

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

1-2. 製剤

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 No. 有 4)

コイを用いた急性毒性試験 (モスピラン SL 液剤)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被 験 物 質：アセタミプリド 18%SL 液剤 (含有 18.5%)

供 試 生 物：コイ (*Cyprinus carpio*) 1 群各 10 匹

体長；4.3～5.1 cm (平均 4.7 cm)，体重；1.9～3.4 g (平均 2.7 g)

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。濃度毎に被験物質を秤量し、各濃度区の希釈水 (脱塩素水) に直接添加した後、テフロン棒で強く攪拌して試験水を調製した。対照区は希釈水のみとした。暴露開始 1、3、6、24、48、72 および 96 時間後に死亡個体数を記録するとともに、観察された毒性徴候あるいは異常を記録した。暴露期間中、試験水の pH、溶存酸素濃度および水温を 1 日 1 回、全試験区について測定した。

試 験 水 温：21.7 ～ 22.5℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 100, 160, 250, 400, 630, 1000	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	794	[630 ～ 1000]
	48 h	712	[611 ～ 860]
	72 h	712	[611 ～ 860]
	96 h	649	[530 ～ 805]
NOEC (mg/L) *	250		

*：設定濃度に基づく

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

毒性症状としては、400 mg/L 以上の濃度区で表層遊泳および自発運動減少が、630 および 1000 mg/L 区で体色黒下および遊泳姿勢不安定が、630 mg/L 区で横転状態が観察された。対照区では、暴露期間中、一般状態の異常は認められなかった。

全ての濃度区の試験水は透明で、被験物質成分の析出、沈殿も認められなかった。全ての濃度区で試験水の着色 (青) が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (モスピラン SL 液剤) (資料 No. 有 5)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被 験 物 質：アセタミプリド 18%SL 液剤 (含有 18.5%)

供 試 生 物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。濃度毎に被験物質を秤量し、各濃度区の希釈水 (人工調製水 [Elendt M4 培地]) 500 mL に直接添加した後、テフロン棒で強く攪拌して試験水を調製した。調製した試験水を各試験容器に 100 mL ずつ分注した。対照区は希釈水のみとした。暴露期間中、全濃度区の試験水について、pH、溶存酸素濃度および水温を 1 日 1 回測定した。暴露開始 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。試験は、給餌なし、16 時間明期/8 時間暗期の条件で実施した。

試 験 水 温：19.7～ 20.3℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 300, 410, 550, 740, 1000	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	> 1000 [-]**	
	48 h	> 1000 [-]**	
NOEC (mg/L) *	300		

*：設定濃度に基づく

**：最高濃度においても 50%を超える阻害がみられなかったため算出できず。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

48 時間暴露したミジンコの遊泳阻害率は、300、410、550、740 および 1000 mg/L 区でそれぞれ 0、5、15、15 および 20%であった。暴露期間中の対照区の遊泳阻害率は 0%であった。

全ての濃度区の試験水は透明で、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。全ての濃度区で試験水の着色 (青) が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤-水産 〉

3) 藻類生長阻害試験 (モスピラン SL 液剤)

(資料 No. 有 6)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2004 年

被験物質：アセタミプリド 18%SL 液剤 (含有 18.5%)

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、ATCC22662 株

初期生物量濃度 1.1×10^4 cells/mL

方法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。濃度毎に被験物質を秤量し、各濃度区の希釈水 (OECD 培地) 100 mL に直接添加した後、強く攪拌して試験水を調製した。1 濃度につき 3 連で試験を実施するため、被験物質の秤量および試験水の調製も 3 反復とした。対照区は試験用水のみとした。暴露開始 24、48 および 72 時間後に細胞濃度を測定した。暴露終了時に藻類細胞を観察し、形態異常および細胞凝集等の有無を記録した。試験は、pH 7.7~8.0、照度 4484~4738 lux の連続照明で行われた。

培養温度：23.0 ~ 23.2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 300, 410, 550, 740, 1000
	実測濃度	測定せず
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]		(24~48 h) > 1000 [-]** (24~72 h) > 1000 [-]**
	EbC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	(0~72 h) > 1000 [-]**
NOECr (mg/L) *		(24~48 h) 1000 [-]** (24~72 h) 1000 [-]**
	NOECb (mg/L) *	(0~72 h) 1000 [-]**

* : 設定濃度に基づく

** : 最高濃度においても 50%を超える阻害がみられなかったため算出できず。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、全ての濃度区で藻類細胞の形態異常 (萎縮、膨張、破裂等) や細胞凝集は認められなかった。全ての濃度区の試験水は透明で、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。全ての濃度区で試験水の着色 (青) が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験 (NI-25 水溶剤)

(資料 No. 有 7)

試験機関：日本曹達(株) 小田原研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年 (改訂第 2 版)

被 験 物 質：アセタミプリド 20%水溶剤 (含有 20.7%)

供 試 生 物：コイ (*Cyprinus carpio*) 1 群各 10 匹

体長；3.8～4.2 cm (平均 4.0 cm) ， 体重；1.4～1.8 g (平均 1.6 g)

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質はそのまま希釈水 (脱塩素した水道水) に溶解し各濃度区の試験溶液を調製した。無処置対照群は希釈水のみとした。暴露 3、6、24、48、72、96 時間後に各群の死亡率および中毒症状を観察した。水温は各観察時間 (暴露開始時、3、6、24、48、72 および 96 時間後) に測定した。希釈水の水質は、pH 7.5、全硬度約 60 mg/L、塩素量 0.1 mg/L 以下、および溶存酸素量 8.3 mg/L であった。

試 験 水 温：23.4 ～ 24.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 10, 100	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]		24 h	> 100 [-]**
		48 h	> 100 [-]**
		72 h	> 100 [-]**
		96 h	> 100 [-]**

*：設定濃度に基づく

**：最高濃度においても 50%を超える阻害がみられなかったため算出できず。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

死亡および異常遊泳(浮上行動)は、100 mg/L 群においてのみ認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (NI-25 水溶剤)

(資料 No. 有 8)

試験機関：日本曹達(株) 安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

被験物質：アセタミプリド 20%水溶剤 (含有 20.7%)

供試生物：セスジミジンコ (*Daphnia carinata*) 1群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質を希釈水 (脱塩素した水道水) に溶解して 1 L とし、この液を順次希釈して各濃度区の試験溶液を調製した。無処置対照群は希釈水のみとした。暴露 3、6、24 および 48 時間後に各群の死亡率および中毒症状を観察した。水温は、暴露開始時、3、6、24 および 48 時間後に測定した。試験中は給餌しなかった。

試験水温：24.0～24.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 10, 20, 50, 100	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	> 100	[-]**
	48 h	> 100	[-]**

*：設定濃度に基づく

**：最高濃度においても 50%を超える阻害がみられなかったため算出できず。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

希釈水の水質は、pH 7.7、全硬度約 80 mg/L、塩素量 0.1 mg/L 以下、および溶存酸素量 8.2 mg/L であった。

異常遊泳 (遊泳阻害) は、20 mg/L 群において 48 時間後に 1 例みられたが、その他の群に異常はみられなかった。死亡はいずれの群においても認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

6) 藻類生長阻害試験 (NI-25 水溶剤)

(資料 No. 有 9)

試験機関：Rhone-Poulenc Agrochimie. (仏国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

被験物質：アセタミプリド 20%水溶剤 (含有 20.2%)

供試生物：単細胞緑藻 (*Scenedesmus subspicatus* (Chodat), strain 86.81 SAG)

初期生物量 約 2×10^4 cells/mL

方法：無菌振盪 (98 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質 100 mg を 1 L の希釈水に溶解し、保存溶液を調製した。これを希釈水で希釈し各濃度区の試験溶液を調製 (n=3) した。対照区は希釈水のみ (n=6) を調製した。藻類の前培養期間は 4 日だった。

対照群、処置群ともに暴露開始時・終了時に pH、水温および被験物質濃度を測定した。暴露開始時、24、48 および 72 時間後に細胞濃度を測定し、生育阻害率を算出した。試験は、pH 7.9~9.3、照度 8500~10300 lux の連続照明で行われた。

培養温度：21.7 ~ 24.3°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.0, 2.6, 6.4, 16.0, 40.0, 100.0 (0, 0.20, 0.53, 1.3, 3.2, 8.1, 20.2) *
	実測濃度 (平均) **	0, 0.99, 2.7, 6.4, 15.6, 39.1, 97.8 (0, 0.20, 0.54, 1.3, 3.2, 7.9, 19.8) *
ErC ₅₀ (mg/L) ** [95%信頼限界]	(0~72 h)	> 97.8 [-] ***
EbC ₅₀ (mg/L) ** [95%信頼限界]	(0~72 h)	> 97.8 [-] ***
NOECr (mg/L) **	(0~72 h)	97.8 [-] ***
NOECb (mg/L) **	(0~72 h)	97.8 [-] ***

*：アセタミプリドの濃度、 **：平均実測濃度に基づく

***：最高濃度においても 50%を超える阻害がみられなかったため算出できず。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は製剤中のアセタミプリド濃度として 0.20、0.54、1.3、3.2、7.9、19.8 mg/L (設定濃度の 98~102%)、試験終了時は 0.20、0.54、1.3、3.1、7.9、19.7 mg/L (設定濃度の 97~102%) であった。結果は製剤としての平均実測濃度に基づき算出した。72 時間暴露の後、有意な生長阻害はどの試験濃度区でもみられなかった。また、統計分析を行った結果、72 時間暴露後の対照群と暴露群の細胞密度に有意差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)																				
有 10	カイコ 初秋蚕期 春月 × 宝鐘	1 区 50 頭 2 連制	水溶剤 (20%)	野外桑葉に散布 検体の 2000 倍 希釈液を 120 L/10 a で野外桑 葉に散布後、桑 葉を採取してカ イコに摂食させ 4 ～5 令の減蚕歩 合、結繭蚕数、 化蛹歩合等を調 べた。	<p>残毒期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>減蚕歩合 (4-5 令)</th> <th>結繭蚕数</th> <th>化蛹歩合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 日</td> <td>100%</td> <td>0 頭</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>20 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>60 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>中毒症状: 食桑直後から苦悶、痙攣等の症状が現れ、死亡した。 以上のことから、安全基準日数は 60 日以上と考えられる。</p>		減蚕歩合 (4-5 令)	結繭蚕数	化蛹歩合	10 日	100%	0 頭	0%	20 日	100	0	0	40 日	100	0	0	60 日	100	0	0	福島県蚕業試験場 (1993 年)
	減蚕歩合 (4-5 令)	結繭蚕数	化蛹歩合																							
10 日	100%	0 頭	0%																							
20 日	100	0	0																							
40 日	100	0	0																							
60 日	100	0	0																							
有 11	カイコ 晩秋蚕期 錦秋 × 鐘和	1 区 50 頭 2 連制	水溶剤 (20%)	野外桑葉に散布 検体の 2000 倍 希釈液を 120 L/10 a で野外桑 葉に散布後、桑 葉を採取してカ イコに摂食させ 4 ～5 令の減蚕歩 合、結繭蚕数、 化蛹歩合等を調 べた。	<p>残毒期間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>減蚕歩合 (4-5 令)</th> <th>結繭蚕数</th> <th>化蛹歩合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 日</td> <td>100%</td> <td>0 頭</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>21 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>41 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>60 日</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>中毒症状: 苦悶、唾液等の症状を呈した後 6 日以内に死亡した。 以上のことから、安全基準日数は 60 日以上と考えられる。</p>		減蚕歩合 (4-5 令)	結繭蚕数	化蛹歩合	10 日	100%	0 頭	0%	21 日	100	0	0	41 日	100	0	0	60 日	100	0	0	長野県蚕業センター (1993 年)
	減蚕歩合 (4-5 令)	結繭蚕数	化蛹歩合																							
10 日	100%	0 頭	0%																							
21 日	100	0	0																							
41 日	100	0	0																							
60 日	100	0	0																							

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)																								
有 12	カイコ 夏・初秋・ 晩秋蚕期 芙蓉 × 東海	1 区 50 頭 2 連制	水溶剤 (20%)	野外桑葉に散布 検体の 2000 倍 希釈液を 120 L/10 a で野外桑 葉に散布後、桑 葉を採取してカ イコに摂食させ 4 ～5 齢の死亡蚕 数、中毒症状を 調べた。	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">残毒期間</th> </tr> <tr> <td>[夏蚕期]</td> <td>死亡蚕数</td> </tr> <tr> <td>20 日</td> <td>50/50 頭</td> </tr> <tr> <td>30 日</td> <td>50/50</td> </tr> <tr> <td>[初秋蚕期]</td> <td>死亡蚕数</td> </tr> <tr> <td>10 日</td> <td>50/50 頭</td> </tr> <tr> <td>20 日</td> <td>50/50</td> </tr> <tr> <td>40 日</td> <td>50/50</td> </tr> <tr> <td>60 日</td> <td>50/50</td> </tr> <tr> <td>[晩秋蚕期]</td> <td>死亡蚕数</td> </tr> <tr> <td>50 日</td> <td>50/50 頭</td> </tr> <tr> <td>60 日</td> <td>50/50</td> </tr> </table> <p>中毒症状: いずれの蚕期に於いても吐液、痙攣等の症状を呈し、5 齢前に死亡した。 以上のことから、安全基準日数は 60 日以上と考えられる。</p>	残毒期間		[夏蚕期]	死亡蚕数	20 日	50/50 頭	30 日	50/50	[初秋蚕期]	死亡蚕数	10 日	50/50 頭	20 日	50/50	40 日	50/50	60 日	50/50	[晩秋蚕期]	死亡蚕数	50 日	50/50 頭	60 日	50/50	愛媛県蚕 業試験場 (1993 年)
残毒期間																														
[夏蚕期]	死亡蚕数																													
20 日	50/50 頭																													
30 日	50/50																													
[初秋蚕期]	死亡蚕数																													
10 日	50/50 頭																													
20 日	50/50																													
40 日	50/50																													
60 日	50/50																													
[晩秋蚕期]	死亡蚕数																													
50 日	50/50 頭																													
60 日	50/50																													
有 13	カイコ 3 令起蚕: 中 601 × 日 601 (あさぎ)	1 区 5 頭	原体	桑葉浸漬法 所定濃度の薬剤 を処理した桑葉 を 6 日間摂食さ せ、死虫数及び 摂食阻害度を調 べた。	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">低濃度毒性</th> </tr> <tr> <th>濃度 (ppm)</th> <th>3 日後 死虫数</th> <th>摂食 阻害</th> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100</td> <td>大</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>100</td> <td>大</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>0</td> <td>中</td> </tr> <tr> <td>0.03</td> <td>0</td> <td>小</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>0</td> <td>小</td> </tr> </table> <p>0.1 ppm では、死虫は認められず、摂食阻害がわずかに認められた。0.03 ppm では影響は全く認められなかった。</p>	低濃度毒性			濃度 (ppm)	3 日後 死虫数	摂食 阻害	2	100	大	0.5	100	大	0.1	0	中	0.03	0	小	無処理	0	小	日本曹達(株) 生物研究所 (1994 年)			
低濃度毒性																														
濃度 (ppm)	3 日後 死虫数	摂食 阻害																												
2	100	大																												
0.5	100	大																												
0.1	0	中																												
0.03	0	小																												
無処理	0	小																												

2-2. ミツバチに対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)		
有 14	セイヨウ ミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 100 頭	水溶剤 (20%)	直接散布 検体(20%水溶液)の 50~8000 倍の 8 つの希釈液を外役働きバチに散布し、影響を調べた。	外役働きバチに対する影響 (日令 20 日以上) LC ₅₀ =800ppm 2000 倍以上では死亡個体は認められず。	三重大学 生物資源 学部 (1993 年)		
		処理区 5 群 (約 8000 頭) 無処理区 1 群		群体への影響 検体の 2000 倍希釈液を帰巢する働きバチに散布し、①~⑤は 20 日後まで、⑥⑦は 40 日後まで巣を内見した。	①女王バチの異常行動 : なし ②女王バチに対する働きバチの異常行動 : なし ③巢内に於ける働きバチの異常行動 : 散布直後に腹端を内側に曲げて激しく動き回る行動が認められた。 ④働きバチの攻撃性の昂進:あり ⑤巣箱内外の働きバチの死亡数 : なし ⑥翅型異常の働きバチの出現数 : なし ⑦蜂児の発育及び死亡などの異常 : なし ③、④の影響は一過性であり、群体への影響は少ない。			
		100 頭 3 群		帰巢能力 巣箱より 200m 離れた地点で検体の 2000 倍希釈液を外役働きバチに散布し、散布当日より 2 日後までの帰巢率を調べた。	帰巢能力に及ぼす影響 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2 日後の帰巢率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2000 倍</td> <td>36.0</td> </tr> <tr> <td>対照 (水)</td> <td>93.3</td> </tr> </tbody> </table> 直接散布により帰巢能力に異常が認められた。			2 日後の帰巢率 (%)
	2 日後の帰巢率 (%)							
2000 倍	36.0							
対照 (水)	93.3							

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)																																									
有 14	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 26~29 頭 3 連制	水溶剤 (20%)	訪花忌避 検体(20%水溶液)の2000倍希釈液を開花中のレンゲ畑に散布し、散布直後から5日後までの訪花数を調べた。	訪花忌避に及ぼす影響 訪花個体数 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2000 倍液</th> <th>対照(水)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>散布直前</td> <td>28.3</td> <td>27.7</td> </tr> <tr> <td>散布直後</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>1 時間後</td> <td>25.7</td> <td>27.0</td> </tr> <tr> <td>3 時間後</td> <td>29.7</td> <td>29.7</td> </tr> <tr> <td>1 日後</td> <td>29.3</td> <td>29.7</td> </tr> <tr> <td>2 日後</td> <td>28.3</td> <td>26.3</td> </tr> <tr> <td>3 日後</td> <td>28.3</td> <td>27.0</td> </tr> <tr> <td>4 日後</td> <td>27.0</td> <td>27.0</td> </tr> <tr> <td>5 日後</td> <td>27.3</td> <td>26.7</td> </tr> </tbody> </table>		2000 倍液	対照(水)	散布直前	28.3	27.7	散布直後	0.0	0.0	1 時間後	25.7	27.0	3 時間後	29.7	29.7	1 日後	29.3	29.7	2 日後	28.3	26.3	3 日後	28.3	27.0	4 日後	27.0	27.0	5 日後	27.3	26.7	三重大学 生物資源学部 (1993 年)											
	2000 倍液	対照(水)																																													
散布直前	28.3	27.7																																													
散布直後	0.0	0.0																																													
1 時間後	25.7	27.0																																													
3 時間後	29.7	29.7																																													
1 日後	29.3	29.7																																													
2 日後	28.3	26.3																																													
3 日後	28.3	27.0																																													
4 日後	27.0	27.0																																													
5 日後	27.3	26.7																																													
有 15	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 5 頭 2 反復	原体	虫体散布法 所定濃度に希釈した検体を回転散布塔でミツバチ成虫に散布し、ノックダウン率と24時間後の殺虫率を調べた。	虫体散布法 試験 1 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>濃度 (ppm)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (3hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アセタミプリド</td> <td>200</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホサロン</td> <td>350</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>175</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>フェンハレレート</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 試験 2 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>濃度 (ppm)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (3hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アセタミプリド</td> <td>200</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 直接散布した場合、100~200 ppm でも殺虫率・ノックダウン率とも低かった。		濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (3hr)	アセタミプリド	200	20	10	100	0	0	ホサロン	350	20	10	175	20	10	フェンハレレート	100	0	100	無処理	-	0	0		濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (3hr)	アセタミプリド	200	0	0	100	20	0	無処理	-	0	0	日本曹達株 生物研究所 (1990 年)
	濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (3hr)																																												
アセタミプリド	200	20	10																																												
	100	0	0																																												
ホサロン	350	20	10																																												
	175	20	10																																												
フェンハレレート	100	0	100																																												
無処理	-	0	0																																												
	濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (3hr)																																												
アセタミプリド	200	0	0																																												
	100	20	0																																												
無処理	-	0	0																																												

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)																																																										
有 15	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 5 頭 2 反復	原体	局所施用法 マイクロシリンジで、所定薬量の検体を溶かしたアセトン溶液を 1 頭当たり 2μL 処理しノックダウン率と 24 時間後の殺虫率を調べた。	局所施用法 試験 1 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬量 (μg)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (Shr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アセタミプリド</td> <td>10</td> <td>70</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>60</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>ホサロン</td> <td>10</td> <td>100</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>フェンバレート</td> <td>1</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 試験 2 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬量 (μg)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (Shr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">アセタミプリド</td> <td>10</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>40</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホサロン</td> <td>1</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>0.1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">フェンバレート</td> <td>0.1</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0.001</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>無処理 (アセトン)</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 1~10μg で影響が認められたが、殺虫率はホサロン 10μg、フェンバレート 1μg よりも弱かった。		薬量 (μg)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (Shr)	アセタミプリド	10	70	80	1	60	20	ホサロン	10	100	30	フェンバレート	1	100	100	無処理	-	0	0		薬量 (μg)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (Shr)	アセタミプリド	10	30	30	1	40	10	0.1	0	0	ホサロン	1	20	10	0.1	0	0	フェンバレート	0.1	0	100	0.01	10	0	0.001	20	10	無処理 (アセトン)	-	0	0	日本曹達株式会社 生物研究所 (1990 年)
	薬量 (μg)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (Shr)																																																													
アセタミプリド	10	70	80																																																													
	1	60	20																																																													
ホサロン	10	100	30																																																													
フェンバレート	1	100	100																																																													
無処理	-	0	0																																																													
	薬量 (μg)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (Shr)																																																													
アセタミプリド	10	30	30																																																													
	1	40	10																																																													
	0.1	0	0																																																													
ホサロン	1	20	10																																																													
	0.1	0	0																																																													
フェンバレート	0.1	0	100																																																													
	0.01	10	0																																																													
	0.001	20	10																																																													
無処理 (アセトン)	-	0	0																																																													

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)																																																										
有 15	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	1 区 5 頭 2 反復	原体	毒餌法 20% ショ糖液で検体を所定濃度に調製した薬液 10 ml を脱脂綿に含ませ餌として与え、ノックダウン率と 24 時間後の殺虫率を調べた。	毒餌法 試験 1 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>濃度 (ppm)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (5hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アセタミプリド</td> <td>200</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>60</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホサロン</td> <td>350</td> <td>100</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>175</td> <td>90</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>フェンバレート</td> <td>100</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 試験 2 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>濃度 (ppm)</th> <th>殺虫率 (%)</th> <th>ノックダウン率 (5hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アセタミプリド</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ホサロン</td> <td>175</td> <td>100</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>87.5</td> <td>30</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">フェンバレート</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>90</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>70</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> 50~200 ppm で影響が認められたが、その強さはホサロン、フェンバレートよりも弱かった。		濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (5hr)	アセタミプリド	200	80	20	100	60	20	ホサロン	350	100	60	175	90	20	フェンバレート	100	90	10	無処理	-	0	0		濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (5hr)	アセタミプリド	100	50	10	50	20	10	ホサロン	175	100	10	87.5	30	0	フェンバレート	100	100	50	50	90	50	25	70	40	無処理	-	0	0	日本曹達株式会社 生物研究所 (1990 年)
	濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (5hr)																																																													
アセタミプリド	200	80	20																																																													
	100	60	20																																																													
ホサロン	350	100	60																																																													
	175	90	20																																																													
フェンバレート	100	90	10																																																													
無処理	-	0	0																																																													
	濃度 (ppm)	殺虫率 (%)	ノックダウン率 (5hr)																																																													
アセタミプリド	100	50	10																																																													
	50	20	10																																																													
ホサロン	175	100	10																																																													
	87.5	30	0																																																													
フェンバレート	100	100	50																																																													
	50	90	50																																																													
	25	70	40																																																													
無処理	-	0	0																																																													

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

2-3. 天敵に対する影響

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)														
有 16	ミカンハモグリガの寄生蜂 ¹⁾	1 区 48~55 頭	水溶剤 (20%)	浸漬法 寄生が確認された寄生幼虫を葉の一部とともに、検体 (20% 水溶剤) の所定濃度の希釈液に 10 秒間浸漬し、処理後 12 日間発育状況 (羽化数など) を調べた。	浸漬法 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>希釈倍率</th> <th>羽化率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">検体</td> <td>2000</td> <td>41.8</td> </tr> <tr> <td>4000</td> <td>52.1</td> </tr> <tr> <td>DMTP 乳剤</td> <td>1500</td> <td>17.3</td> </tr> <tr> <td>無処理</td> <td>—</td> <td>90.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>ミカンハモグリガの寄生蜂類 (優先種は <i>S.striatipes</i>) に対し、多少の影響はあるが DMTP に比べ弱い。</p>		希釈倍率	羽化率 (%)	検体	2000	41.8	4000	52.1	DMTP 乳剤	1500	17.3	無処理	—	90.4	果樹試験場 (1993 年)
		希釈倍率	羽化率 (%)																	
検体	2000	41.8																		
	4000	52.1																		
DMTP 乳剤	1500	17.3																		
無処理	—	90.4																		
ミカンヒメコナカイガラムシの寄生蜂 ²⁾	1 区 19~34 頭	水溶剤 (20%)	浸漬法 寄生が確認された寄生個体を検体 (20% 水溶剤) の所定濃度の薬液に約 2 分間浸漬し、処理後 23 日間羽化数と死亡数を調べた。	浸漬法 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>希釈倍率</th> <th>死亡率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">検体</td> <td>2000</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>4000</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>DMTP 乳剤</td> <td>1500</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>対照(水)</td> <td>—</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table> <p>DMTP に比べ死亡率がやや高かった (<i>A. convexifrons</i> が優先種)。</p>		希釈倍率	死亡率 (%)	検体	2000	45	4000	52	DMTP 乳剤	1500	32	対照(水)	—	26		
	希釈倍率	死亡率 (%)																		
検体	2000	45																		
	4000	52																		
DMTP 乳剤	1500	32																		
対照(水)	—	26																		

1): *Sympiesis striatipe*, *Chrysocharis pentheus*, *Cirrospilus phyllocnistis*, *Tetrastichus sp.*, *Pnigalio sp.*
 2): *Allotropa convexifrons*, *Clausenia purpurea*, *Leptomastidea sp.*

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)													
有 17	ケナガカブリダニ	1 区 44～79 頭	水溶剤 (20%)	室内試験 インゲンマメ葉にケナガカブリダニを接種し、回転散布塔にて検体 (20% 水溶剤) の所定濃度の薬液を散布。48 時間後に影響を調べた。	室内試験 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>希釈倍率</th> <th>正常個体数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">検体</td> <td>2000</td> <td>3/65</td> </tr> <tr> <td>4000</td> <td>4/44</td> </tr> <tr> <td>8000</td> <td>18/46</td> </tr> <tr> <td>対照(水)</td> <td>—</td> <td>78/79</td> </tr> </tbody> </table> <p>濃度が高いほど、歩行不能、死亡、逃亡等の影響が認められ、8000 倍でも正常個体の比率は 40% 程度であった。</p>		希釈倍率	正常個体数	検体	2000	3/65	4000	4/44	8000	18/46	対照(水)	—	78/79	日植防研・野菜・茶試虫害研究室 (金谷) (1993 年)
				希釈倍率	正常個体数														
検体	2000	3/65																	
	4000	4/44																	
	8000	18/46																	
対照(水)	—	78/79																	
1 区 5 m ² 2 反復	圃場試験 ケナガカブリダニ密度上昇期に検体 (20% 水溶剤) の 2000 倍希釈液を茶樹に散布し、5 日後のケナガカブリダニ密度を調べた。	圃場試験 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">一葉当り寄生数</th> </tr> <tr> <th>散布前</th> <th>5 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検体</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>アディオン EC</td> <td>0.5</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>対照(水)</td> <td>0.5</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>散布前後でケナガカブリダニの密度に変化は見られなかった。 圃場での通常散布では、ケナガカブリダニの活動に悪影響を及ぼす可能性は低い。</p>		一葉当り寄生数		散布前	5 日後	検体	0.6	1.2	アディオン EC	0.5	0.9	対照(水)	0.5	0.1			
	一葉当り寄生数																		
	散布前	5 日後																	
検体	0.6	1.2																	
アディオン EC	0.5	0.9																	
対照(水)	0.5	0.1																	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

資料 No.	供試生物	1 試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)																																																																								
有 18	ケナガカブリダニ	1 区 9 m ² 2 反復	水溶剤 (20%)	圃場試験 カンザワハダニの発生初期(秋期)に検体(20%水溶剤)および対照剤の 2000 倍希釈液を茶園に散布し、その後のカンザワハダニ及びケナガカブリダニの密度推移を調べた。	圃場試験 カンザワハダニ 40 葉当たりの虫数 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>検体</th> <th>マブリック WP</th> <th>無処理</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理前</td> <td>2</td> <td>42</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>2 週間後</td> <td>19</td> <td>1</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>3 〃</td> <td>205</td> <td>373</td> <td>144</td> </tr> <tr> <td>4 〃</td> <td>136</td> <td>376</td> <td>450</td> </tr> <tr> <td>5 〃</td> <td>180</td> <td>453</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>6 〃</td> <td>498</td> <td>1377</td> <td>470</td> </tr> <tr> <td>7 〃</td> <td>745</td> <td>1239</td> <td>856</td> </tr> <tr> <td>8 〃</td> <td>452</td> <td>992</td> <td>394</td> </tr> </tbody> </table> ケナガカブリダニ 40 葉当たりの虫数 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>検体</th> <th>マブリック WP</th> <th>無処理</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>処理前</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2 週間後</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3 〃</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4 〃</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>5 〃</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6 〃</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7 〃</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>8 〃</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> カンザワハダニ及びケナガカブリダニの密度推移は、無処理と変わりなく、カンザワハダニの急激な密度増加現象は認められなかった。		検体	マブリック WP	無処理	処理前	2	42	47	2 週間後	19	1	77	3 〃	205	373	144	4 〃	136	376	450	5 〃	180	453	171	6 〃	498	1377	470	7 〃	745	1239	856	8 〃	452	992	394		検体	マブリック WP	無処理	処理前	0	0	0	2 週間後	0	0	1	3 〃	0	0	1	4 〃	9	0	9	5 〃	0	0	0	6 〃	8	0	2	7 〃	9	4	2	8 〃	1	0	0	鹿児島茶試験場 (1994 年)
	検体	マブリック WP	無処理																																																																											
処理前	2	42	47																																																																											
2 週間後	19	1	77																																																																											
3 〃	205	373	144																																																																											
4 〃	136	376	450																																																																											
5 〃	180	453	171																																																																											
6 〃	498	1377	470																																																																											
7 〃	745	1239	856																																																																											
8 〃	452	992	394																																																																											
	検体	マブリック WP	無処理																																																																											
処理前	0	0	0																																																																											
2 週間後	0	0	1																																																																											
3 〃	0	0	1																																																																											
4 〃	9	0	9																																																																											
5 〃	0	0	0																																																																											
6 〃	8	0	2																																																																											
7 〃	9	4	2																																																																											
8 〃	1	0	0																																																																											

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (有用-水産以外)

2-4. 鳥類に対する急性毒性

資料 No.	供試薬剤 (純度)	試験の種類	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
有 19	原体	単回経口投与 14日間観察	ウズラ <i>Colinus virginianus</i>	10	強制経口	0, 20, 30, 44, 67, 100, 150, 225	180 [132~345] ¹⁾	(1994年)
有 20	原体	5日間混餌投与 8日間観察	ウズラ <i>Colinus virginianus</i>	10	飼料混入	0, 1000, 5000 * ppm	LC ₅₀ >5000 ppm NOEL=1000 ppm ²⁾	(1994年)

1): 95%信頼限界、2): NOEL (最大無作用量)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

【モスピラン水溶剤(アセタミプリト 20%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- (5) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

【モスピラン粒剤(アセタミプリト 2%)】

- (1) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (2) 使用の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをすること。
- (3) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

【モスピランジェット(アセタミプリト 15%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 点火等の作業の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) くん煙中はハウス内に入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

【モスピランスプレー(アセタミプリト 0.0050%)】

- (1) 人に向かって噴射しないこと。
- (2) 本剤の中毒に関しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 散布中、液ダレし、手にかかることがあるので散布後石けんでよく洗い落とすこと。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

【イールダーSG(アセタミプリド 30%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 使用の際には防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- (5) 公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

【モスピラン液剤(アセタミプリド 2%)】

- (1) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- (3) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

【マツグリーン液剤(アセタミプリド 20%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 原液が付着しているおそれのある手や着衣などで、眼または眼の周囲に触れないよう注意すること。
- (5) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (6) 散布の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (7) 街路、公園等で使用する場合には、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないように縄囲いや立札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

【モスピランSL液剤(アセタミプリド 18%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 使用の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

【マツグリーン液剤2(アセタミプリド 2%)】

- (1) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 使用の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- (4) 街路、公園等で使用する場合には、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないように縄囲いや立札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

【モスピラン・トップジンMスプレー(アセタミプリド 0.0050%・チオファネートメチル 0.040%)】

- (1) 人に向かって噴射しないこと。
- (2) アセタミプリドの中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱に十分注意すること。

【モスピランワン粒剤(アセタミプリド 1%)】

本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。

【モスピラン顆粒水溶剤(アセタミプリド 20%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤の中毒に対しては、動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 使用の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- (5) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

【モストップジン R スプレー(アセタミプリド 0.0050%・フェンプロパトリン 0.010%・チオファネートメチル 0.040%)】

- (1) 人に向かって噴射しないこと。
- (2) アセタミプリドの中毒に対しては動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (3) フェンプロパトリンによる中毒に対しては動物実験でメカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (4) 本剤は、のど、鼻、皮膚などを刺激する場合、また、かゆみを生じる場合があるので注意すること。
- (5) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

【マイテミスプレー(アセタミプリド 0.005%・ベンチオピラト 0.01%)】

- (1) 人に向かって噴射しないこと。
- (2) 誤飲などのないよう注意すること。
- (3) アセタミプリドの中毒に対しては動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

【ダイリーグ粒剤(アセタミプリド 1%)】(新規申請中)

- (1) 本剤の中毒に対しては、動物実験で L-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。
- (2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをすること。
- (3) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 解毒方法及び治療法

動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であるとする報告もある。

3. 製造時、使用時等における事故例

1995年から13年間製造しているが、製造現場において中毒事例はない。また、使用時における中毒事故の報告は受けていない。

VIII. 毒性

(毒性一覧表)

1. 原体を用いた試験成績

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 A1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 100, 150, 230, 340, 510 ♀ 80, 100, 120, 140, 150, 160, 230, 340, 510	♂ 217 ♀ 146	(1992)	毒 A-1
毒 A1-1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 140, 200, 280, 400, 560	♂ 195 ♀ 140 - 200	(2002)	毒 A-2
毒 A2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 100, 150, 200, 290, 400	♂ 198 ♀ 184	(1992)	毒 A-3
毒 A3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1992)	毒 A-4
毒 A4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入 (ダスト)	♂♀ 89, 270, 300 mg/m ³	♂ > 300 mg/m ³ ♀ > 300 mg/m ³	(1994)	毒 A-5
毒 A5 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入 (ダスト)	♂♀ > 1.15 mg/L	♂ > 1.15 mg/L ♀ > 1.15 mg/L	(1997)	毒 A-7
毒 A6 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	(1993)	毒 A-9
毒 A7 (GLP)	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂9 (洗眼)	点眼	0.1 g	刺激性なし	(1993)	毒 A-10
毒 A8 (GLP)	皮膚感受性 (2日間観察)	モルモット	♀10	Maximization 法		皮膚感受性なし	(1993)	毒 A-11
毒 A9 (GLP)	皮膚感受性 (2日間観察)	モルモット	♂♀ 各10	Maximization 法		皮膚感受性なし	(1997)	毒 A-13
毒 A10 (GLP)	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各10	経口	♂♀ 10, 30, 100	神経毒性なし 一般毒性 ♂♀10	(1997)	毒 A-17
毒 A11 (GLP)	急性遅発性神経毒性 (22日間観察)	ニワトリ	♀ 各32	経口	0, 129	神経毒性なし	(1994)	毒 A-22
毒 A12 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂♀ 各10	飼料中混入	♂ 0, 3.1, 6.0, 12.4, 50.8, 99.9 ♀ 0, 3.7, 7.2, 14.6, 56.0, 117.1 0, 50, 100, 200, 800, 1600 ppm	♂ 12.4 ♀ 14.6 ♂♀ 200 ppm	(1993)	毒 A-28
毒 A13 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂♀ 各10	飼料中混入	♂ 0, 53.2, 106.1, 211.1, 430.4 ♀ 0, 64.6, 129.4, 249.1, 466.3 0, 400, 800, 1600, 3200 ppm	♂ 53.2 ♀ 64.6 ♂♀ 400 ppm	(1993)	毒 A-33

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ	
毒 A14 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	飼料中混入	♂ 0, 13, 32, 58 ♀ 0, 14, 32, 64	♂ 32 ♀ 32	(1994)	毒 A-39	
					0, 320, 800, 2000 ppm	♂♀ 800 ppm			
毒 A15 (GLP)	21日間反復経皮投与毒性	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀ 100, 500, 1000	1000	(1997)	毒 A-44	
	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略							毒 A-48
毒 A16 (GLP)	反復経口投与神経毒性 (13週間)	ラット	♂♀各10	飼料中混入	♂ 7.4, 14.8, 59.7, 118 ♀ 8.5, 16.3, 67.6, 134	神経毒性なし 一般毒性	(1997)	毒 A-49	
					0, 100, 200, 800, 1600 ppm	♂ 14.8 ♀ 16.3			
	28日間反復投与遅発性神経毒性	急性経口毒性試験、急性神経毒性試験、急性遅発性神経毒性試験、反復経口投与神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略							毒 A-52
毒 A17 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (12ヶ月間)	イヌ	♂♀各4	飼料中混入	♂ 0, 9, 20, 55 ♀ 0, 9, 21, 61	♂ 20 ♀ 21	(1994)	毒 A-53	
					0, 240, 600, 1500 ppm	♂♀ 600 ppm			
毒 A18 (GLP)	発がん性 (18ヶ月間)	マウス	♂♀各60	飼料中混入	♂ 0, 20.3, 65.6, 186.3 ♀ 0, 25.2, 75.9, 214.6	♂ 20.3 ♀ 25.2	(1994)	毒 A-60	
					0, 130, 400, 1200 ppm	♂♀ 130 ppm 発がん性なし			
毒 A19 (GLP)	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (24ヶ月間)	ラット	慢毒: ♂♀各10 発がん性: ♂♀各50	飼料中混入	♂ 0, 7.1, 17.5, 46.4 ♀ 0, 8.8, 22.6, 60.0	♂ 7.1 ♀ 8.8	(1994)	毒 A-70	
					0, 160, 400, 1000 ppm	♂♀ 160 ppm 発がん性なし			
毒 A20 (GLP)	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀各26	飼料中混入	F0世代: ♂ 0, 6.67, 18.9, 54.6 ♀ 0, 8.42, 23.1, 66.5	親動物 ♂ 6.67~7.60 ♀ 8.42~9.40 ♂♀ 100 ppm	(1994)	毒 A-87	
					0, 100, 280, 800 ppm	F1世代: ♂ 0, 7.60, 21.5, 65.0 ♀ 0, 9.40, 27.0, 87.1 児動物 ♂ 18.9~21.5 ♀ 23.1~27.0 ♂♀ 280 ppm 繁殖性 ♂ 54.6~65.0 ♀ 66.5~87.1 ♂♀ 800 ppm			
毒 A21 (GLP)	繁殖毒性 (2世代投与)	ラット	♂♀各26	飼料中混入	F0世代: ♂ 0, 6.5, 17.9, 51.0 ♀ 0, 7.6, 21.7, 60.1	親、児動物 ♂♀ 7.5 ♂♀ 100 ppm	(1999)	毒 A-97	
					0, 100, 280, 800 ppm	F1世代: ♂ 0, 7.5, 21.0, 63.3 ♀ 0, 8.4, 23.8, 72.6 繁殖性 ♂♀ 21.1 ♂♀ 280 ppm			
毒 A22 (GLP)	発達神経毒性	ラット	♀25	経口	♀ 0, 2.5, 10, 45	親動物 10 発育毒性 10 発達神経毒性 10	(2008)	毒 A-110	
毒 A23 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から15日目まで10日間投与)	ラット	♀24	経口	0, 5, 16, 50	母動物 16 胎児 16 催奇形性なし	(1994)	毒 A-121	
毒 A24 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から18日目まで13日間投与)	ウサギ	♀17	経口	0, 7.5, 15, 30	母動物 15 胎児 30 催奇形性なし	(1994)	毒 A-127	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 毒性一覧 >

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 A25 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サネ杆菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µgプレート	陰性	(1993)	毒 A-131
毒 A26 (GLP)	変異原性 遺伝子突然変異 (Hprt)	CHO 細胞		<i>in vitro</i>	-S9: 0, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000µg/mL +S9: 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2250, 2500, 2750 µg/mL	陰性	(1997)	毒 A-134
毒 A27 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	-S9-24hr: 0, 250, 500, 1000, 2000 48hr: 0, 175, 350, 700, 1400 +S9: 0, 750, 1500, 3000, 5000 µg/mL	-S9, +S9 共に陽性	(1993)	毒 A-136
毒 A28 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHO 細胞		<i>in vitro</i>	-S9: 0, 175, 350, 700 µg/mL +S9: 0, 337.5, 675, 1350 µg/mL	-S9, +S9 共に陽性	(1997)	毒 A-139
毒 A29 (GLP)	変異原性 染色体異常 骨髓細胞	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀: 0, 250	陰性	(1993)	毒 A-141
毒 A30 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂♀ 各5	経口	0, 20, 40, 80	陰性	(1994)	毒 A-143
毒 A31 (GLP)								
毒 A32 (GLP)								
毒 A33 (GLP)	変異原性 DNA 損傷 (Rec-assay)	枯草菌		<i>in vitro</i>	-S9: 0, 1359, 2718, 5435, 10870, 21740 µg/プレート +S9: 0, 679.5, 1359, 2718, 5435, 10870 µg/プレート	陰性	(1992)	毒 A-149

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ	
毒 A34 (GLP)	一般症状	マウス	♂3	腹腔内	0, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60	5	(1993)	毒 A-151	
		ウサギ	♂3	静脈内	0, 10, 30, 60	10			
	中枢神経系	自発運動	マウス	♂9	腹腔内	0, 5, 10, 20			5
		睡眠時間	マウス	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			10
		抗痙攣作用	マウス	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			20
		鎮痛作用	マウス	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			10
		体温	ラット	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			20
		筋弛緩作用	マウス	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			10
		呼吸、循環器系	ウサギ	♂3~4	静脈内	0, 1, 3, 10			1
	生体機能影響	摘出回腸	モルモット	7標本	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} \text{ g/mL}$			1×10^5
	小腸輸送能	マウス	♂8	経口	0, 10, 20, 40	20			
	血液	凝固系	ラット	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			20
		溶血作用	ラット	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20			20
	尿・尿電解質	ラット	♂8	腹腔内	0, 5, 10, 20	10			
	血漿コリンエステラーゼ	ラット	♂6	腹腔内	0, 5, 10, 20	20			
毒 A35 (GLP)	解毒及び治療 (1)	マウス	♂5-19	経口	0, 150	グルタチオン、L-メチオニン、グリチルリチンに解毒作用あり	(1994)	毒 A-159	
毒 A36 (GLP)	解毒及び治療 (2)	マウス	♂5-19	経口	100, 120, 140, 160, 180	グルタチオン、グリチルリチンに解毒作用あり	(1996)	毒 A-161	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

2. 原体混在物およ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	1群当りの動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 B1 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 2000, 5000 ♀ 2000, 4000, 5000, 6000	♂ >5000 ♀ 4811	(1994)	毒 B-1
毒 B2 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 200, 600, 900, 1200, 1500, 2000, 5000	♂ 603 ♀ 806	(1994)	毒 B-2
毒 B3 (GLP)	原体混在物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 200, 790, 1000, 1260, 1590, 2000	♂ 924 ♀ 1121	(1994)	毒 B-3
毒 B4 (GLP)	原体混在物 ・代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 0, 2000, 2500, 3000, 5000 ♀ 500, 1000, 1500, 2000, 5000	♂ 2543 ♀ 1762	(1994)	毒 B-4
毒 B5 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 1000, 1500, 2000, 3000 ♀ 1000, 1300, 1500, 2000, 3000	♂ 1842 ♀ 1483	(1993)	毒 B-5
毒 B6 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 2000, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1994)	毒 B-6
毒 B7 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 700, 1000, 1100, 1300, 5000 ♀ 700, 800, 900, 1000, 5000	♂ 1142 ♀ 900-1000	(1994)	毒 B-7
毒 B8 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 840, 1000, 1190, 1410, 2000 ♀ 710, 840, 1000, 1190, 2000	♂ 1259 ♀ 1176	(1994)	毒 B-8
毒 B9 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 900, 1200, 1500	♂ 1223.7 ♀ 962.84	(1998)	毒 B-9
毒 B10 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1998)	毒 B-10
毒 B11 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 1000, 1300, 1400, 1500, 1600, 2000 ♀ 400, 600, 800, 900, 1000, 2000	♂ 1378 ♀ 900-1000	(1994)	毒 B-11
毒 B12 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 1000, 1190, 1410, 1680, 2000, 5000	♂ 1592 ♀ 1381	(1994)	毒 B-12
毒 B13 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 2000, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1993)	毒 B-13

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 B14 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂ 2000, 2500, 3000, 5000 ♀ 1500, 2000, 2500, 3000, 4000	♂ 2662 ♀ 2420	(1994)	毒 B-14
毒 B15 (GLP)	代謝物 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 2000, 3000, 4000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1994)	毒 B-15
毒 B16 (GLP)	代謝物 亜急性毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 各10	飼料中 混入	♂ 0, 9.9, 48.9, 250.1, 1246.6 ♀ 0, 11.1, 55.9, 275.9, 1173.7 ♂♀ 0, 160, 800, 4000, 20000 ppm	♂ 48.9 ♀ 275.9	(1994)	毒 B-16
毒 B17 (GLP)	代謝物 亜急性毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 各10	飼料中 混入	♂ 12.8, 36.5, 112.2, 319.3 ♀ 15.6, 44.6, 135.6, - (200, 600, 1800, 5400)	♂ 36.5 ♀ 135.6	(1999)	毒 B-20
毒 B18 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-25
毒 B19 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-28
毒 B20 (GLP)	原体混在物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-31
毒 B21 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-34
毒 B22 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-37
毒 B23 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-40
毒 B24 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-43
毒 B25 (GLP)	原体混在物 ・代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-46
毒 B26 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-49
毒 B27 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	サモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/l べー	陰性	(1994)	毒 B-52

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 毒性一覧 >

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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載ページ
毒 B28 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	カネネ細菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	(1994)	毒 B-55
毒 B29 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	カネネ細菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	(1994)	毒 B-58
毒 B30 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	カネネ細菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	(1994)	毒 B-61
毒 B31 (GLP)	代謝物 変異原性 復帰変異性	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	-S9: 24hr: 0, 1000, 1500, 2000, 3000 48hr: 0, 600, 800, 1000, 1200 +S9: 0, 2000, 3000, 4000, 5000 μg/mL	-S9: 陽性 +S9: 陰性	(1994)	毒 B-64
毒 B32 (GLP)	代謝物 変異原性 染色体異常	マウス	♂♀5	経口	0, 325, 650, 1300	陰性	(1994)	毒 B-67
毒 B33 (GLP)	代謝物 変異原性 突然変異性	CHO 細胞		<i>in vitro</i>		陰性	(1998)	毒 B-69
毒 B34 (GLP)	代謝物 変異原性 染色体異常	マウス	♂♀6	経口	0, 175, 350, 700	陰性	(1998)	毒 B-72

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

3. 製剤を用いた試験成績

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 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒C1 (GLP)	急性毒性 20%水溶液 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂ 400, 600, 650, 700, 750, 800, 1000, 1200 ♀ 450, 600, 650, 700, 750, 900, 1050	♂ 808 ♀ 689	(1993)	毒C-1
毒C2 (GLP)	急性毒性 20%水溶液 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 250, 400, 550, 700, 850	♂ 679 ♀ 641	(1993)	毒C-2
毒C3 (GLP)	急性毒性 20%水溶液 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1994)	毒C-3
毒C4 (GLP)	急性毒性 20%水溶液 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	2.5, 3.5	♂ > 3.5 ♀ > 3.5	(1994)	毒C-4
毒C5 (GLP)	急性毒性 20%水溶液 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 (ミスト)	5.5	♂ > 5.5 ♀ > 5.5	(1995)	毒C-6
毒C6 (GLP)	皮膚刺激性 20%水溶液 (3日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	(1994)	毒C-8
毒C7 (GLP)	眼刺激性 20%水溶液 (3日間観察)	ウサギ	非洗眼6 洗眼3	点眼	0.1 g	刺激性なし	(1994)	毒C-9
毒C8 (GLP)	皮膚感作性 20%水溶液 (2日間観察)	モルモット	♀10	Buehler 法		皮膚感作性 なし	(1994)	毒C-11
毒C9 (GLP)	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	2000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	(1993)	毒C-13
毒C10 (GLP)	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000	♂ 4523 ♀ 5179	(1993)	毒C-14
毒C11 (GLP)	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	0, 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	(1994)	毒C-15
毒C12 (GLP)	皮膚刺激性 2%粒剤 (3日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	(1994)	毒C-16
毒C13 (GLP)	眼刺激性 2%粒剤 (3日間観察)	ウサギ	非洗眼6 洗眼3	点眼	0.1 g	刺激性なし	(1994)	毒C-17
毒C14 (GLP)	皮膚感作性 2%粒剤 (2日間観察)	モルモット	♀10	Buehler 法		皮膚感作性 なし	(1994)	毒C-19

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<毒性一覧>

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 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒 C15 (GLP)	急性毒性 20%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 350, 490, 686, 960, 1345	♂ 580 ♀ 580	(2000)	毒 C-21
毒 C16 (GLP)	急性毒性 20%液剤 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 180, 243, 328, 443, 598	♂ 335 ♀ 404	(2000)	毒 C-22
毒 C17 (GLP)	急性毒性 20%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂ 0, 2000 ♀ 0, 1020, 1429, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2000)	毒 C-23
毒 C18 (GLP)	急性毒性 20%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 6.54 mg/L	♂ >6.54 mg/L ♀ >6.54 mg/L	(2000)	毒 C-24
毒 C19 (GLP)	皮膚刺激性 20%液剤 (14日間観察)	ウサギ	♀6	塗布	0.5 mL	刺激性なし	(2000)	毒 C-26
毒 C20 (GLP)	眼刺激性 20%液剤 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼♀6 洗眼♀3	点眼	0.1 mL	中等度の 刺激性あり	(2000)	毒 C-27
毒 C21 (GLP)	眼刺激性 20%液剤 1000倍希釈液 (21日間観察)	ウサギ	非洗眼♀6	点眼	0.1 mL	刺激性なし	(2000)	毒 C-30
毒 C22 (GLP)	皮膚感作性 20%液剤 (2日間観察)	モルモット	♀20	Buehler法		皮膚感作性 なし	(2000)	毒 C-31
毒 C23 (GLP)	急性毒性 15%くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂ 800, 950, 1100, 1250, 1400, 1550 ♀ 650, 800, 950, 1100, 1250	♂ 1338 ♀ 897	(1995)	毒 C-33
毒 C24 (GLP)	急性毒性 15%くん煙剤 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 650, 800, 950, 1100, 1250, 1400	♂ 842 ♀ 897	(1995)	毒 C-34
毒 C25 (GLP)	急性毒性 15%くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1995)	毒 C-35
毒 C26 (GLP)	急性毒性 15%くん煙剤 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 1.25 mg/L	♂ >1.25 mg/L ♀ >1.25 mg/L	(1995)	毒 C-36
毒 C27 (GLP)	皮膚刺激性 15%くん煙剤 (3日間観察)	ウサギ	♂6	塗布	0.5 g	刺激性なし	(1995)	毒 C-37
毒 C28 (GLP)	眼刺激性 15%くん煙剤 (7日間観察)	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	点眼	0.1 g	刺激性なし	(1995)	毒 C-38
毒 C29 (GLP)	皮膚感作性 15%くん煙剤 (2日間観察)	モルモット	♀ 20	Buehler法		皮膚感作性 なし	(1995)	毒 C-40

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

1. 原体を用いた試験成績

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 No. 毒 A1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢

体重:雄 197.2~232.4 g、雌 133.8~175.4 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をイオン交換水に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後 3 時間は絶食を行った。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD₅₀ 値は、プロビット解析を用いて計算した。

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄雌 100、150、230、340、510 追加(雌) ⁵ 80、100、120、140、160
LD ₅₀ (mg/kg) [*] (95%信頼限界)	雄 217(167~282) 雌 146(133~164)
死亡開始および終了時間	投与開始 3 時間から開始 投与後 2 日目に終了
症状発現および消失時間	投与開始 30 分から発現 投与後 2 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 100 雌 100

⁵: LD₅₀ 値の計算を可能とするため追加した

^{*}: 追加群を含めて LD₅₀ 値を計算した

雄では 150 mg/kg 以上、雌では 120 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められた。雄では 340 mg/kg 以上、雌では 230 mg/kg 以上の投与群では全例死亡した。死亡は投与 2 日目までにみられた。

中毒症状としては、雌雄に関係なく振戦、うずくまり、反応性低下、側臥位が観察され、雌に腹臥位、流涎、尿失禁、歩行失調が観察された。

体重減少が 150 mg/kg 以上の投与群において投与 1 日後にみられたが、2 日目以降には回復した。

肉眼的病理検査では、少数の死亡動物に肺の暗赤色化がみられた。生存動物に変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

① 急性経口毒性

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A1-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2002 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、6 週齢

体重: 雄 153.3±5.7 g、雌 126.5±6.1 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をコーンオイルに懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与前一晩および投与後 3 時間まで絶食を行った。

試験項目 : 中毒症状および生死を少なくとも 1 日 1 回、14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD₅₀ 値は、プロビット解析を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄雌 140、200、280、400、560
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 195 (141~249) 雌 140~200
死亡開始および終了時間	投与当日から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後まもなく発現 投与後 1 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 140 雌 140

すべての死亡は投与 1 日以内に認められた。

中毒症状としては、散瞳および振戦がすべての投与群で観察された。間代性痙攣が雄で 200、280 および 560 mg/kg 群、雌で 280、400 および 560 mg/kg 群に観察された。症状のほとんどが投与後 1 日目には認められなくなった。

体重減少が雄の 200 および 280 mg/kg 群で投与後 1 日目にみられたが、2 日目以降には回復した。

肉眼的病理検査では、腎盂の拡張が 140 mg/kg 群の雄 1 匹に観察されたが、この変化は投与に関連したものではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

① 急性経口毒性

3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:ICR 系マウス、7 週齢

体重: 雄 27.0~32.1 g、雌 20.6~24.0 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体をイオン交換水に懸濁させ、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後 3 時間は絶食を行った。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD₅₀ 値は、プロビット解析から推定した。

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 100、150、200、290、400
LD ₅₀ (mg/kg) (95 %信頼限界)	雄 198 (156~251) 雌 184 (126~260)
死亡開始および終了時間	投与開始 1 時間から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与開始 10 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 100 雌 100

雌雄とも 150 mg/kg 以上の投与群において死亡が認められ、雄では 400 mg/kg 群の全例が死亡した。死亡は投与 1 日後までみられた。

中毒症状としては、振戦、うずくまり、痙攣が観察された。

体重減少が雌の 290 mg/kg 以上の投与群において投与 1 日後にみられたが、2 日目以降には回復した。

肉眼的病理検査では、少数の死亡動物に肺の暗赤色化がみられた。生存動物に変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

②急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、雄 約 7 週齢、雌 約 10 週齢

体重:雄 217.0~245.8 g、雌 198.0~224.5 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を乳鉢で微粉化してイオン交換水に懸濁させ、刈毛した背部に 24 時間塗布した後、水を含ませたガーゼで検体をぬぐい取った。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は観察されなかった。

体重減少が投与 1 日目にみられた。

剖検では肉眼的な異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

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 No. 毒 A4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢

体重: 雄 226.1~247.0 g、雌 159.2~185.3 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 暴露終了後 14 日間観察

方法 : 検体をエア－粉砕機にて微粉化した後、粉塵発生装置を用いてダストを発生させ 4 時間全身暴露した。粒径分布およびエアロゾル濃度は、チャンバー内の空気をアンダーセンサンプラーによって採取し、粒径別にガラス板上に粒子を捕らえて高速液体クロマトグラフで定量した。なお、300 mg/m³ はダスト発生の最高濃度であった。

粒子径分布:

設定濃度 (mg/m ³)		4500	8000	14600	
実際暴露濃度 (mg/m ³)		89	270	300	
平均 粒子 径 分 布 (%)	粒 径 (μm)	11<	13.2	19.0	27.0
		7.0~11	11.1	8.6	9.8
		4.7~7.0	20.1	26.1	19.1
		3.3~4.7	31.4	30.5	26.4
		2.1~3.3	20.1	13.0	13.8
		1.1~2.1	2.7	2.0	2.7
		0.65~1.1	0.6	0.2	0.5
		0.43~0.65	<0.1	0.2	0.3
		<0.43	0.6	0.4	0.4
空気力学的質量中位径 (μm)		4.5	5.0	6.0	
吸入可能な粒子 (<10μm) の割合%		85	79	71	
チャンバー内容積 (m ³)		0.59			
通気量 m ³ /min.		0.117~0.123			
噴射圧 (kg/cm ²)		1.0	1.2		

試験項目 : 中毒症状および生死を暴露終了後 1 時間以内と 3 時間、さらに翌日から 14 日後まで観察した。暴露直前、暴露後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－急毒・刺激・感作>

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雌雄共に 89、270、300
LC ₅₀ (mg/m ³)	>300
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	暴露終了後 1 時間から発現 観察 5 日目に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/m ³)	雄 300 雌 300

中毒症状としては、雌雄に区別なく頭部の脱毛、散瞳、振戦がみられ、また雌の 1 例に間代性痙攣が認められた。

ほとんど全ての動物において体重減少が投与 1～2 日目にみられたがその後回復した。

剖検では暴露に起因する肉眼的な異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

③ 急性吸入毒性

2) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット、およそ 8~9 週齢

体重: 雄 306 - 337 g、雌 198 - 243 g 1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 暴露終了後 14 日間観察

方法 : 検体の微粒子エアロゾルを発生させて 4 時間鼻部暴露した。

実測濃度 (mg/L) および総粒子重量濃度 (mg/L) に対する粒径分布 (%) :

平均実測濃度 (mg/L)	1.15 ± 0.086
総粒子重量濃度 (mg/L)	22.8
粒子径 Cut-off size	%
9.8 μm	81.2
6.0 μm	28.2
3.5 μm	10.5
1.55 μm	1.8
0.93 μm	1.5
0.52 μm	1.2
通気量 (L/min)	15
チャンバー容積 (L)	30
粒子径中央値 (MMAD) μm	8.0
%吸入可能粒子 (< 7 μm)	44.0

試験項目 : 暴露中は連続的に、その後は毎日 2 回以上観察した。体重、摂餌量および摂水量も毎日測定した。観察期間終了時、生存していた全ての動物の肉眼検査及び肺重量の測定を行った。肺、肝臓及び腎臓を将来の病理組織学的検査用にホルマリン固定を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	1.15
LC ₅₀ (mg/L)	>1.15 (雌雄)
死亡開始時間および終了時間	死亡例はなし
症状発現時間および消失時間	暴露後 (0 日目) から発現 観察 14 日目まで継続
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1.15

暴露期間中は対照群を含めて排泄物による被毛の汚れが認められた。投与群の中毒症状としては、雌雄に区別なく暴露後に全身の振戦、頭部被毛汚れ(褐色)および脱毛が、雌に嗜眠、鼻汁、眼周囲の被毛汚れ(褐色)が観察された。これらの所見は雌では暴露6日、雄では脱毛の1例(14日まで発現)を除いて暴露8日には消失した。

観察期間中の体重は、暴露3日まで減少または増加抑制がみられたが、その後は対照群と同等の増加量を示した。摂餌量は、暴露2日まで減少したが、その後は対照群と同等の量を示した。摂水量も暴露2日まで減少した。雄では暴露3、4日では増加した。その後は、対照群と同等の量を示した。

暴露群の肺の対体重比は、対照群と同等であった。剖検においても、全ての動物に異常所見は観察されなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

④ 皮膚刺激性試験

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランドホワイト系ウサギ、約 4 ヶ月齢

体重: 2.6 ~ 3.2 kg、雄 6 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 微粉化した検体 0.5 g をイオン交換水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚 1 区画 (約 6 cm²) に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はイオン交換水により除去した。

試験項目 : 塗布終了後 1、24、48、72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の方法に従って採点した。体重測定は塗布日に行った。

結果 : 観察した刺激性変化の平均スコアは下表のとおりである。

項目	最高 評点*	暴露後時間			
		1hr.	24hr.	48hr.	72hr.
紅斑・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

塗布部位の皮膚には全く刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

⑤ 眼刺激性試験

ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 No. 毒 A7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランドホワイト系ウサギ、約 4 ヶ月齢

体重: 2.5 ~ 3.5 kg、雄 6 匹(非洗眼群)および雄 3 匹(洗眼群)

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 微粉末化した検体 0.1 g を右眼に適用し、洗眼群の 3 匹は投与 2~3 分後にイオン交換水を用いて洗眼した。

試験項目 : 投与後 1、24、48 および 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。

体重測定は塗布日に行った。

結果 : 観察した刺激性変化の平均スコアは下表のとおりである。

項目		最高 評点	投与後時間				
			1 時間	24 時	48 時	72 時	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.0	0.5	0.2	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		合計		1.0	0.5	0.2	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		合計		0.7	0	0	0

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の軽い充血が非洗眼群で投与後 1 時間から 48 時間にかけてみられたが、72 時間後には消失した。また、洗眼群でも軽い充血が投与後 1 時間に観察されたが 24 時間後には消失した。これらの結膜における充血の程度は、いずれも陰性反応の範囲内であった。

以上の結果から、眼一次刺激性は陰性であると判定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

⑥ 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度 :

試験動物 : ハートレイ系モルモット(雌)、5~6 週齢

体重 315~397 g、陰性対照群 10 匹、検体群 10 匹、陽性対照群 10 匹

試験期間 : 初回感作から最終判定日までの 21 日間

試験方法 : [Maximization 法]

投与量設定根拠;

感作: 感作は 2 段階で行った。第 1 段階は皮内注射、第 2 段階は塗布によった。

① 皮内注射による感作

背部を刈毛し、

A) FCA と生理食塩水(1:1)

B) 検体を生理食塩水に懸濁した 1%液

C) 検体を生理食塩水に懸濁し、等量の FCA と混合した 1%液

以上の各 0.05 mL を 2ヶ所ずつ皮内注射した。陽性対照として DNCB の 0.1 % コーンオイル溶液を用いて検体と同様に処理した。

② 増感作

皮内注射 6 日後に、白色ワセリンで 10%に調製したラウリル硫酸ナトリウム 0.4 mL を皮内注射部位に開放塗布した。

③ 閉鎖塗布による感作

皮内注射 7 日後に背部を刈毛し、白色ワセリンを基剤とした検体の 50%調製剤を濾紙(2×4 cm)に 0.4 mL を塗り、注射部位に 48 時間閉鎖塗布した。陽性対照として DNCB の 1.0 %白色ワセリン混合物を同様に処理した。

誘発: 最終感作の 12 日目に、白色ワセリンを基剤とした検体の 50%調製剤を濾紙(2×2 cm)に 0.2 mL を塗り、感作部位と異なる刈毛した体側部に 24 時間閉鎖塗布した。陽性対照として DNCB の 1.0 %白色ワセリン混合物を同様に処理した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

試験項目 : 誘発終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記の基準に従って評点した。

感作性皮膚反応の評点 (判定) 基準

皮膚反応	評点
反応なし	0
軽度または散在性の紅斑	1
中程度のび慢性の紅斑	2
強い紅斑を伴った浮腫	3

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した。

群	試験動物数	検体濃度		感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率 %	
		感作時	誘発時	24 時間				48 時間				24 時間	48 時間			
				皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	感作群	10	1% 50%	50%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	—	50%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	0.1% 1%	1%	0	0	10	0	0	0	10	0	2	2	10	100
	対照群	10	—	1%	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体処理群の誘発部位には、皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群(DNCB)においては、明瞭な紅斑がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—急毒・刺激・感作〉

⑥ 皮膚感作性

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度 :

試験動物 : Dunkin/Hartley 系モルモット、雄 20 匹、雌 20 匹、5~8 週齢(実験開始時)

実験開始時の体重(検体投与群); 雄 10 匹、379~436 g、雌 10 匹、367~399 g

(溶媒対照群); 雄 5 匹、374~418 g、雌 5 匹、349~396 g

(陽性対照群); 雌雄各 5 匹(申請者註: 報告書に体重の記載なし)

観察期間 : 48 時間観察

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠;

以上の結果より本試験には下記の濃度を設定した。

皮内感作: 2.5% (w/w) 滅菌生理食塩水

経皮感作: 70% (w/w) 流動パラフィン液

経皮惹起: 70% および 35% (w/w) 流動パラフィン液

感作; 全動物の背部をバリカンで剪毛し(40 mm × 60 mm)、検体投与群の皮膚(20 mm × 40 mm)に以下の 3 種の液を左右対称で 2 箇所ずつ皮内注射した。

・ Freund's complete adjuvant と注射用蒸留水を等量ずつ含む混合液

・ 2.5% (w/w) 検体を含む滅菌生理食塩水

・ 2.5% (w/w) 検体を含む Freund's complete adjuvant と滅菌生理食塩水を等量ずつ含む混合液

溶媒対照群には、上記 3 種の注射液の検体を除いた溶媒を検体投与群と同様に皮内注射した。

陽性対照群には、10% (v/v) ヘキシルシンナミックアルデヒド(以下、HCA と略)を含む Alembicol D 液を用いた。検体投与群および溶媒対照群と同様に皮内注射した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

再感作；感作 6 日後に 10%(w/w)ラウリル硫酸ナトリウムを含む流動パラフィンを検体投与群および溶媒対照群の皮膚に前処理した。さらに、前処理の 24 時間後に 70%(w/w)検体を含む流動パラフィンを含ませた試験紙(20 mm×40 mm)を、検体投与群および溶媒対照群の皮膚にテープで固定して 48 時間閉塞貼付した。

陽性対照群には HCA 原液を使用し、検体投与群および溶媒対照群と同様に閉塞貼付した。

惹起；再感作処置 2 週間後に、検体投与群および溶媒対照群の左腹側部を剪毛した。70%(w/w)検体を含む流動パラフィン液を含む試験紙(20 mm×20 mm)を剪毛した皮膚前方部位に、35%(w/w)検体を含む流動パラフィン液を含む試験紙(20 mm×20 mm)を剪毛した皮膚後方部位に貼付した。これらの試験紙をテープで固定して 24 時間閉塞貼付した。

陽性対照群には、HCA 原液および 50%(v/v)HCA を含む Alembicol D 液を用いた。検体投与群および溶媒対照群と同様に閉塞貼付した。

判定；惹起 24 ないし 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従った。

紅斑および痂皮の形成	評点
紅斑なし	0
軽度の紅斑	1
明瞭な紅斑	2
中等度の紅斑	3
重度の紅斑 (beet 様紅斑) 及び軽度の痂皮 (深部まで至る)	4

浮腫の形成	評点
浮腫なし	0
軽度の浮腫	1
明瞭な浮腫 (浮腫領域は明瞭な膨隆を示す)	2
中等度の浮腫 (膨隆の程度は約 1 mm)	3
重度の浮腫 (膨隆の程度は 1mm 以上で、適用領域外にもおよぶ)	4

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

観察項目および結果：

症状観察；全ての動物の症状を毎日観察した。

全動物に症状は観察されなかった。

体重；皮内注射した初回感作実施日および惹起後の観察最終日に測定した。

試験期間を通して、全動物の体重は増加していた。

感作(皮内注射)；検体投与群および溶媒対照群ともに Freund's complete adjuvant を含む液を注射した部位に壊死がみられた。検体 2.5%を含む滅菌生理食塩水を注射した部位に軽度の刺激性がみられた。溶媒対照群の滅菌生理食塩水を注射した部位には刺激性はみられなかった。

陽性対照群でも Freund's complete adjuvant を含む液を注射した部位に壊死がみられた。また、10%(v/v) HCA を含む Alembicol D 液の注射部位に軽度の刺激性がみられた。

再感作(貼付)；検体投与群(70%(w/w)流動パラフィン液)では貼付した部位に軽度の紅斑がみられた。また、溶媒対照群の貼付部位にも軽度の紅斑がみられた。

陽性対照群の HCA 原液を貼付した部位にも軽度の紅斑がみられた。

惹起；検体投与群および溶媒対照群の全ての貼付部位において皮膚反応はみられなかった。

陽性対照群の全動物に皮膚感作性が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－急毒・刺激・感作〉

各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		惹起	試験動物数	症状	感作反応動物数										陽性率				
						24 時間後					陽性率	48 時間後								
	皮内感作	経皮感作				計	皮膚反応評点					計	計							
		①					②	0	1	2	3			4	0		1	2	3	4
溶媒対照群	溶媒	10% SLS	溶媒	70% 検体	10	E	10	0	0	0	0	10	0	10	0	0	0	0	10	0
						O	10	0	0	0	0	10	0	10	0	0	0	0	10	0
				35% 検体		E	10	0	0	0	0	10	0	10	0	0	0	0	10	0
						O	10	0	0	0	0	10	0	10	0	0	0	0	10	0
検体投与群	2.5% 検体	10% SLS	70% 検体	70% 検体	20	E	20	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	20	0
						O	20	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	20	0
				35% 検体		E	20	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	20	0
						O	20	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	0	20	0
陽性対照群	10% HCA	10% SLS	HCA 原液	100% HCA	10	E	0	0	10	0	0	10	100	0	0	10	0	0	10	100
						O	0	8	2	0	0	10	100	1	8	1	0	0	10	90
				50% HCA		E	0	4	6	0	0	10	100	0	6	4	0	0	10	100
						O	4	5	1	0	0	10	60	5	5	0	0	0	10	50

表の略語：HCA；ヘキシルシンナミックアルデヒド、SLS；ラウリル硫酸ナトリウム、症状：E；紅斑、O；浮腫
 (HCA の濃度は v/v、その他の液の濃度は w/w)
 陽性率(%)：感作陽性動物/供試動物験数×100
 経皮感作：①；皮膚の前処理液、②；経皮感作の貼付液

以上の成績から、検体の皮膚感作性は陰性であった。

また、陽性対照群では、感作性がみられたことから、試験の感度は維持されていると判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

⑦ 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1997 年

検体純度 :

試験動物 : Crl:CD BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7 週齢

試験期間 : 2 週間(1997 年 1 月 13 日~1997 年 2 月 7 日)

投与方法 : 検体は 0、10、30 および 100 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与薬液は適切に調製されており、目標濃度の 96.3%から 100%の範囲にあった。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を少なくとも 1 日に 1 回観察した。

投与と関連した変化は投与日に 100 mg/kg でのみ見られた。投与直後の症状発現はみられなかった。神経行動観察の終了時(投与後約 7-8 時間)に動物をホームケージに戻す際に振戦および落ち着きのなさが少数の雌雄にみられた。背彎、接触時の冷感が少数の雌に記録された。これらの症状は投与 24 時間後には観察されなかった。死亡はみられなかった。

性別	雄				雌			
	0	10	30	100	0	10	30	100
投与量(mg/kg)	0	10	30	100	0	10	30	100
所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
振戦	0	0	0	3	0	0	0	4
落ち着きのなさ	0	0	0	2	0	0	0	1
動くことを嫌がる	0	0	0	0	0	0	0	1
背彎	0	0	0	1	0	0	0	3
触ると冷たい	0	0	0	0	0	0	0	2
鼻の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	1

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

体重；投与前(-1週)、投与開始日、その後は週1回測定し、更なる測定は機能観察バッテリー(FOB)実施時にも行った。体重変化として、週ごとの体重と0および1週の体重との差(0-1、1-2、0-2週)を求め、統計学的に評価した。

100 mg/kg 群の雄の体重増加量は0-1週に对照と比べて統計学的に有意に低かったが、1-2週では对照と同等であった。同群雌には同様な所見はみられず、雌雄の中・低用量にも体重増加量への影響はなかった。

投与量 (mg/kg)		0	10	30	100	
体重 (g)	2週	雄	322	322 (100)	322 (100)	305 (95)
		雌	215	221 (103)	220 (102)	224 (104)
体重増加量 (g)	0-1週	雄	77	78 (101)	80 (104)	↓66 (86)
		雌	39	45 (115)	43 (110)	42 (108)
	0-2週	雄	121	117 (97)	121 (100)	↓106 (88)
		雌	61	66 (108)	63 (103)	66 (108)

括弧内の数値は对照群に対する変動率(%)
 体重増加量は、多重比較法 (Williams) ↓: P<0.05

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週求め、統計学的に評価した。飼料変換効率(摂餌量/体重増加量)も週毎に計算した。

100 mg/kg 群の雄の摂餌量は1週において对照と比べて統計学的に有意に低かった。2週の摂餌量は对照と同等であった。雌の100 mg/kg 群には同様な所見はみられなかった。低用量において、摂餌量は对照と同等であった。投与群と对照群の間に飼料変換効率の顕著な差はみられなかった。飼料利用への影響がないことから、体重増加量の減少は摂餌量低下として発現した食欲不振に起因していた。

投与量 (mg/kg)		0	10	30	100	
摂餌量 (g)	1週	雄	233	237 (102)	234 (100)	↓211 (91)
		雌	173	180 (104)	182 (105)	172 (99)
摂餌効率	1週	雄	3.0	3.0(100)	2.9(97)	3.2(107)
		雌	4.5	4.0(89)	4.2(93)	4.1(91)

括弧内の数値は对照群に対する変動率(%)
 摂餌量は、多重比較法 (Williams) ↓: P<0.05
 摂餌効率=摂餌量/体重増加量

機能観察バッテリー；投与開始前および投与約6時間後、投与7および14日後に、全生存動物を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するかを知らずに行うようにした。

- ホームケージ内での観察；姿勢、痙攣、振戦、攣縮、自発的発声、眼瞼の閉鎖
- 手に持った時の観察；ケージからラットの取り出し易さ、ハンドリング時の扱い易さ、流涎/流涙、眼瞼の閉鎖、眼球突出、立毛、ハンドリング時の発声
- アリーナでの観察；痙攣、振戦、攣縮、活動性、覚醒、立ち上り回数、身繕い、歩行、糞塊、尿
- 感覚運動/反射試験；接近や接触に対する反応、驚き反射、正向反射、尾を挟んだ際の反応、瞳孔反射、握力(前肢および後肢)、着地時の四肢の開脚、体温、体重

投与 6 時間後

顕著な振戦が 100 mg/kg 群の雌雄にみられた。口で噛む動作は雌の 100 mg/kg 群で有意に増加した。雄の 100 mg/kg 群ではケージから出す時に扱いが難しくなった。100 mg/kg 群の数匹の雌雄では動物に触ると冷たく、雌では統計学的な有意差が認められた。100 mg/kg 群の雄 3 匹および雌 6 匹は瞳孔反射の直前に瞳孔が拡張していた。尿の生成の増加が雄の 30 および 100 mg/kg 群にみられた。100 mg/kg 群の雄、雌の全投与群で低頻度の背彎姿勢が観察され、100 mg/kg の雌で統計学的に有意であった。100 mg/kg の雌 2 匹は前肢を挙げることができず、前肢を引きずると記録された。

7 日後

雄の 100 mg/kg 群では脱糞の頻度が統計学的に有意に増加していた。他の影響がないことから、この変化は投与によるとは考えられなかった。

14 日後

群間に顕著な差異はみられなかった。

投与量 (mg/kg)		雄				雌			
		0	10	30	100	0	10	30	100
所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
振戦	0日	5	4	8	6	4	3	5	7
顕著な振戦*	0日	0	0	0	4	0	0	0	4
口で噛む動作	0日	0	0	0	1	0	1	0	↑5
ケージから出す時の扱い易さ	0日	10	8	9	↓6	9	10	10	9
触ると冷たい	0日	0	0	0	2	0	0	0	↑4
瞳孔拡張	0日	0	0	0	↑3	0	0	0	↑6
尿量増加	0日	3	2	4	6	1	1	0	2
背彎姿勢	0日	0	0	0	2	0	2	2	↑4
つま先立ちでの歩行	0日	0	0	0	↑3	0	4	2	3
後肢の滑り	0日	0	0	0	1	0	0	0	↑3
前肢を引きずる	0日	0	0	0	0	0	0	0	2
脱糞	7日	1	0	0	↑4	1	1	1	1

Jonckheere-Terpstra検定 ↓↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01

振戦と尿は全てのカテゴリー(軽度、中程度、顕著あるいは少量、中量、大量)を含めて統計解析したので、上記所見(顕著な振戦*)単独での検定は行なってない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

投与 6 時間後に 100 mg/kg 群の雌雄では対照に比べて握力の増加、後肢開脚幅の減少、体温の低下がみられ、しばしば統計学的有意差を伴っていた。活動回数、立上り回数については、試験 0、7 または 14 日の何れにも統計学的に有意な変化はみられなかった。

投与量 (mg/kg)		0	10	30	100
握力、前肢	雄	0.71	0.81(114)	0.82(115)	↑0.94(132)
	雌	0.77	0.75 (97)	0.81(105)	0.86(112)
握力、後肢	雄	0.64	0.70(109)	0.71(111)	0.81(127)
	雌	0.75	0.69 (92)	0.76(101)	0.73 (97)
開脚幅 (cm)	雄	7.9	9.2 (116)	7.5 (95)	6.7 (85)
	雌	8.6	8.0 (93)	7.2 (84)	↓6.1 (71)
体温 (°C)	雄	37.1	37.3 (101)	37.1 (100)	↓35.4 (95)
	雌	37.4	37.5 (100)	37.4 (100)	↓34.9 (93)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Williams) ↓↑: P<0.01

運動活性測定; 投与開始前および投与約 6 時間後、投与 7 および 14 日後に、全生存動物を以下のように検査した。個々の動物の運動活性を自発運動量測定装置 (Coulbourn 赤外線運動活性モニタリングシステム) で 1 時間計測した。

投与 6 時間後に雄の 30 および 100 mg/kg 群、雌の 100 mg/kg 群では活性(大きな動きに要した時間)が統計学的に有意に低下した。

投与量 (mg/kg)		0	10	30	100
運動活性 (秒)	雄	256	235 (92)	↓154 (60)	↓45 (18)
	雌	258	250 (97)	219 (85)	↓33 (13)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 (Williams) ↓: P<0.05、↓↓: P<0.01

病理検査、脳重量、脳の計測; 試験終了時に全動物を麻酔し(ペントバルビタールナトリウム)、ヘパリン加の 0.7%亜硝酸ナトリウム、次いで 1.5%グルタルアルデヒド:4%パラホルムアルデヒド溶液で灌流固定した。脳を取り出し、坐骨、脛骨、腓腹神経を露出し、脊椎を含む死体を固定液に保管した。

灌流固定した動物から脳を取り出し、脳重量を測定し、解剖学的な計測(脳の長さは嗅球を除いた大脳半球の吻側から小脳の最も尾側まで、幅は大脳半球の最も広い部分)を行なった。

脳の重量および大きさに検体の影響はみられなかった。

病理組織学的検査; 対照および高用量群の内、各群各性 5 匹の下記組織をパラフィンまたはエポンに包埋し、薄切し、それぞれヘマトキシリン・エオジンまたはトルイジンブルーで染色し、鏡検した。

パラフィン包埋; 脳(前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、腰膨大)、ガッセル神経節、背根神経節、背根線維、腹根線維

エポン包埋; 坐骨神経(切痕、大腿中部)、脛骨神経、腓腹神経

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット神経毒性〉

対照群および高用量群の数匹に末梢神経、脊髄神経根または脊髄等に痕跡～軽微な軸索変性がみられたが、発生頻度はこの2群では同等であり、自然発生の偶発所見と考えられた。投与と関連する所見は認められなかった。

性別		雄		雌	
臓器・病変\投与量 (mg/kg)		0	100	0	100
脊髄	(C3-6) 軸索変性	0/5	1/5	2/5	0/5
	(L1-4) 軸索変性	1/5	1/5	3/5	1/5
背根線維	(腰部) 軸索変性	3/5	0/5	0/5	0/5
腹根線維	(腰部) 軸索変性	2/5	0/5	0/5	0/5
坐骨神経	(切痕) 軸索変性	1/5	2/5	3/5	0/5
	(中部) 軸索変性	0/5	1/5	0/5	1/5
脛骨神経	軸索変性	1/5	0/5	1/5	0/5

表中の分数は病変発生数/検査動物数

検体を CrI:CD BR 系ラットに 10、30 または 100 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与 6 時間後に行動への影響が 30 および 100 mg/kg 群でみられた。神経病理学的な異常は認められなかった。試験の無影響量は 10 mg/kg 群と考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－ニワトリ遅発性神経毒性>

⑧ 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 No. 毒 A11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体純度 :

試験動物 : ニワトリ (品種; hybrid brown laying strain)、雌、馴化期間; 2 週間

<LD₅₀ 値の決定>

15 ヶ月齢、1 群 10 匹、体重 1930~2295 g (投与開始前)

<神経毒性の評価>

14 ヶ月齢、検体投与群 32 匹、溶媒対照群および陽性対照群各群 12 匹、
体重 2090 g~2395 g (投与開始前)

試験期間 :

LD₅₀ 値の決定; 14 日間 (1993 年 11 月 1 日~1993 年 11 月 15 日)

神経毒性の評価; 1~22 日間 (1993 年 12 月 20 日~1994 年 1 月 10 日、または 11 日)

投与方法 : 最初に、検体の LD₅₀ 値の決定のために検体を 0.5%カルボキシメチルセル
ロース Na (CMC) 水溶液に懸濁した投与液を調製し、動物に対して投与量 0、
50、75、113、169、253 mg/kg の単回経口投与を実施した。次に、神経毒性の
評価では、その LD₅₀ 値 (129 mg/kg) に基づいて、検体の投与液 (溶媒;
0.5%CMC 水溶液) を調製し、動物に対して単回経口投与を実施した。検体
投与群には、保護剤として硫酸アトロピン (20 mg/kg) を検体の投与直前に
皮下注射した。

陽性対照群に対して Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP、投与量 1000 mg/kg)
を含むコーン油溶液を、溶媒対照群には 0.5%CMC 水溶液をそれぞれ単回
経口投与した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目:

<LD₅₀ 値の決定>

一般状態、体重; 全動物の一般状態および生死を投与日 (試験 1 日目) から観察終了
日 (14 日目) まで毎日 2 回観察し、体重は週 1 回測定した。

<神経毒性の評価>

一般状態、体重; 全動物の一般状態および生死を投与日 (試験 1 日目) から観察終了
日 (22/23 日目) まで毎日 2 回観察し、体重は週 1 回測定した。

運動失調の評価; 全動物をそれぞれ飼育ケージから出して、運動性 (歩行や台
(0.9×0.6×0.3 m) からの飛び降りなど) を毎日観察した。次頁のスコア
の基準を指標に観察した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ニワトリ遅発性神経毒性>

運動失調スコアの評価基準

スコア	運動失調の内容
0	運動失調はみられない。
1	運動の共調不能が疑われる。症状が消失するときがある。
2	軽度な運動共調不能がみられる。強い運動の後に躓きや翼の脱落がみられる。
3	頻繁な運動共調不能あるいは躓きがみられる。特に強い運動の後や着地時にみられる。
4	よろめき歩行;尾や脚の反射系が影響を受けている可能性が考えられる。動物は台からの着地ができない。
5	よろめき歩行が連続的にみられ、よく休む。尾と脚の反射系に対する影響が目立つようになる。
6	動物は短時間しか直立できない。踵をひきずりながら、移動する。尾と脚の反射系はほぼ影響を受けている。
7	スコア6の症状に加え、四肢の動作が弱い。反射系は顕著に影響を受けている。
8	動物は直立できない。四肢の動作が弱り、尾と脚の反射系は全くみられない。

生化学検査; 投与48時間後(試験3日目)に各群3匹を頸椎脱臼で屠殺し、取り出した脳および脊髄を、ドライアイスで冷却したヘキササン溶液により急速凍結した。凍結した組織を生化学検査に供し、脳アセチルコリンエステラーゼと脳および脊髄の神経毒性エステラーゼの酵素活性を測定した。

肉眼病理検査および病理組織学的検査; 投与後7日間に死亡または屠殺した動物の肉眼病理検査は実施せず、計画屠殺された動物のみ実施した。肉眼病理検査時に、各群6匹の動物をペントバルビタール注射により屠殺した。その後、心臓から固定液を灌流し、次の組織を採取した。

大脳、小脳、延髄/橋、脊髄(上頸部、下頸部、中胸部および腰仙部)、坐骨神経(左右の近位部および遠位部)、脛骨神経(左右)

10%緩衝ホルマリン液に保管した上記組織をパラフィン包埋した。7 μ mに薄切した組織標本をヘマトキシリン・エオジン染色し、必要に応じて軸索染色(Glees and Marsland染色)・髄鞘染色(solochrome cyanin染色)を行った。さらに、末梢神経組織はエポキシ樹脂に包埋した後、2 μ mに薄切した組織標本をトルイジンブルーで染色し神経線維の形態を観察した。病変はその変化の程度により、痕跡/軽度/中程度/重度の基準で分類した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ニワトリ遅発性神経毒性>

結果:

<LD₅₀ 値の決定>

一般状態および死亡; 75 mg/kg 以上の群で死亡動物がみられた。検体を投与された全動物に、不安定、活動性低下、閉眼などの症状がみられた。観察終了日まで生存した動物はほとんどが 7 日目までに症状が消失し、観察終了の 14 日目に異常動物はみられなかった。これらの結果から、LD₅₀ 値は 129 mg/kg と算出された (Probit 法)。

各投与群における死亡匹数を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	0	50	75	113	169	253
匹数	10	10	10	10	10	10
死亡匹数	0	0	1	4	8	9

体重変化; 113 mg/kg 以上の群で、顕著な体重減少が投与 7 日後にみられた。しかし、投与 14 日後の測定で生存動物の体重は増加に転じ、投与日の体重と同程度までに回復した。

各群の体重の変化を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0		50		75	
		平均値	匹数	平均値	匹数	平均値	匹数
体重 (g)	0 日	1916	10	1919	10	1877	10
	7 日	1857 (96.9)	10	1842 (96.0)	10	1836 (97.8)	9
	14 日	1907 (99.5)	10	1928 (100.5)	10	1939 (103.3)	9

投与量 (mg/kg)		113		169		253	
		平均値	匹数	平均値	匹数	平均値	匹数
体重 (g)	0 日	2000	10	1912	10	1919	10
	7 日	1815 (90.8)	6	1558 (81.5)	2	1472 (76.7)	3
	14 日	1970 (98.5)	6	1823 (95.4)	2	1865 (97.2)	1

体重は各群の平均値を示し、括弧内の数値は投与後日数 0 日に対する変動率(%)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ニワトリ遅発性神経毒性>

<神経毒性の評価>

一般症状および死亡；検体投与群のほぼ全ての動物が投与日（試験1日目）から不安定、起立不能、活動性低下等の症状を示した。1匹のみ17日目まで活動性低下がみられたが、他の全動物は7日目までに回復した。同群の死亡は試験2日目に3匹、6日目に1匹みられた。

陽性対照群の1匹は馴化期間中に死亡し、1匹は16日目に極めて衰弱したので屠殺した。この個体はグレード6の運動失調を伴っていた。溶媒対照群には試験を通じて異常はみられなかった。

試験期間中に死亡した各群の匹数を下表に示す。

群		溶媒対照群	検体投与群	陽性対照群
投与量 (mg/kg)		0	129	1000
全匹数		12	32	12
死亡数	投与前日数	8		1
	試験日	2	3	
		6	1	
		16		1

運動失調の評価；遅発性神経毒性を示す症状は検体投与群および溶媒対照群にみられなかった。ただし、検体投与群の数匹について、運動失調の評価が検体投与による影響で8日目まで不可能であった。

一方、陽性対照群では、9日目から運動失調がみられた。

運動失調がみられた動物のスコアについて、下表に示す。なお、馴化期間中に死亡した1匹、生化学検査に使用した3匹(番号13~15)は除く。

群	動物番号	試験日														
		1-8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
スコア 陽性対照群	16						2	3	4	4	4	4	5	5	5*	
	17												2	2	2*	
	18															*
	19			2	2	2	3	4	5	5	6	6	6	6	6	6*
	21						2	2	3	3	3	3	4	4	5	5*
	22			2	2	3	3	5	6	6	6	6	6	6	6	6*
	23		2	4	4	5	6	6	6	6†						
	24															

*: 計画屠殺した動物、 †: 計画外屠殺した動物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ニワトリ遅発性神経毒性>

体重変化；検体投与群では7日目まで体重が顕著に減少したが、以後は増加に転じ、21日目には溶媒対照群とほぼ同程度までに回復した。陽性対照群には体重減少が21日目でもみられた。

各群の体重変化を下表に示す。

群		溶媒対照群		検体投与群		陽性対照群		
投与量 (mg/kg)		0		129		1000		
		平均値	匹数	平均値	匹数	平均値	匹数	
体重 (g)	投与前 日数	14	2187	12	2258	32	2256	12
		7	2098	12	2058	32	2004	11
	試験日	1	2064	12	2039	32	1916	11
		7	2052 (99.4)	9	1832 (89.8)	25	1796 (93.7)	8
		14	2159 (104.6)	9	2062 (101.1)	25	1885 (98.4)	8
		21	2133 (103.3)	9	2140 (105.0)	25	1774 (92.6)	7
体重増加量 (試験1~21日目、g)		30		20		-129		

体重は各群の平均値を示し、括弧内数値は試験1日目に対する変動率(%)

生化学検査；脳アセチルコリンエステラーゼ活性 (AChE) について、陽性対照群で低下したが (対照群の 79.2%)、検体投与群に異常はみられなかった。脳および脊髄の神経毒性エステラーゼ活性 (NTE) は、陽性対照群で顕著に低下 (それぞれ対照群の 9.6%、14.%) し、運動失調の発現と関連していた。検体投与群では NTE がわずかに減少したが、投与との関連はないと考えられる。

各群の測定結果を下表に示す。

群		溶媒対照群	検体投与群	陽性対照群
投与量 (mg/kg)		0	129	1000
匹数		3	3	3
生化学的 検査	脳 AChE (μmol/g/min)	13.82	13.53 (97.9)	10.94 (79.2)
	脳 NTE (nmol/g/min)	2840.33	2768.33 (97.5)	273.67 (9.6)
	脊髄 NTE (nmol/g/min)	533.67	501.33 (93.9)	76.00 (14.2)

数値は各群の平均値を示す。括弧内数値は溶媒対照群に対する変動率(%)

肉眼病理検査および病理組織学的検査；肉眼病理検査では、検査した全ての動物に異常を示す所見はみられなかった。

組織学的検査において、溶媒対照群では、小脳、脊髄、末梢神経に軸索変性(グレードは痕跡)が散見された。これらは背景データの範囲内の変化であった。軽度以上の変化はみられなかった。

陽性対照群では、小脳および脊髄の軸索変性(軽~中程度が多い)が高頻度にみられ、末梢神経系では軸索変性のグレードが重度の個体も散見された。

検体投与群では、小脳、脊髄、末梢神経に軸索変性(痕跡)が散見され、軽度の軸索変性も腰仙部脊髄にみられた。これらのレベルの軸索変性は背景データの範囲内であることから、検体投与に関連した影響ではないと

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ニワトリ遅発性神経毒性>

考えられる。

観察された全ての所見を下表に示す。

群			溶媒対照群				検体投与群				陽性対照群					
投与量 (mg/kg)			0				129				1000					
匹数			6				6				6					
所見のグレード			1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
小脳 (HE)			軸索変性		1				2					4	2	
延髄/橋 (HE)			軸索変性										1			
脊髄	上頸部	(HE)	軸索変性		3				6						6	
	下頸部	(HE)	軸索変性		2				5				3	3		
	中胸部	(HE)	軸索変性		4				6				2	3	1	
	腰仙部	(HE)	軸索変性		1				1	1			1	4	1	
坐骨神経	近位部	(HE、左側)	軸索変性						2					1	1	
		(TB、左側)	軸索変性		2				2				2	1	2	
		(HE、右側)	軸索変性		1									2	1	
		(TB、右側)	軸索変性		1				2				3		2	
	遠位部	(HE、左側)	軸索変性		1								2		2	2
		(TB、左側)	軸索変性						2				1	3	1	1
		(HE、右側)	軸索変性		2				2					2	3	1
		(TB、右側)	軸索変性		1				3				2		3	
脛骨神経	(HE、左側)	軸索変性						2					4		2	
	(TB、左側)	軸索変性										1	1	2	1	
	(HE、右側)	軸索変性		1				2				1	3	1		
	(TB、右側)	軸索変性		1				1				2	2		2	

HE;ヘマトキシリン・エオジン染色、TB;トルイジンブルー染色

グレード:1;痕跡、2;軽度、3;中程度、4;重度

空欄は所見に該当する動物がいないことを示す

以上の成績から、検体を単回経口投与 (129 mg/kg) した動物には、遅発性神経毒性を示唆する運動失調および病理組織学的変化はみられなかった。また、脳および脊髄の神経毒性エステラーゼの活性にも検体投与による影響はみられなかった。

従って、LD₅₀ 値の 129 mg/kg の単回経口投与における、検体の急性遅発性神経毒性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体ーラット 90 日反復〉

⑨ 90 日間反復経口投与毒性試験

1)ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢

試験期間 : 13 週間(1991 年 2 月 12 日~1991 年 5 月 17 日)

投与方法 : 検体を 0、50、100、200、800 および 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間を通じて、雌雄の何れの投与量においても死亡動物は認められず、投与に起因すると考えられる中毒症状もみられなかった。

体重変化; 全動物について試験期間中は週 1 回体重を測定した。

1600 ppm 群の雌雄は試験期間を通じて有意な低値を示し、800 ppm 群の雌雄についても有意な低下が散見された。

統計学的に有意な体重変化が認められた週を下表に示す。

性別	雄					雌					
	50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600	
平均体重 (g)	1-2 週			↓ 91-92	↓ 86					↓ 86-90	
	3-5 週			↓ 91-92	↓ 86-87					↓ 81-82	
	6-8 週			↓ 90	↓ 85-86				↓ 89-90	↓ 77-79	
	9-10 週			↓ 90	↓ 85					↓ 78-79	
	11 週				↓ 85					↓ 78	
	12 週				↓ 90	↓ 86					↓ 78
	13 週					↓ 87					↓ 79

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↓: P < 0.05、↓: P < 0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット 90 日反復〉

摂餌量；全ての動物について週 1 回、ラット 1 匹の 1 日当たりの摂餌量を測定した。

800 ppm 以上の投与群の雌雄に摂餌量の有意な減少がみられた。

統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600
摂餌量 (g/kg/day)	1 週				↓ 80	↓ 78					↓ 76
	2 週					↓ 83				↓ 80	↓ 80
	3 週								↓ 82	↓ 73	
	4 週									↓ 74	
	5 週									↓ 81	
	6 週									↓ 77	
	7 週					↓ 86				↓ 75	
	11 週									↓ 82	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnnett or Scheffe) ↓: P < 0.05、↓: P < 0.01

摂餌効率；一定期間の摂餌量と体重増加量から摂餌効率を算出した。1600 ppm 群の雌雄に有意な低値が散見された。

統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600
摂餌効率 (%)	1 週					↓ 52					↓ 41
	3 週										↓ 66
	6 週					↓ 79					↓ 47

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnnett or Scheffe) ↓: P < 0.05、↓: P < 0.01

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	100	200	800	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.1	6.0	12.4	50.8	99.9
	雌	3.7	7.2	14.6	56.0	117.1

血液学的検査；投与 13 週目に非絶食、無麻酔下で眼窩静脈叢より採血を行ない、以下の項目について検査した。なお、白血球百分比は対照群と 1600 ppm 群について測定した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、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

投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット 90 日反復〉

血液生化学検査； 13 週間投与終了後に全動物について 16 時間以上の絶食を行ない、
 ペントバルビタール麻酔下で頸動脈より採取した。血液から分離した血清
 を用いて以下の項目について検査した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総
 タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩
 素、カルシウム、無機リン、ALP、LDH、GPT、GOT、 γ -GTP、コリンエステ
 ラーゼ、CPK

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				
投与量 (ppm)	50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600
総コレステロール					↑ 141					

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnnett or Scheffe) \uparrow : P < 0.01

1600 ppm 群の雄に総コレステロールの有意な増加が認められた。その他の
 項目に統計学的に有意な差は認められなかった。

尿検査； 投与 11~12 週目に全動物について、給水下で絶食し、24 時間尿を採取した。
 雌雄全例について以下の項目を検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、
 潜血

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				
投与量 (ppm)	50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600
ケトン体					↓					

Mann-Whitney U-test \downarrow : P < 0.01

1600 ppm 群の雄にケトン体の有意な減少がみられたが、臨床病理学的
 意義は乏しい変化と考えられた。その他の項目に投与による影響はみら
 れなかった。

眼科学的検査； 投与開始日および投与 12~13 週目に対照群および 1600 ppm 群の雌
 雄全例について検眼鏡検査を、また投与 12~13 週目の検査では眼底検
 査を同時に行なった。

投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット 90 日反復〉

臓器重量； 13 週間投与終了後に各用量群の雌雄全例について、肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺/副甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

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				
投与量 (ppm)		50	100	200	800	1600	50	100	200	800	1600
最終体重						↓ 86					↓ 77
脳	対体重比					↑ 116					↑ 126
甲状腺	重量				↑ 128	↑ 131					
	対体重比				↑ 129	↑ 143					
肺	対体重比					↑ 112					↑ 123
肝臓	対体重比				↑ 113	↑ 126				↑ 115	↑ 128
心臓	重量										↓ 87
	対体重比										↑ 113
腎臓(右)	対体重比									↑ 111	↑ 116
腎臓(左)	重量										↓ 87
	対体重比					↑ 112					↑ 112
副腎(右)	重量										↓ 79
副腎(左)	重量										↓ 80
精巣(右)	対体重比				↑ 113	↑ 119	-	-	-	-	-
精巣(左)	対体重比				↑ 113	↑ 116	-	-	-	-	-

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01

800 ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓重量対体重比の有意な増加が認められた。また、雄の 800 ppm 以上の投与群では甲状腺重量および対体重比の有意な増加がみられたが、雌には認められず、組織学的な変化は認められなかった。

800 ppm 以上の投与群では種々の臓器に対体重比の増加がみられたが、最終体重が対照群と比較して低値であったことによる変化と考えられた。

肉眼病理検査； 13 週間投与終了後に解剖し、全生存動物を対象として検査した。

投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット 90 日反復〉

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、下記の組織について病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 1600 ppm 群は下記の全臓器を観察し、その他の投与群は肺、腎臓および肝臓を観察した。

脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺（舌下腺、耳下腺、顎下腺）、甲状腺、副甲状腺、胸骨（骨髄含む）、胸腺、肺、心臓、食道、気管、大動脈、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、膀胱、坐骨神経、大腿筋、皮膚、乳腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）および肉眼的病変部位

対照群および投与群において認められた主要な病変を下表に示す。

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	100	200	800	1600	0	50	100	200	800	1600
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞肥大	0	1	0	0	↑10	↑10	0	0	0	0	↑8	↑10
	小肉芽腫	2	0	2	2	1	3	2	2	2	2	2	1

表中の数値は匹数、空欄は所見なしを示す

Mann-Whitney U-test $\hat{P} < 0.01$

雌雄とも 800 ppm 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、投与による影響と考えられた。また、投与との関連はないが、200 ppm 群の雌の 1 例に乳腺の腺癌がみられた。

以上の結果から検体投与の影響として 800 ppm 以上の投与群の雌雄の体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の対体重比の増加および小葉中心性肝細胞肥大が、また、1600 ppm 群の雄の血清総コレステロールの増加がみられた。従って、本試験の条件下において無毒性量 (NOAEL) は、200 ppm (雄: 12.4 mg/kg/day, 雌: 14.6 mg/kg/day) と結論される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス 90 日反復〉

⑨ 90 日間反復経口投与毒性試験

2) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度 :

試験動物 : Crj:CD1(ICR)系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時 7 週齢

試験期間 : 13 週間 (1991 年 6 月 4 日 ~ 1991 年 9 月 6 日)

投与方法 : 検体を 0、400、800、1600 および 3200 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

3200 ppm 群の雌 5 例に振戦が投与 4~13 週の間観察された。このうち 2 例が死亡した (8、10 週)。3200 ppm 群の雄では、投与 12 週に 1 例が死亡し、顕著な体重減少がみられた 1 例は切迫屠殺した。

その他、雌雄の何れの投与量においても死亡動物は認められず、投与による影響と考えられる中毒症状もみられなかった。

以下に死亡率を示す。

投与量 (ppm)		0	400	800	1600	3200
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	20
	雌	10*	0	10*	0	20

*: 採血ミスによる途中死亡 (投与 13 週目)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—マウス 90 日反復〉

体重変化；全動物について試験期間中は週 1 回体重を測定した。

1600 ppm 以上の投与群の雌雄は試験期間を通じて有意な低値がみられた。統計学的に有意な体重変化が認められた週を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
平均体重 (g)	1 週				↓ 79			↓ 91	↓ 77
	2 週				↓ 78			↓ 94	↓ 79
	3-7 週			↓ 89-91	↓ 68-75			↓ 88-91	↓ 69-73
	8 週			↓ 89	↓ 68			↓ 88	↓ 68
	9-11 週			↓ 88-89	↓ 65-67			↓ 82-88	↓ 64-68
	12 週			↓ 86	↓ 62			↓ 82	↓ 60
	13 週			↓ 87	↓ 66			↓ 82	↓ 64

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↓: P < 0.05、↓: P < 0.01、↓: P < 0.001

摂餌量；週に 1 回、全ての動物の摂餌量を測定した。

3200 ppm 群の雌雄および 1600 ppm 群の雌に摂餌量の有意な減少がみられた。統計学的に有意な変化が認められた週を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
摂餌量 (g/kg/day)	1-2 週				↓ 64-74				↓ 66-73
	3 週							↓ 82	↓ 68
	4-5 週				↓ 65-68			↓ 79-82	↓ 62-65
	6 週				↓ 71				↓ 73
	7 週				↓ 69				↓ 59
	8 週				↓ 73				↓ 58
	9 週				↓ 75				↓ 65
	10 週				↓ 65			↓ 75	↓ 56
	11 週				↓ 75			↓ 82	↓ 55
	12 週								↓ 60
13 週				↓ 73				↓ 73	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↓: P < 0.05、↓: P < 0.01、↓: P < 0.001

摂餌効率；摂餌量と体重増加量から摂餌効率を算出した。投与期間中、1600 ppm 以上の投与群の雌雄で有意な低下が散見された。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		400	800	1600	3200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	53.2	106.1	211.1	430.4
	雌	64.6	129.4	249.1	466.3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—マウス 90 日反復〉

血液学的検査； 投与13週目に3200 ppm群の雌雄を除く(顕著な体重増加抑制がみられたため)各群各性 9~10 例について非絶食、無麻酔下で眼窩静脈叢から採血を行ない、以下の項目について検査した。

白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、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

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		
	400	800	1600	400	800	1600
投与量 (ppm)	400	800	1600	400	800	1600
ヘモグロビン濃度						↓ 94

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↓: P < 0.05

1600 ppm 群の雌にヘモグロビン濃度の有意な低下がみられた。その他の項目に投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査； 投与終了後に全生存動物について、16 時間以上の絶食を行ない、エーテル麻酔下で頸静脈から採血し、血清を用いて以下の項目について検査した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、LDH、GPT、GOT、コリンエステラーゼ、CPK

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			
	400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
投与量 (ppm)	400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
グルコース			↓ 70	↓ 40				↓ 40
尿素窒素				↑ 137				↑ 178
総コレステロール				↓ 56		↓ 74	↓ 66	↓ 52
GPT				↑ 157				↑ 233
GOT				↑ 205				
コリンエステラーゼ				↑ 133				

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↑↓: P < 0.05、↑↑: P < 0.01、↓↓: P < 0.001

3200 ppm群の雌雄でグルコースおよび総コレステロールの有意な低下およびGPTの増加が、また雄にはGOT、コリンエステラーゼの有意な増加も認められた。

グルコースの低下は1600 ppm群の雄でも、また、総コレステロールの低下は800および1600 ppm群の雌にもみられた。

尿素窒素が3200 ppm群の雌雄で有意な増加がみられたが、尿検査のタンパク等に変化はなく、また腎組織にも異常がないことから腎前性の尿素窒素の増加と考えられる。他の項目に有意差はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス 90 日反復〉

尿検査; 投与 12~13 週目に全生存個体を給水下で絶食し、24 時間尿を採取して以下の項目を検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣

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			
投与量 (ppm)	400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
pH				↓ 92				

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↓: P < 0.01

3200 ppm 群の雄で pH の有意な低下がみられた。その他の項目に投与の影響はみられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前または投与開始日および投与 12 週目に各用量群の雌雄全例について検眼鏡検査を、対照群と 3200 ppm 群の生存動物について眼底検査を行なった。

投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 13 週間投与終了後に各用量群の雌雄全生存動物について、肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

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			
投与量 (ppm)	400	800	1600	3200	400	800	1600	3200
最終体重			↓ 87	↓ 66			↓ 81	↓ 63
脳	重量						↓ 93	↓ 85
	対体重比			↑ 141				↑ 132
胸腺	重量			↓ 56				↓ 44
肺	重量			↓ 84				↓ 80
	対体重比			↑ 129				↑ 126
肝臓	対体重比		↑ 111	↑ 116	↑ 138		↑ 112	↑ 130
脾臓	重量			↓ 83	↓ 51			↓ 38
	対体重比				↓ 75			↓ 59
腎臓(右)	重量			↓ 72			↓ 82	↓ 71
腎臓(左)	重量			↓ 70			↓ 85	↓ 70
副腎	重量							↓ 75
	対体重比				↑ 157			
精巣(右)	対体重比			↑ 136	-	-	-	-
精巣(左)	対体重比			↑ 115	↑ 137	-	-	-
卵巣	重量	-	-	-	-			↓ 33
	対体重比	-	-	-	-			↓ 53

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)、-は該当しないことを示す

多重比較法 (Dunnett or Scheffe) ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01、↑↓: P < 0.001

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—マウス 90 日反復〉

800 ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓重量の対体重比の有意な増加がみられた。1600 ppm 以上の投与群の雌雄では、最終体重が有意な低値を示したことから種々の臓器(脳、胸腺、肺、脾臓、腎臓、副腎、精巣および卵巣)に湿重量の低下や対体重比の増加がみられた。

肉眼病理検査; 途中死亡動物および投与 13 週目の全生存動物を対象として検査した。

投与による影響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、下記の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、眼球、唾液腺(舌下腺、耳下腺、顎下腺)、顎下リンパ節、甲状腺、副甲状腺、胸骨(骨髄含む)、胸腺、肺、心臓、食道、気管、大動脈、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、卵管、子宮、膣、膀胱、坐骨神経、大腿筋、皮膚、乳腺、脊髄(頸部、胸部、腰部)、肉肉眼病変部位

肝臓、肺、腎臓、副腎は雌雄の全群、その他の組織は対照群と 3200 ppm 群のみ病理組織検査を行なった。

対照群および投与群において認められた変化を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	400	800	1600	3200	0	400	800	1600	3200
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10(2)	10(1)	10	10(1)	10	10(2)
	肝細胞肥大	0	0	0	0	↑ 8(0)	0	0	0	0	↑ 9(1)
	び慢性脂肪沈着	0	0	0	0	0	4(0)	2	5(0)	↑ 9	6(0)
	小肉芽腫	8	5	4	9	4(0)	8(1)	5	6(1)	6	↓ 2(0)
副腎	検査動物数	10	10	10	10	8(0)	10(1)	10	10(1)	10	8(0)
	リポフスチン沈着	7	7	9	4	↓ 1	5(1)	9	8(1)	9	3
	皮質の脂肪減少	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4

表中所見欄の数値は病変を有する動物数で、括弧内の数値はその内の途中死亡・屠殺動物の数を示す
Mann-Whitney U-test ↓: P < 0.05, ↑: P < 0.01

3200 ppm 群の雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

3200 ppm 群の雄では副腎皮髄境界部のリポフスチン沈着の有意な減少が、雌では肝臓の小肉芽腫の有意な減少がみられた。また、統計学的に有意ではないものの 3200 ppm 群の雌雄に副腎皮質束状帯の脂肪量の減少傾向がみられ、投与による影響と考えられた。

1600 ppm 群の雌では肝細胞肥大は認められなかったものの、び慢性の脂肪沈着が高頻度に認められ、投与による影響であると考えられた。

その他の臓器に投与による影響は認められなかった。

以上の結果から検体投与の影響として 1600 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制、1600 ppm 以上の投与群の雄および 3200 ppm 群の雌で血清グルコースの減少、3200 ppm 群

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—マウス 90 日反復〉

の雄および 800 ppm 以上の投与群の雌における総コレステロールの減少、3200 ppm 群の雄の尿 pH の低下、800 ppm 以上の投与群の雌雄の肝臓重量対体重比の増加、3200 ppm 群の雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。

従って、本試験の条件下において無毒性量 (NOAEL) は、400 ppm (雄: 53.2 mg/kg/day、雌: 64.6 mg/kg/day) と結論される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ 90 日反復〉

⑨ 90 日間反復経口毒性試験

3) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口毒性試験 (資料 No. 毒 A14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体純度 :

試験動物 : 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 6 ヶ月齢

試験期間 : 13 週間(1992 年 5 月 22 日~1992 年 8 月 25 日)

投与方法 : 検体を 0、320、800 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって 400 g/日の飼料を毎日摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡例はなく、検体投与に起因すると考えられる症状はみられなかった。

体重; 投与開始前(投与開始 1 週間前および投与 0 週時)、投与開始後は週に 1 回測定した。

2000 ppm 群の雌雄で投与 2 週目まで体重減少がみられ、以降も体重増加抑制がみられた。同群の雌の平均体重は、投与期間を通じて有意に低値であった。800 ppm 群の雌雄の平均体重は投与 4 週まで対照群に比べ僅かに低値を示したが、その後は対照群と同程度の値を示した。

投与 14 週目の平均体重を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	320	800	2000
平均体重(kg)	雄	10.1	9.4 (93)	8.6 (85)	8.1 (80)
	雌	8.2	8.6 (105)	8.4 (102)	↓7.0 (85)

括弧内の数値は対照群に対する変動率(%)

多重比較法 ↓: P < 0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－イヌ 90 日反復〉

摂餌量；投与開始前の 1 週間、試験期間中は全ての動物の摂餌量を毎日測定した。

2000 ppm 群の雄で投与 1-2 週目に、同群の雌では投与 1-6 週目に摂餌量の有意な減少が認められた。

投与 2 週目の平均摂餌量を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	320	800	2000
摂餌量 (g/kg/day)	雄	39.4	42.1 (107)	39.2 (99)	↓23.0 (58)
	雌	44.6	42.8 (96)	36.1 (81)	↓21.2 (48)

括弧内の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 ↓: P < 0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		320	800	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13	32	58
	雌	14	32	64

血液学的検査；投与開始前、投与 7 および 13 週目に、雌雄全ての動物の血液を頸静脈から採取した。尚、動物は採血前に 1 晩絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、赤血球形態

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		
投与量 (ppm)		320	800	2000	320	800	2000
MCH	7 週	↑ 105					
MCHC	7 週		↑ 103			↑ 103	
APTT	7 週		↑ 120				
PT	13 週					↑ 107	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 ↑: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

種々の項目に有意差が認められたが、個々の測定値は概ね正常値の変動範囲内であることから、検体投与によるものとは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ 90 日反復〉

血液生化学検査；投与開始前、投与 7 および 13 週目に、雌雄全ての動物の血液を頸静脈から採取した。尚、動物は採血前に 1 晩絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

GOT、GPT、 γ -GTP、ALP、コリンエステラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素窒素、グルコース、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算)、A/G 比、コレステロール、総ビリルビン

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		
投与量 (ppm)		320	800	2000	320	800	2000
GOT	7 週	↓70	↓70				
ALP	7 週						↓45
ナトリウム	7 週			↓99			
総蛋白	7 週						↓90
	13 週						↓88
アルブミン	13 週		↑113				
グロブリン	13 週						↓73
A/G比	13 週		↑145				
尿素窒素	13 週						↑124

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 ↑↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01

種々の項目に有意差が認められたが、個々の測定値は概ね正常値の変動範囲内であることから、検体投与によるものとは考えられなかった。

尿検査；投与開始前、投与 7 および 13 週目に全動物を対象として、非給水下で 2 時間尿を採取し、以下の項目の測定を行った。尚、尿量は絶食、非給水下で 16 時間尿を測定した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣の鏡検

検体投与による影響はみられなかった。

眼科的検査；投与開始前、投与 12 週目に全動物について検査を行なった。

検体投与による影響はみられなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

脳、甲状腺(上皮小体を含む)、肝臓、腎臓、副腎、精巣(精巣上体を含む)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ 90 日反復〉

対照群と比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(ppm)		320	800	2000	320	800	2000
最終体重							↓ 85
脳	対体重比						↑ 120
腎臓	湿重量						↓ 81
	対脳重量比						↓ 79
甲状腺	湿重量				↓ 79	↓ 78	↓ 64
	対体重比				↓ 75	↓ 76	↓ 75
	対脳重量比						↓ 63

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 ↑↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01

甲状腺湿重量および対体重比の有意な減少が全ての投与群の雌にみられた。しかし、同変化が雄にはみられないこと、組織学的に重量の変化を裏付ける様な形態的变化を伴っていないことから検体投与との関連は明確ではなかった。他の臓器(脳および腎臓)の変化は体重への影響に起因するものと考えられる。

肉眼病理検査; 投与期間終了時に全生存動物を対象として検査を行なった。

検体投与による影響は認められなかった。

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ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、延髄、橋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、下垂体、眼球(視神経含む)、甲状腺(上皮小体含む)、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨髄(胸骨、大腿骨)、骨(胸骨、関節面を含む大腿骨)、唾液腺(下顎腺)、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、リンパ節(頸部、腸間膜)、大動脈(腹大動脈)、皮膚および乳腺、卵巣、卵管、子宮(子宮体部、子宮角、子宮頸部)、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、肉眼的病変部

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ 90 日反復〉

対照群および投与群に認められた主要な病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	320	800	2000	0	320	800	2000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	肝細胞、空胞化	4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓	髓質、鉍質沈着 (両側性)	4	4	4	4	4	4	4	4
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大								2
	C 細胞過形成	4	3	3	4	4	3	3	4
脾臓	髓外造血	4	1	1	2	3	1	4	2
前立腺	未成熟		1	1	1	-	-	-	-
精巣	精上皮、 変性/萎縮(片側性)	1	2	2	1	-	-	-	-
	精上皮、 変性/萎縮(両側性)			1		-	-	-	-
精巣 上体	管腔内、変性性の 内容物(両側性)		1	1	2	-	-	-	-

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す

投与と関連した組織所見はみられなかった。甲状腺で認められた所見は投与群と対照群で同程度の発生頻度および程度であり、検体投与によるものとは考えられない。

以上の結果から、検体投与の影響として 2000 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。従って、検体のイヌに対する亜急性毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 800 ppm (雌雄とも 32 mg/kg/day) と考えられる。