	100	300	1000	100	300	1000
肝臓 重量		(109)	↑ 134		(117)	↑ 126
対体重比		(119)	↑ 135		(115)	↑ 134
甲状腺 重量	↑ 141					

多重比較検定（改良型） ↑ ↓ : P < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。（）付き数値は統計学的に有意ではないが変化の傾向がうかがえるもの。

空欄：統計学的に有意な変化なし。

1000mg/kg/day 投与群の雌雄で肝臓重量及び対体重比の増加が、300mg/kg/day 投与群の雌雄で増加傾向が認められた。甲状腺重量については投与量との関連がなく偶発的なものと判断した。

肉眼病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、器官、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺（耳下、下顎、舌下）、肝臓及び胆嚢、脾臓、副腎、膵臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮、膣、皮膚、舌、食道、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（雌、腹部）、筋肉（大腿筋）、坐骨神経、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、眼球、脊髄（頸部、胸部、腰部）

検体投与と関連したと思われる病理組織検査結果を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
[肝臓]								
小葉中心性細胞肥大	0/4	0/4	0/4	3/4	0/4	0/4	0/4	4/4

表中の数値は、陽性動物数／検査動物数を表す。

1000mg/kg/day 投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

以上、本剤のイヌに対する3カ月間強制経口投与による亜急性毒性試験の影響として、体重増加抑制が1000mg/kg/day投与群の雌に、体重増加抑制傾向が1000mg/kg/day投与群の雄及び300mg/kg/day投与群の雌に、肝臓重量及び対体重の増加並びに病理組織検査で小葉中心性肝細胞肥大が1000mg/kg/day投与群の雌雄に、肝臓重量の増加傾向が300mg/kg/day投与群の雌雄に認められた。

以上の結果から、本検体の3カ月間カプセル投与方法によるイヌ亜急性毒性試験の無毒性量は、雄が300mg/kg/day、雌が100mg/kg/day、最大無作用量は雌雄とも100mg/kg/dayと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

7. 2 1 日間反復経皮投与毒性

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められるため本試験成績の提出を省略します。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本ゼオン株式会社にある。

8. 90日間反復吸入毒性

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれないと認められるため本試験成績の提出を省略します。