

病理組織学的所見として1例で脊髄に強度の軸索変性が認められたが、対照群と同様であったことから、投与の影響ではないと考えられる。

カズサホスは本試験条件下においてニワトリに対する遅発性神経毒性がないと考えられる。(参照 38)

表 13 急性遅発性神経毒性試験結果

試験結果	カズサホス投与群	陽性対照群
一般状態	1回目の投与後1日に全例でよろめき歩行、鎮静化、起立不能等、投与後1~6日に死亡(40例中16例) 2回目の投与後にも同様の症状、3~4日後には回復	
急性遅発性神経症状	運動失調は認められない	投与後10日から運動失調が認められ、程度が強度な3例について投与後21日に屠殺
体重及び摂餌量	各投与後3日間に体重及び摂餌量の減少、その後回復	投与後14日以後体重低下、神経症状の発現と同時期に摂餌量低下
肉眼的病理所見	認められない	肝臓被膜下に褪色部位又は暗色部位
病理組織学的所見	脊髄に強度の軸索変性(1例)	脊髄及び末梢神経に軸索変性

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、カズサホス原体は皮膚に対する刺激性は認められず、眼に極軽度の刺激性が認められた(参照 39~40)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験(Buehler法及びMaximization法)が実施されており、Maximization法においてカズサホス原体に中等度の感作性が認められた。(参照 41~42)

9. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各15匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、0.5、1.0、5.0、800ppm、雄:0、0.007、0.033、0.067、0.327、59.1、雌:0.008、0.038、0.076、0.389、67.1mg/kg体重/日に相当)投与による90日間の亜急性毒性試験が実施された。なお、28日間の休薬期間後にも観察が行われた。

各投与群で認められた主な所見は表14に示すとおり。

5.0ppm投与群の雌雄では28日間の休薬期間後、いずれの試験項目も対照群と差は認められず、コリンエステラーゼ活性も回復した。

血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、毒性学的に意義が小さいと考えられることから、本試験で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の低下についても無毒性

量設定の対象所見としなかった。本試験における無毒性量は雌雄で 1.0ppm (雄 : 0.067mg/kg 体重/日、雌 : 0.076mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 43~44)

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

800ppm 投与群	雌雄	死亡※ (雄 11 例、雌 13 例)、下腹部の汚れ、衰弱、自発運動量の減少、後肢の開脚、振戦、体重増加抑制、摂餌量減少、ヘモグロビン減少、血小板数増加、血清中総タンパク及びグロブリンの減少、脳コリンエステラーゼ活性低下、心体比重量 (以下「比重量」という) 増加、骨髓低形成、胸腺リンパ組織壊死/低形成、膵腺房細胞顆粒減少、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節及び脾のリンパ組織低形成、肝及び顎下腺の萎縮、前胃上皮浮腫、前胃上皮過形成/角化亢進、前胃びらん、前胃潰瘍、腺胃びらん
	雄	赤血球数及びヘマトクリット値減少、血清グルコース減少、精巣比重量増加、精巣支持細胞変性
	雌	血清中無機リン及び尿素窒素の増加、血清アルブミン減少、肝及び副腎比重量増加、前胃潰瘍、前胃上皮過形成/角化亢進、子宮萎縮
5.0ppm 以上投与群	雌雄	赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性低下
	雌	死亡 (1 例 : 死因不明)、腎比重量増加

※死因はコリンエステラーゼ活性阻害によるものと考えられる。

(2) 91 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、0.01、0.03、0.09 mg/kg 体重/日) 投与による 91 日間の亜急性毒性試験が実施された。

0.09mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

0.09mg/kg 体重/日の雌で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性の低下については偶発的変化と考えられる。

また、0.03mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 0.01mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められたが、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.09mg/kg 体重/日であると考えられる。

(参照 45~46)

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、0.1、0.5 及び 300 ppm (雄 : 0、0.006、0.031 及び 20.0、雌 : 0、0.007、0.037 及び 23.1mg/kg 体重/日に相当)] 投与によるの亜急性毒性試験が実施された。

300ppm 投与群の雌雄で脳コリンエステラーゼ活性の低下、雄で体重及び摂餌量減少、着地開脚幅及び前肢握力減少、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、雌で触診に対す

る過敏、糞の減少が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.5ppm (雄:0.031mg/kg 体重/日、雌:0.037mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 47)

10. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体:0、0.0002、0.001、0.005、0.02 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

0.005mg/kg 体重以上投与群の雌の血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、無毒性量設定の対象所見としなかった。それ以外の投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.02mg/kg 体重/日であると考えられる。

(参照 48, 46)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 [原体:0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm (雄:0.0044、0.022、0.045 及び 0.222、雌:0.0056、0.028、0.055 及び 0.280mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 2 年間²の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、雄については死亡率が 75%を上回る可能性があったため、投与開始後 100 週間で試験を終了したが、死亡動物数については各群に差はなく、投与の影響は認められなかった。本試験の生存率は、当該系統の背景データの範囲内であった。

5.0ppm 投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が、雌で自発運動量の減少、好酸球数の減少が認められた。

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雌雄で 1.0ppm(雄:0.045mg/kg 体重/日、雌:0.055mg/kg 体重/日)であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 49)

(3) 97 週間発がん性試験 (マウス)

SW マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体:0、0.1、0.5、1.0、5.0 ppm、雄:0.014、0.072、0.141、0.705、雌:0.020、0.097、0.189、1.008mg/kg 体重/日に相当) 投与による 97 週間の発がん性試験が実施された。

5.0ppm 投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、副腎皮質萎縮が、雄で副腎皮質限局性過形成、雌で十二指腸粘膜過形成が、1.0ppm 以上投与群の雄で腎壊死性動脈炎が認められた。

なお、5.0ppm 投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量設定の対象所見としなかった。

本試験における無毒性量は雄で 0.5ppm(0.072mg/kg 体重/日)、雌で 1.0ppm(0.189mg/kg 体重/日)であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 50)

² : 雄 100 週間、雌 104 週間。

11. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験

SDラット（一群雌雄各25匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.5、5.0ppm）投与による2世代繁殖試験が実施された。検体摂取量については表15に示すとおり。

親動物では5ppm投与群の雌雄で育成期間に体重増加抑制(F₁)、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下(P、F₁)、雌で哺育期間に体重増加抑制(F₁)、雄で脳比重量増加(F₁)が認められた。

児動物では投与による影響は認められなかった。

なお、5ppm投与群の雌雄でみられた血漿コリンエステラーゼ活性の低下については、無毒性量の対象所見としなかった。本試験の無毒性量は親動物の雌雄で0.5ppm(P雄：0.025mg/kg体重/日、P雌：0.030mg/kg体重/日、F₁雄：0.028mg/kg体重/日、F₁雌：0.027mg/kg体重/日)、児動物の雌雄で5ppm(F₁雄：0.262mg/kg体重/日、F₁雌：0.317mg/kg体重/日、F₂雄：0.287mg/kg体重/日、F₂雌：0.296mg/kg体重/日)であると考えられる。繁殖能に対する影響は認められない。(参照51)

表15 2世代繁殖試験における検体摂取量

投与量(ppm)		0.1	0.5	5.0	
検体摂取量 (mg/kg体重/日)	親P雄	児F ₁ 雄	0.0052	0.0259	0.262
	親P雌	児F ₁ 雌	0.0073	0.0291	0.297
	親F ₁ 雄	児F ₂ 雄	0.0055	0.0281	0.287
	親F ₁ 雌	児F ₂ 雌	0.0075	0.0277	0.297

(2) 発生毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、2.0、6.0、18.0mg/kg体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、18mg/kg体重/日投与群で体重減少、体重増加抑制が、6mg/kg体重/日以上投与群で自発運動量低下、下痢、口腔分泌物、着色流涙、振戦等が認められた。

胎児では18mg/kg体重/日投与群で低体重が、6mg/kg体重/日以上投与群で化骨遅延の発現頻度上昇が認められた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で2.0mg/kg体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照52)

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランドホワイトウサギ（一群雌20匹）の妊娠7～19日に強制経口（原体：0、0.1、0.3、0.9mg/kg体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.9mgで流産、過敏症、下痢、呼吸困難、よろめき歩行、運動失調、筋協調性低下及び衰弱が認められた。

胎児ではカズサホス投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 0.3mg/kg 体重/日、胎児で 0.9mg/kg 体重/日であると
考えられる。催奇形性は認められない。(参照 53)

12. 遺伝毒性試験

カズサホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期
DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試
験、染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、全ての試
験において陰性の結果が得られている。したがって、カズサホスには生体にとって問題とな
る遺伝毒性はないものとする。また、マウス胎児細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験
も実施されており、S9mix 存在下で陽性反応が認められた。ただし、認められた陽性反応
は、用量反応関係がない点、同一用量での再現性もない点、長期毒性試験において発がん
性が認められていない点を考慮すると、ヒトの健康危害において問題となる所見ではない
と考えられる (表 16)。(参照 54~61)

表 16 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試 験① (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, TA1538 株	陰性	
	復帰突然変異試 験② (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, TA1538 株	陰性	
	復帰突然変異試 験③ (±S9)	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	陰性	
	遺伝子突然変異 試験 (±S9)	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞(CHO)	陰性	
	染色体異常試験 (±S9)	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞(CHO)	陰性	
	肝 UDS 試験	SD ラット初代培養肝 細胞	陰性	
	形質転換試験 (±S9)	マウス胎児細胞 BALB/3T3	陽性 +S9	
<i>In vivo</i>	染色体異常試験 (±S9)	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	雄 : 68.3 雌 : 68.3 (強制単回経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は陰性であった
(表 17)。(参照 62)

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 G)

試験	対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
復帰突然変異試験 (±S9)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA 株		陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

13. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示すとおり。(参照 63)