

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 1-(1,2)	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ 490、610、770、860、960	♂ 701 ♀ 691	(1982)	VIII-7
毒 13 [GLP]	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀各1	経口	♀ 175、550、1750	♀ 550	(2007)	VIII-8
毒 1-(7,8)	急性毒性 14日間観察 []	マウス	♂♀各10	経口	♂♀ 600、720、860、1040、1250	♂ 931 ♀ 860	(1978)	VIII-10
毒 1-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1986)	VIII-11
毒 14 [GLP]	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(2007)	VIII-12
毒 1-(3,4)	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀ 350、420、500、600、720	♂ 484 ♀ 474	(1978)	VIII-13
毒 1-(5,6)	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各10	腹腔内	♂ 330、360、400、440、480 ♀ 300、330、360、400、440	♂ 392 ♀ 370	(1978)	VIII-14
毒 1-(9,10)	急性毒性 14日間観察 []	マウス	♂♀各10	皮下	♂♀ 420、500、600、720、860	♂ 674 ♀ 647	(1978)	VIII-15
毒 1-(11,12)	急性毒性 14日間観察 []	マウス	♂♀各10	腹腔内	♂ 360、400、440、480、530 ♀ 250、300、370、440、540	♂ 440 ♀ 396	(1978)	VIII-16
毒 15 [GLP]	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂♀各5	吸入 (ガス)	♂♀ 5600mg/m ³	♂ >5600mg/m ³ ♀ >5600mg/m ³	(1998)	VIII-17
毒 16 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察 []	ウサギ	♀3	貼付	0.5g	刺激性なし	(2007)	VIII-19
毒 17 [GLP]	眼刺激性 3日間観察 []	ウサギ	♂3	点眼	0.09g	ごく軽度の刺激性	(2007)	VIII-20
毒 18 [GLP]	皮膚感作性 48時間観察 []	モルモット	♂20	改良 Buehler 法 感作：100% (経皮) 惹起：100% (経皮)		感作性なし	(1998)	VIII-22

網掛けした試験成績は 1995 年 (平成 7 年) 2 月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
—	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験における一般状態の観察、並びに 90 日間反復経口投与毒性試験及び原体のラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなく、既知神経毒性物質との化学構造の相関はないことから試験省略。						VIII -24	
—	急性遅発性神経毒性	コリンエステラーゼ活性阻害を有しないため試験省略。						VIII -27	
毒 3	90 日間反復経口投与毒性* []	ラット	♂♀各 10	飼料混入	♂ 0、3.95、38.7、267、281 ♀ 0、4.02、41.8、291、314 0、50、500、2500/5000、2500 ~7500ppm	♂ 38.7 ♀ 41.8 500ppm	(1962)	VIII -28	
—	90 日間反復経口投与毒性	イヌ	イヌを用いた1年間反復経口投与試験で毒性学的な知見が得られていると考えられることから試験代替						VIII -33
—	21 日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験において、他の暴露経路に比べて著しく強い毒性を示唆する所見は認められていないことから試験省略。						VIII -35	
—	90 日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験において、他の暴露経路に比べて著しく強い毒性を示唆する所見は認められていないことから試験省略。						VIII -36	
—	90 日間反復神経毒性	90 日間反復経口投与毒性試験及び原体のラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなく、既知神経毒性物質との化学構造の相関はないことから試験省略。						VIII -37	
—	28 日間反復遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため試験省略。						VIII -41	
毒 5-2 [GLP]	1 年間反復経口投与毒性 []	イヌ	♂♀各 5	飼料混入	♂ 0、0.826、4.65、17.8 ♀ 0、0.715、4.60、17.3 0、25、150、625ppm	♂ 17.8 ♀ 17.3 625ppm	(1991)	VIII -42	
毒 4-2 [GLP]	1 年間反復経口投与毒性/発がん性 24 ヶ月間 []	ラット	♂♀各 72	飼料混入	♂ 0、1.96、9.82、103 ♀ 0、2.64、13.3、144 0、50、250、2500ppm	♂ 1.96 ♀ 2.64 50ppm 発がん性なし	D (1989)	VIII -48	
毒 6	発がん性 78 週間 []	マウス	♂♀各 80	飼料混入	♂ 0、34、163、719 ♀ 0、52、256、1032 0、250、1250、5000ppm	♂ 34 ♀ 52 250ppm 肝腫瘍の増加	(1980)	VIII -84	

* : 80%水和剤を用いて実施

網掛けした試験成績は 1995 年 (平成 7 年) 2 月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 19 [GLP]	繁殖毒性 2 世代 []	ラット	♂♀ 各 30	飼料 混入	P 世代 : ♂ 0、2.94、14.6、 145 ♀ 0、3.54、17.6、 173 F ₁ 世代 : ♂ 0、3.89、19.4、 191 ♀ 0、4.55、22.5、 217	親、児動物 : P 世代 ♂ 14.6 ♀ 17.6 F ₁ 世代 ♂ 19.4 ♀ 22.5	(1991)	VIII -118
					0、50、250、2500ppm	親及び児動物 : 250ppm 繁殖毒性なし		
毒 8-2 [GLP]	催奇形性 妊娠 7~16 日 10 日間 []	ラット	♀25	経口	0、20、75、200、500	母動物 20 胎児 75 催奇形性なし	(1988)	VIII -126
毒 8-3 [GLP]	催奇形性 妊娠 7~19 日 13 日間 []	ウサギ	♀20	経口	0、30、100、300、 500	母動物 100 胎児 100 催奇形性なし	(1987)	VIII -131
毒 9	変異原性 復帰突然変異 []	ネズミチフス 菌 : TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538 大腸菌 : WP2 <i>hcr</i>		<i>in vitro</i>	0、10、50、100、500、 1000、5000、10000 μg/プレート	陰性	(1978・ 1983)	VIII -136
毒 20 [GLP]	変異原性 復帰突然変異 []	ネズミチフス 菌 : TA97、 TA98、TA100、 TA1535		<i>in vitro</i>	0、50、100、500、 1000、2500、5000 μg/プレート	陰性	(1988)	VIII -139
毒 9-2 [GLP]	変異原性 突然変異 []	チャイニーズ ハムスター卵 巢細胞(CHO)		<i>in vitro</i>	-S9 : 0、99、297、 594、792、990 μg/mL +S9 : 0、248、495、 743、990、1188、 1485、1980 μg/mL	陰性	(1988)	VIII -142
毒 9-3 [GLP]	変異原性 染色体異常 []	ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	0、500、750、1000、 1250 μg/mL	-S9mix : 陰性 +S9mix : 陽性	(1987)	VIII -145

網掛けした試験成績は 1995 年 (平成 7 年) 2 月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
毒 9-4 [GLP]	変異原性小核試験 []	マウス	♂♀各5~6	経口	♂♀ 0、5、75、500	陰性	(1988)	VIII -149		
毒 9	変異原性DNA修復 []	枯草菌： H17、M45		<i>in vitro</i>	0、20、100、200、500、1000、2000、5000、10000 μg/ディスク	陰性	(1978・1983)	VIII -151		
毒 10	生体機能影響 []	中枢神経系	睡眠延長作用	マウス	♂10~11	経口	0、60、200、600	200	(1989)	VIII -153
		血液	血液凝固	ラット	♂10~11	経口	0、200、600、2000	影響なし		

—：該当データなし

網掛けした試験成績は1995年（平成7年）2月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

2. 製剤（80%水和剤）を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 1-1-2	急性毒性 80%水和剤 14日間観察 []	ラット	♂10	経口	♂ 3473、5000、5125、5250、5500	♂ 5175	(1965)	VIII -155
毒 1-1-1 [GLP]	急性毒性 80%水和剤 14日間観察 []	マウス	♂♀各10	経口	♂♀ 0、965、1157、1389、1667、2000、2400	♂ 1849 ♀ 1796	(1986)	VIII -156
毒 11-2	急性毒性 80%水和剤 14日間観察 []	ウサギ	♂3	経皮	♂5000	♂ >5000	(1975)	VIII -157
毒 1-4 [GLP]	急性毒性 80%水和剤 14日間観察 []	ラット	♂♀各5	吸入 (ダスト)	♂♀ 4100、5100、5200mg/m ³	♂ >5200mg/m ³ ♀ >5200mg/m ³	(1989)	VIII -158
毒 11-1	急性毒性 80%水和剤 14日間観察 []	ラット	♂4	吸入 (ミスト)	♂ 2100、4800mg/m ³	♂ >4800mg/m ³	(1964)	VIII -160

網掛けした試験成績は1995年（平成7年）2月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒2	皮膚刺激性 80%水和剤 24時間観察 []	モルモット	10 (性別不明)	貼付	50%	軽度の刺激性	(1962)	VIII -161
毒2-1 [GLP]	眼刺激性 80%水和剤 7日間観察 []	ウサギ	♀6	点眼	0.1mL	中等度の刺激性	(1988)	VIII -162
毒2	皮膚感作性 80%水和剤 24時間観察 []	モルモット	9 (性別不明)	Buehler 法 感作：50% (経皮) 惹起：50% (経皮)		感作性なし	(1962)	VIII -164
毒5	2年間反復 経口投与毒性 80%水和剤 []	イヌ	♂♀ 各3	飼料 混入	♂ 0、1.37、8.78、 25.5	♂ 25.5 ♀ 26.9	(1966)	VIII -165
					♀ 0、1.73、7.36、 26.9			
毒4	2年間反復 経口投与毒性 80%水和剤 24ヵ月間 []	ラット	♂♀ 各36	飼料 混入	♂ 0、1.90、9.6、 48.3	♂ 9.6 ♀ 11.5	(1966)	VIII -168
					♀ 0、2.27、11.5、 61.1			
毒7	繁殖毒性 80%水和剤 3世代 [] [参考]	ラット						VIII -193
毒8	催奇形性 80%水和剤 妊娠8～16日 9日間 [] [参考]	ウサギ						VIII -196
								VIII -198

網掛けした試験成績は1995年(平成7年)2月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

3. 製剤（5%粒剤）を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒 1-2-1 [GLP]	急性毒性 5%粒剤 14日間観察 []	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀0, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1992)	VIII -200
毒 1-2-2 [GLP]	急性毒性 5%粒剤 14日間観察 []	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀0, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1992)	VIII -201
毒 1-2-3 [GLP]	急性毒性 5%粒剤 14日間観察 []	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀0, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1992)	VIII -202
毒 1-2-4 [GLP]	急性毒性 5%粒剤 14日間観察 []	マウス	♂♀ 各5	経皮	♂♀0, 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1992)	VIII -203
毒 2-2-1 [GLP]	皮膚刺激性 5%粒剤 72時間観察 []	ウサギ	♂6	貼付	0.5g	刺激性なし	(1992)	VIII -204
毒 2-2-2 [GLP]	眼刺激性 5%粒剤 96時間観察 []	ウサギ	非洗眼群♂6 洗眼群♂3	点眼	0.1mL	軽度の刺激性 洗眼効果あり	(1992)	VIII -205
毒 2-2-3 [GLP]	皮膚感作性 5%粒剤 48時間観察 []	モルモット	♀30	Maximization 法 感作：1%（皮内） ：原体（経皮） 惹起：原体（経皮）		感作性なし	(1992)	VIII -208

網掛けした試験成績は1995年（平成7年）2月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

3. 参考（その他製剤）

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
								VIII -210
								VIII -212
								VIII -213

—：該当データなし、*：検体純度について記載なし、
網掛けした試験成績は1995年（平成7年）2月の厚生省残留農薬安全性評価委員会にて評価済み。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒1-(1,2))

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1982年

検体純度:

供試動物: Wistar-Imamichi ラット、5週齢、体重; 雄 96~136g、雌 92~116g
1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与液量は 30mL/kg とした。〔申請者注: 報告書に絶食時間についての記載無し〕

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	490、610、770、860、960
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 701 (642~756) 雌 691 (626~754)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 3日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後約 30分から発現 投与後 4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 490

中毒症状として、鎮静及び昏睡が認められた。
肉眼的病理検査では検体投与による影響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丸和バイオケミカル株式会社にある。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒13)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：2007年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：Cri:CD(SD)系雌ラット、約10～11週齢、体重201.3～216.3g、各段階1匹

観察期間：14日間

試験方法：上げ下げ法

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、上げ下げ法により単回強制経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。投与前約16～18時間絶食させた。

段階	投与量 (mg/kg)	結果
1	550	生存
2	1750	死亡
3	550	死亡*1
4	175	生存
5	550	死亡*2
6	175	生存

*1：投与後1日に切迫屠殺した。

*2：投与日に切迫屠殺した。

観察・検査項目：一般症状及び生死を14日間観察した。体重は、投与前日、投与日、投与後7及び14日並びに切迫屠殺日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。なお、切迫屠殺動物は死亡動物と同様に取り扱った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	175、550、1750
LD ₅₀ * (mg/kg) (95%信頼限界)	550 (92.34~2240)
死亡開始時間及び終了時間	投与当日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分以内から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<175 (全ての投与群で症状が認められた。)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	175

* : LD₅₀ 値はソフトウェアパッケージ (AOT425StatPgm) ^a を用いて算出した。

中毒症状として、嗜眠、筋緊張低下、運動失調、流涙、高姿勢歩行 (high carriage)、散瞳、歩行異常、振戦、緩徐呼吸、腹臥位、蒼白、瀕死及び種々汚れが認められた。

生存動物の体重では検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査では、死亡動物において胃の潰瘍/糜爛及び皮膚の汚れが認められた。

^a Prepared for U.S. EPA by Westat, May 2001, Updated by U.S. EPA February 2002.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

③ マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒1- (7,8))

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1978年

検体純度：

供試動物：JCR-JCL マウス、5週齢、体重；雄 22.0～26.5g、雌 18.6～23.6g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与液量は 30mL/kgとした。〔申請者注：報告書に絶食時間についての記載無し〕

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	600、720、860、1040、1250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 931 (853～1020) 雌 860 (763～968)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30分以内から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 600

中毒症状として、苦悶及び昏睡が認められた。

肉眼的病理検査では検体投与による影響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丸和バイオケミカル株式会社にある。

④ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒 1-3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1986年[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット、7週齢、体重記載なし、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：粉碎した検体を蒸留水で湿らせ綿布(4×5cm)に塗布し、剪毛した背部皮膚に貼付して24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、この間体重も測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状及び死亡は認められなかった。

体重減少は認められなかった。

肉眼的病理検査では検体投与による影響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丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑤ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒 14)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 2007年[GLP対応]

検体純度:

供試動物: CrI:CD(SD)系ラット、雄 約9週齢、雌 約10週齢、体重; 雄 286.4~320.5g、雌 211.9~243.0g、1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

投与方法: 脱イオン水で湿らせた検体をガーゼパッドに塗布し、剃毛した背部(約5×7.4cm)に半閉塞貼付した。適用24時間後にガーゼパッドを除去し、適用部位を温水で洗浄した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状及び死亡は認められなかった。

体重及び肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかった。また、適用部位の皮膚にも刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑥ ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 毒 1- (3,4))

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1978年

検体純度:

供試動物: Wistar-Imamichi ラット、5週齢、体重; 雄 100~128g、雌 96~125g
1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁し、頸背部の皮下に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	350、420、500、600、720
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 484 (432~537) 雌 474 (416~530)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 4日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30分から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 350

中毒症状として、苦悶及び昏睡が認められた。

死亡動物の肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかったが、生存動物では、高濃度投与群で脾臓の肥大が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑦ ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 毒 1- (5,6))

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1978 年

検体純度:

供試動物: Wistar-Imamichi ラット、5 週齢、体重; 雄 100~128g、雌 96~125g
1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5% トラガント水溶液に懸濁し、腹腔内投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄: 330、360、400、440、480 雌: 300、330、360、400、440
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 392 (373~411) 雌 370 (354~388)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30 分以内から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 330 雌 300

中毒症状として、苦悶及び昏睡が認められた。

死亡動物の肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかったが、生存動物では、腹腔内投与に際して一般的に観察される所見である肝葉の癒着及び軽度の変形、腫脹が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑧ マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 毒 1- (9,10))

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1978年

検体純度：

供試動物：JCR-JCL マウス、5週齢、体重；雄 22.0～26.5g、雌 18.6～23.6g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁し、頸背部の皮下に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	420、500、600、720、860
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 674 (620～735) 雌 647 (595～704)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30分から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 420

中毒症状として、苦悶及び昏睡が認められた。

肉眼的病理検査では検体投与による影響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丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑨ マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 毒1- (11,12))

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 1978年

検体純度:

供試動物: JCR-JCL マウス、5週齢、体重; 雄 22.0~26.5g、雌 18.6~23.6g、1群雌雄各 10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を 0.5%トラガント水溶液に懸濁し、腹腔内投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄: 360、400、440、480、530 雌: 250、300、370、440、540
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 440 (420~460) 雌 396 (361~435)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1日から開始 投与後 2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 30分以内から発現 投与後 3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 360 雌 250

中毒症状として、苦悶及び昏睡が認められた。

死亡動物の肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかった。生存動物の肉眼的病理検査では、高濃度投与群で脾臓の肥大が認められ、また、腹腔内投与に際して一般的に観察される所見である肝葉の癒着及び軽度の変形、腫脹が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

⑩ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒15)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1998年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：Crl:CD(SD)系ラット、約8週齢、体重；雄251～281g、雌188～215g
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体をダスト発生装置を用いて噴射し、発生したダスト中に動物を4時間鼻部暴露させた。

暴露空気を10～30分間隔でGelmanガラスファイバー（Type A/E）を組み込んだカセットフィルターを用いて捕集し、重量分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

実際濃度 (mg/m ³)	5600
粒子径分布 (%) ¹	
<10 (μm)	98.0
<3	58.5
<1	8.0
空気力学的質量中位径 (μm)	2.6
吸収可能な粒子 (<3μm) の割合 (%)	58.5
チャンバー容積 (L)	34
チャンバー内通気量 (L/分)	約39
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露

1：カスケードインパクターを用いて2回測定した平均

観察・検査項目：暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。体重を暴露前、暴露後1、2、3、4、7及び14日に測定した。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実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (実際濃度 (mg/m ³))	5600
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄雌共 >5600
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	暴露終了直後から発現* 暴露後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 <5600
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄雌共 5600

*：暴露中は、暴露空気中の粒子密度が濃く、動物の肉眼的観察が不可能であった。

中毒症状として、暴露終了直後から肺雑音及び鼻汁が認められた。
体重では、暴露後1日に全動物で、また暴露後3日に雌3例で体重減少が認められたが、これらは検体に起因するものとは考えられなかった。
肉眼的病理検査では検体暴露に関連する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丸和バイオケミカル株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒16)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：2007年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、体重 2731～3171kg、1群3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体 0.5g を脱イオン水 0.4mL で湿らせて軟膏状にし、剃毛した背部（約 6cm²）に塗布してガーゼパッドで覆い、4時間半閉塞適用した。適用後、ガーゼパッドを取り除き、温湯を含ませたガーゼを用いて適用部位を清拭した。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って点数化し、刺激性の評価は EEC 及び米国 EPA の基準に従った。
一般状態もあわせて観察し、体重を適用前及び適用 72 時間後に測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	適用後時間				
			0時間	1時間	24時間	48時間	72時間
260	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
281	紅斑・痂皮	4	—	0	0	0	0
	浮腫	4	—	0	0	0	0
282	紅斑・痂皮	4	—	0	0	0	0
	浮腫	4	—	0	0	0	0

観察期間を通して、いずれの動物にも皮膚の刺激性変化は認められなかった。
中毒症状及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロマシル原体の本試験条件下でのウサギの皮膚に対する刺激性は EEC の分類基準に該当しないと判断され、米国 EPA の基準ではカテゴリーIV（72時間で軽微またはごく軽度の刺激性（刺激性なしあるいはごく軽度の紅斑））に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒 17)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：2007年[GLP対応]

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、体重 3342～3400g、1群 3匹

観察期間：72時間

投与方法：検体 0.09g を右眼に適用し、左眼は対照とした。洗眼処置は行わなかった。

観察項目：適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点し、刺激性の評価は EEC 及び米国 EPA の基準に従った。一般状態もあわせて観察し、体重を適用前及び適用 72 時間後に測定した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
動物 番号 290	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	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
動物 番号 288	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0
		眼脂	3	3	0	0	0
動物 番号 307	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	1	0
		浮腫	4	3	2	1	0
		眼脂	3	3	2	2	0
合計*			330	42	14	10	0
平均			110	14	4.7	3.3	0.0

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

虹彩炎 (評点 1) が 2 例、結膜の発赤 (評点 1 または 2) が 3 例全例、結膜の浮腫 (評点 1、2 または 3) が 2 例、結膜の眼脂 (評点 2 または 3) が 2 例に認められた。これらの刺激性変化は 72 時間後には全て消失した。
中毒症状及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、プロマシル原体の本試験条件下でのウサギの眼に対する刺激性は EEC の分類基準に該当しないと判断され、米国 EPA の基準ではカテゴリー IV (24 時間以内に消失するごく軽度な影響) に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒 18)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1998年[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、試験開始時体重 325～443g、検体感作群 20 匹、
対照群 10 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[改良 Buehler 法]

用量設定根拠；

感作；0.5mL のプロピレングリコールで湿らせた検体 0.5g を刈毛した左腹側部に 6 時間
閉塞貼付した。感作処置は 7 日間隔で、合計 3 回実施した。対照群にはプロピレ
ングリコールのみを同様に処置した。

惹起；最終感作の 14 日後、刈毛した右腹側部に、0.5mL のプロピレングリコールで湿ら
せた検体 0.5g を 6 時間閉塞貼付した。対照群には、刈毛した右腹側部に検体を、左
腹側部にプロピレングリコールのみを同様に処置した。

観察項目：惹起貼付除去 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的
に観察し、以下の基準に従って採点した。体重は初回感作前日、初回感作後 6、
13、20、27 及び 31 日（試験終了時）に測定した。また、一般状態を観察終了時
まで毎日観察した。

評点	判定基準
0	紅斑なし
0.5	極めて僅かな紅斑（普通は散在性）
1	僅かな紅斑（普通はび漫性）
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑、浮腫を伴うまたは伴わない

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数											感作率 (%)			
				24 時間						計	48 時間					時間		合計
				皮膚反応評点					計		皮膚反応評点					24	48	
				0	0.5	1	2	3			0	0.5	1	2	3			
検体	0.5g 検体	0.5g 検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
	溶媒	溶媒 ¹	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0
0.5g ² 検体																		
陽性対照*	2.0% HCA	1.5% HCA	20	2	3	13	2	0	15/20	9	1	10	0	0	10/20	75	50	80
	エタノール	アセトン	10	8	2	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0

検体：プロマシル原体

溶媒：プロピレングリコール

1：左腹側部に適用

2：右腹側部に適用

*：陽性対照については、同研究所で実施した HCA を用いた試験結果 (1997 年 10 月 14 日～11 月 15 日実施) を示した。

検体感作群及び対照群では、惹起 24 及び 48 時間後のいずれの観察においても適用部位に皮膚反応は認められなかった。

体重では、初回感作後 20 日に検体感作群の 1 例で体重減少が認められたが、全ての動物は全般的に体重増加を示した。

なお、別途行われた陽性対照試験では、陽性対照 α -ヘキシルシンナムアルデヒド (HCA) 感作群において、16/20 例にごく軽微から中等度の皮膚反応が認められ (感作率 80%)、モルモットの感受性に問題のないことが確認された。

以上の結果から、プロマシル原体は本試験条件下で皮膚感作性なしと判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

<試験成績提出除外>

急性及び90日間反復投与毒性試験で神経毒性に関する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

プロマシルの急性遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 3. 試験成績の除外について(2)-⑧-ア

具体的理由：

コリンエステラーゼ阻害性を有さないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

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 毒3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年：1962年

検体純度：

供試動物：Charles River-CD系ラット、1群雌雄各10匹

投与開始時体重：雄70～99g、雌70～86g

投与期間：13週間（1962年5月18日～1962年8月17日）

投与方法：検体を0、50、500、2500/5000*¹及び2500～7500*²ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

*¹ 投与開始時投与量が2500ppmであった群は7週目から5000ppmに増量し、11週目の2日目に雌雄5匹からなる2群（2500A、2500B）に分け、2500B群の投与量を6000ppmに増量し、さらに12週目から7500ppmに増量した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

用量設定根拠；

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。

いずれの群でも死亡例はなかった。

一般状態及び行動は概して対照群と投与群間で差がなかった。呼吸困難の徴候も対照群及び投与群ともに同じ頻度でみられた。

体重変化；個体別体重を週1回測定した。

2500A 群及び 2500B 群では投与 11～13 週間の雄の体重増加量が対照群よりも著しく低値であった。その他の群の体重増加は試験期間を通して対照群と差がなかった。

[申請者注：

]

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は週1回測定した。投与 0～6、7～10 及び 11～13 週間の体重増加量と総摂餌量から食餌効率を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	500	2500A	2500B	50	500	2500A	2500B
食餌効率	0～6								
	7～10								
	11～13				↓ 31				

Scheffe 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したもの。

2500A：0～6 週は 2500ppm、7～13 週は 5000ppm 濃度の飼料を与えた。

2500B：0～6 週は 2500ppm、7～10 週は 5000ppm、11 週は 6000ppm、12～13 週は 7500ppm 濃度の飼料を与えた。

2500B 群の雄の摂餌量は少なかったが、対照群と比較して統計学的に有意な差はみられず、その食餌効率は対照群よりも有意に低かった。その他の群の摂餌量は対照群と差がなかった。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

投与量 (ppm)		50	500	2500A	2500B
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.95	38.7	267	281
	雌	4.02	41.8	291	314

各週の群平均値から申請者が算出した。

2500A : 0~6 週は 2500ppm、7~13 週は 5000ppm 濃度の飼料を与えた。

2500B : 0~6 週は 2500ppm、7~10 週は 5000ppm、11 週は 6000ppm、12~13 週は 7500ppm 濃度の飼料を与えた。

血液学的検査；投与 30 及び 90 日目に各群雌雄 5 匹を対象として、尾静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、白血球分類、ヘモグロビン、ヘマトクリット値

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	2500	50	500	2500
赤血球数	30			↓ 68			

Scheffe 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したもの。

投与 30 日目の検査では、2500ppm 投与群の雄の赤血球数が対照群よりも有意に低かったが、90 日目には差がみられなかった^{申請者注 1}。他の検査項目には、対照群と投与群との間で差がみられなかった。

尿検査；投与 30 及び 90 日目に各群雌雄 5 匹を対象として採取した蓄尿について以下の項目を検査した。

外観、pH、比重、糖、アセトン、蛋白、ビリルビン、潜血、沈渣

いずれの検査項目にも、対照群と投与群との間で差がみられなかった。

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、対体重比を算出した。

脳、甲状腺、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次表に示す。

申請者注 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丸和バイオケミカル株式会社にある。

項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	500	2500A	2500B	50	500	2500A	2500B
肝臓	重量			↑121				↑131	↑127
	対体重比			↑132				↑130	↑128
	脳重量比								
脾臓	重量				↓77				
	対体重比								
	脳重量比								
腎臓	重量								
	対体重比			↑113	↑119				
	脳重量比								
卵巣	重量	—	—	—	—				
	対体重比	—	—	—	—			↓83	
	脳重量比	—	—	—	—				

Scheffe 検定 ↑↓: p<0.05 (脳重量比については統計解析を実施せず)

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したもの。

2500A : 0~6 週は 2500ppm、7~13 週は 5000ppm 濃度の飼料を与えた。

2500B : 0~6 週は 2500ppm、7~10 週は 5000ppm、11 週は 6000ppm、12~13 週は 7500ppm 濃度の飼料を与えた。

2500A 群の雄、2500A 群及び 2500B 群の雌では肝臓の重量及び対体重比が対照群に比べて有意に高く、2500A 群及び 2500B 群の雄では腎臓の対体重比が対照群に比べて有意に高かった。また、統計解析は実施しなかったが、2500A 群の雄及び 2500A 群及び 2500B 群の雌の肝臓、並びに 2500A 群及び 2500B 群の雄の腎臓については対脳重量比も対照群に比べて高かった。

また、2500B 群雄の脾臓重量及び 2500A 群雌の卵巣重量対体重比に有意な低下がみられた^{申請者注 2}。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、肉眼的病理検査を実施した。

2500A 群及び 2500B 群の雄全例、並びに 2500B 群の雌 2 例では腎臓の褪色及び被膜表面陥凹がみられ、2500A 群及び 2500B 群の雌雄数例では甲状腺の肥大または充血がみられた。50ppm 群及び 500ppm 群では検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群の雌雄各 5 匹、2500A 群の雌雄各 2 匹、2500B 群の雌雄各 3 匹を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

申請者注 2 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺、肺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸、大腸、膀胱、生殖腺、大腿骨、胸骨

また、2500A 群及び 2500B 群の残りの全動物の甲状腺、肝臓、腎臓及び下垂体、対照群の残りの雌雄各 3 匹の大腿骨、50ppm 投与群の雌雄各 5 匹の甲状腺、並びに 500ppm 群の雌雄各 5 匹の甲状腺、肝臓及び腎臓についても病理標本を作成し、検鏡した。

検体投与に関連する変化として、2500A 群及び 2500B 群を併せた 20 例中雄 3 例及び雌 9 例では甲状腺活性の増加（濾胞小型化、コロイド減少、濾胞上皮の高さの伸長、濾胞上皮空胞化及びコロイド空胞化）がみられ、雄 9 例及び雌 4 例^{申請者注³}に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

また、腎臓には雄で尿細管上皮の再生及び間質性炎症浸潤が、雌で尿細管上皮の空胞化がみられたが、検体投与の影響とは考えられなかった^{申請者注⁴}。他の臓器の所見については、投与群と対照群間に差がみられなかった。

これらの所見の発現例数を次表に示す。

性別		雄					雌					
		投与量 (ppm)		0	50	500	2500A	2500B	0	50	500	2500A
甲状腺	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	濾胞小型化											
	コロイド減少											
	濾胞上皮の高さの伸長											
	濾胞上皮空胞化											↑4
	コロイド空胞化											
肝臓	所見\検査動物数	5	0	5	5	5	5	0	5	5	5	
	小葉中心性肝細胞肥大				↑5	↑4						
腎臓	所見\検査動物数	5	0	5	5	5	5	0	5	5	5	
	尿細管上皮再生				↑4							
	尿細管上皮空胞化											
	間質性炎症浸潤											

申請者注：申請者が個別別の病理所見報告書から抜粋して表を作成した。

Dunnett 検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01（申請者による検定）

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、高用量群の 5000ppm 以上に増量した期間に雄で体重増加抑制がみられ、食餌効率が対照群に比べて低下した。また、この群では、雌雄の肝臓重量及び雄の腎臓重量に増加がみられ、病理組織学的には雌雄ともに甲状腺活性の増加を示す所見（濾胞小型化、コロイド減少、濾胞上皮の高さの伸長、濾胞上皮空胞化及びコロイド空胞化）及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 500ppm（雄；38.7mg/kg/日、雌；41.8mg/kg/日）であると判断される。

申請者注³：

申請者注⁴：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

② イヌ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（申請者考察）

<試験成績代替>

本剤のイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験は未実施であるが、以下の理由から「イヌを用いた 1 年間反復経口投与試験（資料 毒 5-2）」の投与 90 日後までのデータによって代替可能と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

<試験成績提出除外>

ブロマシルの 21 日間反復経皮投与毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 3. 試験成績の除外について(2)-⑩-イ

具体的理由：

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ため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

<試験成績提出除外>

ブロマシルの90日間反復吸入毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省農産園芸局長通知

12農産第8147号の第4. 試験成績の除外について(別表2)

具体的理由：

急性吸入毒性に関する試験結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

<試験成績提出除外>

90日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は丸和バイオケミカル株式会社にある。

(10) 28 日間反復経口投与遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

プロマシルの 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑬

具体的理由：

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため。