

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

農 薬 抄 録

N A C

(殺虫剤)

TKI JAPAN株式会社

(作成責任者・所属)

	会社名	担当部署	担当者	電話番号
連絡先				

目次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	11
IV. 適用及び使用上の注意	12
V. 残留性及び水質汚濁性	19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	29
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	37
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	毒-11
(1) 急性毒性	毒-11
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	毒-15
(3) 皮膚感作性	毒-18
(4) 急性神経毒性	毒-20
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-26
(6) 亜急性経口毒性	毒-27
(7) 反復経口投与神経毒性	毒-31
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-38
(9) 1年間反復投与毒性および発がん性	毒-39
(10) 繁殖毒性および催奇形性	毒-83
(11) 変異原性	毒-106
(12) 生体の機能への影響に関する試験	毒-125
(13) 解毒および治療	毒-127
(14) その他	毒-128
2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績	毒-150
3. 製剤を用いた試験成績	毒-155
4. 参考資料	毒-177
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
代謝分解試験一覧表	代-1
代謝分解物一覧表	代-6
動物体内運命試験	代-11
植物体内運命試験	代-37
土壌中運命試験	代-57
水中運命試験	代-62
土壌吸着試験	代-73
参考資料	代-75
代謝のまとめ	代-97
代謝の概要	代-101
代謝分解経路	代-103

I. 開発の経緯

NACは1953年、当時のユニオン・カーバイド社が低毒性のカバート系殺虫剤を追求する過程で合成され、各種害虫に対して効果があることが確認された。その後、ユニオン・カーバイド社の農業部門は1986年にローヌ・ブーラン社に買収され、さらに合併により2002年よりバイエルクロップサイエンス社となり、2013年にTKI社に買収され今日に至っている。

NACは1963年にFAO/WHO (JMPR) において毒性が評価され、ADIが 0.02mg/kg/日として設定された。その後の再評価で、1969年に 0.01mg/kg/日、1996年に0.003mg/kg/日に改正され、さらに直近の再評価（2001年）で0.008mg/kg/日に改正された。日本においては当初JMPR同様、0.02mg/kg/日が採用されたが、2003年の再評価時に2001年のJMPRの評価が参照され、これを支持する形で0.0075mg/kg/日が提案された。ARfDに関しては、米国で0.01mg/kg/日、カナダで0.011 mg/kg/日、EUで0.01 mg/kg/日、またオーストラリアで0.01 mg/kg/日が設定されている。

日本での本剤の開発については、1957年から日本植物防疫協会を通じて、まず粉剤の薬効・薬害試験が開始された。水稲のツグロコバエ、ウカ類、イトロイシ、カンキツ類のコアハナガリ、アブラムシ類、ハマキムシ類、スリップス類、りんごのハマキムシ類、カガラムシ類、シクイムシ類、茶のチャホガ、ハマキムシ類、チャドクガ、コバエ及びキャベツのアムシ、ハモシトウ等に効果が認められ、登録取得となった。その後、水和剤で果樹、果菜及び葉菜類、乳剤で水稲、果樹、茶及び豆類、ベイト剤で葉菜類を適用作物として登録が取得された。この他に、NAC特有な効果（植物成長調整作用）を応用して、りんごの摘果剤としても開発された。

2016年3月現在、日本においては、りんご（摘果剤使用を含む）、日本なし、ぶどう、みかん、キャベツ、だいこん、はくさい及びばれいしょ等の登録がある。

諸外国においては、米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド、韓国、ブラジル等の国々において、広範な作物に対して登録されている。

なお、2009年3月現在の主な海外基準値は下表のとおりである（T:Temporary MRL）。

食品	CODEX	米国	カナダ	オーストラリア
りんご	5	10	5	5
あんず	10	10	10	10
アスパラガス	15	10	10	10
てんさい	0.1	5	5	5
にんじん	0.5	10	5	5
おうとう	10	10	10	5
かんきつ	7	10	10	7
なす	1	10	5	3
ぶどう	5	10	5	5
ネクタリン	10	10	10	10
オリーブ	30	10	10	10
もも	10	10	10	10
なし	5	10	5	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

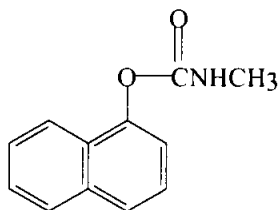
	CODEX	米国	カナダ	オーストラリア
ピーマン	5	-	5	3
とうがらし	5	-	5	3
米	1	5	-	-
だいず (種実)	0.2	5	-	-
ひまわりの種	0.2	1	-	1
かんしょ	0.02	0.2	-	-
トマト	5	10	5	3
ナッツ類	1	-	1	1
かぶ (根部)	1	5	5	5
小麦	2	3	2	5 (T)
アーモンド	-	1	1	1
バナナ	-	10	5	5
豆類 (種実)	-	10	5	-
ブラックベリー	-	12	10	10
ブルーベリー	-	10	7	7
ブロッコリー	-	10	5	5
キャベツ	-	10	5	10
はくさい	-	10	10	10
カリフラワー	-	10	5	5
セルリー	-	10	5	10
くり	-	1	1	1
とうもろこし	-	5	1	1
クランベリー	-	10	10	-
きゅうり	-	10	3	3
エンダイブ	-	10	10	10
ケール	-	12	10	10
レタス	-	10	10	10
メロン	-	10	3	3
オクラ	-	10	10	10
パセリ	-	12	10	10
パースニップ	-	5	5	5
らっかせい	-	5	-	-
ペカン	-	1	-	1
すもも	-	10	10	5
ばれいしょ	-	0.2	0.2	0.2
かぼちゃ	-	10	3	5
だいこん	-	5	5	5
ラズベリー	-	12	10	10
ほうれんそう	-	12	10	10
いちご	-	10	7	7
肉 (陸生哺乳類)	0.05	0.1	-	0.2 (T)
肝臓 (ウシ、ヤギ、ブタ、ヒツジ)	1	1	-	0.2 (T)
腎臓 (ウシ、ヤギ、ブタ、ヒツジ)	3	1	-	0.2 (T)
脂肪 (ウシ、ヤギ、ブタ、ヒツジ)	-	0.1	-	-
乳	0.05	-	-	0.05 (T)

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 N A C [MAFF名]
 カルバリル (carbaryl) [ISO名]
- 2) 別名 商品名：デナボン
 コード番号：UC-7744, セビン (SEVIN), デナボン及びナック
- 3) 化学名 1-ナフチル-N-メチルカーバメート (1-naphthyl-N-methylcarbamate) [MAFF名]
 1-ナフタレンル メチルカーバメート (1-naphthalenyl methylcarbamate) [IUPAC名]

4) 構造式



- 5) 分子式 C₁₂H₁₁NO₂
- 6) 分子量 201.2
- 7) C a s No. 63-25-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 白色粉末・無臭
- 2) 密度 1.21±0.01 g/cm³ (20℃)
 OECDガイドライン109、比重びん法
 [、 GLP]
- 3) 融点 138.0±0.2℃
 OECDガイドライン102、金属ブロック付毛細管法
 [、 GLP]
- 4) 沸点 210±2℃
 OECDガイドライン103、Siwoloboff法及び示差走査熱量測定
 [、 GLP]
- 5) 蒸気圧 4.16 x 10⁻⁵ Pa (23.5℃)
 OECDガイドライン104、気体飽和法)
 [、 GLP]

6) 溶解度 (水および有機溶媒)

水 112.9 mg/L (22℃)
フラスコ法
[]

有機溶媒 n-ヘブタン 0.25 g/L
キシレン 9.86 g/L
1,2-ジクロロエタン 100-120 g/L
アセトン 150-200 g/L
アセトニトリル 100-120 g/L
ジメチルスルホキシド 600 g/L以上
OECDガイドライン105、フラスコ法又は直接添加法
[]、GLP]

メタノール 76.0 g/L
酢酸エチル 77.4 g/L
OECDガイドライン105、フラスコ法
[]、GLP]

7) 解離定数

pKa = 10.4
OECDガイドライン112、分光測光法
[]、GLP]

8) 分配係数 (オクタノール/水) Log Pow = 2.36 (23℃)

EPAガイドライン40CFR158、フラスコ振とう法
[]、GLP]

9) 土壌吸着係数

KFoc 183~596 (25℃)
OECDガイドライン106
[]

10) 加水分解性

半減期 (25±1℃) pH5 : 1277H
pH7 : 11.6~12.4H
pH9 : 3.21時間
EPAガイドライン Subdivision N, Section 161-1
[]、GLP]

11) 水中光分解性

半減期 (実測値)
pH5緩衝液 : 10.3H (25±1℃、510.5W/m²、波長300-800nm)
EPAガイドライン Subdivision N, Section 161-2
[]、GLP]

自然水 : 0.89H (25±1℃、680W/m²、波長290-800nm)
日本国ガイドライン 12農産第8147号およびEPAガイドライン
Subdivision N, Section 161-2
[]、GLP]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

自然水：40時間（25±2℃、402W/m²、波長300-800nm）

日本国ガイドライン 9農産第5089号

[]

12) 安定性

254℃で分解

OECDガイドライン113、DTA、DSC法

[]、GLP]

13) UV、赤外、MS、NMR等のスペクトル

UVスペクトル：図1（濃度1.001 x 10⁻⁴ mol/Lのチャート）

測定波長範囲：200~400nm

光路長：10mm

[]、GLP]

溶媒	極大吸収波長 (nm)	濃度 (mol/L)	吸光度	モル吸光計数ε (L x mol ⁻¹ x cm ⁻¹)
メタノール	221.5	5.005 x 10 ⁻⁵	0.919	18362
	280.0	1.001 x 10 ⁻⁴	0.671	6703

赤外スペクトル：図2（KBr法） []

波長 (cm ⁻¹)	帰属
3310	NH伸縮振動
3061および2940	芳香環-CH伸縮振動
1709	C=O伸縮振動

MSスペクトル：図3（EI法） []

m/z	帰属
201.0	M ⁺
144.0	M-CONHCH ₃ 基準ピーク
127.0	M-OCONHCH ₃

¹H-NMRスペクトル：図4 []

σ ¹⁾	多重度 ²⁾	帰属
7.6	m	芳香環及びNH
2.7	m	CH ₃

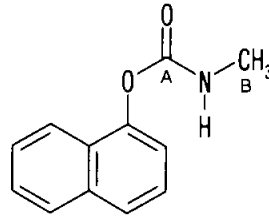
1) σ：TMS内標準シグナル(0ppm)に対する化学シフト(ppm, Hz/MHz)

2) m：多重線

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

^{13}C -NMRスペクトル：図5 [

σ ¹⁾	帰属
29.15	B
119.34	芳香環
121.01	芳香環
124.95	芳香環
125.81	芳香環
126.28	結合芳香環
127.16	芳香環
127.18	芳香環
134.01	芳香環
146.69	芳香環
154.92	A



1) σ : TMS内標準シフト (0ppm) に対する化学シフト (ppm, Hz/MHz)

図1 UVスペクトル

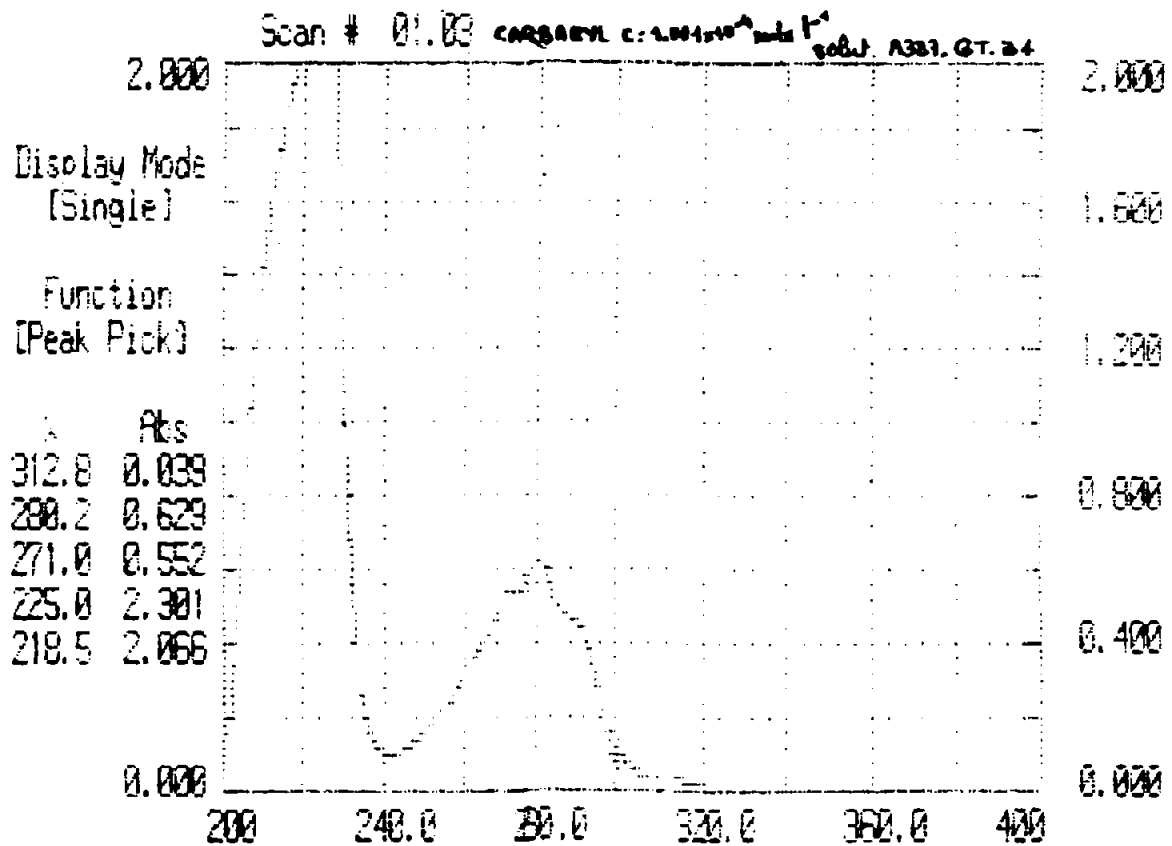


図2 赤外スペクトル

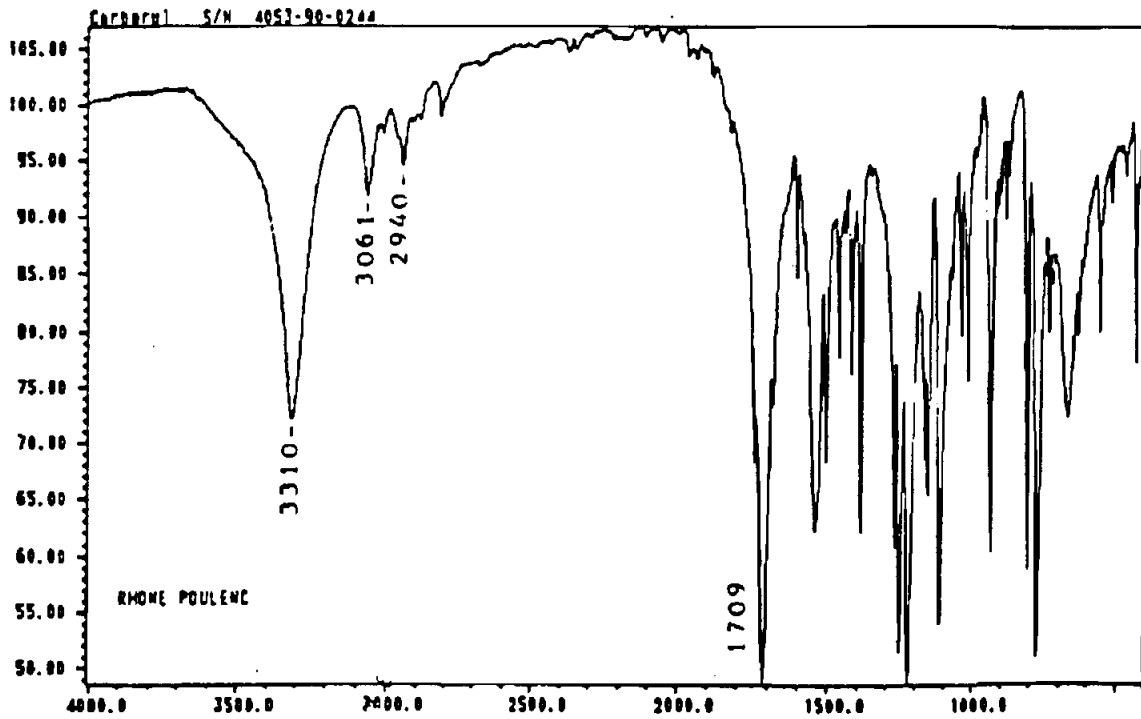


図3 MSスペクトル

Acquisition on: 14-May-98 at 16:23 Instrument: Tri-2 User: RJS Rhone-Poulenc Ag Co
Sample: CARBARYL, LOT#85868, AC#5849.11LW2A, 32RJS90C, LOOP LC/E1, 558V

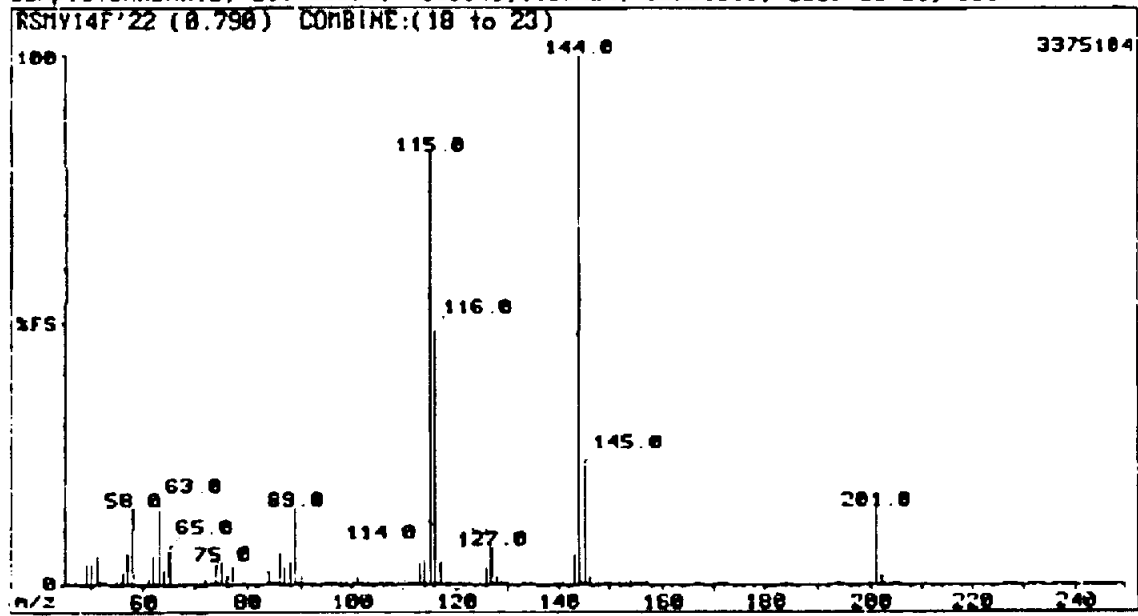


図4 ^1H -NMRスペクトル

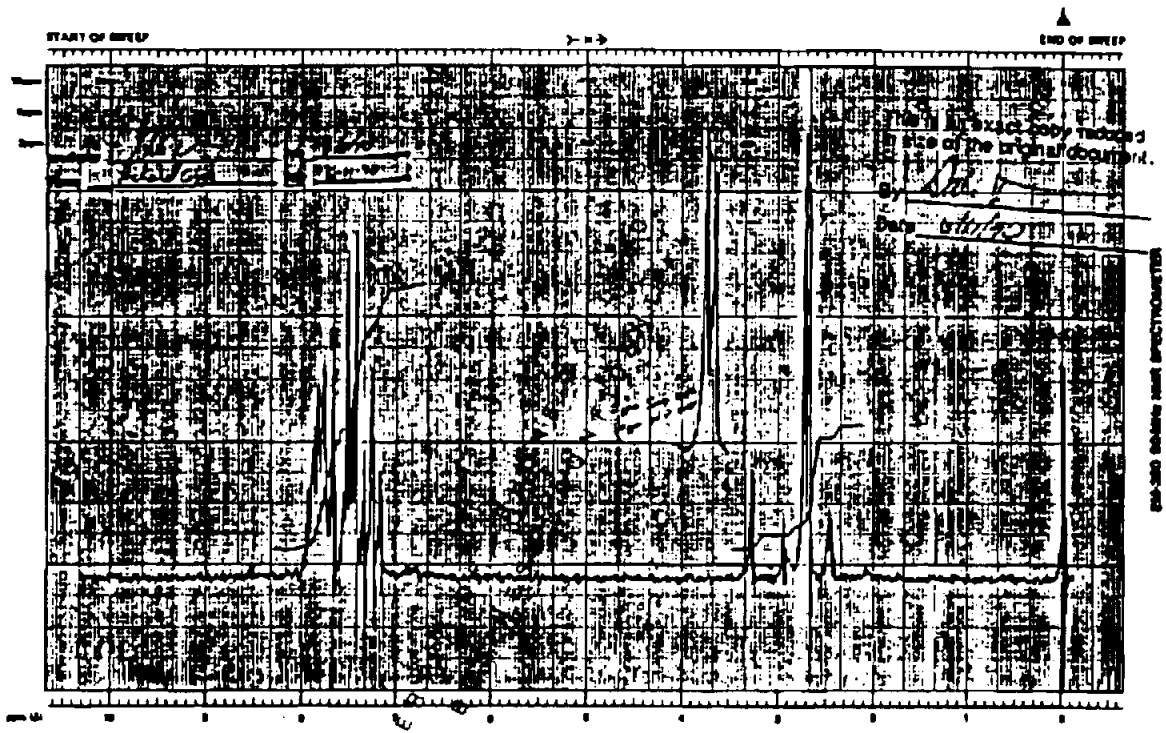
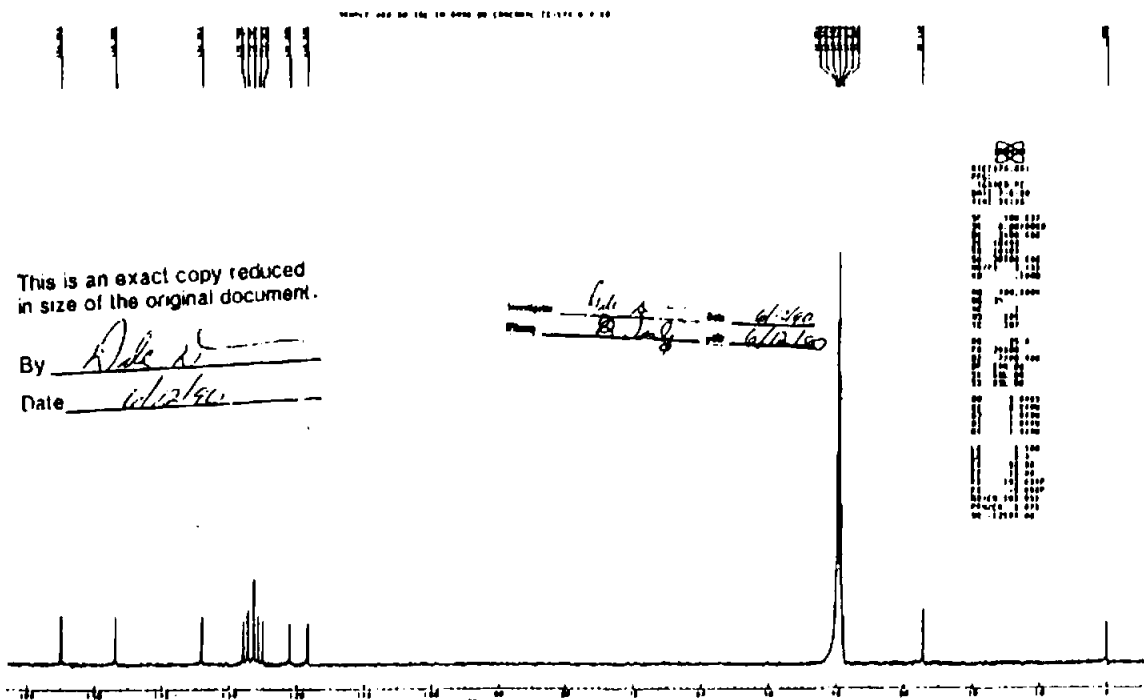
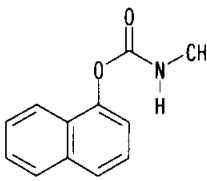


図5 ^{13}C -NMRスペクトル



3. 原体の成分組成

	名称	構造式	分子量	含有量	
				規格値	通常値
有効成分	NAC (カルバリル) 1-ナフチル-N-メチルカーバメート	 <chem>CN(C)C(=O)Oc1cccc2ccccc12</chem> $C_{12}H_{11}O_2N$	201.2		
原体混在物					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

4. 製剤の組成

①85.0%水和剤	
有効成分NAC	85.0% (w/w)
鋳物質微粉、界面活性剤等	15.0% (w/w)
②50.0%水和剤	
有効成分NAC	50.0% (w/w)
鋳物質微粉、界面活性剤等	50.0% (w/w)
③5.0%粒剤	
有効成分NAC	5.0% (w/w)
鋳物質微粉、ふすま、糠、小麦粉、糖蜜等	95.0% (w/w)
④5.0%粒剤	
有効成分NAC	5.0% (w/w)
鋳物質微粉、賦形剤等	95.0% (w/w)
⑤3.0%粒剤	
有効成分NAC	3.0% (w/w)
メタアルデヒド	3.0% (w/w)
穀粉、色素、鋳物質微粉等	94.0% (w/w)

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

NACは、幅広い殺虫スペクトラムを有しており、重要害虫の広範な防除が期待できる。

2. 作用機構

NACは他のカーバメート系殺虫剤と同様に昆虫のコリエステラーゼ活性を阻害する事により、神経系を攪乱し、殺虫効果を発現する。

生物的作用としては、接触及び経口、どちらの経路でも殺虫効果を示す。

3. 作用特性と防除上の利点

NACを葉面散布した場合、気象条件、使用濃度、害虫の発生状況等により異なるが、残効性は、ほぼ7～14日と考えられる。接触及び食毒として効果を発揮する場合、その効果発現の早さは対象害虫の接触度合い及び摂取活動によるところが大きいですが、即効性が確認されている。

また、NACは殺虫活性を示すと同時に植物成長調節作用も有している。りんごの満開後2～3週間間に本剤を処理した場合、中心果には影響がみられないが、側果には影響を及ぼすため、摘果剤として利用できる。このような作用を有する薬剤は、NACを除いては農薬登録剤がなく、りんご栽培の場面では作業の省力化を考えたときに必要不可欠な剤であるといえる。

なお、2007年には、それまであった品種毎の登録が撤廃され、摘果使用においても作物名登録となり、過剰摘果になる一部の品種を除いては全ての品種で使用可能となった(ミカドポン水和剤85のみ)。

IV. 適用及び使用上の注意

<マイクロデナポン水和剤85(NAC 85.0%)>

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	NACを含む農薬の総使用回数
日本なし	アブラムシ類 ナシゲンバイ	1000~2000倍	200~700 L/10a	収穫60日 前まで	3回以内	散布	3回以内
	クワコカイガラムシ	1000~1500倍					
	シクイムシ類 ナシハバチ	1200倍					
	ナシヒガ	1000倍					
みかん	ミカンガタムシ	1700倍	100~300 L/10a	収穫21日 前まで	4回以内	散布	4回以内
	コアホナムグリ ハマキムシ類	1300~1700倍					
キャベツ	ヨウムシ アオムシ ハスモンヨトウ	1000倍	100~300 L/10a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	3回以内
ばれいしょ	ヨウムシ オビエビハシテントウ ハスモンヨトウ	800~1000倍					

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	NACを含む農薬の総使用回数
りんご	摘果	1200倍	200~700 L/10a	満開後1~4週間	2回以内	散布	2回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤の所定量に少量の水を加えて糊状にねり、のち所要量の水を加え十分かきまぜて散布液を調製すること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤使用の際は展着剤を加用すると効果的である。
- (4) 石灰硫黄合剤、ボルドー液等アルカリ性薬剤との混用はさけること。
- (5) 本剤を摘果剤として使用する場合は、次の事項に注意すること。

- ① 本剤を摘果剤として使用する場合において、下記品種以外の品種に対してはじめて使用する時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けるか、自ら事前に薬効及び薬害を確認した上で使用すること。

(効果の確認されている品種)

旭、祝、印度、王林、きおう、紅玉、国光、さんさ、シナノスイート、シナノゴールド、ジョナゴールド、千秋、つがる、ハックナイン、ふじ、北斗、むつ、陽光

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

- ② 本剤の摘果効果は、りんごの品種によりやや異なり、デリシャス系統、秋映、北紅、世界一では過剰摘果となることがあるので使用はさし控えること。
 - ③ 若木及び成木でも樹勢の弱い樹や自然落果の多い樹では使用をさし控えること。
 - ④ 上記の使用は予備摘果を目的としている。
 - ⑤ NACを含む農薬のりんごに対する摘果剤としての使用は2回以内であるが、1回散布でも効果が認められている。
 - ⑥ 品種、樹齢、栄養状況、前年収穫量、剪定、着花程度、および天候等の多くの要件が摘果の効果に影響するので、着果状況や中心果の横径等をよく観察し、各地域の指導に基づいた適切な時期に散布すること。
- (6) 誤ってほうれんそうに使用することのないよう注意すること。
 - (7) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用をさけること。
 - ③ 養蜂が行われている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。
 - (8) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
 - (9) 本剤を大型散布機で使用する場合は、各散布機種 of 散布基準に従って実施すること。
 - (10) 散布の際はマスク、手袋などをして散布液を吸い込んだり、浴びたりしないように注意し、作業後は顔、手足など皮膚の露出部を石けんでよく洗い、うがいをする。
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（甲殻類）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。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。

<デナボン水和剤50 (NAC 50.0%) >

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	NACを含む農薬の総使用回数	
日本なし	クコカガラムシ シクイムシ類	800倍	200~700 L/10a	収穫60日 前まで	3回以内	散布	3回以内	
	ゲンバイムシ類 アブラムシ類 ハマキムシ類	800~1000倍						
みかん	ハマキムシ類	800倍		1000倍	収穫21日 前まで		4回以内	4回以内
	アブラムシ類 ミカンゴコナジラミ ミカンカダマムシ コアホムシ類 アザミウマ類							
	ばれいしょ	テトウムシダマシ ワタアブラムシ	1000~1500倍 1000倍			100~300 L/10a		

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	NACを含む農薬の総使用回数
りんご(国光(成木)) りんご(紅玉(成木)) りんご(旭(成木)) りんご(祝(成木))	摘果	800倍	200~700 L/10a	満開後3 週間頃	2回以内	散布	2回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤の所定量に少量の水を加えて糊状にねり、のち所要量の水を加え十分かきまぜて散布液を調製すること。
- (2) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (3) 本剤使用の際は展着剤を加用すると効果的である。
- (4) 石灰硫黄合剤、ボルドー液等アルカリ性薬剤との混用はさけること。
- (5) 本剤を摘果剤として使用する場合は、次の事項に注意すること。
 - 本剤の摘果効果は、りんごの品質によりやや異なり、デリシャス系統では摘果しすぎとなりやすいので、使用はさし控えること。
 - 使用時期については、満開後2~3週間の散布で摘果効果がみられるが満開後3週間に実止りの多い場合のみ散布するのが安全である。
 - 若木及び成木でも樹勢の弱い樹や自然落果の多い樹では使用をさし控えること。
 - 上記の使用は予備摘果を目的としている。
 - 本剤の摘果剤としての使用に当っては、病害虫防除所等関係機関の指導を受けること。
- (6) 誤ってほうれんそうに使用することのないよう注意すること。
- (7) 本剤を大型散布機で使用する場合は、各散布機種種の散布基準に従って実施すること。
- (8) NACを含む農薬のりんごに対する摘果剤としての使用回数は2回以内であるが、満開後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

3週間頃の1回散布で効果が認められている。

(9) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。

- ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
- ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用をさけること。
- ③ 養蜂が行われている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。

(10) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

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（甲殻類）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。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。

<デナボン5%ベイト (NAC 5.0%) >

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	NACを含む 農業の 総使用回数
キャベツ	ハスモンヨウ ネリムシ類	3~6kg/10a	収穫14日前まで	3回以内	株元散布	3回以内
	コオキ ダンゴムシ	3~4kg/10a				
はくさい	ハスモンヨウ ネリムシ類	3~6kg/10a	収穫21日前まで			
	コオキ ダンゴムシ	3~4kg/10a				
だいこん	ネリムシ類	3~6kg/10a	収穫30日前まで	4回以内	4回以内	
たばこ			移植時	1回	2回以内	

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) たばこの芯葉に付着すると葉害を生ずるので、かからないように注意して使用すること。
- (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (4) ミツバチに対して影響があるので、ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。

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（甲殻類）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) 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。

<デナボン粒剤5 (NAC 5.0%) >

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	NACを含む農薬の総使用回数
未成熟とうもろこし	ダイメイチュウ	3～6kg/10a	収穫21日前まで	2回以内	散布	2回以内
	アワメガ	4～6kg/10a	雄穂抽出期～雌穂抽出期 但し収穫21日前まで			

2. 使用上の注意事項

- (1) 散粒機又は手で作物の葉身に留るよう、少量ずつむらのないように散粒すること。
- (2) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用をさけること。
 - ③ 関係機関（都道府県の農薬指導部局や地域の農業団体等）に対して、周辺で養蜂が行われているかを確認し、養蜂が行われている場合は、関係機関へ農薬使用に係る情報を提供し、ミツバチの危害防止に努めること。
- (3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

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（甲殻類）に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないように注意して使用すること。
- (2) 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TKI JAPAN株式会社にある。

<グリーンベイト (NAC 3.0%) >

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	マルクトを含む農薬の総使用回数	NACを含む農薬の総使用回数
キャベツ	ネリムシ類 ダンゴムシ コホキ ナメジ類 カタツムリ類	3kg/10a	収穫14日 前まで	2回以内	株元散布	6回以内 (散布及び 株元散布は 合計3回以内 (但し、 株元散布は 2回以内))	3回以内
	ダンゴムシ コホキ ナメジ類 カタツムリ類	3~4kg/10a (3~4g/m ²)		3回以内			
はくさい	カタツムリ類	3kg/10a	移植後	1回	株元散布	2回以内	2回以内
たばこ	ネリムシ類	3~4kg/10a					

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 配置で使用する場合は以下に注意する。
 - ① 作物体にかからないように土壌表面あるいは、床面に配置すること。
 - ② 雨や灌水等により本剤に水がかかると予想される場合には、効果の低下をさけるため、上部カバーを有する容器の上に配置する等、水がかからないようにすること。
- (3) 密閉空間での使用はさけ、施設内で使用する場合は、十分換気を行うこと。

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（甲殻類）に影響を及ぼすおそれがあるので、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) 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。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験/8

1) 分析法の原理と操作概要 (一例)

LC/MS/MS法: アセトンで抽出した後、C18及びプロジリルカラムで精製し、LC/MS/MSを用いて定量する。

GC法: アセトンで抽出した後、ジクロロメタンで溶解しプロジリルカラムで精製。GC-NPDを用いて定量する。

2) 分析対象化合物

NAC [A] 化学名: 1-ナフチル-N-メチルカーバメート
分子式: $C_{12}H_{11}O_2N$ 分子量: 201.2

3) 残留試験結果

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成 分含有量) 使用量及び 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
						公的分析機関		社内分析機関		
						NAC		NAC		
						最高値	平均値	最高値	平均値	
10	とうもろこし (生食用子実) (露地) 昭和59年度	粒剤(5%) 4kg/10a (1回目) 6kg/10a (2,3回目) 全面散布	日植防研	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				2	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				3	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				3	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
		長野県 農総試	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
			2	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
			2	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
			3	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
			3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
11	ばれいしょ (塊茎) (露地) 昭和61年度	水和剤(85%) 800倍 200L/10a 散布	北海道 北見農試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				長崎 総農林試	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					2	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
		3	14		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成 分含有量) 使用量及び 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						NAC		NAC	
						最高値	平均値	最高値	平均値
12	だいこん (根部) (露地) 平成19年度	粒剤(5%) 6kg/10a 株元散布	青森植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			福島植防 郡山	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	7	0.43	0.42	0.32	0.32
				4	14	0.46	0.45	0.35	0.34
				4	28	0.23	0.23	0.22	0.22
				4	42	0.04	0.04	<0.01	<0.01
	だいこん (葉部) (露地) 平成19年度	粒剤(5%) 6kg/10a 株元散布	青森植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
福島植防 郡山			0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			4	7	0.34	0.34	0.34	0.34	
			4	14	0.73	0.71	0.45	0.44	
			4	28	0.33	0.33	0.19	0.18	
			4	42	0.03	0.03	0.02	0.02	
15	だいこん (根部) (露地) 平成27年度 [GLP]	粒剤(5%) 6kg/10a 株元散布	日植防 茨城	0	-	<0.01	<0.01		
				4	30	<0.01	<0.01		
			日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01		
				4	30	<0.01	<0.01		
	だいこん (葉部) (露地) 平成27年度 [GLP]		日植防 茨城	0	-	<0.01	<0.01		
				4	30	<0.01	<0.01		
			日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01		
				4	30	<0.01	<0.01		
7	はくさい (茎葉) (露地) 昭和57年度	粒剤(20%) 4kg/10a、 1g/株 散布	日植防研	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	14	<0.01	<0.01	0.006	0.006
				3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			長野植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	14	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				3	21	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成 分含有量) 使用量及び 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)							
						公的分析機関		社内分析機関					
						NAC		NAC					
						最高値	平均値	最高値	平均値				
8	キャベツ (葉球) (露地) 平成4年度	水和剤(85%) 1000倍 200L/10a 散布	日植防研	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				3	7	0.01	0.01	0.02	0.02				
				3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				3	7	2.14	2.12	2.28	2.28				
				3	14	0.24	0.22	0.13	0.12				
				3	21	0.06	0.06	0.10	0.10				
				9	キャベツ (葉球) (露地) 平成19年度	粒剤(5%) 6kg/10a 株元散布	長野植防 松代	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
								3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	21	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
3	28	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01				
福井植防	3	42	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
	0	-	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
	3	14	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
	3	21	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
	3	28	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
	3	42	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01				
3	温州みかん (果肉) (露地) 平成8年度	水和剤(85%) 1000倍 500L/10a 散布	神奈川 農総研 根府川	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				4	14	<0.01	<0.01	0.07	0.06				
				4	21	<0.01	<0.01	0.04	0.04				
				4	28	<0.01	<0.01	0.03	0.03				
			大分植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				4	14	<0.01	<0.01	0.18	0.17				
				4	21	<0.01	<0.01	0.21	0.20				
				4	28	<0.01	<0.01	0.12	0.10				
	温州みかん (果皮) (露地) 平成8年度		神奈川 農総研 根府川	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				4	14	11.3	11.0	6.66	6.56				
				4	21	8.96	8.68	8.42	7.96				
				4	28	9.68	9.35	6.41	6.20				
			大分植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				4	14	8.82	8.42	10.5	10.4				
				4	21	12.0	12.0	10.1	10.0				
				4	28	10.4	10.0	7.37	7.12				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成 分含有量) 使用量及び 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						NAC		NAC	
						最高値	平均値	最高値	平均値
16	温州みかん (果肉) (施設) 平成27年度 〔GLP〕	水和剤(85%) 1000倍 556~ 667L/10a 散布	大分植防	0	-	<0.01	<0.01	/	/
				4	21	0.08	0.08		
				4	30	0.08	0.08		
	日植防 高知		0	-	<0.01	<0.01			
			4	21	0.07	0.07			
			4	30	0.05	0.05			
温州みかん (果皮) (施設) 平成27年度 〔GLP〕	大分植防	0	-	<0.01	<0.01				
		4	21	32.9	32.4				
		4	30	26.5	26.4				
日植防 高知	0	-	<0.01	<0.01					
	4	21	34.8	34.2					
	4	30	33.7	33.6					
13	りんご (果実) (露地) 平成27年度 〔GLP〕	水和剤(85%) 1200倍 325~ 330L/10a (1,2回目 処理) 700倍 450L/10a (3回目) 散布	青森植防	0	-	<0.01	<0.01	/	/
				3*	45	0.18	0.18		
				2**	96	<0.01	<0.01		
			岩手植防	0	-	<0.01	<0.01		
				3*	45	0.39	0.38		
				2**	101	<0.01	<0.01		

* : 満開3週間後、満開4週間後および果実肥大期の3回散布。

** : 満開3週間後および満開4週間後の2回散布(摘果目的)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成 分含有量) 使用量及び 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
						公的分析機関		社内分析機関	
						NAC		NAC	
						最高値	平均値	最高値	平均値
2	日本なし (果実) (露地) 平成9年度	水和剤(85%) 1000倍 300~ 400L/10a 散布	長野植防 南信	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				2	30	0.26	0.25	0.32	0.31
				2	45	0.16	0.16	0.28	0.26
				2	60	0.02	0.02	0.04	0.04
				3	30	0.38	0.37	0.51	0.48
				3	45	0.18	0.18	0.31	0.28
				3	60	0.04	0.04	0.09	0.08
				4	14	1.77	1.70	1.41	1.40
			鳥取園試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				2	30	0.46	0.45	1.01	0.96
				2	45	0.21	0.20	0.16	0.16
				2	59	0.09	0.08	0.07	0.06
				3	30	0.80	0.78	0.60	0.58
				3	45	0.34	0.32	0.15	0.15
3	59	0.14	0.14	0.17	0.16				
4	14	1.75	1.66	1.31	1.26				
14	日本なし (果実) (露地) 平成27年度 (GLP)	水和剤(85%) 1000倍 400L/10a 散布	福井植防	0	-	<0.01	<0.01	/	/
				3	45	0.08	0.08		
				3	60	0.06	0.06		
			長野植防 南信	0	-	<0.01	<0.01		
				3	45	0.50	0.49		
				3	60	0.19	0.19		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN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

試料をアセトンで抽出後、C₁₈ミニカラムで精製、水/アセトニトリル混液に溶解し、LC-MSで定量する。

2) 分析対象化合物

NAC [A]

化学名：1-ナフチル-N-メチルカーバメート

分子式：C₁₂H₁₁O₂N 分子量：201.2

3) 残留試験結果

① 圃場試験（畑地）

推定半減期：火山灰 8.0日 沖積 7.6日

分析機関：

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	平均値		
日植防研 (火山灰) 土性：軽植土	5%粒剤 15kg/10a	0	-	<0.01	<0.01		
		4	0	17.7	17.5		
		4	7	10.5	10.2		
		4	14	2.45	2.44		
		4	30	0.04	0.04		
		4	60	0.02	0.02		
平成20年度		4	90	<0.01	<0.01		
		4	120	<0.01	<0.01		
		日植防山梨 (沖積) 土性：砂壤土	5%粒剤 15kg/10a	0	-	<0.01	<0.01
				4	0	26.1	24.9
				4	7	10.7	10.4
				4	13	6.15	6.00
4	30			0.05	0.04		
4	60			0.02	0.02		
平成20年度		4	90	<0.01	<0.01		
		4	120	<0.01	<0.01		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

②容器内試験（畑地）

推定半減期：火山灰 約18日 沖積 約16日

分析機関：

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	平均値
日植防研 (火山灰) 土性：埴壤土 (30℃) 昭和47年度	20μg/20g	0	-	0.17	0.17
		1	0	1.07	1.04
		1	3	0.65	0.64
		1	8	0.55	0.52
		1	14	0.58	0.58
		1	21	0.49	0.48
		1	28	0.37	0.34
広島農試 (沖積) 土性：砂壤土 (30℃) 昭和47年度	20μg/20g	0	-	0.16	0.16
		1	0	1.05	1.02
		1	3	0.66	0.62
		1	8	0.58	0.57
		1	14	0.56	0.55
		1	21	0.45	0.42
		1	28	0.26	0.25

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

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC50又はEC50値(mg/L)				試験 機関 ²⁾ (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体()	コイ		半止水	19.6 ~ 22.6	24.1 ~ 34	29.0	29.0	29.0		30
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体()	材ミジンコ	20	止水	19.2 ~ 20.0	0.0229 ¹⁾ (0.0227)	0.0164 ¹⁾ (0.0163)				31
3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体()	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24.0 ~ 25.7	EbC ₅₀ (0h~72h) 1.45 ¹⁾ (1.44) ErC ₅₀ (0h~72h) 1.75 ¹⁾ (1.73)					32
4	魚類急性 毒性試験 85%水和剤 ³⁾	コイ	10	止水	25 ±1	21 ¹⁾	20 ¹⁾	18 ¹⁾	16 ¹⁾		33
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 85%水和剤 ³⁾	材ミジンコ	20	止水	20.1 ~ 20.3	0.030 ^{*1)}	0.011 ^{*1)}				34
6 GLP	藻類生長 阻害試験 85%水和剤 ³⁾	緑藻 <i>Pseudokir- chneriella subcapitata</i>	初期 濃度 10 ⁴ cells /ml	振とう 培養法	24±1	EbC ₅₀ (0h~72h) 6.2 ¹⁾ ErC ₅₀ (0h~72h) 8.9 ¹⁾					35

1) 設定濃度に基づく値。()内は有効成分換算値。

2)

3) 85%水和剤：ローヌブルーランマイクロデナホン水和剤85

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 水生-1)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

被験物質：NAC原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹，平均全長：5.2±0.3cm，平均体重：2.6±0.4g

方法：試験は暴露開始48時間後に試験液の全量を交換する半止水式で行った。

試験用水はISOによる人工調製水を使用し、硬度40~60mgCaCO₃/L、照明16時間、溶存酸素濃度>60%、pH6.0~8.0、水温20~24℃の条件とした。

検体はジメチルホルムアミド (DMF) に溶解後、試験用水に希釈し所定の濃度とした。試験区および溶媒対照区のDMF濃度は0.1ml/Lであった。試験用量は40L、1連にて実施した。半止水式とし、暴露48時間後に換水した。試験開始前2日間および試験期間中、魚は絶食させた。

環境条件：試験水温；19.6~22.6℃、溶存酸素濃度；飽和濃度の93~104%(8.2~9.26mg/L)、pH；7.0~7.3

結果：

設定試験濃度 (mg/L)	0, 0 (溶媒対照)、0.94、1.88、3.75、7.50、15.0、30.0、60.0	
平均実測濃度 (mg/L)	0, 0 (溶媒対照)、0.827、1.65、3.25、6.26、11.6、24.1、34.8	
LC ₅₀ (mg/L) * ¹ [95%検出限界]	24h	24.1~34.8 [-]
	48h	29.0 [16.8-49.9]
	72h	29.0 [16.8-49.9]
	96h	29.0 [16.8-49.9]
NOEC (mg/L) * ¹	1.65	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) * ¹	24.1	

*¹：各値は平均実測濃度に基づく値

3.25mg/L以上の濃度において、表層または低層での滞留、低活動、粘稠性排泄物、努力性呼吸、色調の変化、横転ならびに反転、平衡失調等が観察された。1.65mg/kg群では24時間の2例のみに表層滞留および活動性の低下が見られたが、一時的かつ少数例にすぎなかったため毒性影響とみなさなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は下表の通りであり、試験液調製時では設定濃度に対して53~92%、暴露終了時には設定濃度の64~88%であった。

設定濃度 (mg/L)	0.94	1.88	3.75	7.50	15.0	30.0	60.0	
実測濃度 (mg/L)	試験開始時	0.870	1.728	3.47	6.56	12.4	24.0	31.5
	48時間換水前	0.790	1.522	3.02	6.02	10.2	23.0	38.1
	48時間換水後	0.824	1.737	3.38	6.63	12.4	24.6	-
	96時間後	0.824	1.625	3.15	5.83	11.3	24.8	-

-：全個体死亡のため測定せず。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

被験物質：NAC原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

-群各10頭2反復 (生後24時間以内の個体)

方法：試験方法は止水式とし、試験は試験水200mL (希釈水には人工培地M4の変形を用いた) を入れた300mL容ガラス容器で行った。

試験液はアセトンを経済として0.1mL溶媒/L培地で調製した。

環境条件：試験水温；19.2~20.0℃、溶存酸素濃度；8.9~9.1mg/L、pH；7.8

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0 (対照), 0 (溶媒対照), 0.0056, 0.010, 0.0135, 0.018, 0.032	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	0.0229 [0.0198-0.0278] (0.0227 [0.0196-0.0275]) * ²
	48h	0.0164 [0.0150-0.0182] (0.0163 [0.0149-0.0180]) * ²
NOEC (mg/L)	0.0056 (0.0055) * ²	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

*²：()内は有効成分換算値

中毒症状として、設定濃度0.010mg/L以上で活動過剰および遊泳異常 (表層および低層での遊泳を含む) が認められた。

試験液中の被験物質の測定結果は試験開始時では0、0、0.0056、0.0096、0.013、0.019および0.030mg/L (設定濃度の96~104%)、試験終了時では0、0、0.0046、0.0082、0.011、0.015および0.025mg/L (設定濃度の79.4~99%) であった。

なお、平均実測濃度に基づく結果は以下のとおり計算された (申請者試算)

平均実測濃度 (mg/L)	0 (対照), 0 (溶媒対照), 0.0051, 0.0089, 0.012, 0.017, 0.028	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	0.0206 [0.0179-0.0237]
	48h	0.0152 [0.0140-0.0166]
NOEC (mg/L)	0.0051	

3) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-3)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

被験物質：NAC原体

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験は培地100mLを入れ、圧縮紙栓をした300mL容の三角フラスコ中で藻類を培養した。これらフラスコは、電動式振とう器（100サイクル/分）上に設置した $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に制御した水槽内で照度約67.54または $65.84 \mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ で連続照明した。試験液はアセトンを溶媒として0.1mL溶媒/L培地で調製した。試験期間中のフラスコ内の温度は $24.0 \sim 25.7^\circ\text{C}$ であった。

結果：

試験濃度* ¹ (mg/L)	0 (対照)、0 (溶媒対照)、 1.00、1.80、3.20、5.60、10.0、18.0
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	1.45 [1.0-1.8] (1.44 [1.0-1.8])
ErC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	1.75 [1.0-1.8] (1.73 [1.0-1.8])
NOEbC (mg/L)	1.0 (1.0)
NOErC (mg/L)	1.0 (1.0)

*¹：各値は設定濃度に基づく値

*²：()内は有効成分換算値

試験液中の被験物質の測定結果は、試験開始時においては0.00 (対照)、0.00 (溶媒対照)、1.17、2.12、3.31、5.45、9.80および18.55mg/L (設定濃度の98.2~118.7%)、暴露96時間後においては0.00 (対照)、0.00 (溶媒対照)、0.00、0.00、1.17、2.72、4.63および7.30mg/L (設定濃度の0.0~48.9%)であった。

なお、0~96時間の平均実測濃度に基づく毒性値は以下のとおりであった (非GLP追加報告書による)。

平均実測濃度 (mg/L)	0 (対照)、0 (溶媒対照)、 0.710、1.28、2.27、3.98、7.10、12.8
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	0.991 [0.921-1.062]
ErC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	1.28 [0.824-1.858]
NOEbC (mg/L)	0.710
NOErC (mg/L)	0.710

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-4)

試験機関：

報告書作成年：

被験物質：ミクロデナボン水和剤85

成分組成	NAC	85.0%
	鋳物質微粉等	15.0%

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹, 平均全長: 4.9±0.2cm, 平均体重: 3.0±0.2g

方法：試験は止水式で行った。

試験用水は活性炭ろ過した水道水を使用した。検体は直接水槽内の試験用水50Lに希釈し強く攪拌し所定の濃度とした。試験開始前2日間および試験期間中、魚は絶食させた。

環境条件：水温25±1℃、1日13時間照明、溶存酸素濃度5.0~8.2mg/L、pH6.3~6.8

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、5、7、10、14、20、28	
LC ₅₀ (mg/L) * ¹	24h	21
	48h	20
	72h	18
	96h	16
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) * ¹	10	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

一般状態の変化として5mg/L以上の濃度で表層遊泳、遊泳姿勢不安定、刺激に対する反応の過敏状態、脊椎骨異常および横転が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水生-5)

試験機関：

報告書作成年：

[GLP対応]

被験物質：ミクロデナボン水和剤85

成分組成	NAC	85.0%
	鋳物質微粉等	15.0%

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各10頭2反復 (生後24時間以内の個体)

方法：試験方法は止水式とし、試験水量は100mL (希釈水には人工培地M4を用いた) とし、各濃度あたり2連で実施した。検体を希釈水を用いて希釈し、所定濃度の試験液を調製した。

環境条件：試験水温；20.1~20.3℃、溶存酸素濃度；7.6~8.3mg/L、pH；7.9~8.1

結果：

試験濃度 (mg/L)	0 (対照)、0.001、0.003、0.005、0.01、0.03、0.1、0.3	
EC ₅₀ (mg/L) * ¹ [95%信頼限界]	24h	0.030 [0.019-0.048]
	48h	0.011 [0.0078-0.017]
NOEC (mg/L) * ¹	0.001	

*¹：各値は設定濃度に基づく値

中毒症状として、設定濃度0.003mg/L以上で活動性の低下や遊泳異常が観察された。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 水生-6)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

被験物質：ミクロデナボン水和剤85

成分組成	NAC	85.0%
	鋳物質微粉等	15.0%

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験は250ml用のガラス製三角フラスコに試験液100mlを入れ、ポリウレタンフォーム製の栓をし、連続照明(約4000lux)下約150rpmで攪拌しながら72時間培養した。試験液は検体を培地(ASTM培地)で希釈し、藻類懸濁液と合わせ所定の濃度とした。各濃度あたり3連で実施した。

試験期間中のフラスコ内の温度は $24 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持された。

結果：

試験濃度 ^{*1} (mg/L)	0 (対照)、0.10、0.32、1.0、3.2、10
EbC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	6.2 [-]
ErC ₅₀ (0-72h) (mg/L) [95%信頼限界]	8.9 [-]
NOEbC (mg/L)	1.0
NOErC (mg/L)	1.0

*1：各値は設定濃度に基づく値

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験物質	処理量/試験方法	結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 5令起蚕		原体	局所施用	LD50 12.25µg/g体重	
	蚕 5令起蚕		1.5%粉剤 85%水和剤	3kg/10a 1000倍 桑に散布処理後、所定 日数の経過後に蚕に 給餌	安全基準日数 10~30日以上 安全基準日数 30日以上	

2-2 ミツバチ

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験物質	処理量/試験方法	結果	試験機関 (報告年)
2	ミツバチ (7~28 日令)	接触毒性 1群20頭 3反復	15%乳剤 アセトンで希 釈	局所施用 マイクロシリンジで腹部に 2µl処理	LD50 7日令: 0.33µg/頭 14日令: 0.25µg/頭 21日令: 0.23µg/頭 28日令: 0.20µg/頭	

2-3 天敵

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験物質	投与方法 投与量	結果	試験機関 (報告年)
3	カガリガニ (若齢)	10頭 3反復	85%水和剤	2000ppm希釈液を、2µl/cm ² で1-7日令に均 散布 (0-7日令法)	48時間後死亡率 96.6%	
4	クワガタムシ (2~3齢)	1頭 15反復	85%水和剤	2000ppm希釈液を、2µl/cm ² で1-7日令に均 散布 (0-7日令法)	24時間後死亡率 100.0%	
5	アマガミライマダチ (1~2日齢)	10頭 3反復	85%水和剤	濾紙法 2000ppm溶液を濾紙に処理	48時間後死亡率 33.3%	
				経口経口試験 2000ppm溶液(しょ糖溶液) を経口投与	72時間後死亡率 34.5%	

2-4 鳥類に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質	供試 生物	1群当り 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)
6 GLP	急性経口 毒性試験 原体	マガモ	雌雄 各5羽	強制経 口投与	2000	LD50:>2000 mg/kg	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TKI JAPAN株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

<ミクロデナボン水和剤85>

1. 使用時安全上の注意事項

医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

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

2. 解毒法及び治療法

硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

<デナボン水和剤50>

1. 使用時安全上の注意事項

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。万一中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、多量の水を飲ませるなどして胃の中のものを吐き出させ、安静にし直ちに医師の手当を受けること。

(2) 散布の際はマスク、手袋などをして散布液を吸い込んだり、浴びたりしないように注意し、作業後は顔、手足など皮膚の露出部を石けんでよく洗いうがいをする。

2. 解毒法及び治療法

硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

<デナボン5%ベイト>

1. 使用時安全上の注意事項

(1) 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) 本剤による中毒の治療法としては硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

(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。また粉末を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(4) 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。

(5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(6) 犬、猫などのペット類や家畜、家禽等が誤食する恐れがあるので、食べる可能性のある場所での保管及び使用はしないこと。

2. 解毒法及び治療法

硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

<デナボン粒剤5>

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
- (2) 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使用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

2. 解毒法及び治療法

硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

<グリーンベイト>

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 通常の使用方法では毒性は低いですが、誤食などのないように注意すること。
万一中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、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。
- (2) 散布の際は農薬用マスクなど着用すること。
作業後は顔、手足などの皮膚の露出部分を石けんでよく洗い、うがいをする。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので、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) 犬、猫などのペット類や家畜、家禽等が多量に食べると死亡するおそれがあるので、食べる可能性のある場所での保管及び使用はしないこと。

2. 解毒法及び治療法

硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

試料 番号*	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	200、500、1000	♂♀614		11
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	5000	♂♀>5000		12
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	吸入	1.8、2.7、 4.2mg/L	♂>4.62、♀2.43mg/L		13
4 GLP	皮膚刺激性 (72時間)	ウサギ	♂3	貼付	0.5g/匹	刺激性なし		15
5 GLP	眼刺激性 (72時間)	ウサギ	♂3	点眼	100mg/眼	刺激性なし		16
6 GLP	皮膚感作性 [Maximization法] 25日間	モルモット	♂♀ 10	皮内 経皮	皮内0.1% 経皮50%	感作性なし		18
7 GLP	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 12	経口	10、50、125	♂♀10		20
7-1**	急性神経毒性 (15~40分間 観察)	ラット	♂ 6~10	経口	0、3、7.5、 15、30	♂1.14 (BMDL ₁₀)		25-1
8	急性遅発性 神経毒性	(除外理由)						26
9	亜急性毒性							27
10	亜急性毒性							29
11 GLP	反復経口投与 神経毒性 (90日間)	ラット	♂♀ 27	経口	1、10、30	♂♀1		31

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号*	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
12	28日間反復投与 遅発性神経毒性	(除外理由)						38
<u>13</u> GLP	慢性毒性 ／発がん性 (24ヶ月)	ラット	♂♀ 80～ 90	混餌	0、250、1500、 7500ppm ♂10.0、60.2、 350 ♀12.6、78.6、 485	♂♀250ppm ♂10.0、♀12.6 7500ppmで催腫瘍性 あり		39
<u>14</u>	病理組織学的ヒ アレビュー							59
<u>15</u> GLP	発がん性 (104週)	マウス	♂♀ 80	混餌	0、100、1000、 8000 ♂14.73、 146.0、1249 ♀18.11、 180.9、1441	♂<100ppm ♀100ppm ♂<14.73 ♀18.11 催腫瘍性あり		62
<u>16</u>	病理組織学的ヒ アレビュー							75
<u>17</u> GLP	慢性毒性 (12ヶ月)	マウス	♂♀ 6	混餌	0、125、400、 1250ppm ♂3.37、11.2、 33.8 ♀3.73、11.1、 34.4	♂♀125ppm ♂3.37 ♀3.73		77
<u>18</u> GLP	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂♀ 30	混餌	0、75、300、 1500ppm F0♂4.67、 31.3、92.4 ♀5.56、 36.3、111 F1♂5.79、 23.5、124 ♀6.41、 26.9、136	75ppm F0♂4.67、 ♀5.56 F1♂5.79 ♀6.41		83
<u>19</u> GLP	催奇形性 (15日間投与)	ラット	♀25	経口	0、1、4、30	母動物、胎児4 催奇形性なし		96
<u>20</u> GLP	催奇形性 (24日間投与)	ウサギ	♀22	経口	0、5、50、150	母動物5 胎児50 催奇形性なし		102
<u>21</u>	DNA修復試験	枯草 菌	<i>in vitro</i>		20～2000 μg/disk	陰性		106

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号*	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 り 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>22</u> GLP	Ames 試験	サルモネラ 菌		<i>in vitro</i>	5~2000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)		107
<u>23</u>	Ames 試験	サルモネラ 菌 大腸 菌		<i>in vitro</i>	10~5000 μ g/plate	陰性 (\pm S9)		109
<u>24</u> GLP	HGPRT 座前進	CHO-K 1-BH4 細胞		<i>in vitro</i>	0.001~0.3 mg/ml	陰性 (\pm S9)		111
<u>25</u> GLP	染色体異常	CHO細 胞		<i>in vitro</i>	-S9:7.5~75 +S9:150~300 μ g/ml	+S9 で陽性		114
<u>26</u> GLP	UDS 試験	ラット肝 細胞		<i>in vitro</i>	0.5~25 μ g/ml	陰性		117
<u>27</u> GLP	小核試験	マウス	♂♀ 5	経口	50、100、200	陰性		119
<u>28</u> GLP	<i>in vivo</i> 染色体異常	ラット	♂♀ 5	経口	30、60、120	陰性		121
<u>29</u>	DNA 結合性							123
<u>30</u>	薬理							125
<u>31</u>	解毒及び治療	イヌ	♀6	経口	250、375、500	—		127
<u>32</u>								128
<u>33</u>								129

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号*	試験の種類 ・ 期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>34</u>								130
<u>35</u>								133
<u>36</u>								136
<u>37</u>								140
<u>38</u>								145
<u>39</u>								148

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

試料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	検体および 投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
M1	急性毒性	ラット	-	経口		♂2590		150
						♂>5000		
						♂297		
						♂1190		
						♂4760		
M2	亜急性毒性 (7日間)	ラット	♂♀ 5	混餌	250、500、1000	1000 で体重減		151
M3	亜急性毒性 (7日間)	ラット	♂♀ 5	混餌	250、500、1000	影響なし		152
M4	亜急性毒性 (7日間)	ラット	♀5	混餌	500、1000	影響なし		153
					500、1000	影響なし		
					500、1000	500 で体重減		

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

3. 製剤を用いた試験成績

試料番号	試験の種類・期間	供試生物	1群当たり供試数	投与方法	検体および投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>WP-1</u>	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂5	経口	85%水和剤 200、400	♂283		155
<u>WP-1</u>	急性毒性 (14 日間観察)	ウサギ	♂5	経皮	85%水和剤 5000	♂>5000		156
<u>WP-1</u>	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂6	吸入	85%水和剤 23.0mg/m ³	♂>23.0mg/m ³		157
<u>WP-2</u>	急性毒性 (14 日間観察)	マウス	♂8	経口	85%水和剤 230、300、360、 468、605	♂408		158
<u>WP-3</u> <u>GLP</u>	皮膚刺激性 (72 時間)	ウサギ	♂6	塗布	85%水和剤 0.5g/匹	刺激性なし		159
<u>WP-4</u> <u>GLP</u>	眼刺激性 (72 時間)	ウサギ	♂9	点眼	85%水和剤 0.1g/眼	軽度刺激性		160
<u>WP-5</u> <u>GLP</u>	皮膚感作性 [Buehler 法] (30 日間)	モルモット	20	塗布	85%水和剤 感作誘発 50%	感作性なし		162
<u>G-1</u> <u>GLP</u>	急性毒性 (14 日間観察)	マウス	♂♀ 5	経口	20%粒剤 2894、3473、 4167、5000、 6000	♂6055 ♀5656		164
<u>G-2</u> <u>GLP</u>	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	20%粒剤 2174、3162、 3684、4292、 5000	♂4666 ♀4218		165
<u>G-3</u> <u>GLP</u>	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	20%粒剤 2000	♂♀>2000		166
<u>G-4</u> <u>GLP</u>	皮膚刺激性 (7 日間)	ウサギ	♀6	塗布	20%粒剤 0.5g/匹	刺激性なし		167
<u>G-5</u> <u>GLP</u>	皮膚刺激性 (72 時間)	ウサギ	♂6	塗布	5%粒剤 0.5g/匹	刺激性なし		169
<u>G-6</u> <u>GLP</u>	眼刺激性 (14 日間)	ウサギ	♂♀ 3	点眼	20%粒剤 0.1mg/眼	極軽度刺激性		170

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	検体および 投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>G-7</u> <u>GLP</u>	眼刺激性 (72 時間)	ウサギ	♂9	点眼	5%粒剤 0.1mg/眼	刺激性なし		171
<u>G-8</u> <u>GLP</u>	皮膚感作性 [Buehler 法] (30 日間)	モルモット	♀20	塗布	20%粒剤 感作：50% 惹起：25、50%	感作性なし		172
<u>G-9</u> <u>GLP</u>	皮膚感作性 [Buehler 法] (30 日間)	モルモット	♀20	塗布	5%粒剤 感作：50% 惹起：50%	感作性なし		176

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

4. 参考資料

試料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 たり 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>R1</u>								177
<u>R2</u>								178
<u>R3</u>								179
<u>R4</u>								180
<u>R5</u>								183
<u>R6</u>								184
<u>R7</u>								186
<u>R8</u>								188
<u>R9</u>								191
<u>R10</u>								194
<u>R11</u>								196

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当 り 供 試 数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>R12</u>								198
<u>R13</u>								205
<u>R14</u>								209
<u>R15</u>								210
<u>R16</u>								212
<u>R17</u>								214
<u>R18</u>								215
<u>R19</u>								216
<u>R20</u>								219
<u>R21</u>								225
<u>R22</u>								226

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農薬部会残留農薬調査会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

試料 番号	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群 当たり供 試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値または NOAEL (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 (毒-)
<u>R23</u>								228

* 下線を引いた試験成績は薬事食品衛生審議会食品衛生分科会残留農業部会残留農薬調査会で評価済み

毒性に関する試験成績概要

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley Crl: CD (SD) IGS BR ラット 1 群雌雄各 5 匹

投与開始時週齢 8~12 週齢、

体重 (平均±SD) 雄；250±10g、雌；231±8g

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース中に懸濁し、10ml/kg の投与容量で、単回強制経口投与した。動物は投与 18 時間前～投与 4 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目：投与直後は頻繁に、以降毎日一般症状を観察し、生死を確認した。投与直前および投与後 7、14 日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	200、500、1000
LD50 (mg/kg)	614 (95%信頼限界範囲 420-906) (雌雄合わせて計算)
死亡開始時間及び終了時間	開始 投与 1 時間後 終了 投与後 2 日目
症状発現時間及び消失時間	開始 投与 30 分後 終了 投与後 8 日目
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<200
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	200

1000mg/kg では雄 3/5 及び雌 5/5 例が投与 0~1 日後に死亡した。これらの動物では自発運動量の低下または鎮静、伏臥、呼吸困難、振せん、流涎、眼球突出及び眼の分泌物が死亡前に認められた。これらの症状は生存動物でも投与 0~3 日後まで認められた。

500mg/kg では雄 3/5 及び雌 1/5 が投与 0~2 日後に死亡した。これらの動物では自発運動量の低下または鎮静、呼吸困難、振せん、過流涎、眼球突出及び眼の分泌物が死亡前に認められた。同様の症状は生存動物でも投与 0~7 日後まで認められた。

200mg/kg では死亡は認められなかった。投与 1 日目に鎮静、振せん、流涎、眼球突出及び眼の分泌物が全例に認められた。2 日目以降、眼の分泌物を除く症状は何れも消失したが、眼の分泌物は雌の 4/5 例で投与 1 日後まで、1/5 例で投与 8 日後まで継続した。

体重は 500mg/kg の投与 0~8 日後の増体重が減少した他、投与の影響は認められなかった。

剖検時に 500mg/kg 群の 1 例の消化管内に黄橙色の下痢状内容物が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley Crl: CD (SD) IGS BR ラット 1 群雌雄各 5 匹

投与開始時週齢 8 週齢、

体重 (平均±SD) 雄; 265±9g、雌; 218±7g

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 5000mg/kg の用量で、2ml の水で予め湿らせたガーゼパッドに載せ、雄では約 5cm×7cm、雌では約 5cm×6cm の刈毛した背部皮膚に適用し、固定包帯を用いて 24 時間固定した。包帯除去後検体は乾いたガーゼを用いて除去した。

観察・検査項目: 投与直後は頻繁に、以降毎日一般症状を観察し、生死を確認した。2 日目以降は局部皮膚反応を記録した。投与直前および投与後 7、14 日目に体重を測定した。全動物について剖検した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD50 (mg/kg)	雌雄; >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	臨床症状および皮膚反応は認められなかった。
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

観察期間の始めの 1 週間、雌の 2/5 例で体重増加の抑制または体重の軽度減少が認められたが、その後順調な回復が見られた。その他は、投与の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 TKI JAPAN 株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley Crl: CD (SD) IGS BR ラット 1群雌雄各5匹(2群は雌のみ)
投与開始時週齢 8~12 週齢、体重 雄 269~326 雄、雌 211~265g

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体を暴露室の上部に設置したダスト発生装置にて微粉末気流とし、ラットの鼻部に 4 時間暴露させた。

暴露条件:

群	1	3	2
設定濃度(mg/L)	29.7	16.3	10.8
実際濃度(mg/L)	4.62	2.72	1.80
粒子径分布(%)			
>9.8(μ m)	87.0	90.4	91.3
6.0	63.3	65.2	68.2
3.5	40.3	41.5	45.1
1.55	16.6	17.9	19.4
0.93	5.84	6.56	7.04
0.52	1.62	2.13	1.41
空気力学的質量中位径 (MMAD: μ m)	3.94	3.63	3.48
呼吸可能な粒子(<4 μ m)の割合 (%)	50.6	54.3	56.4
暴露室容積(L)	30		
暴露室内通気量(L/分)	12		
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露		

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露直前及び暴露後 7、14 日目に測定した。切迫殺動物を含め全動物について死亡後、剖検を実施した。

結果:

投与方法	吸入
暴露濃度(mg/L)	4.62、2.72、1.80
LC50(mg/L)	雄 ; >4.62 雌 ; 2.43 (95%信頼限界値 2.05~2.88)
死亡開始時間及び終了時間	暴露中~5 日目
症状発現及び消失時間	暴露中~10 日目
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度(mg/L)	1.80

運動失調、繊維束性収縮および被毛の濡れ等が試験期間中に認められた。呼吸速度の低下、努力性呼吸、眼球突出、四肢の蒼白化、円背位、立毛および尾部ないし眼の付近の赤色ないし褐色汚れが頻繁に認められ、呼吸速度増加、騒音を伴う呼吸、振せん、呼吸困難、顔のむくみおよび角膜混濁が不定期または単発的に認められた。

試験1週目にほとんどの動物で体重増加への影響がみとめられた。生存雄の2例(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 TKI JAPAN 株式会社にある。

群)が正常な増体重を示した他は、増体重の抑制または体重の減少の何れかが認められた。2週目には、何れの生存動物とも正常な体重増を示した。試験期間中に死亡または切迫殺した動物の剖検において、肺の腫大、蒼白化、赤色、暗色斑点ならびに暗色病巣、肝臓の蒼白化ならびに小葉明瞭像、脾臓の蒼白化、腎臓の蒼白化および胃のガス充満が認められた。最終屠殺時に剖検した動物では1例で肺の暗色病巣が認められた他、肉眼的異常は記録されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性
ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: ニュージーランド白色ウサギ、体重 (平均±SD): 雄 2.1±0.3kg、1 群 3 匹

観察期間: 72 時間

投与方法: 検体 0.5g を湿らせたガーゼに添付し刈毛した右腹部の皮膚に半閉塞で貼付した。
暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は乾いたガーゼを用いて拭き取った。

観察項目: 暴露終了 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、以下の評価基準に従って評価した。

紅斑および痂皮形成:

・ 紅斑なし	0
・ 極軽度の紅斑 (辛うじて識別される)	1
・ 明確な紅斑	2
・ 中等度から重度の紅斑	3
・ 重度の紅斑 (beet redness) から軽度の痂皮形成 (深部を傷害)	4

浮腫形成:

・ 浮腫なし	0
・ 極軽度の浮腫 (辛うじて識別される)	1
・ 軽度の浮腫 (輪郭が明瞭に隆起し、明確に識別される)	2
・ 中等度の浮腫 (約1mm隆起)	3
・ 重度の浮腫 (1mm以上隆起し暴露部位より広がっている)	4

結 果:

項目	最高 評点	暴露後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
動物 1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
動物 2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
動物 3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

紅斑・痂皮及び浮腫の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た。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: ニュージーランド白色ウサギ、体重 (平均±SD): 雄 2.3±0.3kg、1 群 3 匹

観察期間: 3 日間

投与方法: 左眼の下眼瞼を緩やかにつまみ眼球から離し検体 100mg を供給されたままの状態で結膜嚢に適用した。約 1 秒間、上下の眼瞼を合わせ検体の漏逸を防いだ。右眼は対照として扱った。検体の施用後に洗眼は実施しなかった。

観察項目: 適用後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に結膜、虹彩、角膜の刺激性変化を観察し、以下の評価基準に従って採点した。

結膜病変及び分泌物

浮腫(眼瞼結膜及び瞬膜)

- ・ 腫脹なし0
- ・ 正常を越える腫脹 (瞬膜を含む)1
- ・ 眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹2
- ・ 眼瞼の1/2未満の閉鎖を伴った腫脹3
- ・ 眼瞼の1/2異常の閉鎖を伴った腫脹4

発赤(眼瞼及び眼球結膜、角膜、虹彩)

- ・ 血管正常0
- ・ 一部の血管が明らかに充血1
- ・ びまん性の深紅色、個々の血管は容易に見分けられない2
- ・ びまん性の牛肉様赤色3

分泌物

- ・ 分泌物なし0
- ・ 軽度の分泌物 (内眼角に通常みとめられる少量の分泌物は含まない)1
- ・ 眼瞼及び周囲の被毛の濡れを伴う分泌物2
- ・ 眼周囲の広範囲の被毛の濡れを伴う分泌物3

虹彩

- ・ 正常0
- ・ 明瞭なひだ、充血、腫脹、中等度の角膜周囲の充血、これらのいずれか又は組み合わせ、虹彩はまだ光に反応する (反応は遅く鈍い)1
- ・ 対光反応消失、出血、著しい組織崩壊2

角膜混濁

混濁の程度 (最も濃い部分で判定する)

- ・ 潰瘍又は混濁を認めない0
- ・ 散在性又はびまん性の混濁 (通常の光沢を持った軽度の曇りとは異なる。)、虹彩の細部は明瞭に透視可能1
- ・ 透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭2
- ・ 真珠様光沢部位があり、虹彩の細胞は不明で瞳孔の大きさが辛うじて見分けられる3
- ・ 角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない4

混濁の範囲

- ・ 0より多く1/4以下1
- ・ 1/4より多く1/2以下2
- ・ 1/2より多く3/4以下3
- ・ 3/4より多く全体以下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 TKI JAPAN 株式会社にある。

結 果：

項 目		最高 評点	適用後時間					Mi*
			1時間後	24時間後	48時間後	72時間後		
動物 1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	1	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0	0
合計		17	1	0	0	0	0	
動物 2	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	1	1	0	0	0.3
		浮 腫	4	1	1	0	0	0.3
合計		17	2	2	0	0	0.7	
動物 3	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	2	1	0	0	0.3
		浮 腫	4	1	0	0	0	0
合計		17	3	1	0	0	0.3	
平均	角膜混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	1.3	0.7	0	0	0.2
		浮 腫	4	0.3	0.3	0	0	0.1
合計		17	1.7	1	0	0	0.3	

* 2~3日目の平均スコア

1 日目に全動物で極軽度の結膜浮腫(グレード 1)ないし極軽度または軽度の発赤(グレード 1または2)が透明の分泌物を伴って観察された。一部の眼反応が2/3例は2日目にも認められた。試験期間中、他に眼の反応は認められなかった。

各動物の24、48および72時間後における平均スコアは結膜浮腫に関してそれぞれ0.0、0.3ならびに0.0、発赤について0.0、0.3ならびに0.3、虹彩病変について0.0、0.0ならびに0.0 および角膜混濁について0.0、0.0ならびに0.0であった。

本試験条件下において、検体は非刺激性と分類された。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：モルモット (Hartley CrL:(HA) BR 系)、
1-2 月齢、体重 (平均±SD)：雄 365±7g、雌 360±14g、
一群 雌雄各 10 匹 (対照群雌雄各 5 匹)

試験期間：25 日間

試験方法：[Maximization 法]

投与量設定根拠；予備試験により、皮下投与濃度としては全身および局所的な作用が耐用量でありかつ皮内注射が可能な検体の最高濃度として 0.1% を選択した。塗布処理としては 50% 濃度で皮膚刺激性を示さないことが確認されたため、50% を感作及び惹起に用いた。

感作；刈毛した肩背部の正中に対して左右 3 対の箇所それぞれ以下の 3 液を 1 箇所について 0.1ml 皮内投与した。

- ① 滅菌生理食塩水とフロイントの完全アジュバント(FCA) の等量(1:1)乳化液 (投与群および対照群)
- ② 検体のコーン油中 0.1% 懸濁液 (投与群) またはコーン油のみ (対照群)
- ③ 滅菌生理食塩水と FCA の等量(1:1)乳化液中検体 0.1% 懸濁液 (投与群) または滅菌生理食塩水と FCA の等量(1:1)乳化液 (対照群)

試験 7 日目に皮内注射した部位を含む肩背部を刈毛し、10% ラウリル硫酸ナトリウム含有のワセリン 0.5ml を塗布した。

再感作；試験 8 日目、エタノール/水(80/20)で 50% に希釈した検体を飽和状態になるまでしみ込ませた 8cm² のろ紙を 48 時間閉塞貼付した。

惹起；試験 22 日目に、アセトンで 50% に希釈した検体を直径 1.1cm の濾紙に飽和状態になるまでしみ込ませ、全群全動物の刈毛した右腹側部に 24 時間閉塞貼付した。左側腹側部には賦形剤のみ適用した。

観察項目；惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の皮膚反応を以下の評価基準に従って肉眼的に観察した。

- ・ 肉眼的変化なし 0
- ・ 散在性または斑状の紅斑 1
- ・ 中等度の連続した紅斑 2
- ・ 強い紅斑 3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

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。

試験群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数				陽性率					
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間
				評点				評点					
0	1	2	3	0	1	2	3						
検体	皮内：0.1% 検体 経皮：50%検体	50% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0%	0%
対照	皮内：溶媒 経皮：溶媒	50% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0%	0%

以上の結果から、被検物質の皮膚感作性は陰性であると判断された。

参考：陽性対照試験結果（ ）

試験群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数				陽性率					
				24 時間後				48 時間後				24 時間	48 時間
				評点				評点					
0	1	2	3	0	1	2	3						
陽性対照	皮内：1%MBT 経皮：20%MBT	20% MBT	10	0	0	7	3	1	3	3	1*	100%	88%
対照	皮内：溶媒 経皮：溶媒	20% MBT	6	6	0	0	0	6	0	0	0	0%	0%

陽性対照物質 MBT：メルカプトベンゾチアゾール

*陽性対照 48 時間後の評価において陽性対照の 2 例は痂皮のため判定できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料7)

試験機関：

報告書作成年： [GLP]

検体純度：

供試動物：Crl: CD(SD) ラット、1群雌雄各12匹

投与時日齢；55～60日齢、投与時体重；雄 269g～356g、雌 174g～226g

観察期間：14日間

投与方法：検体を 0.5%(w/v)カルボキシメチル-セルローズ/0.1%(w/v)Tween 80水溶液に懸濁し0、10、50、125 mg/kgを10 ml/kgの投与容量で、単回強制経口投与した。

用量設定：

観察・検査項目及び結果：

臨床所見；投与直前及び直後、以降毎日2回全動物の死亡状況及び異常所見/投与に対する反応につき調査した。加えて投与0、7および14日後に全動物について詳細な検査を実施した。

所見の認められた動物数を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	50	125	0	10	50	125
投与量 (mg/kg/day)	0	10	50	125	0	10	50	125
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
眼分泌物	1	0	0	0	0	0	0	2
眼球突出	0	0	0	0	1	0	0	0
眼球混濁	0	0	0	0	0	0	0	2
痂皮、前肢	1	0	1	0	0	0	0	0
鼻部汚れ	0	0	0	4	0	0	0	5
下顎汚れ	0	0	0	3	0	0	0	7
眼窩周辺部汚れ	0	0	0	0	0	0	0	1
泌尿器部位汚れ	0	0	0	7	0	0	2	11
腹部汚れ	0	0	0	4	0	0	1	10
下顎部脱毛	0	0	0	2	0	0	0	3
前肢脱毛	1	2	3	0	0	0	0	0
尿、赤色	0	0	0	0	0	0	0	1
頸部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1

試験期間中に死亡例は認められなかった。

125mg/kg群雌雄で被毛汚れ（下顎、鼻部、眼窩周辺部、腹部、泌尿器部位）及び下顎部脱毛がみられ、被毛汚れ（腹部、泌尿器部位）は50mg/kg群雌でも認められた。125mg/kg投与群雌では、さらに眼の分泌物、眼球混濁、赤色尿及び頸部腫脹が認められた。

その他、前肢脱毛、痂皮が対照群を含む群でみられたが、対照群と同頻度で認め

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

られている、あるいは用量関連性がないことから、投与の影響とは考えられなかった。

体重； 試験中は1週間に1回測定した。

50 及び125mg/kg 投与群の雄では投与後1週目の増体重が対照群に比べ減少し、投与7日及び14日後の体重が対照群に比べ統計学的有意に減少した。125mg/kg 投与群雌では投与後1週目の増体重の減少傾向が認められたが、2週目の増体重は対照群を上回り、7日目及び14日目の体重に対照群との差はみられなかった。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		10	50	125	10	50	125
体重	7日後		(96)	↓90			
	14日後			↓93			
増体重	0-7日目		↓78	↓31			(58)
	7-14日目						↑172

表中の数値は対照群に対する割合(%), ()内は参考

↑ ↓: p<0.05, ↓: p<0.01 (Dunnett's test)

摂餌量； 馴化期間の第2週以降、毎週測定した。

125 mg/kg投与群の雌雄に投与後7日間の摂餌量の低下が観察された。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		10	50	125	10	50	125
投与日～7日後				↓81			↓82

表中の数値は対照群に対する割合(%),

↓: p<0.05, ↓: p<0.01 (Dunnett's test)

機能検査 (FOB)； 投与前、投与直後 (0日目、投与0.5時間後)、投与後7日目及び14日目に、下記に示す機能検査を個体毎に実施した。

[定性的検査項目]

ケージでの観察

姿勢、振せんまたは痙攣、ひきつけ、異常行動

ホームケージからの取りだし

容易な取りだし、発声

アリーナでの観察

立ち上がり、運動失調、筋肉低張及び歩行性の悪化、全体的な歩行不良、異常行動、閉眼、振せんまたは痙攣、ひきつけ、立毛、呼吸数/パターン、自発運動量、覚醒、毛づくろい、排便、排尿、嗅覚応答

ハンドリングによる観察

流涙、瞳孔径、流涎、尿による汚れ、下痢、外観、伸筋突伸、角膜反射、耳介反射、足指及び尾の刺激反応、Visual placing (持ち上げてから徐々にアリーナに近づけた時の前肢を伸ばすタイミング)

箱の上での観察

Positional passivity (拘束操作を行った時の反応)

平面での観察

音に対する過敏性、空中立ち直り反射

- (FOB検査及び自発運動量の検査時期設定根拠)： 同試験機関において先に実施された「ラットへの単回投与による最大作用発現時期検索試験」において、検体10、50 及び125 mg/kgを単回強制経口投与した結果、投与後0.5及び1.0 時間において50 及び125 mg/kg投与群に最も著しい臨床所見が観察され、コリンエステラーゼ活性の阻害が最大となった。よって、FOBは検体投与の0.5時間後に実施し、また自発運動量検査は投与後約50～90分の間に開始した。

[定量的検査項目]

握力 (前足、後足)

後肢開脚幅

体温

統計学的に有意差のみられたFOB結果を表1に示す。

投与0.5時間後に、50及び125mg/kg投与群雌雄で以下の影響が認められ投与の影響と考えられた：

- ・ 側臥 (125mg/kg群雄のみ)、振せん、運動失調、歩行不良、流涎・鼻部濡れ (50mg/kg群雄を除く)、音に対する過敏性 (125mg/kg雌雄のみ)、後肢開脚幅 (125mg/kg群雄のみ) の頻度ないし程度の増加
- ・ ケージからの取り出しの際の発声頻度 (雌のみ)、立ち上がり、自発運動量レベル、覚醒レベル、伸筋突伸、つま先・尾刺激反応、visual placing、positional passivity (50mg/kg群雌を除く)、排便 (125mg/kg群雄のみ)、排尿 (雄のみ)、前後肢握力 (125mg/kg群雌雄のみ) の頻度ないし程度の減少及び体温の低下。

その他にみられた統計学的に有意な影響は、以下の理由により投与の影響とはみなさなかつた。7及び14日目に125mg/kg群雌で立ち上がり回数の減少、排便回数の増加、覚醒レベルの低下、排尿の増加等が認められたが程度が僅かであり一貫性がなく、また、神経毒性学的影響としては範囲が限定されていると考えられ偶発的変動と判断した。また、0.5時間後の10mg/kg群雌、7及び14日目の125mg/kg群雌で体温が統計学的有意に低下したが、その程度は僅かであり他の関連する症状が認められず、雌マウスの背景対照値 (37.6~38.8℃) と比べ同等であったため投与の影響とはみなさなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

表1. 統計学的有意差の認められたFOB結果

投与量		雄				雌			
(mg/kg/day)		0	10	50	125	0	10	50	125
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
ホームケージでの観察									
身体位置 又は姿勢	側臥	0	0	3	5*	0	0	2	2
	後足立ち	0	1	0	0	5	4	1	0*
振せん	なし	12	12	0***	0***	12	12	0***	0***
	軽度	0	0	6***	3***	0	0	6***	3***
	中程度	0	0	6***	8***	0	0	6***	7***
	重度	0	0	0***	1***	0	0	0***	2***
ケージからの取りだし									
発声	(平均)	0	0	0	0.1	0.8	0.3	0.0#	0.0#
アリーナでの観察									
立ち上がり	(平均)	4.7	4.6	0.0###	0.0###	10.2	7.6	0.3###	0.0###
運動失調	なし	12	11	0***	0***	12	11	0***	0***
	軽度	0	1	8***	3***	0	1	8***	1***
	中程度	0	0	3***	6***	0	0	2***	4***
	重度	0	0	1***	1***	0	0	1***	4***
歩行不良	なし	12	11	0**	0***	12	11	0***	0***
	軽度	0	1	8**	3***	0	1	8***	1***
	中程度	0	0	3**	6***	0	0	2***	4***
	重度	0	0	1**	1***	0	0	1***	4***
	極度	0	0	0**	2***	0	0	1***	3***
振せん	なし	12	12	0***	0***	12	12	0***	0***
	軽度	0	0	6***	2***	0	0	6***	3***
	中程度	0	0	6***	8***	0	0	6***	7***
	重度	0	0	0***	2***	0	0	0***	2***
自発 運動量 レベル	なし	0	0	0***	2***	0	0	0***	1***
	極軽度	0	1	9***	7***	0	0	8***	9***
	軽度	2	2	3***	3***	0	0	4***	2***
	中程度	10	9	0***	0***	12	12	0***	0***
覚醒 レベル	なし	0	0	0***	3***	0	0	1***	3***
	激しく減少	0	0	11***	8***	0	0	9***	7***
	適度に減少	1	2	1***	1***	0	0	2***	2***
	正常 適度に増加	11	10	0***	0***	11	12	0***	0***
排便	(平均)	1.4	1.9	0.3	0.2#	0.3	0	0.2	0
排 尿	なし	2	1	8*	12***	9	6	11	10
	軽度	10	10	4*	0***	2	5	1	2
	中程度	0	1	0*	0***	1	1	0	0
保持観察									
流 涎	なし	11	12	8	2***	12	12	7*	2***
	軽度	1	0	3	4***	0	0	1*	3***
	中程度	0	0	1	3***	0	0	3*	4***
	重度	0	0	0	3***	0	0	1*	3***
	鼻孔部湿り	1	0	5	10***	0	0	8**	10***
伸筋突伸	正常	12	12	6*	4**	12	12	6*	5**
	縮小	0	0	6*	8**	0	0	6*	7**
つま先 刺激反応	軽度	0	0	7**	8**	0	0	7**	10***
	中程度	12	12	5**	4**	12	12	5**	2***
尾 刺激反応	反応なし	0	0	0***	1***	0	0	2***	1***
	軽度	0	0	12***	11***	0	0	10***	11***
	中程度	12	12	0***	0***	12	12	0***	0***

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001(Fisher's), #:p<0.05, ###:p<0.001(Wilcoxon)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

表1. 統計学的有意差の認められたFOB結果 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		雄				雌				
		0	10	50	125	0	10	50	125	
0.5 時間 後	ハンドリングによる観察									
	visual placing	正常	12	12	3***	0***	12	12	4**	2***
		触毛接触後	0	0	9***	11***	0	0	7**	8***
		鼻接触後	0	0	0***	1***	0	0	1**	2***
	箱の上での観察									
	positional passivity	正常	12	12	6*	6*	12	12	10	6*
		軽度遅延	0	0	6*	3*	0	0	0	2*
		中等度遅延	0	0	0*	3*	0	0	1	3*
		重度の遅延					0	0	1	1*
	平面での観察									
	音に対す る過敏性	正常	12	12	11	4**	12	12	10	7*
		増加	0	0	1	8**	0	0	2	5*
	前肢握力	(平均)	924.2	905	887.1	720.4+++	679.6	765.8	636.7	521.3++
	後肢握力	(平均)	542.5	501.3	480	390.8+++	475	515	433.3	399.2++
後肢開脚幅	(平均)	7.38	7.65	8.07	9.08+	7.35	7.47	7.98	7.88	
体温(℃)	(平均)	37.46	37.24	34.98+++	34.97+++	38.52	37.46+++	34.47+++	34.63+++	
7 日 目	ホームケージでの観察									
	姿勢	立ち上がり	0	1	0	1	5	6	3	0*
	アリーナでの観察									
	排便	(平均)	2.3	1.8	1.4	1.9	0.2	0.2	0.1	0.8+
体温(℃)	(平均)	37.45	37.65	37.44	37.17	38.36	38.23	37.87	37.59++	
14 日 目	ホームケージでの観察									
	姿勢	立ち上がり	0	1	1	1	11	9	7	3**
	アリーナでの観察									
	立ち上がり	(平均)	3.3	3	3.1	3.1	11.4	11.3	8.4	4.9+++
	覚醒 レベル	適度に減少	2	2	4	1	0	0	0	3***
		正常	9	9	6	10	3	7	8	9***
		適度に増加	1	1	2	1	9	5	4	0***
排尿	症状なし	5	4	8	6	10	11	9	4*	
	軽度	6	8	3	5	2	1	3	8*	
体温(℃)	(平均)	37.52	37.76	37.63	37.31	38.65	38.57	38.33	37.91++	

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001(Fisher's), +:p<0.05, ++:p<0.01, +++:p<0.001 (Dunnnett's)

#:p<0.05, ###:p<0.001(Wilcoxon)

自発運動量検査；全動物について検体投与前、投与直後（0日目、投与50～90分後）、7日目及び14日目のFOB検査終了直後に自発運動量を測定した。時間は1時間とし、自発運動量を2分間のインターバルで連続30回記録した。

50及び125mg/kg投与群雌雄の0日目の自発運動量が対照群に比べ顕著に低下した。

同時期の10mg/kg投与群雄でも自発運動量の僅かな低下が認められたが(対照群の平均総カウント393.8に対し314.3)、この変化は神経毒性学的に有意とは考えず、程度が小さいこと、試験前の調査で同程度の群間差が認められたこと、同試験機関における背景データ（雄の総カウント130～361）の範囲内であったことから、投与の影響とは考えなかった。7日目及び14日目の調査時点では自発運動量の差異は、認められなかった。

表. 総運動量

性別	雄			雌		
	10	50	125	10	50	125
0日目	↓80	24	16	9	12	

↓:p<0.05, :p<0.001 (Wilcoxon)、表中の数値は対照群に対する割合 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN株式会社にある。

病理組織学的検査；投与後15日目に各投与群当たり雌雄各6匹を神経病理学的検査のために選抜し、ペントバルビタールの腹腔内注射により麻酔後、灌流処理し、下記の組織を採取し肉眼的に検査した。脳の重量（嗅球を除く）、長さ及び最大頭頂幅を測定した。対照群及び高用量群の動物について神経病理学的検査を実施した。全ての動物は屠殺前1日絶食させた。

脳（6水準）- 前脳（中隔を含む）、大脳中心（海馬、視床下部を含む）、中脳、小脳及び脳橋、小脳中央部及び延髄、延髄

眼 - 網膜、視神経

脊髄 - 頸膨大、胸部、腰膨大

骨格筋 - 腓腹筋

肉眼による異常を認めた中枢神経系組織

（以上の組織は、パラフィン中に包埋し、切片作成後染色し、光学顕微鏡で検査した。）

末梢神経系(PNS)- 坐骨神経（腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経（膝）、脛骨神経（膝）

中枢神経系(CNS)- ガッセル神経節-左、腰部脊髄神経節(L4)、腰部後根(L4)、腰部前根(L4)、頸部脊髄神経節(C5)、頸部後根(C5)、頸部前根(C5)

肉眼的に異常な中枢若しくは末梢神経系組織

（以上はエポキシ切片を作成後染色し、光学顕微鏡で検査した。）

神経病理学的検査において検体投与に起因する病変は認められなかった。

また、脳の重量、大きさの測定値に投与の影響は認められなかった。

肉眼病理検査；神経病理学的検査用に選別されなかった全生存動物を屠殺し剖検した。

検体投与に起因する病理所見は認められなかった。

検体を雌雄ラットに10、50及び125mg/kg経口投与した結果、125mg/kg群雌雄で一般状態の変化、および摂餌量への影響がみられ、50および125mg/kg群雄では体重に対する影響が認められた。50及び125 mg/kg 投与群で、投与直後の最大作用発現時にFOB及び自発運動量に対する影響がみとめられた。以上より、本試験における神経毒性に関する無毒性量（NOAEL）は雌雄とも10mg/kgと判断された。

50及び125 mg/kg 投与群に認められた行動への影響は一時的なものであったことから、検体の神経毒性の持続性は低いと考えられた。なお、神経病理学的変化は認められなかった。

ラットにおけるコリンエステラーゼ感受性比較試験

(資料7-1)

試験機関：

報告書作成年：

目的：N-メチルカーバメート系の農薬は、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより自律神経及び神経筋障害をもたらし、高用量では昏睡及び死亡の原因となることが知られている。これらの知見は、成熟した実験動物を用いた研究によって得られたものであり、若齢の動物における感受性の亢進に関するデータはほとんどない。本試験では、幼若動物を用いてカルバリルのコリンエステラーゼ活性に対する感受性を測定した。

検体純度：記載なし (Chem-Serve社製分析用試薬)

供試動物：Long-Evans hooded ラット (チャールスリバー)

投与時日齢 (1群供試頭数)；11日齢 (1群雄8匹)、17日齢 (1群雄10匹)、97日齢 (1群雄6匹)

観察期間：11日齢及び97日齢のラットは投与40分後に屠殺し、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。17日齢のラットは投与15分後から20分間、自発運動量の測定を行った。測定終了直後に屠殺し、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

投与方法：検体をコーン油に懸濁し0、3、7.5、15及び30 mg/kg体重の用量 (投与容量は2 ml/kg体重) で、単回強制経口投与した。

観察・検査項目及び結果：

死亡及び一般症状；死亡は認められなかった。有意な毒性徴候は認められなかった。

脳コリンエステラーゼ；11日齢の全投与群のラットで、対照群と比較して統計学的に有意な脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められた。17日齢及び97日齢ラットでは、7.5 mg/kg以上の全投与群で対照群と比較して統計学的に有意な脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められた。また、若齢ラットの方がより大きい活性阻害を示す傾向が認められた。

日齢	投与量 (mg/kg 体重)			
	3	7.5	15	30
11	↓ 81.1	↓ 64.2	↓ 50.9	↓ 43.1
17	91.1	↓ 75.6	↓ 65.4	↓ 52.9
97	91.7	↓ 74.6	↓ 62.9	↓ 50.9

表中の数値は対照群に対する割合(%)、

↓: ANOVA検定 (p<0.0186)

赤血球コリンエステラーゼ；11日、17日及び97日齢の全投与群のラットで、対照群と比較して統計学的に有意な赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められた。赤血球コリンエステラーゼの活性阻害の程度にラットの日齢による差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 TKI JAPAN 株式会社にある。

日齢	投与量 (mg/kg 体重)			
	3	7.5	15	30
11	↓ 78.1	↓ 53.1	↓ 36.7	↓ 27.1
17	↓ 83.7	↓ 54.5	↓ 44.9	↓ 29.4
97	↓ 63.9	↓ 49.5	↓ 34	↓ 23.6

表中の数値は対照群に対する割合(%)、
↓: ANOVA検定 (p<0.0001)

自発運動量；結果を以下の表に示す。

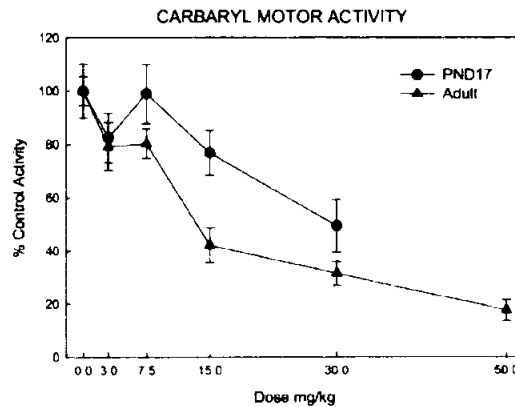
日齢	投与量 (mg/kg 体重)			
	3	7.5	15	30
17	82.5	99.0	76.8	49.4

表中の数値は対照群に対する割合(%)
統計処理は実施していない

[申請者注1

]

本試験によって得られた17日齢ラットの自発運動量と過去の試験で得られた成獣ラットの自発運動量（共に対照群の運動量に対する割合）とを比較したところ、成獣ラットの自発運動量に及ぼす検体の影響のほうが、17日齢ラットの運動量に及ぼす影響より顕著であり、脳コリンエステラーゼ活性阻害とは逆の影響が認められた。結果を以下に示す。



結果を成獣ラットと比較した場合、阻害の程度は17日齢ラットよりも成獣ラットの方が顕著であった。

これらの結果から、本試験では無毒性量が求められなかったため、ベンチマーク法を用いて脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性における各日齢のベンチマークドーズ（対照群と比較して10%のコリンエステラーゼ活性阻害が認められる用量）を算出した。また30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

mg/kgにおける幼獣及び成獣の感受性をパラメータで比較したところ、脳において11日齢ラットは97日齢ラットと比較して約2倍の感受性を示した。赤血球における幼獣と成獣の感受性の顕著な差は認められなかった。結果を以下に示す。

組織	日齢	ベンチマーク ドーズ (BMD ₁₀) (mg/kg)	BMDの安全 側の信頼限界 値 (BMDL ₁₀) (mg/kg)	幼獣と成獣の 感受性比較	95%信頼区間 (%)
脳	11	1.46	1.14	1.80	1.19-2.73
	17	3.00	2.37	0.88	0.59-1.30
	97	2.63	2.03	1.00	—
赤血球	11	1.11	0.78	0.86	0.51-1.45
	17	1.41	1.05	0.68	0.43-1.09
	97	0.96	0.73	1.00	—

参考資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(5)急性遅発性神経毒性

(資料 8)

12 生産第 3986 号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての 4.試験成績の除外について」(2)⑧の A およびイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(6) 亜急性経口毒性

ラットを用いた亜急性毒性試験 (文献*)

(資料9)

試験機関:

報告書作成年:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 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 TKI JAPAN 株式会社にある。

イヌを用いた亜急性毒性試験

(資料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TKI JAPAN 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 TKI JAPAN 株式会社にある。

(7) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた90日間経口投与神経毒性試験 (資料 11)
試験機関：
報告書作成年: [GLP]

検体純度：

供試動物：Crl:CD (SD)系ラット(55～60日齢)

雌 159g～232g 雄 251g～338g 1群雌雄各27匹 (12^a+5^b+5^c+5^d匹) *

*各群内の動物の配置は以下のとおり。

記号	匹数	用途
a	12匹	行動観察、神経病理検査(6匹) 試験前及び13週の血液コリンエステラーゼ活性測定 (5匹)
b	5匹	試験前及び4週の血液コリンエステラーゼ活性測定 4週の脳コリンエステラーゼ活性測定
c	5匹	試験前及び8週の血液コリンエステラーゼ活性測定 8週の脳コリンエステラーゼ活性測定
d	5匹	試験前及び4、8、13週の血液コリンエステラーゼ活性測定 13週の脳コリンエステラーゼ活性測定

投与期間：90日間

投与方法：検体を 0.5%(w/v)カルボキシメチル-セルロース/0.1% (w/v) Tween 80 水溶液に懸濁し0、1、10及び30 mg/kg/dayを10 ml/kgの投与容量で1日1回強制経口投与した。

用量及びFOB実施時間の選定根拠：

観察・検査項目及び結果：

臨床所見；全動物について、死亡及び異常所見/反応につき、1日2回観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

認められた所見およびその動物数を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1	10	30	0	1	10	30
投与量 (mg/kg/day)	0	1	10	30	0	1	10	30
検査動物数	27	27	27	27	27	27	27	27
鼻部の腫脹	1	0	0	0	0	0	0	0
爪の破損	0	0	0	1	0	0	0	0
瘦身	0	0	0	0	0	0	0	1
脱水、軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
鼻部の濡れ	0	0	0	1	0	0	0	0
泌尿器の濡れ	0	0	0	1	0	0	0	1
右前肢の濡れ	0	0	0	1	0	0	0	0
左前肢の濡れ	0	0	0	1	0	0	0	0
脱毛	3	5	2	1	2	1	6	3
毛皮の汚れ、赤色	0	0	0	0	0	0	1	1
毛皮の汚れ、黄色	0	0	0	0	0	0	0	1
毛皮の汚れ、褐色	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚、赤色	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚、痂皮形成	1	0	0	0	1	0	1	0
皮膚病変	1	0	0	0	0	0	0	0
尾の曲り	0	1	0	0	0	0	1	0
腫瘤	1	0	0	0	0	0	0	0
歯破損	0	0	1	0	0	0	0	0
流涎、投与前	0	0	0	1	0	0	0	0
流涎、軽度	0	0	0	1	0	0	0	1
流涎、中等度	0	0	0	2	0	0	0	2
眼分泌物	0	0	0	0	0	0	1	0
振せん、軽度	0	0	0	12	0	0	0	20
振せん、中等度	0	0	0	1	0	0	0	7

試験期間中に死亡例は認められなかった。

30mg/kg/day群雌雄で流涎及び振せんの頻度が増加し投与の影響と考えられた。その他の症状は散発的であり、投与の影響とは考えられなかった。

体重； 試験中は1週間に1回測定した。

30mg/kg/day群の雌雄で、投与1週に体重増加量の低減が認められ、その結果7～90日にかけて対照群に比べ体重が有意に減少した（対照群に対し雄では86～92%、雌では85～94%）。

性別	雄			雌		
	1	10	30	1	10	30
体 重	7日後		↓92			↓94
	14日後		↓91			↓94
	21日後		↓89			↓93
	28日後		↓88			↓92
	35日後		↓89			↓92
	42日後		↓89			↓91
	49日後		↓89			↓90
	56日後		↓89			↓90
	63日後		↓88			↓90
	70日後		↓87			↓88
	77日後		↓87			↓87
	84日後		↓87			↓86
	90日後		↓86			↓85

表中の数値は対照群に対する割合(%)、

↓: p<0.01 (Dunnett's test)

摂餌量； 馴化期間の第2週以降、毎週測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

30mg/kg/day群の雌雄で、試験期間を通じて有意または軽度の摂餌量の低下が認められた（対照群に対し雄では87～100%、雌では83～91%）。
10mg/kg/day群雄で7～8週に対照群に比べ摂餌量が有意に増加したがこの週の対照群における偶発的な摂餌量の減少を反映したものであり投与の影響とは考えられなかった。

機能検査（FOB）：行動観察用に割り付けた各群雌雄各12匹について試験開始前、試験開始後4、8ならびに13週時の投与30分後に、下記に示す機能検査を個体毎に実施した。

[定性的検査項目]

ケージでの観察

姿勢、振せんまたは痙攣、ひきつけ、異常行動

ホームケージからの取りだし

容易な取りだし、発声

アリーナでの観察

立ち上がり、運動失調、筋肉低張及び歩行性の悪化、全体的な歩行不良、異常行動、閉眼、振せんまたは痙攣、ひきつけ、立毛、呼吸数/パターン、自発運動量、覚醒、毛づくろい、排便、排尿、嗅覚応答

ハンドリングによる観察

流涙、瞳孔径、流涎、尿による汚れ、下痢、外観、伸筋突伸、角膜反射、耳介反射、足指及び尾の刺激反応、Visual placing（持ち上げてから徐々にアリーナに近づけた時の前肢を伸ばすタイミング）

箱の上での観察

Positional passivity（拘束操作を行った時の反応）

平面での観察

音に対する過敏性、空中立ち直り反射

[定量的検査項目]

握力（前足、後足）

後肢開脚幅

体温

統計学的に有意差の認められた変化を次ページの表に示す。

定性的検査項目

4、8ないし13週に10及び30mg/kg/day投与群の雌雄で、縮瞳または縮瞳傾向、振せんを示す動物数の増加または増加傾向、同群雌で立ち上がりの頻度の減少が、30mg/kg/day投与群雌雄で排便の減少、同群雄では流涎頻度の増加ならびに耳介反射の減少、雌では、尾部刺激反応の減少、ケージからの取りだし時における発声頻度の低下が認められた。

1mg/kg/day投与群雌で13週時のみ排便数が低下したが単発的であり、用量との関連も認められなかったことから投与の影響とは考えなかった。

定量的検査項目

30mg/kg/day雌雄及び10mg/kg/day雌で体温の低下が認められた。

4週時全投与群雄で前肢握力が対照群に比べ統計学的に低下したが明確な用量依存性が認められずさらには調査時期で一貫した変化が認められないことから投与の影響とは考えなかった。また、10mg/kg/day投与群雄の4及び8週時において後肢握力の低下が認められたが用量依存性が認められないため投与の影響とは考えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

表 機能検査(FOB)において有意差の認められた所見

投与量		雄				雌			
(mg/kg/day)		0	1	10	30	0	1	10	30
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
4週									
ホームケージでの観察									
発声	(平均)	0.1	0.3	0.0	0.0	0.7	0.2	0.1	0.0#
アリーナでの観察									
立ち上がり	(平均)	5.8	6.8	3.8	3.1	11.8	10.6	7.3*	5.6***
ハンドリングによる観察									
流涎	なし	12	12	11	7	12	12	12	11
	軽度	0	0	1	3	0	0	0	1
	中程度	0	0	0	2+	0	0	0	0
定量的検査									
前肢握力	(平均)	1061	944*	944*	950*	747	718	754	709
後肢握力	(平均)	713	714	600**	658	537	536	543	516
体温(℃)	(平均)	37.8	37.4	37.6	36.9**	38.4	38.1	37.4**	36.9***
8週									
ホームケージでの観察									
振せん	なし	12	12	11	7	12	12	11	6
	軽度	0	0	1	5+	0	0	1	6+
アリーナでの観察									
振せん	なし	12	12	10	5	12	12	11	6
	軽度	0	0	2	7++	0	0	1	6+
排便	(平均)	2.7	2.5	2.3	1.1*	1.8	0.2	0.3	0.2
ハンドリングによる観察									
瞳孔径	点	0	1	6	10	0	0	2	9
	正常	12	11	6+	2+++	12	12	10	3+++
流涎	なし	12	12	11	7	12	12	12	10
	軽度	0	0	1	5+	0	0	0	2
耳介反射	軽度	0	0	4	5	1	1	1	2
	中程度	12	12	8	7+	11	11	11	8
尾の刺激 反応	なし	1	0	1	1	0	0	0	2
	軽度	3	2	6	8	1	1	4	7
	中程度	6	7	4	2	9	8	6	3
	強度	2	3	1	1	2	3	2	0++
定量的検査									
後肢握力	(平均)	725	686	589**	625	757	771	754	782
体温(℃)	(平均)	38.0	37.7	37.7	37.0***	38.4	38.2	37.8	37.3***
13週									
アリーナでの観察									
排便	(平均)	3.4	2.3	1.8	1.4*	1.4	0.2#	0.5	0.0##
ハンドリングによる観察									
瞳孔径	点	0	0	3	6	0	1	4	3
	正常	12	12	9	6+	12	11	8	9
定量的検査									
体温(℃)	(平均)	38.2	38.0	37.7	37.6*	38.4	38.8	38.1#	37.9#

統計処理 *:p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001(Dunnett's),

#: p<0.05, ##: p<0.01, ###: p<0.001(Wilcoxon),

+: p<0.05, ++: P<0.01, +++: p<0.001(Fisher's)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

自発運動量；行動観察用に割り付けた各群雌雄各12匹について試験開始前、試験開始後4、8ならびに13週時のFOB検査終了直後（投与約1時間後）に検査した。時間は1時間とし、自発運動量を2分のインターバルで連続30回記録した。30mg/kg/day投与群では4週に雌雄、8週に雌の総運動量の有意な低下が認められた。さらに同群雄の4週と雌の4及び8週時に、インターバル毎の変動のパターンの変化が認められた。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg/day)	1	10	30	1	10	30
4週			↓76			↓47
8週						↓64

↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01 (t検定) 表中数値は対照群に対する割合(%)

コリンエステラーゼ活性測定；試験開始前、試験開始後4、8ならびに13週の投与1時間後（影響が最大と推定される時間）に血液コリンエステラーゼ活性測定用にそれぞれ割り当てた動物から血液を採取し、赤血球コリンエステラーゼ活性、血漿コリンエステラーゼ活性及び全血コリンエステラーゼ活性を測定した。また、最終の採血後それぞれの検査時期に指定された動物を屠殺後、脳を採取し、全体（左半球全体）及び各部（右半球より前頭皮質、海馬、小脳及び尾部/皮殻）の脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

赤血球、血漿ないし全血のコリンエステラーゼ活性が10及び30mg/kg/day投与群雌雄の4、8及び13週時に対照群に比べ有意に低下した。

脳全体のコリンエステラーゼ活性も10及び30mg/kg/day投与群雌雄の4、8及び13週時に対照群に比べ有意に低下した。

1mg/kg/day投与群雄の8週時に血漿で、13週時に全血でもコリンエステラーゼ阻害の低下が認められたがその程度は僅かであり生物学的に意義のない変化か、偶発な変化と考えられた。

血液コリンエステラーゼ

性		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		1	10	30	1	10	30
4週	赤血球	104	74	↓55	106	83	↓48
	全血	103	↓70	↓50	102	↓79	↓40
	血漿	99	↓55	↓36	99	75	↓34
8週	赤血球	90	↓62	↓58	102	↓76	↓45
	全血	87	↓59	↓49	106	↓77	↓41
	血漿	↓81	↓52	↓31	109	77	↓37
13週	赤血球	86	↓67	↓54	95	↓81	↓47
	全血	↓86	↓66	↓51	97	↓74	↓37
	血漿	88	↓57	↓37	98	↓70	↓31

↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01 (Dunnett検定)、表中の数値は対照群に対する割合(%)。

脳コリンエステラーゼ

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		1	10	30	1	10	30
4 週	前脳皮質	109	↓62	↓48	98	↓73	↓45
	海馬	122	73	↓49	99	↓58	↓46
	小脳	101	↓65	↓46	96	↓76	↓50
	尾状核・被殻	113	66	↓46	94	69	↓47
	全体(左半球)	98	↓52	↓38	101	↓72	↓45
8 週	前脳皮質	83	↓45	↓35	99	↓55	↓36
	海馬	95	↓39	↓20	88	↓58	↓30
	小脳	91	↓52	↓34	102	↓71	↓40
	尾状核・被殻	122	↓44	↓43	113	77	↓27
	全体(左半球)	93	↓47	↓31	98	↓60	↓31
13 週	前脳皮質	↑151	85	59	108	80	↓29
	海馬	81	↓40	↓26	69	↓42	↓34
	小脳	107	↓66	↓47	98	↓67	↓40
	尾状核・被殻	83	59	↓35	91	↓59	↓46
	全体(左半球)	97	↓51	↓37	93	↓65	↓34

↓:p<0.05、↓:p<0.01 (Dunnett検定)、表中の数値は対照群に対する割合(%)。

病理組織学的検査；投与終了後、1晩絶食させた後、各群の行動観察に割り当てた動物から雌雄各6匹を神経病理学的検査のために選抜した。ペントバルビタールの腹腔内注射により麻酔後、灌流処理し、下記の組織の標本を採取した。全投与群の神経系組織は、標本採取時点で肉眼検査した。脳の重量（嗅球を除く）、長さ及び最大頭頂幅を測定した。対照群及び高用量群の動物について神経病理学的検査を実施した。

脳（6水準）- 前脳（中隔を含む）、大脳中心（海馬、視床下部を含む）、中脳、小脳及び脳橋、小脳中央部及び延髄、延髄

眼 - 網膜、視神経

脊髄 - 頸膨大、胸部、腰部膨大

骨格筋 - 腓腹筋

肉眼による異常を認めた中枢神経系組織

（以上の組織は、パラフィン中に包埋し、切片作成後染色し、光学顕微鏡で検査した。）

末梢神経系(PNS)- 坐骨神経（腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経（膝）、脛骨神経（膝）

中枢神経系(CNS)- ガッセル神経節-左、腰部脊髄神経節(L4)、腰部後根(L4)、腰部前根(L4)、頸部脊髄神経節(C5)、頸部後根(C5)、頸部前根(C5)

肉眼的に異常な中枢若しくは末梢神経系組織

（以上はエポキシ切片を作成後染色し、光学顕微鏡で検査した。）

神経病理学的検査において検体投与に起因する病変は認められなかった。1及び30mg/kg/day投与群の8週時に全脳重量に統計的に有意な変動がみられた（何れも対照群の108%）が、用量依存性がないこと、他の時点で同様の変化がないこと及び他の測定値に全く影響が認められなかったことから投与の影響とはみなさなかった。脳の長さ、幅の測定値に投与の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TKI JAPAN 株式会社にある。

肉眼的病理検査；神経病理学的検査用に選別されなかった全生存動物は、屠殺し剖検した。

検体投与に起因する病理所見は認められなかった。

以上の結果、対照群に比べ、雄では30mg/kg/day投与群で臨床観察における流涎ならびに振せんの増加、体重ならびに摂餌量の低下、FOB観察における流涎頻度の増加、排便数の減少、耳介反射の低下、体温の低下、自発運動量における総運動量の減少およびパターンの変化が、10mg/kg/day以上の投与群でFOB観察における瞳孔径の減少、振せん頻度の増加及び血液（血漿、赤血球、全血）ならびに脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められ、雌では30mg/kg/day投与群で臨床観察における流涎ならびに振せん頻度の増加、体重ならびに摂餌量の減少、FOB観察における排便数、流涎、尾部刺激反応ならびに発声頻度の減少または低下が、10mg/kg/day以上の投与群でFOB観察における瞳孔径、立ち上がり数、体温の減少または低下、振せんの増加、血液ならびに脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。なお、全投与群において神経病理学的変化は認められなかった。本試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄とも1mg/kg/dayと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 12)

12 生産第 3986 号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての 4.試験成績の除外について」(2)⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

有効成分がリン酸エステル系で、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。