

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

農 薬 抄 録

一 般 名 ア ン バ ム
(殺 菌 剤)

(作成年月日)

平成 25 年 5 月 20 日 改訂

(作成会社名) アグロ カネショウ株式会社

目 次

	(頁)
I. 開発の経緯.....	I - 1
II. 物理的・化学的性状.....	II - 1
III. 生物活性.....	III - 1
IV. 適用および使用上の注意.....	IV - 1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係.....	V - 1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響.....	VI - 1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等.....	VII - 1
VIII. 毒 性.....	VIII - 1
1. 原 体	
(1) 急性毒性.....	VIII - 5
(2) 皮膚感作性.....	VIII - 11
(3) 急性神経毒性.....	VIII - 13
(4) 遅発性急性神経毒性.....	VIII - 14
(5) 90日間反復経口投与毒性.....	VIII - 15
(6) 21日間反復経皮投与毒性.....	VIII - 20
(7) 90日間反復吸入毒性.....	VIII - 21
(8) 反復経口投与神経毒性.....	VIII - 22
(9) 28日間反復投与遅発性神経毒性.....	VIII - 27
(10) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性.....	VIII - 28
(11) 繁殖毒性及び催奇形性.....	VIII - 56
(12) 変異原性.....	VIII - 65
(13) 生体機能影響.....	VIII - 73
2. 製 剤.....	VIII - 78
IX. 動植物および土壌等における代謝分解.....	IX - 1

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

I. 開発の経緯

アンバム剤は、ジチオカルバミン酸の誘導体とその類縁化合物の一括総称であるジチオカーバメート系化合物を有効成分とする殺菌剤の群に属する。ジチオカーバメート系殺菌剤は、更にアルキレンジアミン系とアルキルアミン系のジチオカーバメートの2群に大別することができ、本剤は前者、すなわちアルキレンジアミン系ジチオカーバメート群に属する。この群に属する殺菌剤としては、本剤のほかジネブ、マンネブ、マンゼブ、プロピネブ、ナーバム等の各剤が挙げられる。

ジチオカーバメート系殺菌剤の歴史は古く、昭和6年(1931)米国において初めてアルキルアミン系化合物、特にジアルキルアミン系化合物の殺菌活性について報告がなされている。本剤の属するアルキレンジアミン系ジチオカーバメート、特にエチレンビスジチオカーバメートに関しては、昭和10年(1935)ローム・アンド・ハース社(米国)のヘスター(Dr. William Hester)によってこの群の化合物の合成が行われ、昭和

16年(1941)ナーバムの殺菌活性及び植物病害防除の実用効果が確認された。しかしこれには、有効成分の不安定なこと、固着の不良なこと、薬害の発生しやすいことなど欠点も多く、結局エチレンビスジチオカルバミン酸の不溶性塩、すなわちジネブ、マンネブ等への展開となった。ジネブ、マンネブ等については、その卓越した作物病害の防除効果が広く認識され、世界各国で広く使用されてきたが、一方で水溶性のエチレンビスジチオカーバメート剤の汚れを残さず、低濃度で優れた効果を示すほか、経済的である等の利点は捨て難く、東京有機化学工業株式会社は、昭和32年(1957)以来、水溶性エチレンビスジチオカーバメート剤の開発を目指し、前述ナーバム剤の利点を備え、かつその欠点を除いたアンバム剤の実用化に成功した。昭和33年(1958)用途に関する特許を取得し、(日本特許271919、278998、280999)、昭和35年(1960)農薬登録(登録番号4322)をうけ、昭和36年(1961)12月から販売を開始し、また、昭和48年(1973)には主に桑用として、有効成分量を変えた剤(登録番号12789)を上市し、現在に至っている。

水溶性であるアンバム剤は、散布した植物体に汚れを残さず、また通常の散布に

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

において1,000倍から2,000倍の稀釈液で用いられ、極めて低濃度で優れた病害防除効果を有する新規性と経済性に富んだ殺菌剤である。ちなみに本剤は、登録商標「ダイセンステンレス・(Dithane Stainless)」の名称で市販されており、この名称は汚れを残さないとの意味に由来している。アンバム剤と同じ群に属し、かつアンバムと同様に水溶性であるナーバム剤は、単用で使用すれば農作物に薬害を生じるため、通常は使用直前に過剰の水溶性亜鉛塩、マンガン塩を投入し(タンク・ミックス法)、有効成分をジネブやマンネブに転換して使用しなければならない。また、ナーバム剤は、15~20%程度の濃度にしか製剤できない。アンバム剤は、これらのナーバム剤の欠点を補い、単用での薬害はナーバム剤よりはるかに低く、かつ50~60%程度の高濃度製剤が可能である。勿論、アンバム剤は、ナーバム剤と同様タンク・ミックス法による使用も可能である。

当社のアンバム剤開発後、米国ロバーツ・ケミカル社、ローム・アンド・ハース社で取り上げられ、アンバム剤が濃度が高くナーバム剤のように不要な水分を運搬する必要のないこと、及びタンク・ミックス法による使用時の金属塩の複分解の際アンモニウム塩類を副成し、これが肥効を有すること等を利点として、利用開発が進められた。

日本に於けるアンバム剤の利用開発は広範囲にわたり、果樹、野菜、花卉の諸病害防除は勿論のこと、種子や種薯の消毒、ビニールハウス内や蚕室内部の消毒、敷わらや栽培器具の消毒等に適した殺菌剤として独自の分野を開拓してきた。

本剤の安全性評価については、慢性毒性試験のほか各種毒性試験結果及び残留試験結果に基づき、昭和52年(1977)5月環境庁告示第22号による登録保留基準、次いで同年適正使用基準の設定を受けた。その後、追加して提出すべき毒性資料を充たすことができず、昭和53年(1978)主たる食用作物への適用が保留となり、今日に至っている。

本剤の登録については、平成17年9月21日付けでダウ・ケミカル日本株式会社から下記のとおりアグロ カネショウ株式会社へ移管している。

登録番号：第21504号

農薬名称：兼商ステンレス

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名 和名：アンバム

英名：amobam

(2) 別名 商品名：ダイセンステンレス、リキッドダイセン

(3) 化学名 MAFF：エチレンビスジチオカルバミン酸二アンモニウム

diammonium ethylenebisdithiocarbamate

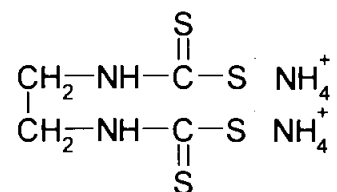
IUPAC：ジアンモニウム=エチレンビス(ジチオカルバマート)

diammonium ethylenebis(dithiocarbamate)

CAS：ジアンモニウム=1,2-エタンジイルビス(カルバモジチオアート)

diammonium 1,2-ethanediybis[carbamedithioate]

(4) 構造式：



(5) 分子式 $\text{C}_4\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_4$

(6) 分子量 246.4

(7) CAS No. 3566-10-7

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2. 有効成分の物理化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法 / 試験機関
外観・形状・臭気		カナリア色・水溶液・弱いアミン臭	官能法 / アク・リート [®] (1999年)
密度		1.22 g/cm ³ (57.4%水溶液、20℃)	比重びん法 / アク・リート [®] (1999年)
融点		測定不能(124℃付近で分解するため)	DTA/TGA法 / 日曹分析センター(2002年)
沸点		測定不能(124℃付近で分解するため)	DTA/TGA法 / 日曹分析センター(2002年)
蒸気圧		測定不能(高濃度のアンバムが精製できないため)	—
溶解度	水	測定不能(被験物質が水溶液であり、任意の割合で混ざるため)	—
	有機溶媒	測定不能(高濃度のアンバムが精製できないため)	—
解離定数		測定不能(遊離のジチオカルバミン酸は、直ちに分解するため)	—
分配係数 (n-オクタノール/水)		< 2.33 (25℃、pH9.1)	フラスコ振とう法 / 日曹分析センター(2002年、GLP)
生物濃縮性		試験省略	—
土壌吸着性		マンゼブの土壌吸着試験成績で代替	—
加水分解性		マンゼブの加水分解動態試験成績で代替	—
水中光分解性	滅菌自然水	マンゼブの水中光分解動態試験成績で代替	—
	自然水		
安定性	対熱	124～125℃以上で分解	DTA・DTG / 日曹分析センター(2002年)
	その他	—	—
スペクトル		IR、NMR、MS	日曹分析センター(2002年、GLP)
		UV	日曹分析センター(2002年)

① 赤外 (IR) 吸収スペクトル

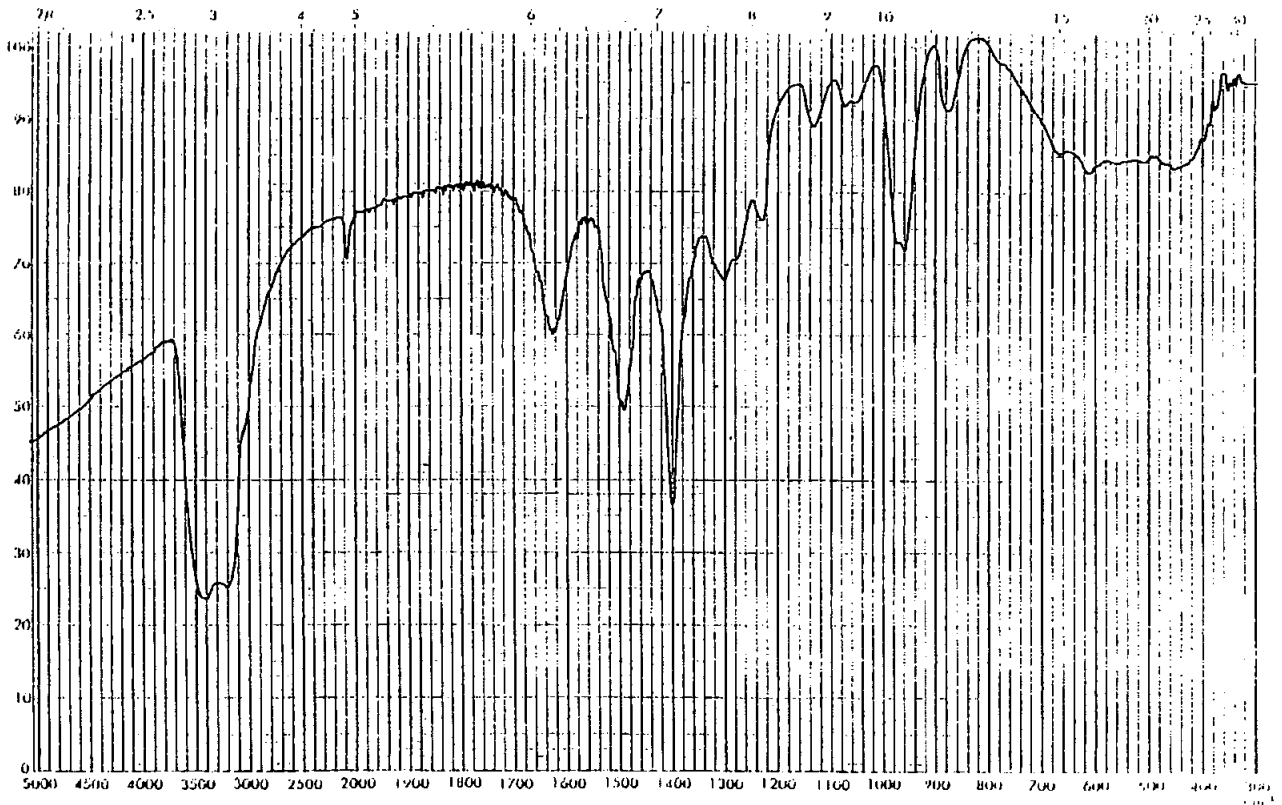
測定条件

測定方法 : KBr 法
測定波数 : 5000~300 cm^{-1}
測定透過率 : 0~100%

測定結果

ピークの帰属

特性吸収波数 (cm^{-1})	透過率 (%)	帰属
1490	49.4	-C=S 変角振動
1400	36.5	-NH ₄ ⁺ 変角振動
1301	67.8	—
959	71.9	—



アンバムの IR 吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

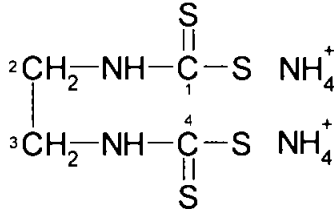
② ¹H-NMR スペクトル

測定条件

観測周波数	: 400 MHz
基準物質	: DMSO-d ₆ (基準値 2.49ppm)
溶媒	: 重水

測定結果

構造式:

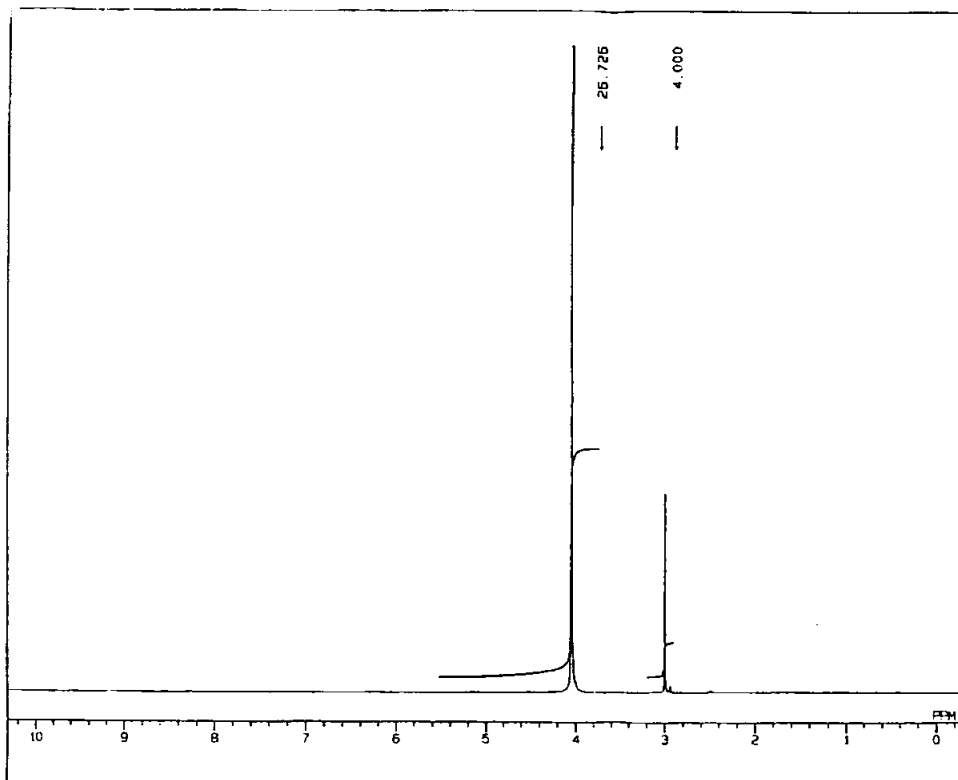


化学構造式中の炭素及び水素原子を便宜的にナンバリングした。

¹H NMR (NON) スペクトルの帰属

水素 No.	ケミカルシフト (ppm)	多重度	水素数
H ₂ , H ₃	3.00	s	4

多重度略号
s: singlet



```

10-JUL-02 15.57.21
DFILE SAVING
EXMOD SGNON
DBNUC 1H
DBFRO 399.65 MHz
DBSET 124.00 kHz
DBFIN 10700.0 Hz
POINT 32768
FREQU 7002.8 Hz
SCANS 80
ACQTH 2.340 sec
PD 3.600 sec
PH1 5.7 us
IRNUC 1H
IRATN 0
IRRPW 50 us
TEMP. 23.0 C
SLVNT DMSO-d6
EXREF 2.49 ppm
RGAIN 17
XE 4260.4930 Hz
XS -41.0320 Hz
    
```

アンバムの ¹H NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

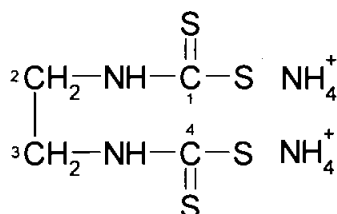
③ ^{13}C - NMR スペクトル

測定条件

観測周波数	: 100 MHz
基準物質	: DMSO-d ₆ (基準値 39.5ppm)
溶媒	: 重水

測定結果

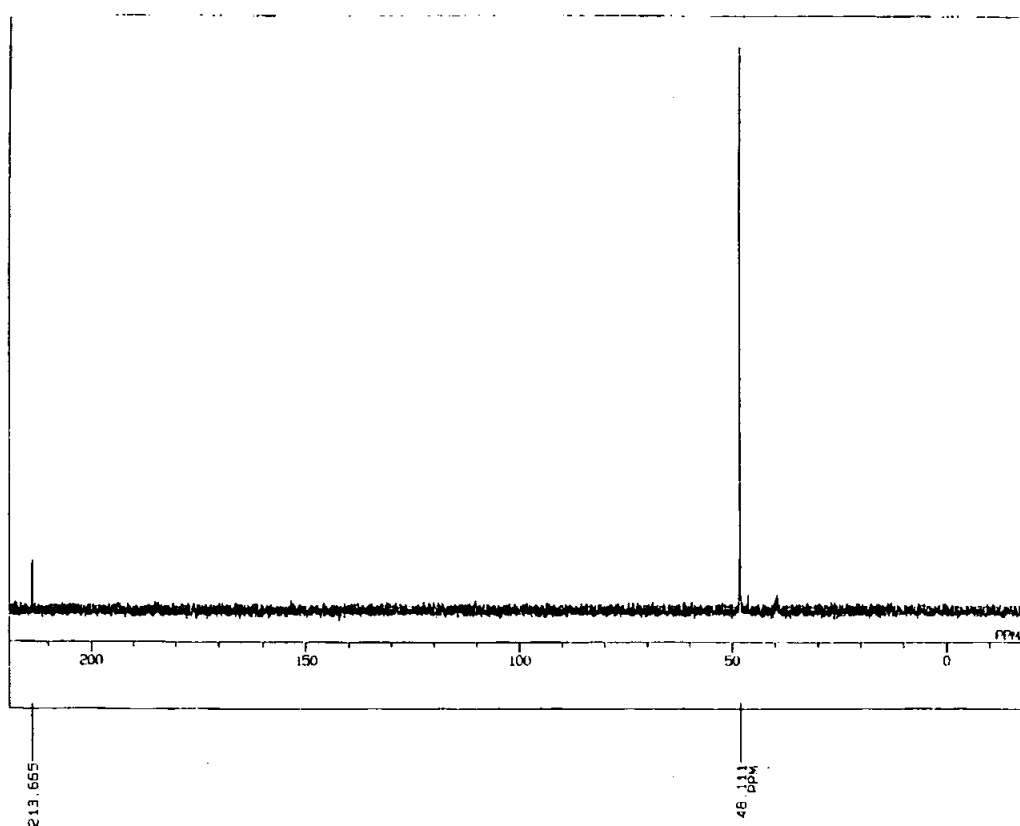
構造式:



化学構造式中の炭素及び水素原子を便宜的にナンバリングした。

^{13}C NMR (COM) スペクトルの帰属

炭素 No.	:	ケミカルシフト (ppm)
C ₁ , C ₄	:	213.665
C ₂ , C ₃	:	48.111



10-JUL-02 15 48 07
 OFILE SAVING
 EXMOD 500UM
 ORNUC 13C
 ORFRO 100.40 MHz
 OBSFT 125.00 kHz
 OBF IN 10244.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 24038.5 Hz
 SCANS 512
 ACQTM 0.682 sec
 PD 0.800 sec
 PWI 4.9 us
 [ORNUC III]
 [RATN 41
 [RRPW 50 us
 [TEMP 24.0 C
 SLVNT D2O
 EXREF 39.50 ppm
 RGAIN 2H
 XE 24038.4600 Hz
 XS 0.0000 Hz

アナムの ^{13}C NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

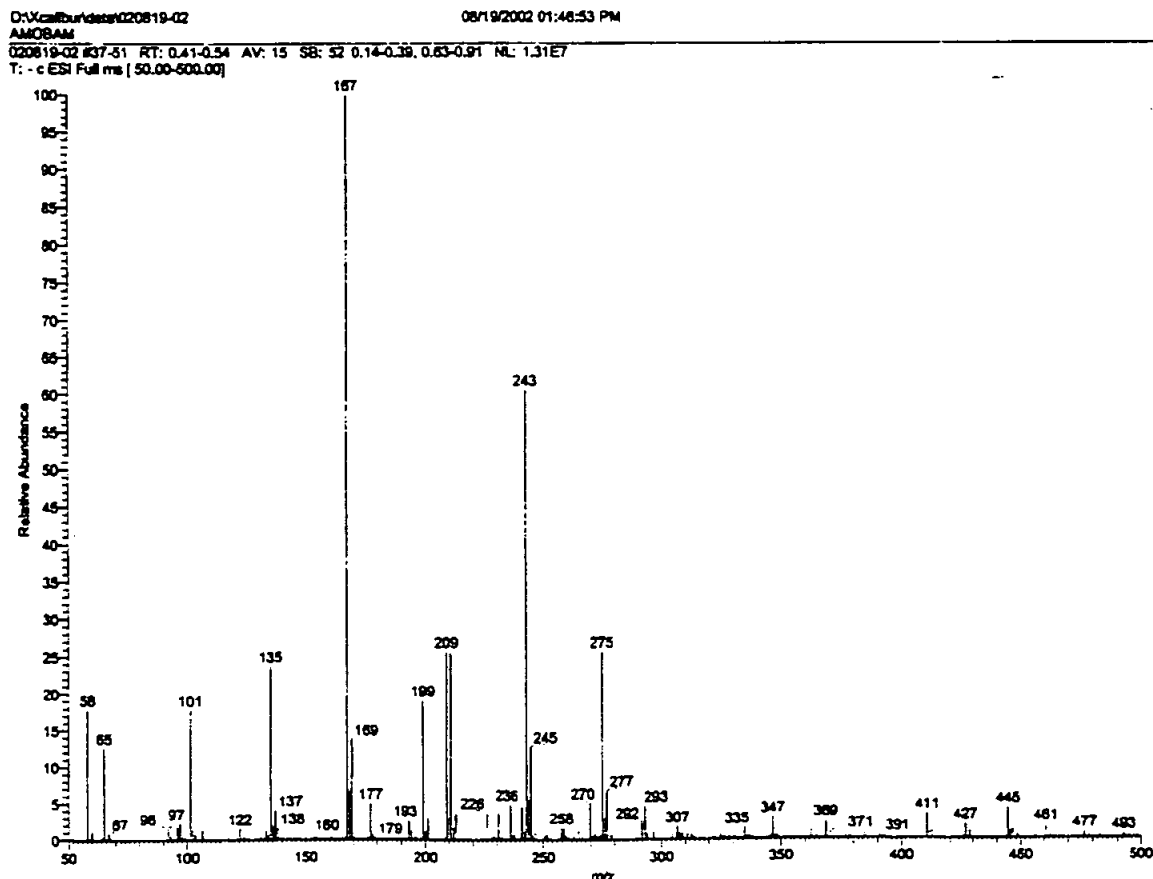
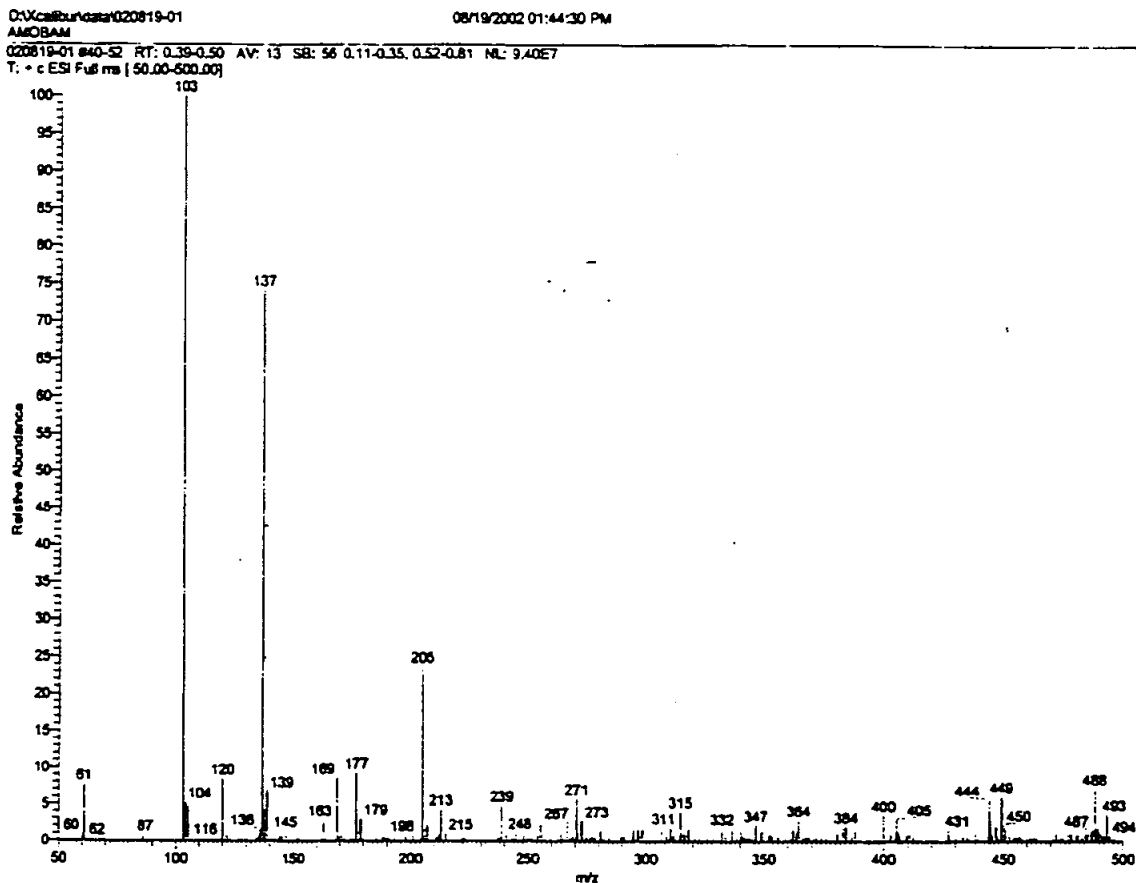
④質量 (MS) スペクトル

HPLC/MS 条件

HPLC : Waters 2690, Waters 社
 移動相溶媒 : イオン交換水+メタノール = 50+50 (v/v)
 流速 : 0.3 mL/min
 注入量 : 5.0 μL
 測定法 : Scan
 キャピラリー源温度 : 150°C
 測定範囲 : m/z 50~500

ESIモード (測定イオン種 正)			ESIモード (測定イオン種 負)		
m/z	相対強度(%)	フラグメント構造	m/z	相対強度(%)	フラグメント構造
103	100	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{N}^+ \\ \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{C}=\text{S} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	101	20.78	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N}^- \\ \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{C}=\text{S} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$
137	63.64	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \\ \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{C}-\text{SH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$	135	23.66	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{C}-\text{S}^- \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$
			167	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{N}-\text{C}-\text{S}-\text{S}^- \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{S} \end{array}$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。



アンバムの ESI MS スペクトル (上部: 正イオン 下部: 負イオン)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

③UV 吸収スペクトル

測定条件

セルの材質：石英

光路長：1.0 cm

被験物質濃度：13.8 mg/L

測定結果

試料	極大吸収波長 λ max (nm)			
60.20%含有アンバム水溶液	339.8 (ϵ =600)	284.4 (ϵ =51411)	258.6 (ϵ =40082)	205.0 (ϵ =37657)

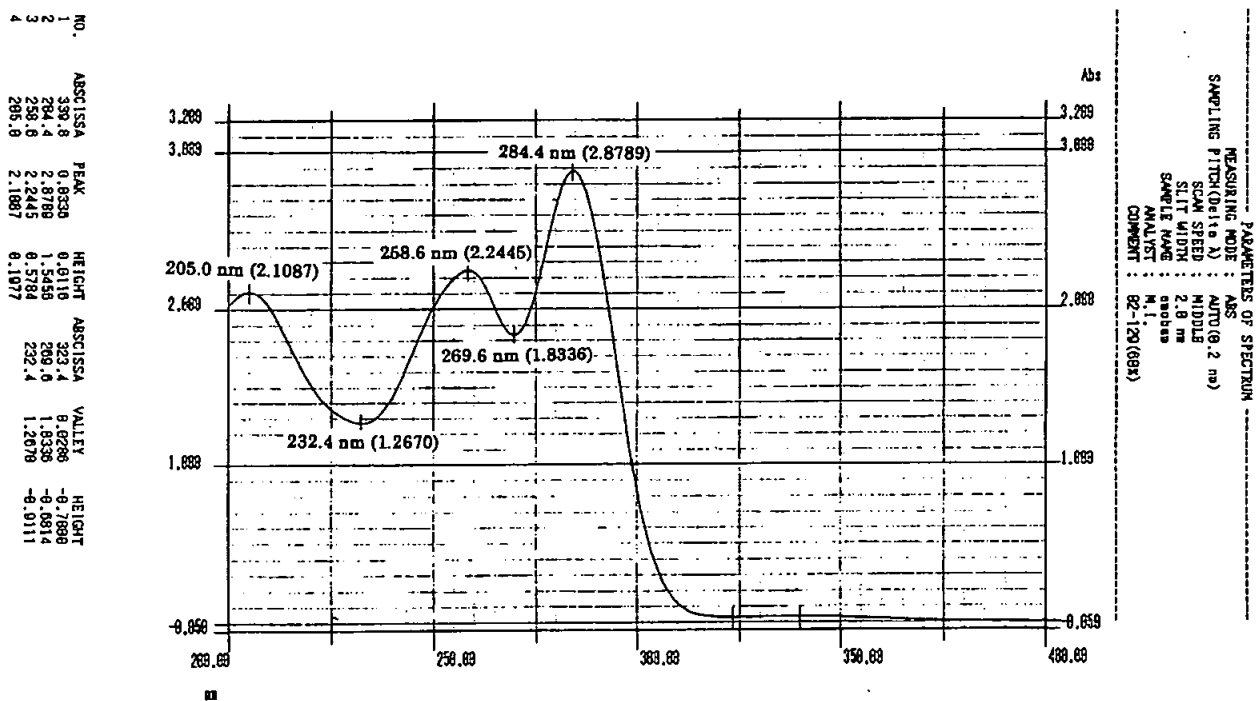


図 1 アンバム水溶液のUV 吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名 称		構 造 式	分子式	含 有 量	
	一般名	化学名		分子量	規格値	通常値
有効成分	アンバム	エチレンビスジチオカルバミン酸ニアンモニウム	$ \begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2\text{--NH--C--S} \quad \text{NH}_4^+ \\ \\ \text{CH}_2\text{--NH--C--S} \quad \text{NH}_4^+ \\ \\ \text{S} \end{array} $	C ₄ H ₁₄ N ₄ S ₄		
				246.4		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

4. 製剤の組成

53.5%液剤

アンバム	53.5%
水等	46.5%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

アンバム剤は、真正菌類や細菌類に対して生物活性を有する。

真正菌類では、鞭毛菌類に属する疫病菌 (Phytophthora)、子のう菌類に属する黒点病菌、晩ぐされ病菌、うどんこ病菌 (Phyllactinia、Mycosphaerella、Glomerella、Sphaerotheca) 等、担子菌類に属するさび病菌、紋羽病菌 (Puccinia、Helicobasidium、Uromyces、Rosellinia) 等、更に不完全菌類に属する斑点病菌、赤星病菌、灰色かび病菌、赤枯病菌、葉かび病菌、炭そ病菌、黒枯病菌 (Botrytis、Alternaria、Cercospora、Cladosporium、Gloeosporium、Corynespora) 等に対して高い活性を示し、それぞれの菌に起因する病害防除に通常の散布或は土壌菌に対しては灌注の方法によって優れた効果が期待できる。

細菌類に対しても活性を有し、Xanthomonas、Pseudomonas、Erwinia等の細菌に対する活性が確認され、またそれに起因する病害の散布或は浸漬処理による実用防除効果も確認されているが、現状ではあくまで試験を行ったにとどまっている。

2. 作用機構

アンバム剤は、前述のようにアルキレンビスジチオカーバメート類に属し、ジネブ、マンネブ、マンゼブ等のエチレンビスジチオカーバメート剤と類似の作用機作、すなわち主としてジチオカルバミン酸に由来する作用機作をもつ。

エチレンビスジチオカルバミン酸は、その構造に反応性に富む水素をもっており、水溶液中すなわち菌との接触の場において、これが容易にはずれて、酸化生成物すなわちエチレンチウラムジスルファイドとなる。次いで、還元脱硫してエチレンチウラムモノスルファイド、あるいはエチレンビスジイソシアネートスルファイド更に、イソチオシアネート誘導体を経てエチレンジイソチオシアネートに至る。エチレンビスジチオカルバミン酸から直接エチレンチウラムモノスルファイドあるいはエチレンビスジイソシアネートスルファイド及びイソチオシアネート誘導体へと至る過程も考えられる。最も主要とされる作用の発現は、これらエチレンチウラムジスルファイドからエチレンジイソチオシ

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

アネートに至る中間生成物に帰することができる。特に、エチレンジイソチオシアネートは菌に必須のSH酵素を阻害し、強い殺菌作用を示す。また、中間生成物であるエチレンチウラムジスルファイド、エチレンチウラムモノスルファイドあるいはエチレンビスジイソチオシアネートスルファイド及びイソチオシアネート誘導体も強弱の差はあるものの、生物活性を有するが、 $R-NH-C(S)-S\cdot$ 型化合物が直接的にSH酵素を阻害する経路は否定されている。従って、これら中間生成物の活性はイソチオシアネート誘導体の生成あるいは脱硫の結果、生じる活性硫黄等発生物との相乗効果と考えられる。チオシアネート類が活性を有するためには、分子中に第2の電子受容基の存在が必要とされており、これに相当する第2の-S-C-N基を有するエチレンジイソチオシアネートにおいて、最も活性が高い事実がこれにより理解されている。

エチレンビスジチオカルバミン酸の分解生成物であるエチレンジアミン、エチレンチオ尿素、二硫化炭素の菌に対する活性も考えられているが、このうちエチレンチオ尿素については実験結果から、その活性は疑問視されている。エチレンジアミンと二硫化炭素は、いずれもそれら自身の菌に対する活性は強いものではないが、これらは菌胞子中で再結合して母核のビスジチオカーバメートを形成し、これが酸化分解をうけて、上述の主要な作用機作におけるような菌に対する強い活性物質に変わることが推定されている。

以上の他、菌体内の微量必須金属を捕捉、キレート結合してアスコルビン酸脱水素酵素、カテコール酸化酵素、ポリフェノール酸化酵素などの銅酵素やカタラーゼ等の鉄酵素を阻害し、殺菌作用を示す。

加えて、一部植物体に吸収されたアンバム剤は、処理後の植物体内の代謝を高進し、病原菌に対する植物体の抵抗性を増大することが認められている。また、アンバム剤は浸透性をもち、植物病原菌の原形質、ミトコンドリア等の細胞内諸構造を破壊する作用もあることが知られている。

他方、アンバム剤の希釈状態に、亜鉛、マンガン、銅、ニッケル等の金属塩のような自動酸化促進剤を添加すれば、それぞれの金属塩を形成し、これら金属塩の生物活性の相違により、任意の効力の発現が可能であり、この利点を応用したアンバム剤の用途開発が種々実施されている。

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

3. 作用特性と防除上の利点等

アンバム剤の作用特性は、上述のように真正菌類、細菌類の広範囲にわたり活性を有していることであり、このことは実際的な栽培場面での防除において、複数の病害或は真正菌類と細菌類に起因する病害の同時防除が可能で、経済性及び作業性の点で効率的である。また、水溶性で直接殺菌力が強いことから、土壌灌注により紋羽病防除に使用して治療的な効果を得ることができ、更には、病原菌の越冬場所となっている農園芸用資材或は環境の消毒効果も副次的に得られることが認められている。

作用機構の項において、本剤の作用点が多数存在することを述べたが、このことは、適用病害範囲を大きくすると同時に、耐性菌の出現を回避していると解されている。このことは、本剤の使用の場面で耐性菌出現に係る問題が皆無であることでも理解できる。特異的な病害に有効であるが耐性菌の出現により不効問題を生じる可能性のあるような殺菌剤との混用、或は交互使用により、そのような耐性菌の出現を抑えることができ、有効な防除手段を維持することができる。更に、本剤は水溶性であることから、植物体に散布されたとき汚れを残さない。特に汚れをきらう花卉類の病害防除の現場にあっては、商品価値を高く維持できるとして高く評価され、使用されている。

以上のような利点の他、本剤は、作物に対して安全性が高く、また多種類の農薬との混用性に優れるなど作物に対して使用適期が広く、かつ同時防除の可能性が大きいため、病原菌の伝播、侵入、発病を阻止し、病害の発生及び蔓延の防止に効果を発揮する。同時に、他の農薬との混用による複数の防除対象への幅広い対応が可能であることでも、本剤の存在価値を高めている。

本剤は、このような観点から、各種農園芸作物の病害防除において得がたい特長のある剤として、その貢献が期待されている。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アンバムを含む農薬の総使用回数
桑	さび病 裏うどんこ病	1000倍	100～300 L/10a		3回以内		3回以内
	裏うどんこ病 (冬期散布)	100～200倍					
きく	白さび病	2000～3000倍	100～400 L/10a	—			
	黒さび病 黒斑病	2000倍					
ばら	黒星病	3000倍	100～300 L/10a		8回以内	散布	8回以内
	べと病	1500～2000倍					
カーネーション	さび病	1000～1500倍	100～300 L/10a				
	斑点病	1000倍					
りんどう	褐斑病	2000倍		発病前から	6回以内		6回以内
すぎ	赤枯病	1000～1500倍	200～700 L/10a	—			
たばこ	赤星病	2000～2500倍	25～180 L/10a		2回以内		2回以内
りんご (苗木など未結果樹 又は跡地消毒)	紫紋羽病	1000～2000倍	4～10 L/樹	植付前 又は 植付後		土壌灌注	
りんご(苗木)		500倍	—	植付前	1回	20分間 根部浸漬	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) りんごの紫紋羽病の跡地消毒の場合は、あらかじめ土を耕起し、よく砕いた後、植え穴を中心として半径20～30cmの円状に4～8 l 灌注する。また、苗木植付後処理する場合は、根を掘り起こし罹病部をていねいに剪除した後、本剤の希釈液を樹齢に応じ加減して灌注する。土を穴にもどしながら薬液と汚染土がよく混じるように土をかぶせる。
- (2) りんごの苗木の根部を浸漬処理する場合、薬害を生じるおそれがあるので、発芽した苗木には使用しないこと。
- (3) りんごの苗木の根部を浸漬処理する場合、展着剤を加用すること。
- (4) 花き類の高温時（30℃以上）の散布は薬害のおそれがあるのでさけること。
- (5) ばら、菊に使用する場合は、品種によって薬害を生じるおそれがあるので使用者の責任において事前に薬害の有無を確認してから使用すること。特に初めて使用する場合は、病害

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

虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1)水産動植物（藻類）に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2)使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

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

V. 農薬残留量

1. 作物残留性試験（試験省略）

本剤は食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されることから作物残留性試験を省略した。

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

2. 土壌残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

試料に塩化第一錫と1.6規定熱塩酸を加えて、アンバムを加熱分解し、発生する二硫化炭素を酢酸銅とジエタノールアミン含有のエタノールに捕集する。

捕集液を分光光度計にかけて435nmの吸光度を測定する。

2) 分析対象の化合物

	化学名	分子式	分子量	代謝経路図記号
親化合物	エチレンビス ジチオカルバミン酸 二アンモニウム	$C_4H_{14}N_4S_4$	246.4	[A]

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

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：火山灰壤土 3日

沖積砂土 2日

分析機関：東京有機化学工業㈱

採取場所	供試液の 添加濃度	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均
埼玉県庄和町 (火山灰壤土) S47年度	5.0 ppm	0	—	0.3	8	0.2
		1	0	9.4	3	8.7
		1	1	6.2	4	5.8
		1	3	4.2	4	3.9
		1	6	2.3	4	2.3
		1	14	1.3	4	1.3
鳥取県農業試験場 西伯分場 (沖積砂土) S47年度	5.0 ppm	0	—	0.3	8	0.2
		1	0	15.9	4	14.9
		1	1	8.4	4	8.1
		1	3	4.5	4	4.2
		1	6	2.9	4	2.6
		1	14	1.9	4	1.9

※分析値はアンバム換算値

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

②圃場試験

推定半減期：沖積砂土 不明
 火山灰埴土 不明
 沖積土 7日

分析機関：東京有機化学工業㈱

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均
鳥取県農業試験場 西伯分場 (沖積砂土) S47年度	液剤(50%) 1000倍 100~200 l /10a 10回施用	0	—	0.6	4	0.6
		10	0	0.3	2	0.3
		10	3	0.3	2	0.3
		10	6	0.6	2	0.6
		10	9	<0.3	2	<0.3
		10	12	0.6	2	0.6
		10	15	0.3	2	0.3
千葉大学園芸学部 (火山灰埴土) S47年度	液剤(50%) 1000倍 100 l /10a 5回及び 10回施用	0	—	0.6	4	0.6
		5	0	<0.3	2	<0.3
		5	3	0.6	2	0.6
		5	7	1.0	2	0.6
		5	87	0.6	2	0.6
		10	0	0.3	2	0.3
		10	3	0.6	1	0.6
		10	7	1.0	2	0.6
		10	87	<0.3	2	<0.3
		東京有機化学工業㈱ 鷺宮試験場 (沖積土) S47年度	液剤(50%) 1000倍 140 l /10a 10回施用	0	—	1.9
10	0			4.2	2	3.9
10	3			2.9	2	2.9
10	6			1.9	2	1.9
10	8			1.9	2	1.9
10	17			1.0	2	1.0

※分析値はアンバム換算値

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

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群区当 り供試 数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) ^{※2} [数値は有効成分換算値]				試験 機関 (報告年)	掲 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
有 1 (GLP)	魚類急性 毒性試験 %	コ イ	10	半止 水式	21.0 ～ 23.0	2.2	2.2	2.0	1.7	日曹 分析センター (2006)	VI-2
有 2 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 %	オオミジンコ	20	止水式	19.8 ～ 20.2	>3.22	1.0	—	—	日曹 分析センター (2006)	VI-3
有 3 (GLP)	藻類生長 阻害試験 %	緑藻 ^{※1}	初期濃度 9010 ～9710 cells/ml	振とう 培養法	22.3 ～ 23.3	ErC ₅₀ (0-72h) : 0.0896 ^{※3} NOEC _r (0-72h) : <0.0123 ^{※3}				日曹 分析センター (2006)	VI-4

※1 *Pseudokirchneriella subcapitata*

※2 平均実測濃度に基づく値

※3 申請者の計算値

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

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.有 1)

試験機関：(株) 日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質： %

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、1 群 10 尾、全長：5.3cm (4.9~5.7) cm、
体重：1.44g (1.04~1.78) g

試験方法：被験物質 40.0、60.0、90.0、135 および 202mg を秤量後、希釈水 (脱塩素した水道水) で 20 L として 2.00 (有効成分濃度として 1.04) , 3.00(1.56), 4.50(2.34), 6.75(3.51)および 10.1(5.25)mg/L の試験液を調製した。暴露開始時の試験液中成分濃度は各々0.84, 1.15, 1.76, 2.83 および 4.00mg/L であった。対照区は希釈水のみとした。この試験水槽にコイ 10 尾を投入し、96 時間観察した。試験溶液は暴露開始後 48 時間に交換した。平均実測濃度は、暴露期間の平均測定濃度を用い、時間加重平均により算出した。
暴露期間中、pH は 7.6~7.9、溶存酸素濃度は 79~97%であり、飽和溶存酸素濃度の 60% 以上が維持された。

試験水温：21.0~23.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)		設定濃度	平均実測濃度
		0、2.00、3.00、4.50、6.75、 10.1	0、0.432、0.555、0.815、 1.72、2.50
LC ₅₀ [95%信頼限界] (mg/L)	24 時間	8.7 [7.3~11]	2.2 [1.7 ~ 3.3]
	48 時間	8.7 [7.3~11]	2.2 [1.7 ~ 3.3]
	72 時間	7.9 [6.8~9.3]	2.0 [1.7 ~ 2.3]
	96 時間	7.3 [-]	1.7 [- *]

*：作図法のため算出せず。他の時間は Probit 法で算出した。

症状としては成分平均測定濃度 0.815mg/L 区で異常遊泳、1.72 および 2.50 mg/L 区で異常遊泳および死亡が観察された。対照区では一般状態に異常は認められなかった。試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は、0.844、1.15、1.76、2.83、4.00 (設定濃度の 81.2、73.7、75.2、80.6、76.2%)、試験終了時は、0.110、0.359、0.389、1.13、1.79 (設定濃度の 10.6、23.0、16.6、32.2、34.1%) であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有 2)

試験機関：(株) 日曹分析センター
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2006 年

被験物質： %

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)

試験方法：被験物質 100.0mg を秤量し、希釈水(脱塩素した水道水)を加え 100mL に定容して 1000mg/L の試験原液 A を調製、この試験原液 A から 10.0mL を採取し 100mL に定容して 100mg/L の試験原液 B を調製した。試験原液 B を希釈水により希釈して 1.00 (有効成分濃度 0.520)、2.00 (1.04) および 4.00 (2.08) mg/L、試験原液 A を希釈水にて希釈して 8.00 (4.16) および 16.0 (8.32) mg/L の試験液を調製した。この溶液を 100 mL ずつ 4 つの試験容器に分注し、各試験容器にミジンコを 5 頭ずつ投入した。対照区は希釈水のみとした。暴露期間中、pH は 7.7~8.0、溶存酸素濃度は 8.1~8.3 mg/L (飽和溶存酸素濃度に対して 92%以上) であり、全ての試験溶液で飽和濃度の 60%以上が維持された。平均実測濃度は、各暴露期間の平均測定濃度を用い、時間加重平均により算出した。

試験水温： 19.8~20.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)		設定濃度	平均実測濃度
		0, 1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.0	0, 0.146, 0.325, 0.648, 1.40, 3.22
EC ₅₀ [95%信頼限界] (mg/L)	24 時間	>16.0 [-]	>3.22 [-]
	48 時間	5.6 [3.2~12]	1.0 [0.54 - 2.3]

EC₅₀ 値は Probit 法で算出した。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は、0.190、0.484、1.01、1.92、4.76 (設定濃度の 36.5、46.5、48.6、46.2、57.2%)、試験終了時は、0.109、0.205、0.385、0.984、2.06 (設定濃度の 21.1、19.7、18.5、23.7、24.7%) であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.有 3)

試験機関：(株) 日曹分析センター
 [GLP 対応]
 報告書作成年：2006 年

被験物質： %

供試生物：緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)、
 初期生物量：9010~9710 cells/mL

試験方法：被験物質 100.0 mg を OECD 培地 100 mL に定溶して 1000mg/L の試験原液を調製した。これを OECD 培地で希釈して 10.0mg/L および 100mg/L の試験原液を調製した。この 10.0mg/L の試験原液を OECD 培地により希釈して 0.100 (有効成分濃度 0.0520) および 0.200(0.104) の試験溶液を調製した。また、100 mg/L 試験原液を OECD 培地により希釈して 0.400 (0.208), 0.800 (0.416) および 1.60 (0.832) mg/L の試験溶液を調製した。この溶液に *Pseudokirchneriella subcapitata* を 1×10^4 cells/mL になるように加えて、72 時間振とう培養した。培養期間中の照明は 3590~3960 Lux に設定した。試験溶液の pH は暴露開始時で 8.0~8.1、暴露終了時では 8.1~10.5 であった。被験物質成分濃度は暴露開始時と暴露終了時に測定した。面積法による生長阻害率 (I_A 値) または速度法による生長速度低下率 (I_m 値) の結果から、Probit 法を用いて EC₅₀ および NOEC を算出した。平均実測濃度は、時間加重平均により算出した。

培養温度：22.3~23.3℃、

結 果：

試験濃度 (mg/L)		設定濃度	平均実測濃度
		0、0.100、0.200、0.400、 0.800、1.60	0、0.0123、0.0252、0.0434、 0.149、0.200
ErC ₅₀ [95%信頼限界] (mg/L)	0~72 時間 ^{*1}	0.6518 [0.5969~0.7134]	0.0896 [0.0811~0.0993]
NOECr (mg/L)	0~72h 時間 ^{*1}	<0.100	<0.0123

^{*1} 申請者の計算値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は、0.0241、0.0445、0.107、0.305、0.453 (設定濃度の 46.3、42.8、51.4、73.3、54.4%)、試験終了時は、0.00517、0.0125、0.0120、0.0586、0.0647 (設定濃度の 9.94、12.0、5.77、14.1、7.78%) であった。暴露開始時および 24 時間後のすべての試験溶液は無色透明、48 時間後の試験溶液は対照区および被験物質設定濃度 0.100mg/L 区でわずかに緑色、0.200、0.400、0.800 および 1.60mg/L 区で無色透明であった。暴露終了時の対照区、0.100 および 0.200 で緑色、0.400mg/L 区ではわずかに緑色、0.800 および 1.60mg/L 区では無色透明であった。また、暴露開始時から暴露終了時まで、細胞形態に異常はなかった。

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

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. 蚕

資料 No.	供試生物	供試 薬剤	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果			試験 機関 (報告年)
					平均 死亡率 (%)	無処 理	処理	
有 4	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (錦秋×鐘和) (4 齡起蚕)	液剤 (53.5%)	20 頭/区 3 反復	被験物質 1000 倍希釈液に桑 葉を浸漬処理 し、蚕に給餌し た。		15	11.7	エスコ (2006 年)
					無処理区と比較して、差 が無いことから、蚕の成 育に影響を及ぼさないと 推察される。			

2-2. ミツバチ

資料 No.	供試生物	供試 薬剤	1 試験区 当たりの 供試虫数	試験方法	試験結果			試験 機関 (報告年)
					累積死亡率 (%)			
有 5	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) 成 虫	液剤 (53.5%)	10 頭/区 3 反復	〔接触毒性〕 100 µg/bee/µL 相当量を背部 背面に局所施 用し、48 時間 観察した。	投与量	24 時	48 時	エスコ (2006 年)
					(µg/bee)	間	間	
					0	0	0	
					100	0	0	
					LD ₅₀ : >100 µg/bee			
					NOEC : >100 µg/bee			

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

2-3. 天敵昆虫等

資料 No.	供試生物	供試薬剤	1 試験区当たりの供試虫数	試験方法	試験結果			試験機関 (報告年)
						無処理	処理	
有 6	タイリクヒメハナ カメムシ (<i>Orius strigicollis</i> Poppius) 成虫	液剤 (53.5%)	20 頭	被験物質 1000 倍希釈液に成虫を浸漬し、虫体付着による影響を調査した。	死亡率 (%)	0	0	エスコ (2006 年)
					3 日後			
					被験物質処理による死亡は観察されなかった。			
有 7	ナミテントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) 幼虫	液剤 (53.5%)	20 頭	被験物質 1000 倍希釈液に幼虫を浸漬し、虫体付着による影響を調査した。	死亡率 (%)	0	0	エスコ (2006 年)
					蛹化率 (%)	100	100	
					※7 日後の累積結果 死亡率及び蛹化率に影響は みられなかった。			
有 8	クモンクサカゲ ロウ (<i>Chrysopa formosa</i>) 幼虫	液剤 (53.5%)	20 頭	被験物質 1000 倍希釈液に幼虫を浸漬し、虫体付着による影響を調査した。	死亡率 (%)	0	5	エスコ (2006 年)
					蛹化率 (%)	100	90	
					※14 日後の累積結果 無処理区と比較して、ほとんど差が無いことから、被験物質による影響はないものと推察される。			

2-4. 鳥類

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当たりの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
有 9	急性毒性原体 %	ニホンウズラ (<i>Coturnix japonica</i>)	雌雄各 6 羽	経口	雄 : 0, 1500, 2000 雌 : 0, 2000	LD ₅₀ 雄 : > 2000 mg/kg LD ₅₀ 雌 : > 2000 mg/kg	雌雄の各被験物質投与群において体温および自発運動の低下、立毛、摂餌量低下が散見されたが、何れの症状も回復し、それ以降の一般状態に異常は認められなかった。	生活科学研究所 (2006 年)

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

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (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) 本剤は皮膚に対して強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。
- (4) 薬液調製時及び使用の際は防護マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除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、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (7) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用后（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。

2. 解毒法及び治療法

万一中毒を感じた場合、或いは誤って飲みこんだ場合には、多量の水を飲ませるなどして胃の中のを吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当を受けること。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒 性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1 郡当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg/日)	試験 機関 (報告年)	記 載 頁	
			♂	♀						
T1*	急性毒性 (3週間観察)	ラット	10	10	経口	♂:207、270、350、455、592, ♀:270、350、455、592、769	♂ : 320 ♀ : 450	東京農 工大学 農学部 獣医学科 (1972年)	VIII-5	
	急性毒性 (3週間観察)	ラット	10	10	皮下	♂:100、141、200、283、400 ♀:71、100、142、200、283、400	♂ : 190 ♀ : 180			
	急性毒性 (3週間観察)	ラット	10	10	腹腔内	♂:119、142、168、200、238 ♀:106、126、150、178、212、252	♂ : 170 ♀ : 190			
	急性毒性 (3週間観察)	マウス	10	10	経口	♂:350、455、590、770、1000 ♀:455、519、590、673、770	♂ : 540 ♀ : 600			
	急性毒性 (3週間観察)	マウス	10	10	皮下	♂:125、177、250、354、500 ♀:89、125、177、250、354	♂ : 230 ♀ : 190			
	急性毒性 (3週間観察)	マウス	10	10	腹腔内	♂:100、142、200、283、400、566 ♀:83、108、140、182、237、308、400、 520	♂ : 260 ♀ : 210			
T2 (GLP)	急性経皮 (14日観察)	ラット	10	10	塗布	♂♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(財)動物繁殖 研究所 (1989年)	VIII-8	
T3	急性吸入 (4時間曝露) (14日観察)	ラット	5	5	吸入	2.40、3.00、4.20、5.28、5.88 mg/L	LC ₅₀ 値 (mg/L) ♂4.20~5.28 ♀2.40~4.20	(財)化学品 検査協会 (1990年)	VIII-9	
T4 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization 法) 惹起後 48時間観察	モルモット		10	皮内 注射 及び 貼布	感作 : 0.5%被験物質 (皮内注射) 10%被験物質 (貼 付) 惹起 : 1%被験物質 (貼 付)	陽 性	(株)化合物安 全性研究所 (2007年)	VIII-11	
省略	急性神経毒性	ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験の結果、被験物質投与に関連した神経毒性学的な変化は、雌雄ともに認められなかったことから試験を省略。								VIII-13
省略	急性遅発性 神経毒性	有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬を使用することから試験を省略。								VIII-14

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

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 郡当り 供試数		投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
			♂	♀					
T5*	亜急性毒性 (3 ヲ月観察)	ラット	10	10	強制経口	♂♀ : 0, 3, 10, 30, 100	♂ : 10 ♀ : 3	(株)日本実験医学研究所 (1983 年)	VII-15
省略	21 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が認められないことから試験を省略。							VII-20
省略	90 日間反復吸入毒性	急性吸入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吸入毒性が認められないことから試験を省略。							VII-21
T6*	28 日間反復経口投与神経毒性	ラット	10	10	強制経口	♂♀ : 0, 10, 40, 160	40 神経毒性なし	(株)化合物安全性研究所 (2007 年)	VII-22
省略	28 日間反復投与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績の試験成績省略に該当することから試験を省略。							VII-27
T7*	慢性毒性 (24 ヲ月観察)	ラット	46	46	飲料水混入	♂♀ : 0, 5, 25, 125 ppm ♂ : 0, 0.362, 1.882, 9.701 ♀ : 0, 0.522, 2.690, 13.446	♂♀ : 25ppm ♂ : 1.882 ♀ : 2.690	(株)日本実験医学研究所 (1975 年)	VII-28
T8*	慢性毒性 (23 ヲ月観察)	マウス	45	45	飲料水混入	♂♀ : 0, 5, 25, 125 ppm ♂ : 0, 0.623, 2.976, 11.794 ♀ : 0, 0.705, 3.035, 10.904	♂♀ : 25ppm ♂ : 2.976 ♀ : 3.035	(株)日本実験医学研究所 (1975 年)	VII-42
省略	繁殖毒性	本剤は食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されることから試験を省略。							VII-56
T9*	催奇形性	ウサギ	-	17	強制経口	♂♀ : 6, 20, 60	母動物 6 胎児動物 20 催奇形性なし	(株)日本実験医学研究所 (1986 年)	VII-57
T10*	催奇形性	マウス	-	25	飲料水混入	♂♀ : 25, 150, 600	母動物 600 胎児動物 600 催奇形性なし	日本獣医畜産大学動物繁殖研究所 (1975 年)	VII-61
T11*	変異原性 (DNA 修復試験)	枯草菌 <i>B.subtilis</i> : M-45, H-17		0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 μg/disk		陰性		(財)残留農薬研究所 (1980 年)	VII-65
	変異原性 (復帰突然変異試験)	サモネリ菌 <i>S.typhimurium</i> TA 系: TA-1535, 1537, 1538, 98, 100 大腸菌 <i>E.coli</i> : WP2hcr		0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500 μg/plate		陰性			VII-66
T12 (GLP)	変異原性 (染色体異常試験)	ハムスター (CHL 細胞)		S9 ⁻ 10, 20, 40 μg/ml S9 ⁺ 625, 1250, 2500 μg/ml	陰性		(財)化学品検査協会 (1988 年)	VII-68	
T13** (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂6	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性		(株)化合物安全性研究所 (2007 年)	VII-71

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

資料 No.	試験の種類・期間		供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T14	中枢神経系	一般症状	マウス	♂♀5	腹腔内	0、10、30、100、300、1000	10	株式会社 実医研 (1990年)	VIII-73	
		脳波	ウサギ	♂♀3	静脈	50、100	50			
		体温	ウサギ	♂3	"	10、30、100	100			
	循環器系	呼吸・ 血圧 血液量 心拍数	ウサギ	♂3	"	0.1、1、10、100	100			
		自律神経系	瞳孔	ウサギ	♂3	"	10、30、100			30
			子宮	ウサギ	♀3		25、50、100、200			25
	血液	回腸	モルモット	♂	<i>in vitro</i>	$1.5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3} \text{mg/ml}$	$1.5 \times 10^{-5} \text{mg/mL}$			
		輸精管	ラット	♂	"	$6 \times 10^{-5} \sim 10^{-3} \text{mg/ml}$	$6 \times 10^{-5} \text{mg/mL}$			
		小腸	ラット	♂5	皮下	3.1、12.5、50、200	200			
		骨格筋	ウサギ	♂3	静脈	25、50、100	25			
		溶血	ウサギ	♂	<i>in vitro</i>	0~1000ppm	1000 ppm			
		凝固	ウサギ	♂3	静脈	10、30、100	100			

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

2. 製剤を用いた試験成績※

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1 郡当り 供試数		投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg/日)	試験 機関 (報告年)	記 載 頁
			♂	♀					
T15	急性経口 53.5%液剤 (14日観察)	ラット	10	10	強制 経口	雌雄：655.4、819.2、1024、1280、 1600、2000	雄：1495 雌：1238	(財)動物繁殖 研究所 (1990年)	VIII-78
T16	急性経口 53.5%液剤 (14日観察)	マウス	10	10	強制 経口	雌雄：819.2、1024、1280、1600、 2000	雄：1367 雌：1434	(財)動物繁殖 研究所 (1990年)	VIII-80
T17	急性毒性 53.5%液剤 (14日観察)	ラット	10	10	経皮	雌雄：50、500	雌雄：> 500	(株) 日本実験 医学研究所 慶応大学 医学部 (1981年)	VIII-82
T18	急性毒性 53.5%液剤 (14日観察)	ラット	10	10	吸入	雌雄：1.49、2.90、4.14 (mg/L)	雌雄：> 4.14 (mg/L)	(株)野村総合 研究所 (1981年)	VIII-83
T19	眼粘膜刺激性 53.5%液剤 (7日観察)	ウサギ	9	-	点眼	0.1ml(原液)/眼 0.1ml(1000倍希釈液)/眼	僅かな刺激性 1000倍希釈液 投与群で洗眼 効果あり	(株) 日本実験 医学研究所 (1986年)	VIII-85
T20	皮膚刺激性 53.5%液剤 (7日観察)	ウサギ	6	-	貼付	0.5ml(原液)/皮膚 5×5 cm	皮膚腐食性 有り	(株) 日本実験 医学研究所 (1983年)	VIII-87
						0.5ml(1000倍希釈液)×皮膚 5×5 cm	刺激性なし		
T21	皮膚感作性 Maximization法 53.5%液剤 (14日観察)	モルモット	10	-	皮内 注射 及び 貼布	雄：1、5、10%	陰 性	(株) 日本実験 医学研究所 (1983年)	VIII-89

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

1. 原 体

(1) 急性毒性

1) ラット、マウスにおける急性経口、皮下並びに腹腔内毒性試験 (資料 No.T1)

試 験 機 関：東京農工大学農学部獣医学科

報告書作成年：1972年

検体の純度：

供 試 動 物：フィッシャー系ラット(離乳後1ヶ月以上、体重100~200g)

ICR系マウス(離乳後1ヶ月以内、体重16~25g)

1群雌雄各10匹

観 察 期 間：3週間(経口、皮下、腹腔内)

投 与 方 法：検体投与前18時間絶食させた後、検体は蒸留水で希釈して投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目：投与後3、6、12時間、以後は3週間まで毎日中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

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

結 果：

動物種	フィッシャー系ラット		
投与方法	経 口	皮 下	腹 腔 内
投与量(mg/kg)	♂ : 207、270、350、 455、592 ♀ : 270、350、455、 592、769	♂ : 100、141、200、 283、400 ♀ : 71、100、142、 200、283、400	♂ : 119、142、168、 200、238 ♀ : 106、126、150、 178、212、252
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 320 (290~350) ♀ : 450 (390~510)	♂ : 190 (160~220) ♀ : 180 (150~210)	♂ : 170 (150~190) ♀ : 190 (180~200)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 投与後数分 終了 24時間	開始 投与後数分 終了 3日	開始 投与後数分 終了 3日
症状発現時期 及び消失時期	発現 投与後数分 消失 24時間	発現 投与後数分 消失 3日	発現 投与後数分 消失 3日
毒性兆候の認め られなかった最 高投与量(mg/kg)	♂ : 207、 ♀ : 270	♂ : 100、 ♀ : 100	♂ : 119、 ♀ : 126

動物種	ICR系マウス		
投与方法	経 口	皮 下	腹 腔 内
投与量(mg/kg)	♂ : 350、455、590、 770、1000 ♀ : 455、519、590、 673、770	♂ : 125、177、250、 354、500 ♀ : 89、125、177、 250、354	♂ : 100、142、200、 283、400、566 ♀ : 83、108、140、182、 237、308、400、520
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 540 (480~600) ♀ : 600 (560~640)	♂ : 230 (200~260) ♀ : 190 (160~220)	♂ : 260 (220~300) ♀ : 210 (180~240)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 投与後数分 終了 3日	開始 投与後数分 終了 4日	開始 投与後数分 終了 3日
症状発現 及び消失時間	発現 投与後数分 消失 3日	発現 投与後数分 消失 4日	発現 投与後数分 消失 3日
毒性兆候の認め られなかった最 高投与量(mg/kg)	♂ : 350、 ♀ : 455	♂ : 125、 ♀ : 89	♂ : 100、 ♀ : 83

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

中毒症状； 経口投与では数十分後、皮下及び腹腔内投与では数時間後に自発運動が減少し、動作が緩慢となり、漸次麻痺に移行して死亡する例が多くみられた。また、高投与量群においては、数分で死亡する例もあった。

剖検所見； 経口投与では肺と腸管上部に充血がみられた。皮下注射では、肺の充血と投与部位に出血凝固及び組織液の滲出がみられた。また、マウスの高濃度投与群では投与部位の皮膚が壊死し、脱落する例があった。腹腔内注射では肺の充血がみられ、高投与量群においては腹腔臓器の充血が認められた。

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

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. T2)

試験機関：財団法人 動物繁殖研究所

安全性試験研究センター

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

供試動物：Wistar-Imamichi 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、雌：10 週齢、雄：8 週齢

観察期間：14 日間

投与方法：動物の背部を剃毛し、アンバムの原液 1000 及び 2000 mg/kg を 24 時間閉塞貼付した。対照群の動物には生理食塩水を同様に閉塞貼付した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。一般状態および生死については投与後 6 時間までは 1 時間毎に、翌日より毎日 1 回観察した。全ての動物について適用部位を含む全身の組織、器官の肉眼的病理解剖を行った。

結果：

投与方法	経皮
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	開始 適用終了直後 終了 14 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、雌雄に関係なく両投与群で適用部位に発赤が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

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

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T3)

試験機関：(財)化学品検査協会

報告書作成年：1990年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット（6週齢、雄；182.8～206.7g、雌；135.1～146.7g）

1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体は希釈せずにそのまま用い、4時間全身暴露させた。検体濃度の調節はノズルへの送液速度を変えることにより行った。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	1.64	2.05	2.56	3.20	4.00
実測濃度 (mg/L) *	2.40	3.00	4.20	5.28	5.88
粒子径分布 (%)					
粒子径 (μm)					
>11	2.59	—	—	4.70	—
7.0 ~ 11	6.03	—	—	9.79	—
4.7 ~ 7.0	17.63	—	—	25.81	—
3.3 ~ 4.7	24.06	—	—	23.52	—
2.1 ~ 3.3	21.24	—	—	20.71	—
1.1 ~ 2.1	15.44	—	—	10.15	—
0.65 ~ 1.1	5.96	—	—	3.71	—
0.43 ~ 0.65	1.10	—	—	1.07	—
< 0.43	5.96	—	—	0.54	—
空気力学的質量中位径 (μm)	2.84			3.82	
呼吸可能な粒子(<4.0 μm)の割合 (%)	—	—	—	—	—
チャンバー容積 (L)	380				
チャンバー内通気量 (L/分)	100				
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露				

* HPLC法で測定した。

— 測定未実施

観察・検査項目：暴露中および暴露後0、10、30、60、120分後に、また翌日からは14日後まで毎日2回、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

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

結 果：

投与方法	吸 入
LC ₅₀ 値(mg/L) (推定値)	雄 4.20～5.28 雌 2.40～4.20
死亡開始時間及び終了時間	開始 暴露後 1 日 終了 暴露後 7 日
症状発現及び消失時間	開始 暴露終了直後 消失 暴露後 14 日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雄 4.20 雌 2.40

中毒症状としては雌雄とも自発運動の低下、うずくまり、眼瞼下垂、鼻・口腔周囲の汚れ、被毛の汚れ、歩行失調、貧毛などがみられ雄では軟便も認められた。貧毛は 14 日間観察され、他の症状は 8 日後までに回復した。

生存例の肉眼的病理所見では貧毛以外に異常は認められなかった。

死亡例の肉眼的病理所見では肺の暗赤色斑、収縮不全、気管内泡沫、肝臓の暗赤色化および白色巣、腎臓の退色、脾臓の退色・萎縮、胸腺の暗赤色斑・萎縮、腺胃粘膜黒色点、甲状腺の暗赤色変化がみられ、このほか外見所見として、鼻水、眼瞼部赤褐色付着物、四肢・腹部・被毛の汚れなどがみられた。

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

(2) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. T4)

試験機関：株式会社 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：

供試動物：Hartley 系モルモット、雌、5 週齢、体重 309～351 g(感作開始時)、3 群 20 匹

観察期間：惹起後 48 時間

試験方法：[Maximization 法]

投与量設定根拠：

感作：被験物質感作群は、肩部の刈毛部に 0.5%被験液(溶媒：注射用水)を皮内 1 箇所当たり 0.1mL の用量で皮内注射し、その 8 日後に 10%被験液(溶媒：注射用水)を肩部の刈毛部に 48 時間閉塞適用した。なお、陰性対照群には被験物質感作群と同時期に注射用水を皮内 1 箇所当たり 0.1mL の用量で皮内注射および 48 時間閉塞適用した。一方、陽性対照群には、0.1% DNCB 溶液(溶媒：オリーブ油)を皮内 1 箇所

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

所当たり 0.1mL の用量で皮内注射し、その 8 日後に 0.1% DNCB 溶液(媒体：オリーブ油)を 48 時間閉塞適用した。

なお、陰性対照群および陽性対照群については、皮内注射の 7 日後に皮内投与と同一部位を剪毛および剃毛し、10%SLS（ラウリル硫酸ナトリウム）0.5g を開放にて塗布した。

惹起 ; 最終感作の 14 日後に惹起を行った。被験物質感作群及び陰性対照群においては、刈毛した側腹部に 1%被験液(溶媒：注射用水)ならびに注射用水を 24 時間閉塞適用した。一方、陽性対照群には、刈毛した腹側部に 0.1%DNCB 溶液(溶媒：コーン油)ならびにコーン油を 24 時間閉塞適用した。

観察項目 : 惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を農林水産省の「農薬の登録申請に係る試験成績について」に従って肉眼的に観察した。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			動物数	皮膚反応動物数								陽性率		
				24 時間後				48 時間後						
				皮膚反応評点				平均	皮膚反応評点				平均	
感作	惹起	0	1	2	3	評点	0	1	2	3	評点			
陰性	注射用水	1%アムバム	5	5	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0.0	—
		注射用水		5	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0.0	—
被験物質感作	皮内：0.5%アムバム 経皮：10%アムバム	1%アムバム	10	0	0	0	10	3.0	0	0	0	10	3.0	100
		注射用水		10	0	0	0	0.0	10	0	0	0	0.0	0
陽性	0.1%DNCB	0.1%DNCB	5	0	0	0	5	3.0	0	0	0	5	3.0	100
		コーン油		5	0	0	0	0.0	5	0	0	0	0.0	0

陰性対照群では、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかったが、被験物質感作群では、いずれの観察時点においても「強い紅斑と浮腫」の皮膚反応が認められ、平均評点はいずれも 3.0、陽性率はいずれも 100%であった。

一方、陽性対照群においては、媒体であるコーン油では皮膚反応は認められなかったが、0.1%DNCB では、いずれの観察時点においても「強い紅斑と浮腫」の皮膚反応が認められ、平均評点はいずれも 3.0、陽性率はいずれも 100%であった。

以上の結果から、アムバムは皮膚感作性を有するものと判断した。

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

(3) 急性神経毒性

以下の理由から試験を省略した。

ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.4-②) からの考察

本試験の結果、被験物質投与に関連した神経毒性学的な変化は、雌雄ともに認められなかった。

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

(4) 急性遅発性神経毒性

以下の理由から試験を省略した。

有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬であることから試験を省略した。

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

(5) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた強制経口投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T5)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット(開始時5週令、体重雄128~140g、雌118~130g)、

1群雌雄各10匹

投与期間：90日間(試験期間：1982年12月8日~1983年3月24日)

投与方法：検体を注射用蒸留水に溶解して、3mg/2mL/kg、10mg/2mL/kg、30mg/2mL/kg、100mg/2mL/kgを3ヵ月間投与した。検体の調製は毎日行なった。

用量設定理由：

投与群設定と使用動物数を下表に示す。

投与群 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	使用動物数	
		雄	雌
0	2	10	10
3	2	10	10
10	2	10	10
30	2	10	10
100	2	10	10

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に検体投与の影響はみられず、死亡例もなかった。

体重変化； 毎週1回、全例の体重を測定した。

次表に投与期間の体重推移を示す。

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

性別	雄(g)					雌(g)				
	0	3	10	30	100	0	3	10	30	100
投与量 (ppm)										
投与開始後 0 週	135.4	135.4	135.4	135.4	135.4	123.2	123.2	123.2	123.2	123.2
1 週	200.8	195.8	208.4	198.4	196.8	159.4	158.8	158.6	158.6	155.2
2 週	258.6	251.4	253.0	253.0	250.8	180.4	177.4	174.6	181.0	172.8
3 週	307.2	299.0	301.4	↓296.0	293.8	202.2	200.4	196.0	201.2	196.0
4 週	339.4	331.8	331.2	↓324.0	↓319.2	215.2	212.8	207.2	213.2	208.0
5 週	373.0	365.6	364.6	↓354.8	↓347.4	230.0	227.0	222.6	228.8	223.8
6 週	398.6	393.2	391.2	380.8	↓370.2	243.6	238.4	234.8	238.8	233.8
7 週	414.8	411.6	408.6	402.0	↓384.4	254.2	254.2	247.0	249.6	247.8
8 週	434.0	429.8	427.4	418.2	↓401.8	261.2	258.2	255.6	255.2	255.2
9 週	450.0	443.6	442.6	430.4	↓412.4	269.6	264.6	263.0	263.4	262.8
10 週	458.2	457.0	455.0	442.0	↓421.4	274.0	269.8	268.0	268.8	266.0
11 週	472.4	471.2	468.0	452.8	↓433.6	280.6	277.4	275.6	276.4	273.2
12 週	482.2	476.8	481.4	463.8	↓446.4	281.2	281.6	272.4	278.8	277.4
13 週	489.6	487.0	488.2	470.8	↓451.0	288.2	284.6	277.4	280.2	280.4
0-13 週 体重増加	354.2	351.6	352.8	335.4	↓315.6	165.0	161.4	154.2	157.0	157.2

student の t 検定 ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

30 mg/kg 投与群雄の 3~5 週に有意な体重低下がみられたが、その他の週には見られなかったことから、一過性的変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

100 mg/kg 投与群雄では、4 週以降に統計学的に有意な体重増加抑制が認められ、その傾向は投与終了まで続き、検体投与の影響と考えられた。

摂餌量及び食餌効率； 毎週 1 回、1 週間の摂餌量を測定し、各群の 13 週間の食餌効率を求めた。

摂餌量及び食餌効率ともに検体投与の影響はみられなかった。

飲水量； 毎週 1 回 24 時間の飲水量を測定した。

飲水量では検体投与の影響はみられなかった。

血液学的検査； 試験終了時に全例の尾静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球百分比、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間を測定した。血液学的検査結果を下表に示す。

投与群 (mg/kg)	3		10		30		100	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
白血球数								↓84

student の t 検定 ↓ : P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表わしたものを。

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

検体投与の影響としては、100 mg/kg投与群雌雄でナトリウムの有意な減少がみられた。

その他の投与群には何ら検体投与の影響はみられなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存例を病理解剖し、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、子宮、卵巣重量を測定し、最終体重より比重量を求めた。臓器重量の結果を次表に示す。

投与群 (mg/kg)		投与終了時							
		3		10		30		100	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体 重						(96)		↓91	
脳	絶対重量								↓95
	比重量								
甲状腺	絶対重量								
	比重量							↑142	
胸 腺	絶対重量				↓79	↓71	↓71	↓62	↓61
	比重量				(84)	↓74	↓73	↓69	↓63
心 臓	絶対重量								
	比重量					↑110		↑107	
肺	絶対重量					↑111		↑110	
	比重量		↑114		↑114	↑115	↑111	↑121	
肝 臓	絶対重量								↑110
	比重量							↑112	↑114
腎 臓	絶対重量								
	比重量		↑108				↑106	↑109	↑111
精 巣	絶対重量								
	比重量							↑115	
前立腺	絶対重量							↓64	
	比重量								
膀 胱	絶対重量					↑122		↑122	
	比重量					↑100		↑150	

student の t-検定 ↑↓ : P<0.05 ↑↑ : P<0.01 ↑↑↓ : P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表わしたものを。

30mg/kg 以上投与群雄の心臓、肺、膀胱重量の有意な増加、100mg/kg 投与群雄の甲状腺、肝臓、胸腺の有意な変化、30mg/kg 以上投与群雌の腎臓、胸腺重量の有意な変化、100mg/kg 投与群雌の肝重量の有意な増加は、いずれも検体投与の影響と考えられた。

30mg/kg 投与群雄の胸腺、100mg/kg 投与群雄の前立腺、3mg/kg 投与群雌の肺および腎臓、10mg/kg 投与群雌の胸腺および肺、30mg/kg 投与群雌の肺、100mg/kg 投与群雌の脳重量の変化については、いずれも体重変化に伴う変化または用量相関性のない偶発的な変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

10mg/kg 投与群雌の胸腺重量の変化については、用量相関性が認められ、有意差は付いていないが比重量も低下傾向であることから、検体投与の影響であると考えられる。

30mg/kg 以上投与群雄でみられた心比重量の有意な増加については、比重量のみの変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられる。

30mg/kg 以上投与群雌でみられた腎比重量の有意な増加については、比重量のみの変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられる。

100mg/kg 投与群雄において、前立腺の絶対重量のみに有意な低下がみられるが、病理組織学的検査において対応する所見が何らみられていないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられる。

100mg/kg 投与群雄の肝および甲状腺比重量に有意な増加がみられるが、比重量のみの変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存例を病理解剖し検査を行った。

100 mg/kg投与群雄で肺の出血点が多くみられた（カイ二乗検定、 $p<0.05$ ）以外には検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全生存例を病理解剖し、臓器重量測定臓器のほかに精巣上体、骨髓（大腿骨）、筋肉（大腿筋）、皮膚（背部）、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、坐骨神経、腸間膜リンパ節、大動脈弓、唾液腺、気管、眼球、乳腺（雌）および（肉眼的）病変部について病理組織標本を作成し検鏡した。

何れの投与群にも検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として 30mg/kg 以上投与群雌雄で臓器重量の有意な変化が、また 100 mg/kg 投与群雄で体重増加抑制、同投与群雌雄で血液生化学的検査および尿中 Na における有意な変化がみられたことから、無毒性量（NOAEL）は雌雄とも 10 mg/kg/日であった。

申請者注)

10mg/kg 投与群雌の胸腺重量に検体投与の影響と考えられる有意な低下がみられたことから、雌動物の無毒性量（NOAEL）は 3 mg/kg/日であると考えられる。

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

(6) 21日間反復経皮投与毒性

以下の理由から試験を省略した。

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が認められないことから試験を省略した。

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

(7) 90日間反復吸入毒性

以下の理由から試験を省略した。

急性吸入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吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

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

(8) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた混餌投与による 28 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. T6)

試験機関：株式会社 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：

供試動物：SD 系 SPF 雄雌ラット [CrI:CD(SD)]、投与開始時 5 週齢

1 群雄雌各 10 匹：4 群、投与開始時体重：雄 140～186 g、雌 121～145 g

投与期間：28 日間

雄：2006 年 8 月 23 日～2006 年 9 月 20 日

雌：2006 年 8 月 24 日～2006 年 9 月 21 日

投与方法：兼商ステンレスの 0、10、40 および 160 mg/kg/day を、1 群につき雄雌各 10 匹の CrI:CD(SD)

ラットに連続 28 日間強制経口投与した。投与液は用時に調製を行い、調製終了から 2 時間以内に投与に使用した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率；全例について個々の動物の生死、外観、行動等を、投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から剖検日(投与 28 日の翌日)まで毎日の午前(投与前および投与後)および午後の 3 回、ただし、剖検日は午前中に 1 回観察した。

各試験群(対照群、10、40 および 160 mg/kg 群)の雄雌ともに、投与期間中に被験物質投与に

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

関連した異常は認められなかった。

体重推移；全例について体重を、投与 1、4、8、10、15、18、22 および 25 日の投与前ならびに剖検日の午前中に測定した。

各投与群の雄雌ともに投与期間中に対照群と比較して有意な差はみられなかったが、160 mg/kg 群の雄に極く軽度な体重増加抑制傾向が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

各投与群の平均体重を下表に示す。

項目	雄				雌			
	対照	兼商ステンレス(mg/kg)			対照	兼商ステンレス(mg/kg)		
		10	40	160		10	40	160
投与 1 日	156.5	156.7	154.6	154.6	134.3	133.4	135.4	133.3
投与 4 日	185.2	184.4	182.8	178.1	153.2	153.8	150.6	152.7
投与 8 日	221.4	219.6	216.9	211.3	167.5	166.5	164.9	165.4
投与 10 日	237.8	236.4	233.4	228.0	173.8	172.1	168.4	170.9
投与 15 日	282.0	280.4	274.3	268.9	190.6	186.9	185.8	187.9
投与 18 日	306.7	309.8	300.0	293.0	200.2	197.6	193.0	194.2
投与 22 日	338.9	342.2	328.1	321.0	208.1	207.1	202.3	202.7
投与 25 日	358.7	361.7	348.3	340.9	221.7	213.3	216.7	213.2
剖検日	377.5	381.3	365.1	356.1	227.2	220.8	225.6	217.9

有意差なし (Dunnett の多重比較または Mann-Whitney の U 検定)

摂餌量；全例について摂餌量を、投与 1、4、8、10、15、18、22 および 25 日の投与前ならびに剖検日の午前中に測定した。給与量から残量を減じた後、測定日間の日数で除して 1 日分の消費量を算出し、摂餌量とした。

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。

項目	雄				雌			
	対照	兼商ステンレス(mg/kg)			対照	兼商ステンレス(mg/kg)		
		10	40	160		10	40	160
投与 10 日	25.35	25.25	24.95	24.10	19.15	18.40	17.55	17.05 ↓
投与 18 日	27.80	29.50 △	27.47	25.94	19.22	18.64	17.99	17.67

Dunnett の多重比較： ↓ $p \leq 0.05$

Mann-Whitney の U 検定： △ $p \leq 0.05$

160 mg/kg 群雌に投与 10 日にごく軽度ではあるが統計学的に有意な減少がみられ、また統計学的有意差はないが、雄で投与期間後半にごく軽度の減少傾向が認められた。雄で体重増加抑制傾向がみられていることから、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

一方、10 mg/kg 群雄に一過性の有意な高値がみられたが、体重推移に影響は認められないことから、偶発的な変化であり、被験物質投与に関連性のない変化と考えられた。

詳細な状態観察；全例について、投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日に行った。

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

ケージ外から[体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自咬]
 ケージから取り出す時[取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・
 眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他分泌物の有無]
 オープンフィールド内[歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態/排尿・
 排糞、常同行動/身づくろい・くびふり、異常行動/後ずさり・異常発声、攻撃性]

各投与群(10、40 および 160 mg/kg 群)の雄雌とも投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日のいずれにも各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査；全例について、投与開始前ならびに投与 4 週に、以下の機能検査および測定を行った。

視覚刺激(接近反応)、触覚刺激(接触反応)、聴覚刺激(音に対する反応)、痛覚刺激(尾根部を挟む)、
 固有受容器刺激(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射、握力、後肢の開脚幅、自発運動量
 対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

項目	雄				雌			
	対照	兼商ステンレス(mg/kg)			対照	兼商ステンレス(mg/kg)		
		10	40	160		10	40	160
検査時期 \ 検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与開始前\前肢の握力 (g)	534.87	536.94	518.43	518.02	563.34	540.2	509.98	516.67
投与開始前\自発運動量 (回)							▽	
測定開始後 10・20 分	64.1	117.1	102.6	125.1	105.3	171.3	29.8	75.6
測定開始後 20・30 分	24.5	29.6	59.4	61.2	37.1	114.5	26.6	89.2
総運動量 0・60 分	232.1	335.5	304.2	356.4	483.1	772.7	234.4	452.6
							▽	

Mann-Whitney の U-検定： ▽△ p≤0.05

投与開始前に 40 および 160 mg/kg 群の雌に偶発的な変化と考えられる前肢の握力あるいは自発運動量の一過性の変化がみられたのみであり、投与 4 週には各投与群の雄雌ともに有意差はなく、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前(馴化期間中に実施)は全例、投与 4 週は対照群および高用量群の全例について、散瞳させ、個々の動物の両眼の前眼部および中間透光体をスリットランプを使用して観察し、同様に、眼底カメラを使用して両眼底を観察した。

投与開始前では、いずれの供試動物に関しても両眼の前眼部、中間透光体および眼底のいずれにも異常は認められなかった。

投与 4 週では、検査を行った 160 mg/kg 群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認めら

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

れなかった。

剖検所見；投与 28 日の翌日に、各群 5 例について、ペントバルビタールナトリウム(約 40 mg/kg)による深麻酔下にて心臓全身灌流固定(前処理液：ヘパリン・亜硝酸ナトリウム添加ラクトリンゲル液、固定液:3%グルタルアルデヒド、3%パラホルムアルデヒド、0.1%ピクリン酸、0.05%塩化カルシウムを含む 0.1M リン酸緩衝液)を行った。灌流固定後、以下の器官・組織を摘出し、肉眼的に観察した。摘出した器官・組織は灌流固定液中に保存した。

前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経および網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大および腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部)および脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)。

10mg/kg 投与群では、雌雄ともに異常所見は認められなかった。

40mg/kg 投与群では、雄 1 例に右腎臓の腎盂拡張がみられた。雌には異常所見は認められなかった。

160mg/kg では、雌 1 例に回腸の憩室がみられた。雄には異常所見は認められなかった。

何れの投与群にも検体投与の影響はみられなかった。

40 および 160mg/kg 投与群でみられた変化は、それぞれ片性のみ各 1 例の変化であり、いずれもラットで自然発生することが知られていることから、検体投与とは関連のない変化と考えられた。

病理組織学的検査；各投与群の灌流固定実施動物の全例について、保存組織全てをパラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。脊髄および末梢神経の切片は、横断面および縦断面の両方を含めて行った。

なお、末梢神経系組織の樹脂包埋標本を作製したが、末梢神経系に神経障害が疑われる所見は認められなかったため薄切標本は作製しなかった。

各試験群の雌雄ともに前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経および網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大および腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経(膝部) および脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋(腓腹筋)のいずれにおいても、浮腫や空胞変性、退行性変性等は認められず、被験物質投与による神経系に対する毒性変化は認められなかった。

なお、剖検時にみられた 40 mg/kg 群の雄 1 例の右腎臓の腎盂拡張および 160 mg/kg 群の雌 1 例の回腸の憩室については、自然発生的な変化と判断し、病理組織学的検査は実施しなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、160 mg/kg の雄に極く軽度な摂餌量の低下を伴う

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

体重増加抑制傾向、雌に極く軽度な摂餌量の低下が認められた。一方、神経毒性学的な変化は、雄雌ともに 160 mg/kg まで認められなかった。

したがって、本試験条件下における一般毒性学的な無毒性量は雄雌とも 40 mg/kg/day、神経毒性学的な無毒性量は雄雌とも 160 mg/kg/day と考えられた。

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

(9) 28日間反復投与遅発性神経毒性

以下の理由から試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験の省略に該当することから試験を省略。

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

(10) 2年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた飲料水混入投与による慢性毒性試験

(資料 No.T7)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1975年

検体の純度：

試験動物：Donryu系ラット（体重：雄45～56g、雌：44～53g）、1群雌雄各46匹、
開始時4週令

投与期間：24ヶ月（1972年10月～1974年10月）

投与後6及び12ヶ月時に各群雌雄6匹を中間屠殺した。

投与方法：検体を飲料水中に溶解して5、25及び125ppmの濃度になるように毎日調製して、給水瓶で24ヶ月間にわたり自由摂取させた。対照群には同様に水道水を与えた。

群設定と動物数を下表に示す。

投与群 (ppm)	使用動物数		中間検査動物数				最終検査動物数	
	合計		6ヶ月後解剖		12ヶ月後解剖		24ヶ月後解剖	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0	46	46	6	6	6	6	10	10
5	46	46	6	6	6	6	10	10
25	46	46	6	6	6	6	10	10
125	46	46	6	6	6	6	10	10

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

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。

自発運動の低下、軟便、下痢等の症状が対照群を含む全群にみられた。各群とも薬物投与による中毒症状は認められなかった。死因についても対照群と各投与群の間に差異は認められなかった。

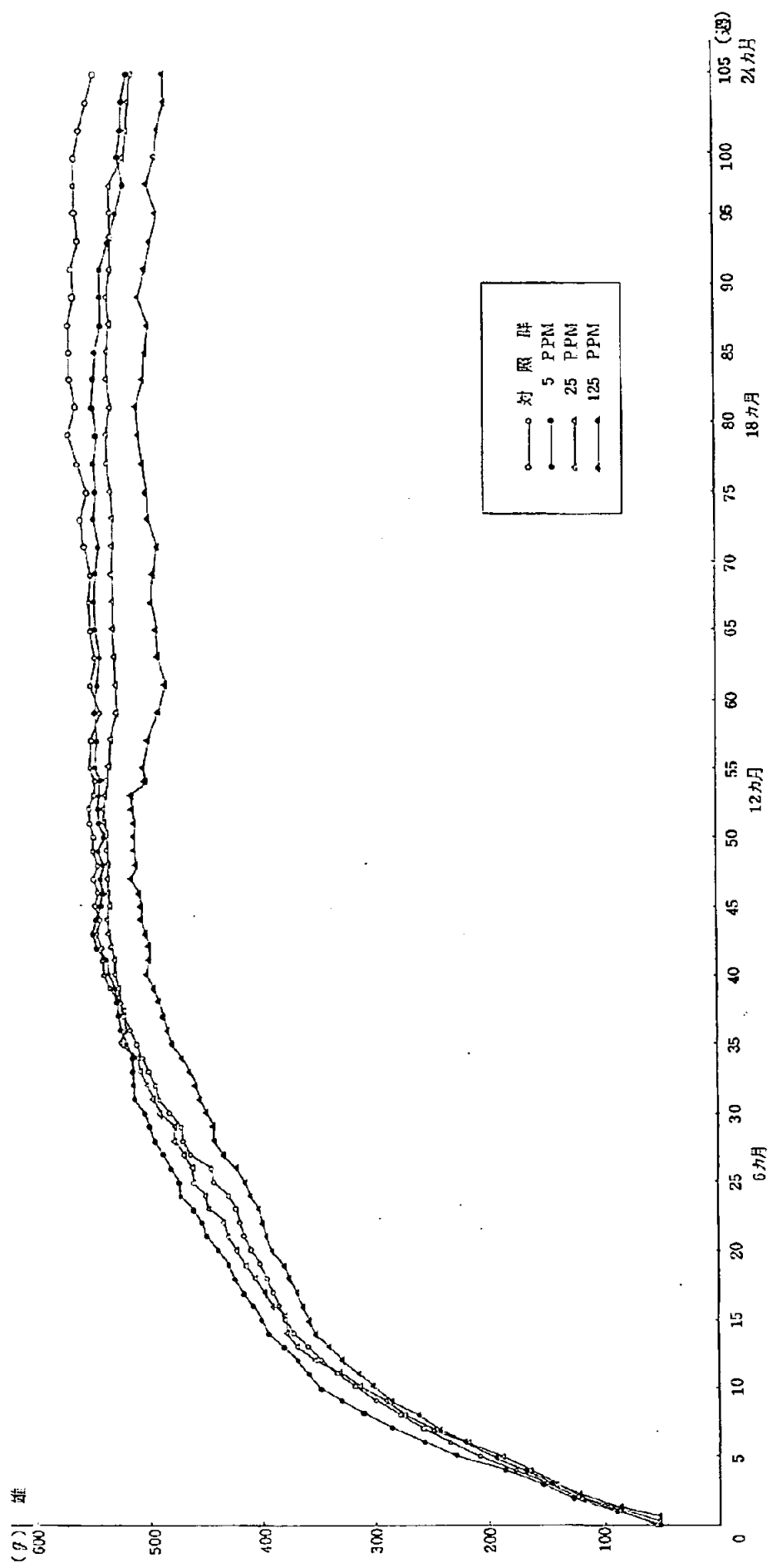
試験終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	25	125
死亡率 (%)	雄	52	50	48	46
	雌	48	50	48	48

体重変化；投与開始から 55 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

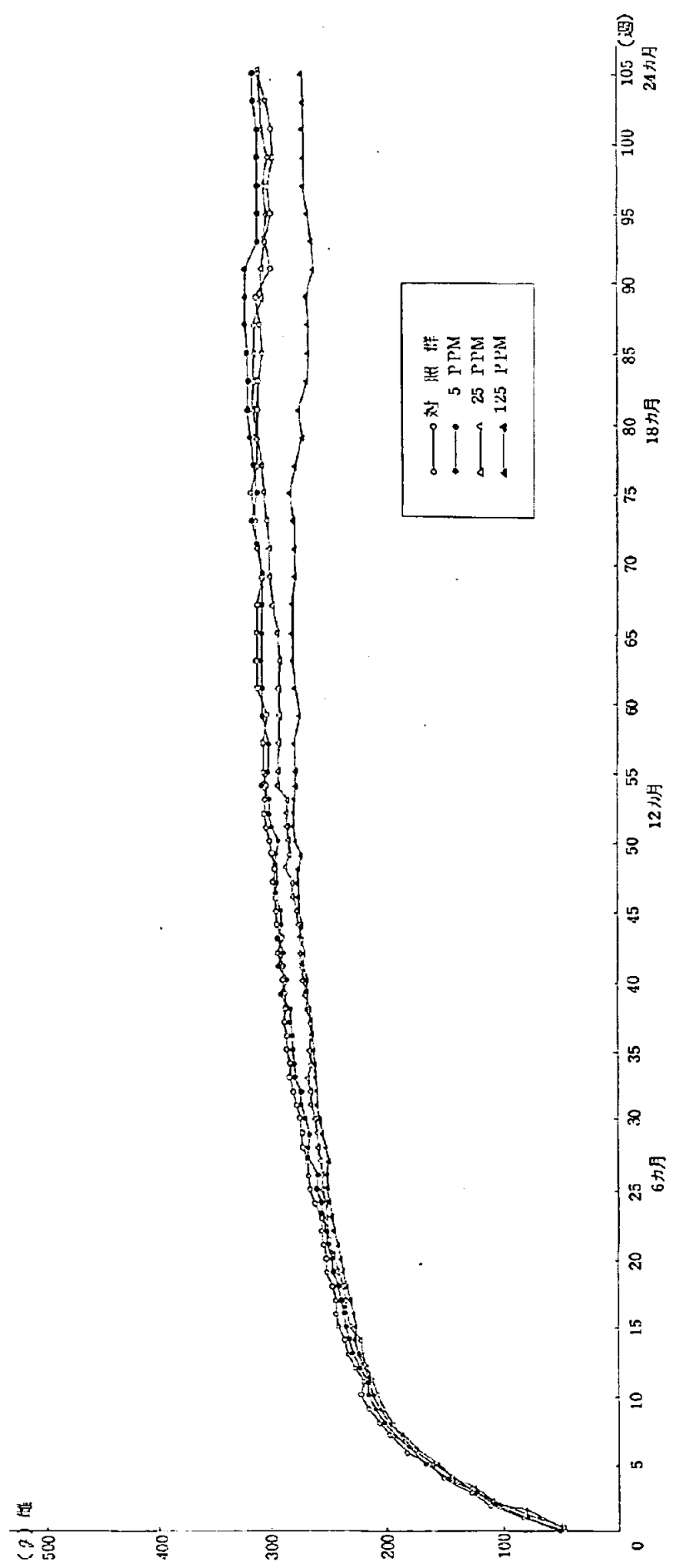
本資料に記載された情報は、カネシマ化学工業株式会社に属する。

雄ラットの体重変化



本資料に記載された[○]報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマ[○]ウ株式会社にある。

雌ラットの体重変化



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

雄においては、5 及び 25ppm 投与群で対照群と同様の推移であったが、125ppm 投与群では、3 週目より有意な体重増加抑制 ($p < 0.05$ student の t 検定) が認められ、この傾向は概ね投与終了時まで継続した。

雌においては、5 及び 25ppm 投与群で対照群と同様の推移であったが、125ppm 投与群では、2 週目より有意な体重増加抑制 ($p < 0.001$ student の t 検定) が認められ、この傾向は概ね投与終了時まで継続した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

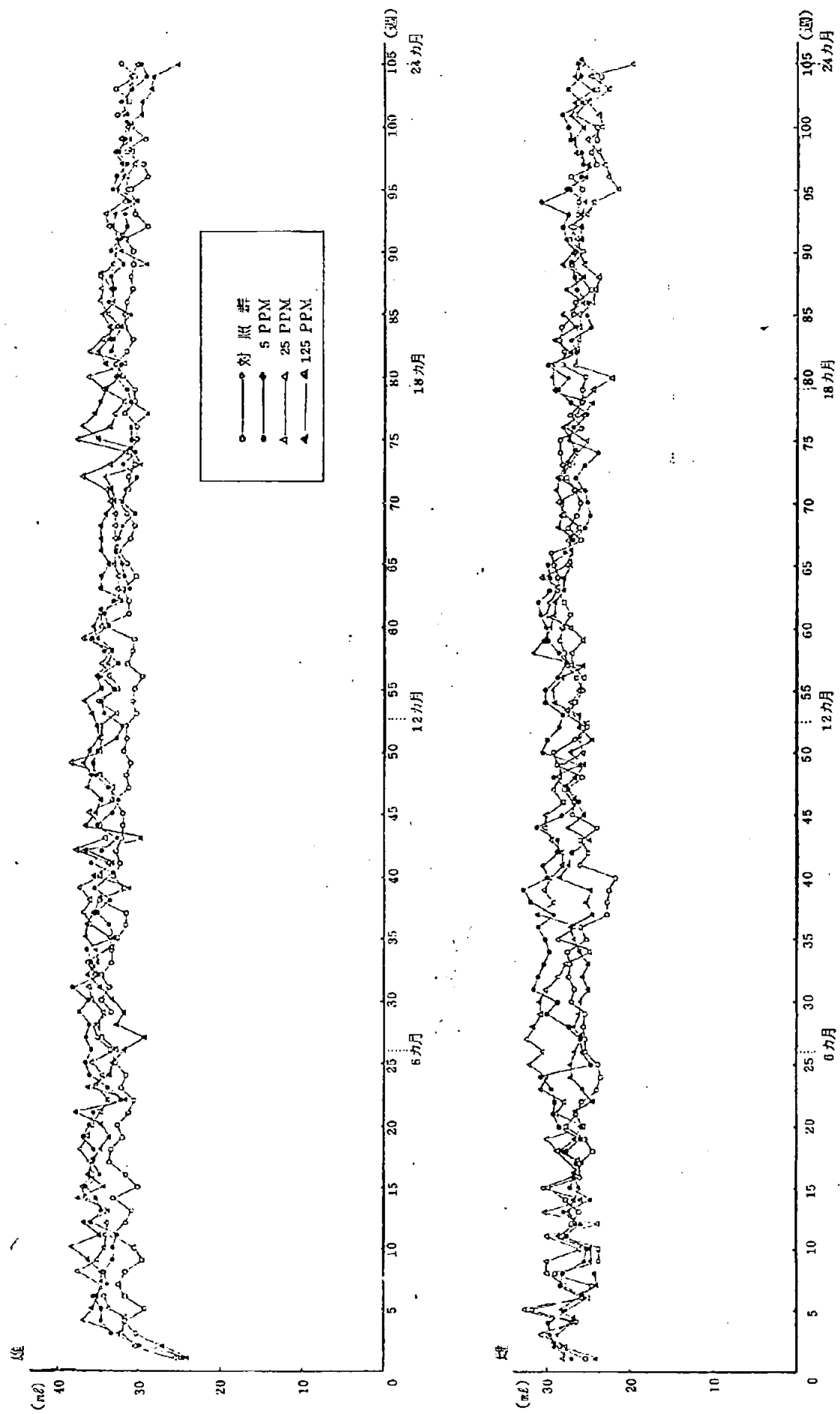
摂餌量及び食餌効率は、雌雄何れの群においても検体投与の影響はみられなかった。

飲水量；飲水摂取量は毎週測定を行った。

いずれの投与群にも検体投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された[○]報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマ[○]ウ株式会社にある。

雌雄ラットの飲水量



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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		5	25	125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.362	1.882	9.701
	雌	0.522	2.690	13.446

血液学的検査；投与後6及び12ヶ月時に各群雌雄6匹ずつ、24ヶ月時に各群雌雄10匹ずつの動物を対象として尾静脈から採取し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット (Ht) 値、ヘモグロビン (Hb) 量、血小板数及び白血球百分比を測定した。

投与後6、12及び24ヶ月時の何れの投与群においても検体投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、心臓（右心室）から採血した血清を用いてグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、A/G比、血糖、総蛋白、尿素窒素、コレステロール、ナトリウム、カリウム及び塩素を測定した。

次表に対照群と比べ、統計的有意差が見られた項目を示す。

投与群・性別 検査時期 (ヶ月)	5ppm		25ppm						125ppm					
	雌		雄			雌			雄			雌		
	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	
G O T		↓89						↓85		↓76			↓76	
A L P						↓71								
A/G比								↓70						
尿素窒素								↑132						
コレステロール	↓87													
ナトリウム					↓97							↓97		
カリウム				↓91										

student の t 検定： ↑↓：P<0.05 ↓：P<0.01 ↓↓：P<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの。

125ppm 投与群雄の6ヶ月及び24ヶ月、同投与群雌の24ヶ月でGOTの有意な減少が認められ、これらの変化は検体投与の影響であると考えられる。

その他統計学的有意な変化が散見されたが、何れも用量相関性に乏しく、また片性のみあるは一過性の変化であることから、検体投与とは関連の無い偶発的な変化であると考えられる。

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

コリンエステラーゼ活性検査；血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、血清・血球・脳コリンエステラーゼを測定した。

検体投与と関連のある変化は何らみられなかった。

尿検査；投与後6及び12ヶ月時に各群雌雄6匹ずつ、24ヶ月に各群雌雄10匹について、12時間尿を採取し潜血反応、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲンの定性、ナトリウム及びカリウムを検査した。

投与後12ヶ月の125ppm投与群雄でカリウムが減少を示したが、雌では見られず、24ヶ月では、いずれも対照群との間に差が認められないことから、検体投与とは関連のない偶発的な変化であると考えられる。

臓器重量；投与後6及び12ヶ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、比重量（対体重比）も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、精囊、前立腺、子宮、卵巣、副腎、胸腺、甲状腺及び下垂体の重量

以降に対照群と比べて統計的有意差がみられた項目を表記する。

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

性別		雄									雌																	
		6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月			6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月											
検査時期		5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125									
体重		↑108			↓95			↓94			↓89			↓96			↓95			↓94			↓93			↓88		
脳	絶対重量																											
	比重量	0.83															↑116			↑112						↑115		
心臓	絶対重量																											
	比重量	0.86																										
肺	絶対重量																											
	比重量										↑131																	
肝臓	絶対重量										↑115												↑114					
	比重量										↑132												↑129					
腎臓	絶対重量																											
	比重量	右↓89 左↓86									右↑132 左↑129												右↑114 左↑118					
精巣	絶対重量																											
	比重量	右↓85 左↓82																										
甲状腺	絶対重量							↑114			↑121						↑120			↑123								
	比重量										↑140						↑143			↑139								

studentのt検定 ↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 ↑ : P < 0.001

表中の数値は変動の目として対照群を100とした場合の値を表わしたものを。

投与後24ヶ月の125ppm投与群雌雄で甲状腺の絶対及び比重量の有意な増加が、また投与後12ヶ月の同投与群雄の甲状腺絶対重量及び雌の甲状腺絶対及び比重量の有意な増加がみられ、肉眼的病理検査で甲状腺肥大が、病理組織学的検査で大型濾胞がみられたことから、これらの変化は検体投与の影響であると考えられる。

申請者注) 投与後24ヶ月の125ppm投与群雌雄で肝絶対および比重量の有意な増加がみられ、検体投与の影響であると考えられるが、肉眼的病理検査および病理組織学的検査で対応する所見がみられないことから毒性学的意義は不明である。

その他の有意な変化は何れも比重量のみの変化であることから、検体投与とは関連の無い体重変化に伴うものであると考えられる。

肉眼的病理検査；投与後6及び12ヶ月の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行なった。

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

検体投与の影響としてみられた変化は、投与後 12 ヶ月以降に 125ppm 投与群雌雄でみられた甲状腺の肥大のみで、その他の変化は検体投与とは関連のない自然発生の変化であると考えられる。

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

検査時期 (月)	投 与 群		0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm	
	病 変						
6	(検査動物数)		雄	6	6	6	6
			雌	6	6	6	6
	肺	充血	雄	0	1	0	0
			雌	0	1	0	1
12	(検査動物数)		雄	6	6	6	6
			雌	6	6	6	6
	甲状腺	肥大	雄	0	0	0	1
			雌	0	0	0	2
	卵 巢	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	1	2	2	1
24	(検査動物数)		雄	10	10	10	10
			雌	10	10	10	10
	下垂体	血腫	雄	1	0	0	0
			雌	0	1	2	1
		肥大	雄	1	1	0	0
			雌	2	0	0	0
	甲状腺	肥大	雄	0	0	0	3
			雌	0	0	0	2
	胸 腺	萎縮	雄	0	7	7	4
			雌	6	5	6	3
	腎	肥大	雄	0	0	0	0
			雌	0	0	2	0
	卵 巢	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	3	2	0	2
	子 宮	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	1	3	0	0
途中 死亡	(検査動物数)		雄	24	23	22	21
			雌	22	22	22	22
	甲状腺	肥大	雄	0	0	0	3
			雌	0	0	0	3
	肺	充血	雄	2	4	2	3
			雌	4	2	4	4
		化膿巣	雄	2	2	2	1
			雌	2	2	3	2
	脾	肥大	雄	0	0	0	0
			雌	0	0	2	0
	精 巢	萎縮	雄	0	0	3	0
			雌	—	—	—	—

※統計検定は未実施

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

検査時期 (月)	投 与 群			0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
	病 変						
途中 死亡	子 宮	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	0	1	2	0
	卵 巢	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	0	4	4	0

※統計検定は未実施

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、胃、小腸、大腸、リンパ節、坐骨神経、眼球、脾臓、膀胱、筋肉、皮膚及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

[非腫瘍性病変]

検体投与の影響としては、12及び24ヶ月時に屠殺した125ppm投与群の雌雄で甲状腺の大型濾胞がみられた。その他の変化については、用量相関が認められず、検体投与とは関連のない偶発的な変化であると考えられる。

検査時期 (月)	投 与 群			0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm
	病 変						
6	(検査組織数)		雄	(6)	(6)	(6)	(6)
			雌	(6)	(6)	(6)	(6)
	肺	気管支肺炎	雄	1	0	0	0
			雌	0	2	0	1
12	(検査組織数)		雄	(6)	(6)	(6)	(6)
			雌	(6)	(6)	(6)	(6)
	甲 状 腺	大型濾胞	雄	0	0	0	1
			雌	0	0	0	2
	胸 腺	萎縮	雄	0	1	0	1
			雌	2	1	1	2
24	(検査組織数)		雄	(10)	(10)	(10)	(10)
			雌	(10)	(10)	(10)	(10)
	肺	気管支周囲炎	雄	2	0	2	2
			雌	2	3	2	2
		気管支肺炎	雄	0	1	1	1
			雌	0	1	0	0
		肺胞壁肥厚	雄	0	1	1	0
			雌	0	0	0	2
	肝	胆管増生	雄	3	0	0	1
			雌	0	2	2	2
		空胞化	雄	0	0	0	3
			雌	0	0	0	2
	腎	尿細管腔タパク様物質	雄	4	5	7	5
			雌	8	7	5	4
間質炎		雄	1	2	1	0	
		雌	0	0	2	0	

※統計検定は未実施

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

検査 時期 (月)	投 与 群			0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm	
	病 変							
24	下垂体	出血	雄	2	0	0	0	
			雌	1	1	2	1	
	甲状腺	大型濾胞	雄	0	0	0	3	
			雌	0	0	0	2	
	胸 腺	萎縮	雄	7	7	7	4	
			雌	6	5	7	3	
途中 死亡	(検査組織数)			雄	(24)	(23)	(22)	(21)
				雌	(22)	(23)	(22)	(22)
	肺	浮腫	雄	4	4	4	2	
			雌	2	1	1	3	
		気管支肺炎	雄	1	4	1	1	
			雌	1	0	1	0	
		肺炎	雄	0	0	3	2	
			雌	4	3	3	3	
		肺胞壁肥厚	雄	0	1	1	2	
			雌	0	0	0	0	
	肝	アミロイド沈着	雄	0	1	0	0	
			雌	0	0	2	2	
		胆管増生	雄	0	0	0	0	
			雌	0	0	1	2	
	腎	尿細管腔タガク様物質	雄	7	7	9	3	
			雌	3	1	5	4	

※統計検定は未実施

[腫瘍性病変]

腫瘍性病変は、下垂体腫瘍、腎臓肉腫、精囊・前立腺腫瘍、白血病、皮膚線維腫、乳腺腫瘍、細網肉腫などがみられた。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与の影響はなかった。

腫瘍の発生数総括

性 別		雄				雌			
投与群 ppm		0	5	25	125	0	5	25	125
検査動物数		46	46	46	46	46	46	46	46
腫瘍数	良 性	0	0	1	1	2	0	0	0
	悪 性	1	0	0	0	1	0	0	1
腫瘍総数		1	0	1	1	3	0	0	1
腫瘍動物数		1	0	1	1	2	0	0	1

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

臓器別・種類別・発生時期別の腫瘍発生表

検査時期	臓器		雄				雌			
			0ppm (対照群)	5ppm	25ppm	125ppm	0ppm (対照群)	5ppm	25ppm	125ppm
6ヵ月	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
12ヵ月	剖検動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡動物	剖検動物数		24	23	22	21	22	23	22	22
	下垂体	腫瘍	0	0	0	1(良性)	0	0	0	0
	腎	肉腫(M)	1(悪性)	0	0	0	0	0	0	0
	精囊及び前立腺	腫瘍	0	0	1(良性)	0	0	0	0	0
		白血病(M)	0	0	0	0	1(悪性)	0	0	0
	乳腺	腫瘍	0	0	0	0	1(良性)	0	0	0
	皮膚	線維腫	0	0	0	0	1(良性)	0	0	0
		細網肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1(悪性)
24ヵ月 (最終屠殺)	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
全動物	剖検動物数		46	45	44	43	44	45	44	44
			腫瘍の発生は死亡動物のみに認められたので、その欄を参照							

注) (M) : 悪性腫瘍

以上の結果から、本剤の24ヵ月間投与による慢性毒性試験における影響として、125ppm投与群雌雄で体重増加抑制、GOTの減少、甲状腺重量の増加、甲状腺の大型濾胞の出現頻度の上昇が認められたことから、無毒性量は雌雄とも25ppm(雄1.882 mg/kg/日、雌2.690 mg/kg/日)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと考えられる。