

農 薬 抄 録

フロメトキン

(殺虫剤)

(作成年月日)

(改訂年月日)

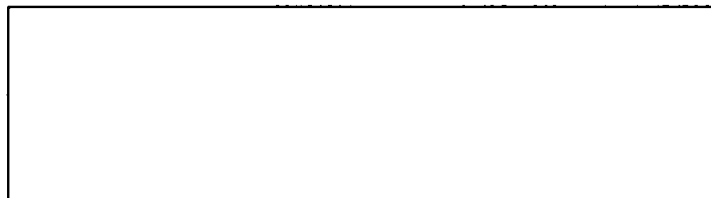
(改訂年月日)

(改訂年月日) 2017年 6月 22日

(作成会社名) 日本化薬株式会社 & Meiji Seika ファルマ株式会社

(作成責任者名・所属)

(作成責任者名・所属)



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. 適用及び使用上の注意	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	
毒性試験成績一覧表	VIII -1
1. 原体	
(1) 急性毒性	VII -6
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	VII -10
(3) 皮膚感作性	VII -14
(4) 急性神経毒性 (省略理由)	VII -17
(5) 急性遅発性神経毒性 (省略理由)	VII -18
(6) 90日間反復経口投与毒性	VII -19
(7) 21日間反復経皮投与毒性 (省略理由)	VII -42
(8) 90日間反復吸入毒性 (省略理由)	VII -43
(9) 反復経口投与神経毒性 (省略理由)	VII -44
(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性 (省略理由)	VII -45
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	VII -46
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	VII -111
(13) 変異原性	VII -131
(14) 発がんメカニズム検討	VII -140
(15) 卵巣への影響検討	VII -145-1
(16) 生体機能影響	VII -146
(17) 解毒及び治療	VII -158
2. 原体混在物及び代謝物	VII -161
3. 製剤	VII -178
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
代謝試験成績一覧表	IX -1
1. 動物代謝に関する試験	
(1) ラットにおける代謝 (吸収・排泄・バランス及び代謝物同定)	IX -9
(2) ラットにおける代謝 (薬物動態及び組織分布)	IX -18
植物代謝に関する試験	
1) トマトにおける代謝	IX -31

(2) キャベツにおける代謝	IX -40
(3) オレンジにおける代謝	IX -47
3. 土壌中動態に関する試験	
(1) 好氣的湛水土壌中動態 (省略理由)	IX -54
(2) 好氣的土壌中動態	IX -55
(3) 嫌氣的土壌中動態 (省略理由)	IX -64
4. 水中動態に関する試験	
(1) 加水分解動態	IX -65
(2) 水中光分解動態	IX -79
5. 土壌吸着性試験	
(1) フロメトキン	IX -95
(2) 代謝物 M1	IX-101
6. 生物濃縮性試験	
(1) フロメトキン	IX-107
(2) 代謝物 M1	IX-113
代謝分解のまとめ	IX-117

[附] フロメトキンの開発年表

I. 開発の経緯

1) 開発の経緯

フロメトキンは日本化薬㈱および明治製菓㈱（現 Meiji Seika ファルマ㈱）により 2004 年に発明されたキノリン骨格を有する新規殺虫剤である。

1988 年に明治製菓㈱は微生物代謝物質の全合成中間体について殺虫スクリーニングを実施し、4-アシルオキシキノリン化合物に農薬としての活性を見出してこの誘導体の合成を開始した。2001 年から日本化薬㈱と明治製菓㈱は共同研究を開始して精力的に誘導体展開を行う中から、殺虫スペクトラム、圃場での効果、経済合理性、安全性等の検討により、フロメトキンを開発・上市に値する化合物として選抜した。

フロメトキンは野菜、果樹、茶、花卉を加害するアザミウマ目害虫を中心にコナジラミ類、サビダニ類、小型チョウ目害虫等に対して速効的に高い殺虫活性を示す。

2008 年から ANM-138 フロアブル剤の試験名で新農薬実用化試験を開始した。その結果、アザミウマ類を中心としてタバココナジラミ類、サビダニ類、小型チョウ目害虫などに対して高い実用的な効果が確認された。

毒性や代謝動態、環境毒性などの試験については 2007 年から、作物残留性や土壌残留性などの試験については 2010 年から実施した結果、安全性においても実用上問題がないことが確認された。

2) 諸外国における開発・登録・使用状況、安全性等についての国際的な評価

海外での開発は行っていない。そのため、本剤の安全性に関する国際的な評価（WHO/FAO 等）は受けていない。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称及び化学構造

1) 有効成分の一般名(ISO名申請中)

和名：フロメトキン

英名：flometoquin

2) 別名

商品名：ファインセーブフロアブル

試験名：ANM-138、ME5915

3) 化学名

IUPAC

和名：2-エチル-3,7-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-
4-キノリル=メチル=カルボナート

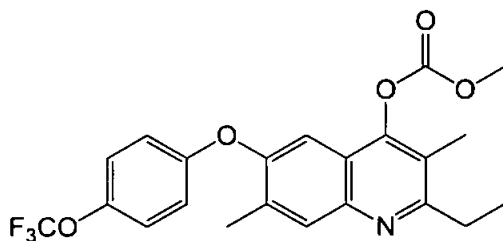
英名：2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-4-quinolyl
methyl carbonate

CAS

和名：2-エチル-3,7-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-
4-キノリニル=メチル=カルボナート

英名：2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-4-quinolinyll
methyl carbonate

4) 構造式



5) 分子式

$C_{22}H_{20}F_3NO_5$

6) 分子量

435.39

7) CAS No.

875775-74-9

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	資料番号	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関/GLP	
色調	物-1	白色	官能法/ GLP	
形状	物-1	綿状粉末		
臭気	物-1	僅かに甘い芳香臭		
密度	物-1	0.3042 g/cm ³ (21℃)	12農産第8147号 2-9-12 (比重瓶法), OECD 109/ GLP	
融点	物-2	116.6~118.3℃	12農産第8147号 2-9-5 (熱分析法), OECD 102/ GLP	
沸点	物-3	248.1℃(2.23 kPa) 271~500℃までに分解 (100.1~101.4 kPa)	12農産第8147号 2-9-6 (熱分析法), OECD 103/ GLP	
蒸気圧	物-4	9.04x10 ⁻⁹ Pa(25℃)	12農産第8147号 2-9-7 (気体流動法), OECD 104/ GLP	
解離定数(pKa)	物-1	水溶解度が基準の10 ⁻⁴ g/L未満のため測定せず※		
溶解度 有機溶媒	水	物-5	1.203 × 10 ⁻⁵ g/L(20℃, pH 7.51~8.95)	12農産第8147号 2-9-8 (カラム溶出法), OECD 105/ GLP
	n-ヘキサン	物-6	11.1 g/L (20℃)	12農産第8147号 2-9-9 (フラスコ法)/ GLP
	トルエン		283 g/L (20℃)	
	ジクロロメタン		>500 g/L (20℃)	
	アセトン		373 g/L (20℃)	
	メタノール		33.7 g/L (20℃)	
	酢酸エチル		297 g/L (20℃)	
オクタノール/水分配係数 (log Pow)	物-7	5.41(室温)	12農産第8147号 2-9-11 (HPLC法), OECD 117/ GLP	
生物濃縮性	代-13	低濃度区：濃縮倍率 最大 5.4 (試験濃度 0.00020 mg/L) 高濃度区：濃縮倍率 最大 1.6 (試験濃度 0.0020 mg/L) ※※	12農産第8147号 2-9-17/ GLP	

項目	資料番号	測定値(測定条件)		測定方法/試験機関/GLP		
土壌吸着係数	代-11	土壌	Kd(eq) ※※※	Koc(eq)	12農産第8147号 2-9-10, OECD 106/ 'GLP	
		青森	313	11013		
		福島	460	104569		
		栃木	415	4751		
		埼玉	204	5840		
		徳島	94	134677		
		試験温度：25℃ 吸着等温線による吸着性 評価実施せず※※※※				
加水分解性 (水中動態に関する 試験にて実施)	代-9	t _{1/2} (日)			12農産第8147号 2-6-1, OECD 111/ 'GLP	
		pH	温度(℃)			
			10	25		50
		4.0	10.2	2.5		0.3
		7.0	31.8	10.8		2.1
9.0	29.0	2.1	0.09			
水中光分解性 (水中動態に 関する試験にて実 施)	緩衝液 (pH 7)	代-10	t _{1/2} : 0.45~ 0.99日 (加水分解 補正あり)	温度 : 25℃ 光強度 : 47.46 W/m ² 測定波長 : 300~400 nm	12農産第8147号 2-6-2, OECD 316/ 'GLP	
			t _{1/2} : 0.43~ 0.88日 (加水分解 補正なし)			
	自然		t _{1/2} : 0.80~ 2.0日 (加水分解 補正あり)			
			t _{1/2} : 0.67~ 1.4日 (加水分解 補正なし)			
	緩衝液 (pH 7)		t _{1/2} : 2.2~ 3.4日 (加水分解 補正なし)			東京春換算
			自然水			
安定性	対熱	物-8		200℃以下で安定	12農産第8147号 2-9-15 (熱分析法), OECD 113/ 'GLP	
	その他			なし		
UV/VISスペクトル		物-1	別頁	12農産第8147号 2-9-4, OECD 101/ 'GLP		
MSスペクトル		物-9	別頁	12農産第8147号 2-9-4/ '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Meiji Seika ファルマ株式会社及び日本化薬株式会社にある。

項 目	資料 番号	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関/GLP
IRスペクトル	物-10	別頁	12農産第8147号 2-9-4/ /GLP
NMRスペクトル	物-1	別頁	12農産第8147号 2-9-4/ /GLP

試験機関名略称：

※根拠条文： 13農産第3986号 5. の2-9-14の3.

※※低濃度区、高濃度区のいずれについても定常状態が認められず、BCFssは求められなかった。期間中の最大の濃縮倍率で示した。

※※※Kd(eq)およびKoc(eq)の数値は総放射能としての値。

※※※※土壌吸着係数($K_{ds}^{nd_s}$, $K_{ds}^{nd_s}_{oc}$)は、土壌・水存在下でフロメトキンの分解が速いこと及び水溶解度が低いことから、測定せず。

スペクトル

(1) 紫外可視(UV/VIS) 吸収スペクトル

1) 測定条件

測定装置： 分光光度計 DU640B (Beckman)
 スキャンスピード： 1200 nm/分
 波長範囲： 200～800 nm
 波長精度： ±0.5 nm
 波長再現性： ±0.2 nm
 スペクトルバンド幅： ≤1.8 nm
 採取間隔： 35秒
 光度計精度： ±0.005A
 光路長： 1 cm
 試験温度： 25°C
 溶媒： メタノール:水 (1:1,v/v)
 セル 石英製

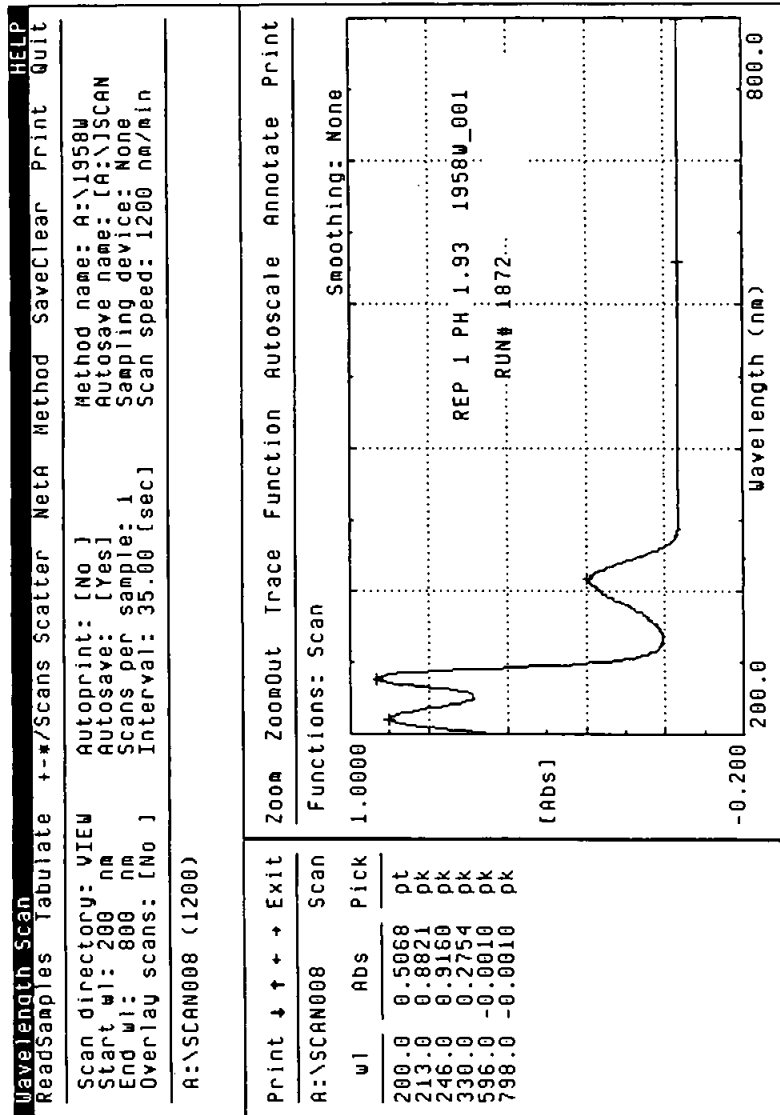
2) 結果

試験溶液 (10 µg/mL)	極大吸収波長 [nm]	吸光度	モル吸光係数 (ε) L mol ⁻¹ cm ⁻¹
①酸性条件(pH<2)	200	0.5068	21,897
	213	0.8821	38,063
	246	0.9160	39,541
②中性条件(pH7)	200	0.4937	21,470
	231	1.3437	58,030
③アルカリ性 条件(pH>10)	200	0.5249	22,720
	219	0.8710	37,438
	234	0.9897	42,489

3) スペクトル

① 酸性条件

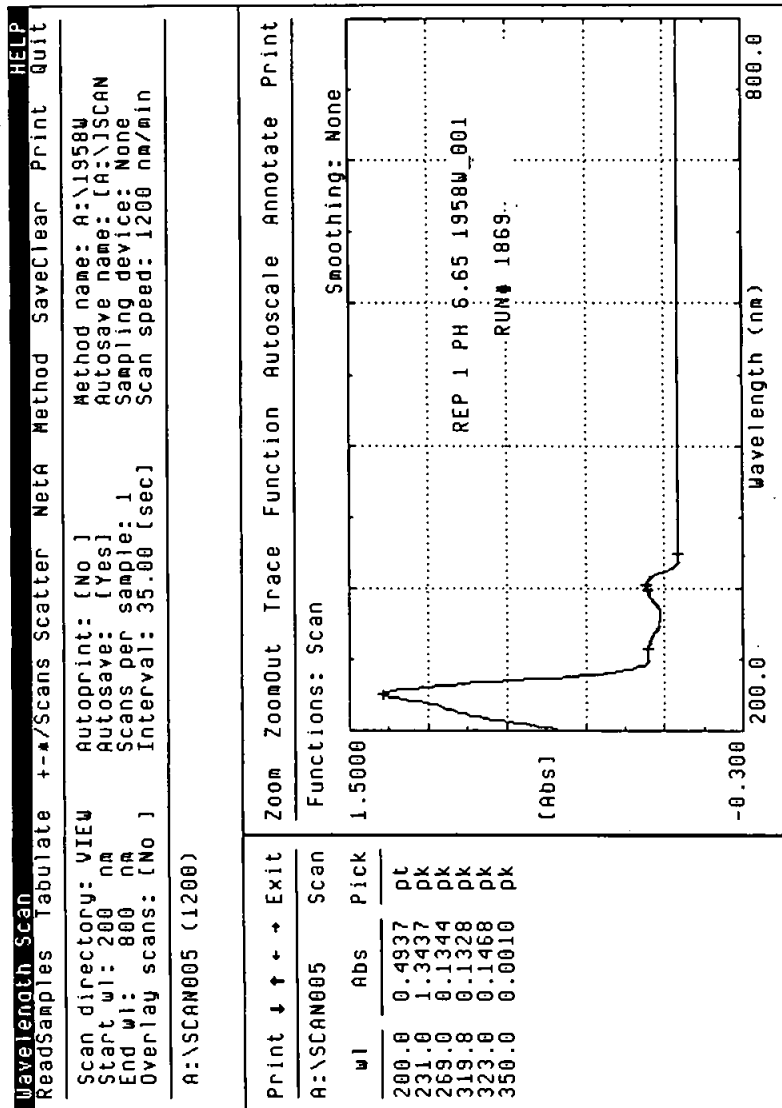
Date: 08/28/09
Time: 02:08



RE PABA

② 中性条件

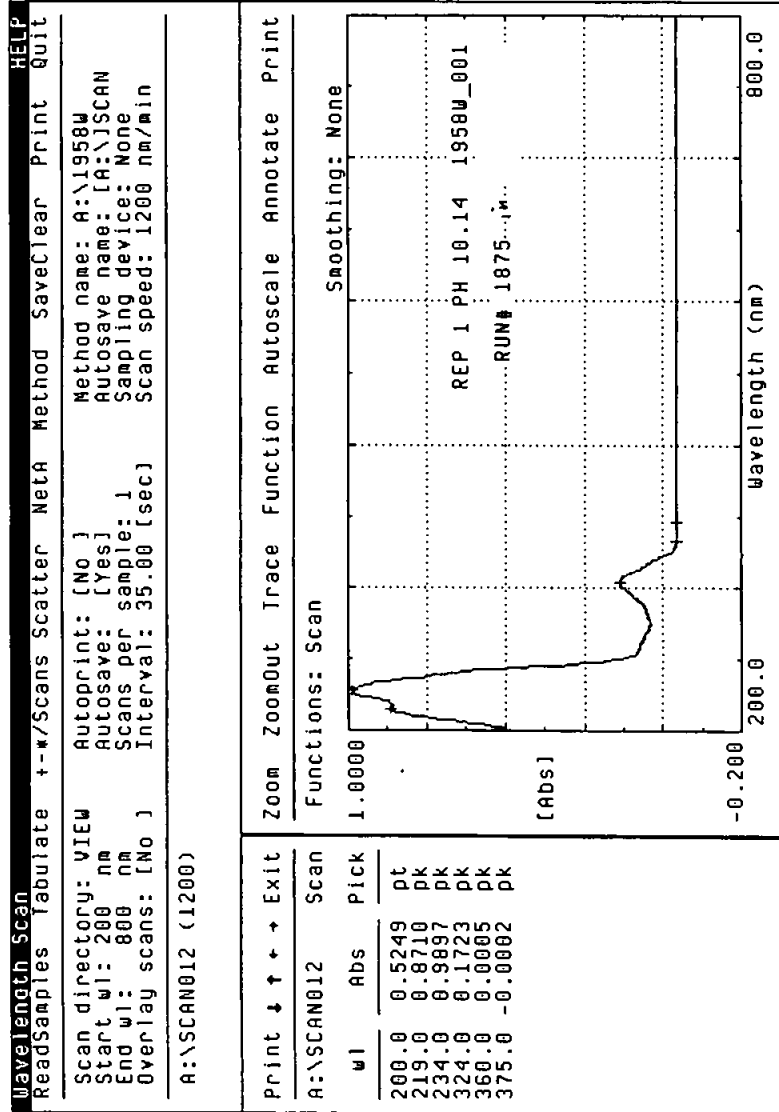
Date: 08/28/09
Time: 01:30



RF 9/8/09

③ アルカリ性条件

Date: 08/28/09
Time: 02:47



RF 8/25/09

(2) 質量スペクトル(MS)

1) 測定条件

測定装置： 液体クロマトグラフ・質量分析計 1100 Series (Agilent)

高速液体クロマトグラフの操作条件

注入量： 5 μ L(試験液濃度；10 mg/L)

移動相： メタノール/水(50：50, v/v)

流量： 0.2 mL/min.

フローインジェクション分析法により、注入した試料溶液を質量分析計に導入

質量分析計操作条件

質量分析計： 四重極型質量分析計

イオン化方式： エレクトロスプレーイオン化法(ESI)

測定モード： スキャン測定、正及び負イオンモード

走査質量範囲： m/z 70～1000

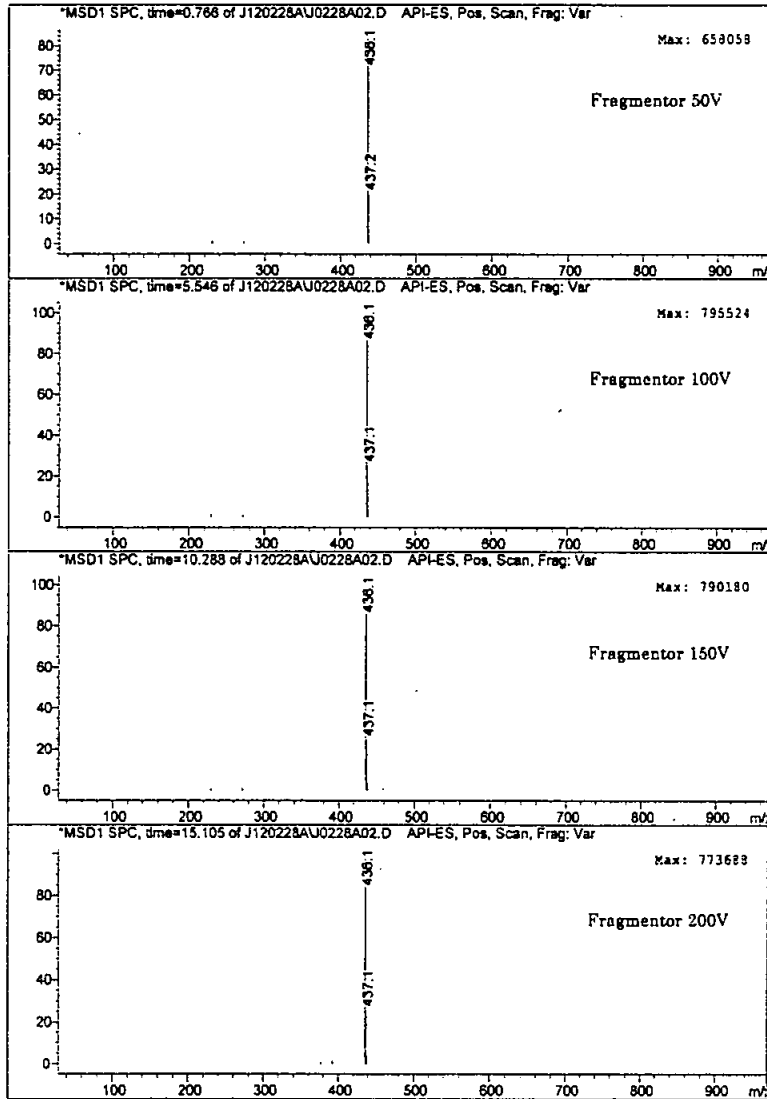
乾燥ガス流量： 12 L/min

乾燥ガス温度： 350°C

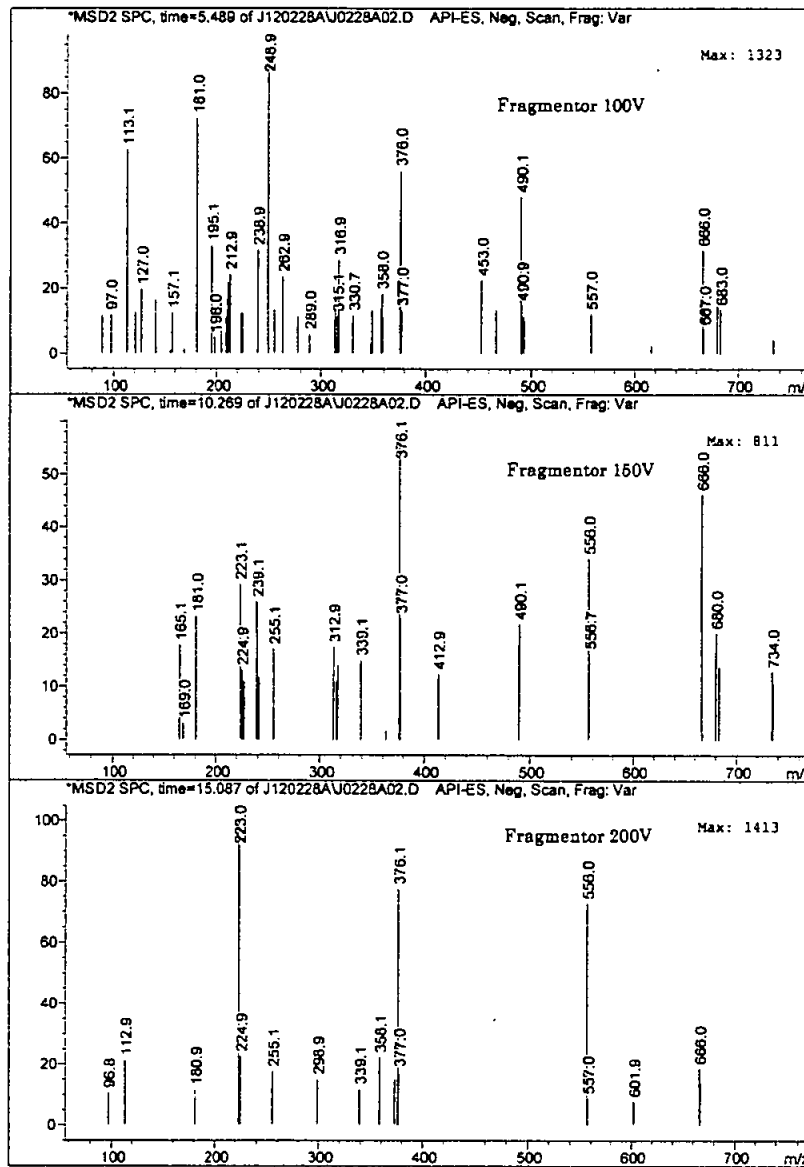
ネブライザー圧力： 50 psi

フラグメンター電圧： 50、100、150、200 V

2) スペクトル
正イオンモード



負イオンモード



3) 帰属

正イオンモードでの測定

m/z	帰属
436	M
437	M+1
438	M+2

負イオンモードでの測定

フラグメントパターンから、被験物質の化学構造に由来する明瞭な情報は得られなかった。

(3) 赤外吸収スペクトル(IR)

1) 測定方法

ATR(全反射吸収測定)法

2) FT/IR測定条件

測定装置： フーリエ変換赤外分光光度計
赤外分光光度計 FT/IR4000 (日本分光)

測定モード： 透過率モード(%T)

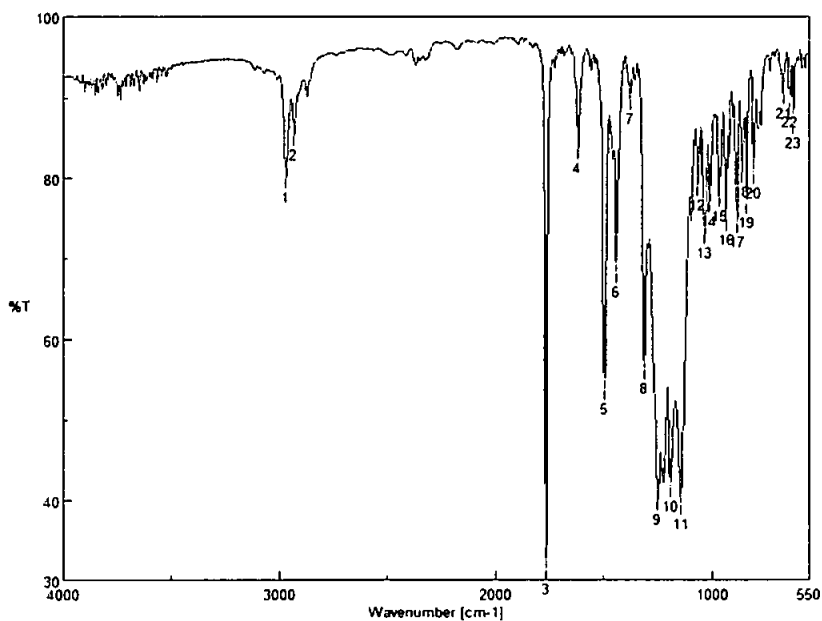
測定範囲： 4000～550 cm^{-1}

積算回数： 16回

アポダイゼーション関数： Cosine関数

分解能： 4 cm^{-1}

3) スペクトル



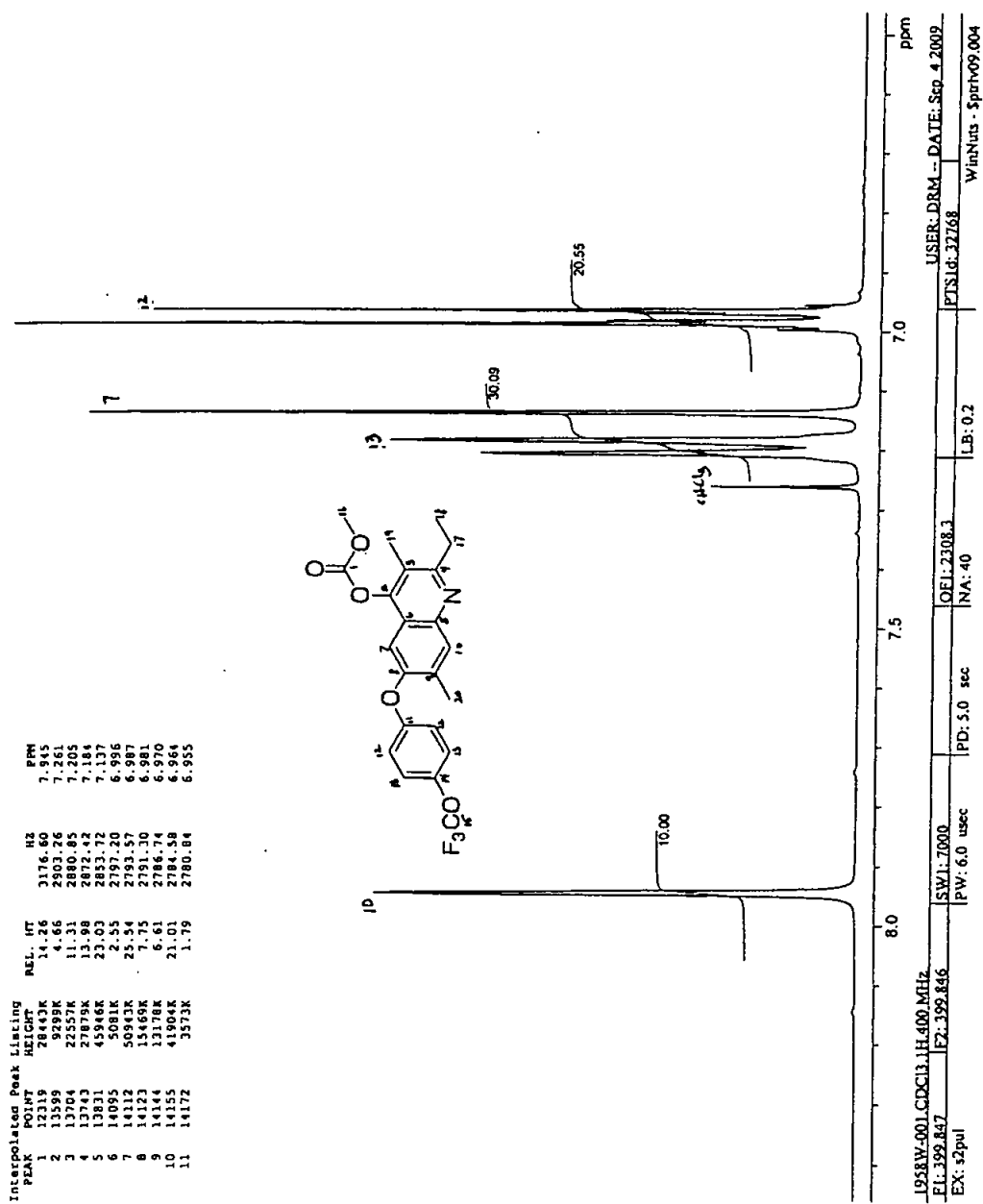
3) 帰属

測定走査範囲内に23個の吸収ピークが認められた。

IRスペクトル上、特徴的なピークとその帰属を下表に示す。

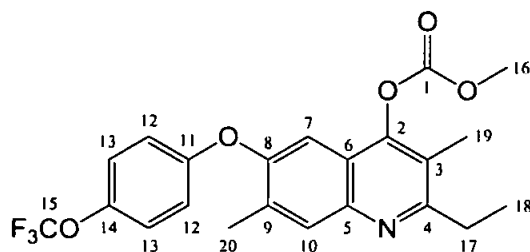
波数(cm^{-1})	帰属(推定)
2971	[C-H] 伸縮振動
1766	[C=O] 伸縮振動
1619～1379	[C=C] 伸縮振動, [C-H] 変角振動
1251	[C-O] 伸縮振動, [C-F] 伸縮振動

3) スペクトル(低磁場領域)



4) 帰属

ケミカルシフト (ppm)	多重度	帰属 (該当水素の結合する炭素番号)
1.376	Triplet, J=0.02	C18
2.305, 2.407	Singlet	C19, C20
2.976-3.032	Quartet, J=0.02	C17
3.875	Singlet	C16
6.955-6.996	Complex multiplet	C13
7.137	Singlet	C7
7.184, 7.205	Doublet, J=0.02	C12
7.945	Singlet	C10

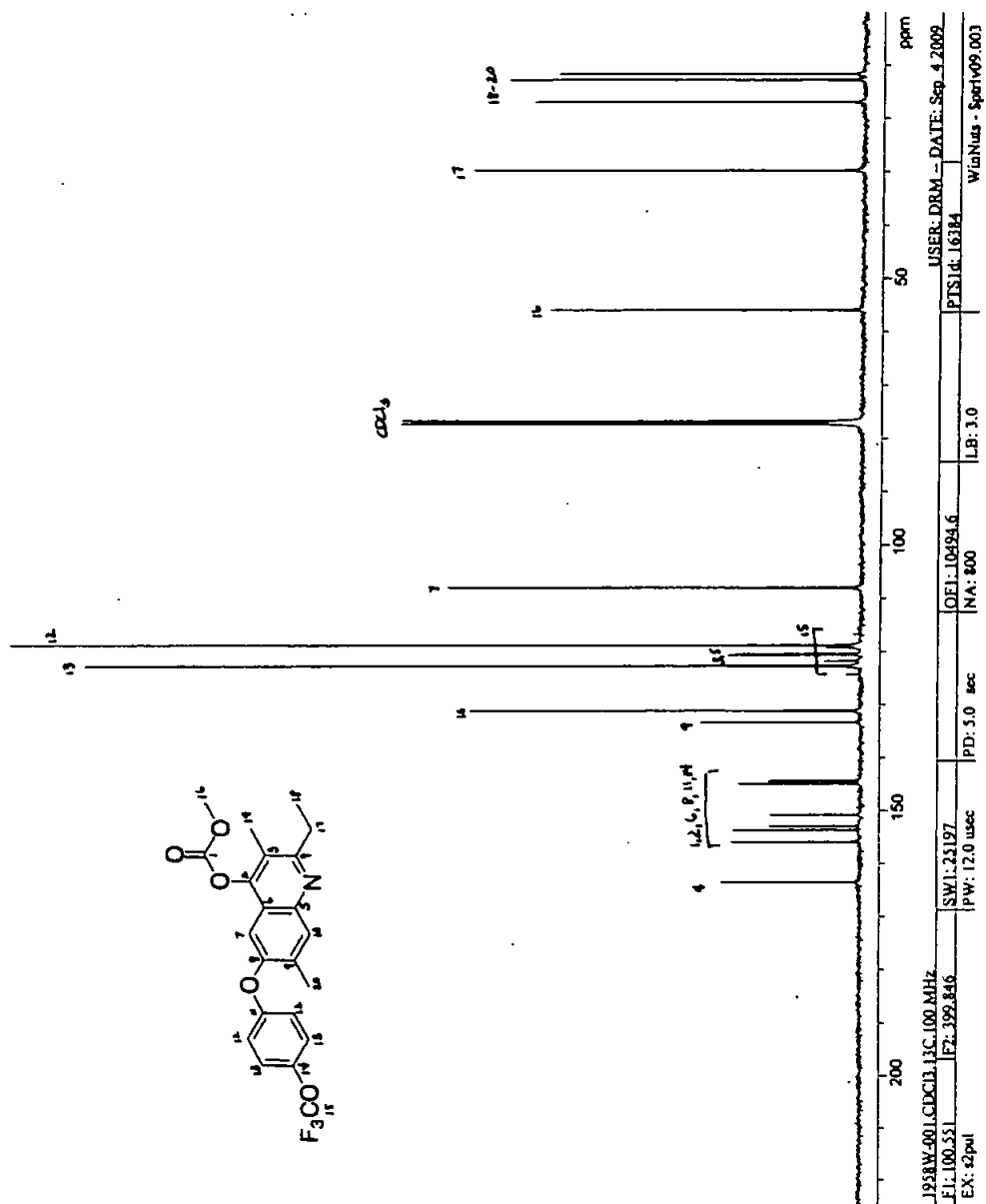


^{13}C -NMR

1) 測定条件

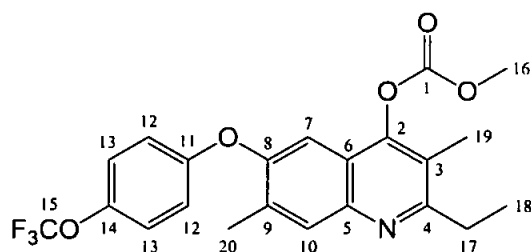
測定装置： NMR分光計 Inova 400 (Varian)
 溶媒： CDCl_3
 測定周波数： 100 MHz
 基準物質： CDCl_3

2) スペクトル



2) 帰属

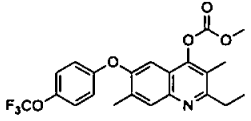
ケミカルシフト (ppm)	多重度	帰属 (炭素番号)
11.649, 12.700, 16.875	Singlets	C19, C18, C20
29.783	Singlet	C17
55.897	Singlet	C16
108.033	Singlet	C7
118.796	Singlets	C12
119.216-124.332	Quartet, J=2.5	C15
120.351, 120.658	Singlets	C5, C3
122.710	Singlets	C13
131.180	Singlet	C10
133.381	Singlet	C9
144.397-155.863	Singlets	C11, C6, C2, C1, C8, C14
163.502	Singlet	C4



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seika ファルマ株式会社及び日本化薬株式会社にある。

3. 有効成分の代謝分解物MIの物理的・化学的性状

4. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	フロメトキン	2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-4-quinolyl methyl carbonate		$C_{22}H_{20}F_3NO_5$	435.39		
原体混在物							

※1

※2 未同定混在物の合計、各混在物の含量は $\leq 0.1\%$

5. 製剤の組成

1) 10%フロアブル剤

フロメトキン	10.0%
水、界面活性剤等	90.0%

Ⅲ. 生物活性

1) 活性の範囲

効果が確認された害虫

- ・アザミウマ目
 - ミカンキイロアザミウマ、ミナミキイロアザミウマ、チャノキイロアザミウマ、ネギアザミウマ、ヒラズハナアザミウマ、クロゲハナアザミウマ
- ・半翅目
 - タバココナジラミ (バイオタイプ Q、B)
- ・サビダニ類
 - トマトサビダニ、ミカンサビダニ
- ・ハモグリバエ類
 - ネギハモグリバエ
- ・チョウ目
 - コナガ、アオムシ、チャノホソガ

2) 作用機構

フロメトキンはミトコンドリア電子伝達系を阻害することが想定されている。

3) 作用特性と防除上の利点など

フロメトキンは特にアザミウマ類に対して高い防除効果を有する。既存のアザミウマ防除剤とは交差抵抗性を示さないため、既存のアザミウマ剤に対して抵抗性を発達させた個体群に対しても高い防除効果を示す。

本剤を作物の花蕾、果実、茎葉部に散布することにより、アザミウマ類に対して接触毒、摂食毒の両方において作用して極めて速効的な殺虫活性を示す。アザミウマ類は多くの植物に対してトスポウィルスを媒介することが知られており、トマト黄化えそウィルス、インパチエンスネクロティックスポットウィルス、アイリスイエロースポットウィルスなどの感染による2次的な作物被害が大きな問題となっている。フロメトキンがもつ速効的な作用特性はアザミウマ媒介性のウィルス病抑止効果が期待できる。

アザミウマ類以外の害虫種に対しても速効的に作用し、アザミウマ類と同時防除の対象ともなりうるタバココナジラミ類、サビダニ類、ハモグリバエ類に対しても高い実用性を示す。また、小型チョウ目害虫に対しても高い実用性を示し、アブラナ科作物におけるコナガ、アオムシなどのチョウ目害虫防除におけるローテーション剤の一つとして位置付けることができる。

IV. 適用及び使用上の注意

1. ファインセーブフロアブル (フロメトキン 10.0 %)

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	フロメトキンを含む農薬の総使用回数
なす	タバコナジラミ類	1000 倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
	アザミヤカ類	1000~2000 倍					
トマト	タバコナジラミ類	1000 倍					
	トマトヒゲダニ						
ピーマン	アザミヤカ類	1000~2000 倍					
すいか		1000 倍					
いちご							
はくさい	アオムシ	1000~2000 倍		収穫 7 日前まで	2 回以内		2 回以内
	コガネ						
キャベツ	アオムシ	1000 倍		収穫 3 日前まで			
	アザミヤカ類						
だいこん	コガネ	1000~2000 倍		収穫 14 日前まで			
ねぎ	ネギハモクグリハエ	2000 倍		収穫 3 日前まで	3 回以内		3 回以内
たまねぎ	アザミヤカ類	1000~2000 倍					
ほうれんそう	アザミヤカ類	2000 倍	収穫 14 日前まで	2 回以内	2 回以内		
茶			チャノホガ			200~400 L/10a	摘採 14 日前まで
		チャノキイロアザミヤカ	1000~2000 倍	200~700 L/10a	収穫 7 日前まで		
かんきつ	アザミヤカ類	2000 倍					
			ミカンヒゲダニ				

2) 使用上の注意事項

- (1) 本剤は植物体への浸透移行性がないので、かけむらのないように葉の表裏に十分散布すること。
- (2) 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) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤を初めて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3) 水産動植物に有害な農薬については、その旨

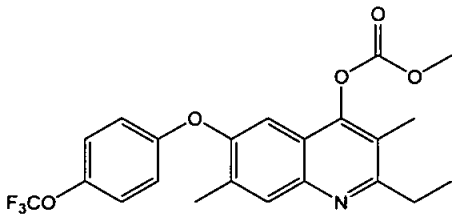
- (1) 水産動植物 (甲殻類) に影響を及ぼすおそれがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使い切ることを。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留試験

(1) 分析法： 磨砕、粉碎した試料をアセトン及び含水アセトンで抽出後、C₁₈ミニカラムにて精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS/MS)でフロメトキン及び を定量する。

(2) 分析対象化合物：

項目	親化合物	
化学名 (IUPAC)	2-ethyl-3,7-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-4-quinolyl methyl carbonate	
構造式		
分子式	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ NO ₅	
分子量	435.39	
記号	フロメトキン	

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
だいこん (露地) (根部) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 200, 267 L/10a 散布	石川県植物防疫協会 (福替)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	0.05	0.05			
			2	7	0.02	0.02			
			2	14	0.02	0.02			
		日本植物防疫協会 茨城研究所 (福替)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	0.01	0.01			
			2	7	0.01	0.01			
			2	14	< 0.01	< 0.01			
だいこん (露地) (葉部) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 200, 267 L/10a 散布	石川県植物防疫協会 (福替)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	7.55	7.44			
			2	7	3.23	3.22			
			2	14	1.19	1.17			
		日本植物防疫協会 茨城研究所 (福替)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	8.29	8.23			
			2	7	3.03	3.02			
			2	14	1.57	1.56			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン		合計(親換算)		合計(親換算) 平均値
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	
はくさい (露地) (茎葉) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 265, 300 L/10a 散布	群馬県植物防疫協会 (勝黄90)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	1.14	1.13			
			2	7	0.55	0.54			
			2	14	0.27	0.26			
		長野県植物防疫協会 松代研究所 (みねぶき505)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	0.45	0.44			
			2	7	0.08	0.08			
			2	14	0.06	0.06			
キャベツ (露地) (葉球) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 208, 200 L/10a 散布	青森県植物防疫協会 (あじみどり甘藍)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	0.20	0.20			
			2	7	0.01	0.01			
			2	14	< 0.01	< 0.01			
		福井県植物防疫協会 (彩里)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	3	0.08	0.08			
			2	7	0.03	0.03			
			2	14	< 0.01	< 0.01			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
たまねぎ (露地) (鱗茎) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 179 L/10a 散布	日本植物防疫協会 茨城研究所 (O・K黄)	0	—	<0.01	<0.01			
			3	3	<0.01	<0.01			
			3	7	<0.01	<0.01			
			3	14	<0.01	<0.01			
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (ソニック)	0	—	<0.01	<0.01			
			3	3	<0.01	<0.01			
			3	7	<0.01	<0.01			
			3	14	<0.01	<0.01			
ねぎ (露地) (茎葉) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 192, 175 L/10a 散布	岩手県植物防疫協会 (根深ねぎ ; 石倉一本太)	0	—	<0.01	<0.01			
			2	3	0.19	0.19			
			2	7	0.09	0.09			
			2	14	0.02	0.02			
		鹿児島県農業環境協会 植物防疫部会 (葉ねぎ ; 浅黄系九条)	0	—	<0.01	<0.01			
			2	3	0.45	0.44			
			2	7	0.15	0.15			
			2	14	0.04	0.04			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
トマト (施設) (果実) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 200, 230 L/10a 散布	岩手県植物防疫協会 (サターン)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.31	0.30			
			3	3	0.23	0.22			
			3	7	0.17	0.16			
			3	14	0.10	0.10			
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (桃太郎コルト)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.37	0.37			
			3	3	0.35	0.34			
			3	7	0.25	0.24			
			3	14	0.27	0.26			
ピーマン (施設) (果実) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 240-276, 188 L/10a 散布	日本植物防疫協会 茨城研究所 (京みどり)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.95	0.94			
			3	3	0.54	0.54			
			3	7	0.18	0.18			
			3	14	0.02	0.02			
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (京鈴)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.66	0.66			
			3	3	0.46	0.46			
			3	7	0.51	0.50			
			3	14	0.08	0.08			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
なす (施設) (果実) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 213-278, 277 L/10a 散布	日本植物防疫協会 茨城研究所 (千両二号)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.17	0.16			
			3	3	0.13	0.13			
			3	7	0.01	0.01			
			3	14	< 0.01	< 0.01			
		3	21	< 0.01	< 0.01				
		日本植物防疫協会 高知試験場 (竜馬)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.33	0.32			
			3	3	0.24	0.24			
			3	7	0.06	0.06			
3	14		< 0.01	< 0.01					
3	21	< 0.01	< 0.01						
すいか (施設) (果肉) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 250, 249-272 L/10a 散布	石川県植物防疫協会 (味のひみつ)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	< 0.01	< 0.01			
			3	3	< 0.01	< 0.01			
			3	7	< 0.01	< 0.01			
			3	14	< 0.01	< 0.01			
		日本植物防疫協会 茨城研究所 (紅小玉)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	< 0.01	< 0.01			
			3	3	< 0.01	< 0.01			
			3	7	< 0.01	< 0.01			
			3	14	< 0.01	< 0.01			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)					
					フロメトキン		最高値		平均値 (親換算)	含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値	
すいか (施設) (果皮) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 250, 249-272 L/10a 散布	石川県植物防疫協会 (味のひみつ)	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	1	0.38	0.38				
			3	3	0.38	0.38				
			3	7	0.14	0.14				
			3	14	0.16	0.16				
		日本植物防疫協会 茨城研究所 (紅小玉)	0	—	< 0.01	< 0.01				
			3	1	1.09	1.09				
			3	3	0.53	0.52				
			3	7	0.50	0.48				
			3	14	0.23	0.20				
ほうれんそう (施設) (茎葉) 【GLP】	水和剤(10%) 2000倍 180, 181 L/10a 散布	日本植物防疫協会 高知試験場 (オーライ)	0	—	< 0.01	< 0.01				
			2	3	6.70	6.68				
			2	7	2.94	2.93				
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (パルク)	2	14	0.84	0.84				
			0	—	< 0.01	< 0.01				
			2	3	2.02	1.98				
			2	7	0.76	0.74				
			2	14	0.16	0.16				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				含量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
温州みかん (施設) (果肉) 【GLP】	水和剤(10%) 2000倍 667, 547 L/10a 散布	日本植物防疫協会 高知試験場 (日南1号)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	< 0.01	< 0.01			
			2	14	< 0.01	< 0.01			
			2	21	< 0.01	< 0.01			
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (日南1号)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	< 0.01	< 0.01			
			2	14	< 0.01	< 0.01			
			2	21	< 0.01	< 0.01			
温州みかん (施設) (果皮) 【GLP】	水和剤(10%) 2000倍 667, 547 L/10a 散布	日本植物防疫協会 高知試験場 (日南1号)	0	—	< 0.05	< 0.05			
			2	7	1.27	1.26			
			2	14	0.70	0.69			
			2	21	0.65	0.63			
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (日南1号)	0	—	< 0.05	< 0.05			
			2	7	0.44	0.44			
			2	14	0.27	0.27			
			2	21	0.23	0.23			
夏みかん (露地) (果実) 【GLP】	水和剤(10%) 2000倍 637, 667 L/10a 散布	三重県植物防疫協会 (紅甘夏)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	0.36	0.36			
			2	14	0.31	0.31			
			2	21	0.18	0.18			
		大分県 肥料植物防疫協会 (川野夏橙)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	0.14	0.14			
			2	14	0.05	0.05			
			2	21	0.03	0.03			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン				合量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
すだち (露地) (果実)	水和剤(10%) 2000倍 500 L/10a 散布	徳島県植物防疫協会 (本田系)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	0.03	0.02			
			2	14	0.01	0.01			
			2	21	< 0.01	< 0.01			
かぼす (露地) (果実)	水和剤(10%) 2000倍 560 L/10a 散布	大分県 肥料植物防疫協会 (大分1号)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			2	7	0.07	0.07			
			2	14	0.02	0.02			
			2	21	0.02	0.02			
いちご (施設) (果実) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 182, 181 L/10a 散布	日本植物防疫協会 高知試験場 (さがほのか)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.56	0.56			
			3	3	0.68	0.67			
			3	7	0.34	0.34			
		3	14	0.15	0.15				
		日本植物防疫協会 宮崎試験場 (さがほのか)	0	—	< 0.01	< 0.01			
			3	1	0.97	0.96			
			3	3	0.97	0.96			
3	7		0.61	0.60					
3	14	0.31	0.30						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分量) 希釈倍数又は 使用量 使用方法	圃場試験場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (mg/kg)				
					フロメトキン		最高値		合量(親換算)
					最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算)	平均値
茶 (露地) (荒茶) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 370, 342 L/10a 散布	埼玉県 農林総合研究センター	0	—	< 0.01	< 0.01			
		茶業研究所	2	7	14.2	14.0			
		(ほくめい)	2	14	2.48	2.46			
			2	21	0.09	0.08			
		鹿児島県 農業開発総合センター	0	—	< 0.01	< 0.01			
		茶業部	2	7	7.90	7.82			
		(やまとみどり)	2	14	0.20	0.19			
			2	21	0.02	0.02			
茶 (露地) (浸出液) 【GLP】	水和剤(10%) 1000倍 370, 342 L L/10a 散布	埼玉県 農林総合研究センター	0	—	< 0.01	< 0.01			
		茶業研究所	2	7	0.08	0.08			
		(ほくめい)	2	14	0.01	0.01			
			2	21	< 0.01	< 0.01			
		鹿児島県 農業開発総合センター	0	—	< 0.01	< 0.01			
		茶業部	2	7	0.04	0.04			
		(やまとみどり)	2	14	< 0.01	< 0.01			
			2	21	< 0.01	< 0.01			

2. 乳汁移行性試験

試験成績提出除外理由

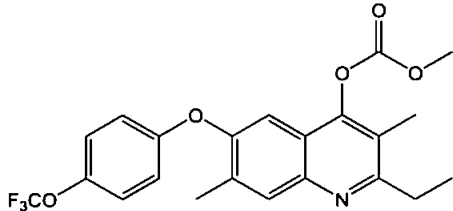
「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の別表 2 「乳汁への移行性試験成績」の①の規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

- ・本剤は水田において使用されないため、試験成績提出の除外に該当。

3. 土壌残留試験

(1) 分析法： 試料をアセトニトリル／水(70:30,v/v)及びアセトニトリル／0.5M 塩酸(70:30,v/v)で抽出し、C₁₈ ミニカラムにて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。
各試料における分析値 (変化生成物は親換算値) の和を総フロメトキン濃度とした。

(2) 分析対象化合物：

項目	親化合物
化学名 (IUPAC)	2-ethyl-3,7-dimethyl- 6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]- 4-quinolyl methyl carbonate
構造式	
分子式	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ NO ₅
分子量	435.39
記号	フロメトキン

項目	代謝物	代謝物
化学名 (IUPAC)		
構造式		
分子式		
分子量		
記号		
換算係数		

(3) 残留試験結果

①圃場試験 畑地:

推定半減期 (DFOP 法)

茨城: 火山灰・壤土
埼玉: 沖積・埴壌土

親化合物 含量値
約2. 8日
約3. 3日

試料調製及び採取場所	供試薬剤の処理方法 濃度	経過日数	分析値(mg/kg)					
			フロメトキン		含量値			
			最高値	平均値	最高値	平均値 (親換算値)	最高値	平均値 (親換算値)
日植防・茨城 (火山灰・壤土)	水和剤 (10%) 1000 倍 300L/10a 2 回施用	—	<0.01	<0.01				
		0	0.58	0.56				
		1	0.52	0.51				
		3	0.25	0.25				
		14	0.03	0.03				
		30	<0.01	<0.01				
		60	<0.01	<0.01				
		90	<0.01	<0.01				
		120	<0.01	<0.01				
		150	<0.01	<0.01				
180	<0.01	<0.01						
埼玉 (沖積・埴壌土)	水和剤 (10%) 1000 倍 300L/10a 2 回施用	—	<0.01	<0.01				
		0	0.54	0.54				
		1	0.46	0.45				
		3	0.28	0.28				
		14	0.10	0.10				
		30	0.06	0.06				
		59	0.02	0.02				
		90	0.01	0.01				
		120	<0.01	<0.01				
		150	<0.01	<0.01				
181	<0.01	<0.01						

* 親化合物への換算係数 M1 : 1.15,

4. 後作物残留試験

試験成績提出除外理由

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）の 4. 「試験成績の提出の除外について（8）の②」の規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

- ・有効成分の推定半減期が 100 日を超えないことから試験成績提出の除外に該当。

5. 環境中予測濃度算定関係

試験成績提出除外理由

「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）の別表 2 「環境中予測濃度算定に関する試験成績」の規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

- ・本剤は水田において使用されないため、試験成績提出の除外に該当。
- ・本試験結果を環境中予測濃度の算出に使用しないため、試験成績提出の除外に該当。

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群当りの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) [有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考・頁
						24h	48h	72h	96h		
有-1 (GLP)	魚類急性毒性試験 原体(%)	コイ	10	半止水式	20.6~ 23.2	>0.020*	>0.020*	>0.020*	>0.020*		VI-2
有-2 (GLP)	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 原体(%)	オオミジンコ	20	半止水式	19.6~ 20.6	0.00036*	0.00023*				VI-4
有-3 (GLP)	ヌカエビ急性毒性試験 原体(%)	ヌカエビ	10	半止水式	21.0~ 22.4	>0.015*	>0.015*	>0.015*	>0.015*		VI-6
有-4 (GLP)	ヨコエビ急性毒性試験 原体(%)	ヨコエビ	20	半止水式	21.6~ 22.5	0.00086*	0.00084*	0.00072*	0.00065*		VI-8
有-5 (GLP)	藻類生長阻害試験 原体(%)	藻類***	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう培養法	22.9~ 23.2	ErC ₅₀ (0-72h) > 0.0063* NOECr (0-72h) 0.0063*					VI-10
有-6 (GLP)	魚類急性毒性試験 水和剤 (10%)	コイ	10	止水式	21.0~ 22.4	630**	540**	540**	520**		VI-12
有-7 (GLP)	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 水和剤 (10%)	オオミジンコ	20	止水式	19.2~ 20.1	0.0036**	0.0015**				VI-14
有-8 (GLP)	藻類生長阻害試験 水和剤 (10%)	藻類	初期濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振とう培養法	23.0~ 23.9	ErC ₅₀ (0-72h) 720** NOECr (0-72h) 98**					VI-16

試験機関名略称：

*： 実測濃度に基づく値

**： 設定濃度に基づく値

***： *Pseudokirchneriella subcapitata* (株名 NIES-35)

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

フロメトキン原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料 有-I)

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン原体 (純度 %)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、全長：5.0～5.8 cm (平均 5.43 cm)、体重：1.2～1.9 g (平均 1.48 g)
供試生物について、試験前に実施したペンタクロロフェノールナトリウム (PCP-Na) を用いた基準物質試験の結果、 LC_{50} (95%信頼限界) は 48 時間で 0.15 mg/L (0.12～0.19 mg/L)、96 時間で 0.11 mg/L (0.077～0.17 mg/L) であり、また、試験機関において定期的に行っている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ ($LC_{50} \pm$ 標準偏差) では、48 時間で 0.18 ± 0.03 mg/L、96 時間で 0.17 ± 0.03 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；半止水式 (暴露開始後 24 時間毎に試験液交換)、96 時間、10 尾/50 L、1 連照明； 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件；試験には 60 L 容ガラス製水槽 (縦 28 cm, 横 58 cm, 深さ 35 cm) を用い、試験液量を 50 L とした。暴露開始 24 時間前から給餌を止めた。

曝気は実施しなかった。

観察及び分析；暴露開始後 0、24、48、72 及び 96 時間に供試魚の一般状態、毒性症状及び死亡を観察した。

また、試験液中の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析装置を用いて測定した。

全ての観察時間において死亡例を認めなかったため、 LC_{50} は、実測濃度以上とした。

試験液の調製方法；試験は、被験物質の析出が肉眼的に観察されない濃度の上限である 0.030 mg/L で実施した。被験物質を所定量 (暴露開始後 0 時間, 0.0313 g ; 24 時間, 0.0314 g ; 48 時間, 0.0314 g ; 72 時間, 0.0314 g) 秤量し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) で 100 mL に定容して 300 mg/L (有効成分濃度) の試験原液を調製した。この試験原液 5 mL を 50 L の希釈水に添加し、簡易型攪拌機及びガラス棒で 1 分間攪拌し、0.030 mg/L (有効成分濃度, 助剤として DMF 0.1 mL/L を含む) の試験液とした。

また、無処理対照区及び助剤対照区を設けた。

試験水温；20.6～23.2℃

溶存酸素濃度；6.9～9.2 mg/L

試験水 pH ; 7.4~7.6

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.030	
	実測濃度 (平均)	< 0.0005, 0.020	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	> 0.020 [求められず]	
	48h	> 0.020 [求められず]	
	72h	> 0.020 [求められず]	
	96h	> 0.020 [求められず]	

* : 結果は全て 0~96 時間平均実測濃度 (有効成分換算値) に基づく。

急性毒性症状は、暴露期間中の全ての試験区において認められなかった。

調製した試験液は、暴露期間中を通して、濁り・沈殿物・浮遊物は認められなかった。

2) フロメトキン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 有-2)

:

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン原体（純度 %）

供試生物：オオミジンコ（学名 *Daphnia magna*）、一群各 20 頭（生後 24 時間以内の個体）
供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、
EC₅₀（95%信頼限界）は、24 時間で 0.35 mg/L（0.28～0.45 mg/L）、48 時間で
0.19 mg/L（0.15～0.23 mg/L）であり、また、試験機関において定期的実施し
ている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ（EC₅₀±標準偏差）
では、24 時間で 0.25±0.07 mg/L、48 時間で 0.20±0.05 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；半止水式（暴露開始後 24 時間毎に試験液交換）、48 時間、5 頭/100 mL、4 連
照明； 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件；試験には 200 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 400 mL/試験区（100
mL/容器×4）とした。給餌及び曝気は実施しなかった。

観察及び分析；暴露開始後 0、24 及び 48 時間に供試ミジンコの一般状態、遊泳異常及
び遊泳阻害を観察した。

また、試験液中の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分
析装置を用いて測定した。

試験液中の被験物質実測濃度及び遊泳阻害個体数に基づき、Probit 法を用いて
EC₅₀を算出した。

試験液の調製方法；被験物質 0.0314 g を秤量し、DMF で 50 mL に定容して 600 mg/L（有
効成分濃度）溶液を調製した。この 600 mg/L 溶液 1 mL を採り、DMF で 50 mL
に定容して 12 mg/L 試験原液を調製した。次に、12 mg/L 溶液 20 mL に DMF 10
mL を加えて混合して 8.0 mg/L 試験原液を調製し、さらに同様に段階希釈して
5.3、3.6 及び 2.4 mg/L となる試験原液を調製した。

これらの試験原液 0.1 mL をそれぞれ 1000 mL の希釈水に添加し、スターラー
で 1 分間攪拌して 0.00024、0.00036、0.00053、0.00080 及び 0.0012 mg/L（有効
成分濃度、助剤として DMF 0.1 mL/L を含む）となる各試験液を調製した。

また、無処理対照区及び助剤対照区を設けた。

試験水温；19.6～20.6℃

溶存酸素濃度；7.4～8.1 mg/L

試験水 pH；7.6～7.9

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.00024, 0.00036, 0.00053, 0.00080, 0.0012	
	実測濃度 (平均)	< 0.00001, 0.00012, 0.00016, 0.00026, 0.00036, 0.00058	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	0.00036 [0.00031~0.00042]	
	48h	0.00023 [0.00021~0.00026]	

* : EC₅₀ (mg/L) は 0~48 時間平均実測濃度 (有効成分換算値) に基づく。

急性毒性症状は暴露期間中を通して、自発性運動低下、底面に沈んでいるが水中も遊泳 (刺激で遊泳)、瀕死、死亡が認められた。無処理対照区では暴露期間中の急性毒性症状は認められなかった。

調製した試験液は暴露期間中を通して無色透明を呈し、沈殿物・浮遊物は認められなかった。

- 3) フロメトキン原体のヌカエビを用いた急性毒性試験 (資料 有-3)
試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年

被験物質：フロメトキン原体 (純度 %)

供試生物：ヌカエビ (学名 *Paratya compressa improvisa*)、一群各 10 匹、
全長：1.8～2.4 cm (平均 2.02 cm)、体重：55～126 mg (平均 74.5 mg)
供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、
LC₅₀ (95%信頼限界) は、48 時間で 0.85 mg/L (0.56～1.3 mg/L)、96 時間で 0.77
mg/L (0.48～1.2 mg/L) であり、また、試験機関において 2008 年 8 月に実施し
た 3 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ (LC₅₀ ± 標準偏差) では、
48 時間で 1.1 ± 0.18 mg/L、96 時間で 0.85 ± 0.05 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；半止水式 (暴露開始後 24 時間毎に試験液交換)、96 時間、10 匹/5 L、1 連
照明； 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件；試験には 30 L 容円筒形ガラス水槽 (直径 30 cm, 高さ 40 cm) を用い、試験
液量を 5 L とした。暴露開始 24 時間前から給餌を止めた。

曝気は実施しなかった。

観察及び分析；暴露開始後 0、24、48、72 及び 96 時間に供試ヌカエビの一般状態、毒
性症状、死亡及び脱皮殻数を観察した。

また、試験液中の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ - タンデム型質量分
析装置を用いて測定した。

全ての観察時間において死亡例を認めなかったため、LC₅₀ は、実測濃度以上と
した。

試験液の調製方法；試験は、被検物質の析出が肉眼的に観察されない濃度の上限である
0.030 mg/L で実施した。被験物質 31.4 mg を秤量し、DMF で 100 mL に定容し
て 300 mg/L (有効成分濃度) の試験原液を調製した。この試験原液 0.5 mL を 5
L の希釈水に添加し、簡易型攪拌機及びガラス棒で 1 分間攪拌し、0.030 mg/L
(有効成分濃度、助剤として DMF 0.1 mL/L を含む) の試験液とした。

また、無処理対照区及び助剤対照区を設けた。

試験水温；21.0～22.4℃

溶存酸素濃度；6.2～8.2 mg/L

試験水 pH；7.5～8.0

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.030	
	実測濃度 (平均)	< 0.0005, 0.015	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	> 0.015 [求められず]	
	48h	> 0.015 [求められず]	
	72h	> 0.015 [求められず]	
	96h	> 0.015 [求められず]	

*：結果は全て0～96時間平均実測濃度（有効成分換算値）に基づく。

急性毒性症状は、暴露期間中の全ての試験区において認められなかった。

調製した試験液は、暴露期間中を通して無色を呈し、濁り・沈殿物・浮遊物は認められなかった。

4) フロメトキン原体のヨコエビを用いた急性毒性試験 (資料 有-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質: フロメトキン原体 (純度 %)

供試生物: 淡水産ヨコエビ (学名 *Hyaella azteca*)、一群各 20 匹、
全長: 0.25~0.35 cm (平均 0.33 cm)、体重: 1.4~3.0 mg (平均 2.10 mg)
供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、
LC₅₀ (95%信頼限界) は、48 時間で 0.41 mg/L (0.28~0.60 mg/L)、96 時間で
0.15 mg/L (0.020~0.22 mg/L) であり、また、2008 年 8 月に実施した 3 回の基
準物質試験によるバックグラウンドデータ (LC₅₀±標準偏差) では、48 時間で
0.41±0.04 mg/L、96 時間で 0.19±0.04 mg/L であった。

方 法:

暴露条件; 半止水式 (暴露開始後 24 時間に試験液交換)、96 時間、10 匹/1 L、2 連
照明; 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件; 試験には 1 L 容ガラスビーカーを用い、試験液量を 2 L/試験区 (1 L/容器×2)
とした。給餌及び曝気は実施しなかった。

観察及び分析; 暴露開始後 0、24、48、72 及び 96 時間に供試ヨコエビの一般状態、毒
性症状、死亡及び脱皮殻数を観察した。

また、試験液中の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分
析装置を用いて測定した。

試験液中の被験物質実測濃度及び死亡個体数に基づき、Probit 法を用いて LC₅₀
を算出した。

試験液の調製方法; 被験物質 31.4 mg を秤量し、DMF で 100 mL に定容して 300 mg/L (有
効成分濃度) の試験原液を調製した。この 300 mg/L 溶液を DMF で段階希釈し
て 1.9、3.8、7.5、15 及び 30 mg/L の試験原液を調製した。各試験原液 0.3 mL
を 3 L の希釈水に添加し、スターラーで 1 分間攪拌して 0.00019、0.00038、0.00075、
0.0015 及び 0.0030 mg/L (有効成分濃度、助剤として DMF 0.1 mL/L を含む) の
試験液を調製した。

また、無処理対照区及び助剤対照区を設けた。

試験水温; 21.6~22.5°C

溶存酸素濃度; 6.5~8.2 mg/L

試験水 pH; 7.6~8.0

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.00019, 0.00038, 0.00075, 0.0015, 0.0030	
	実測濃度 (平均)	< 0.00001, 0.00015, 0.00025, 0.00045, 0.00084, 0.0015	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	0.00086 [0.00063~0.0011]	
	48h	0.00084 [0.00070~0.0010]	
	72h	0.00072 [0.00059~0.00090]	
	96h	0.00065 [0.00053~0.00080]	

* : 結果は全て 0~96 時間平均実測濃度 (有効成分換算値) に基づく。

急性毒性症状は、暴露期間中を通じて 0~96 時間平均測定濃度 0.00025 mg/L 以上の区 (設定濃度 0.00038 mg/L 以上) において行動不活発、遊泳異常、瀕死、死亡が認められた。無処理対照区及び 0~96 時間平均測定濃度 0.00015 mg/区 (設定濃度 0.00019 mg/L) では暴露期間中の急性毒性症状は認められなかった。

調製した試験液は、暴露期間中を通して無色を呈し、濁り・沈殿物・浮遊物は認められなかった。

5) フロメトキン原体の藻類生長阻害試験

(資料 有-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン原体（純度 %）

供試生物：藻類（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）（株名 NIES-35）

初期生物量 1.0×10^4 cells/mL

供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、0～72 時間の ErC_{50} （95%信頼限界）は、0.14 mg/L（0.12～0.16 mg/L）であり、また、試験機関において定期的に行っている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ（0～72 時間の $ErC_{50} \pm$ 標準偏差）では、 0.16 ± 0.10 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；振とう培養法、72 時間、無処理対照区及び助剤対照区 6 連、試験濃度区 3 連
照明； 連続照明（5317 lux）

環境条件；試験には 300 mL 容ガラス製三角フラスコを用い、試験液量を 100 mL/容器とした。振とう回転速度 100 rpm で培養した。

観察及び分析；生物量（細胞濃度）として、暴露開始後 24、48 及び 72 時間に試験濃度区及び各対照区の *Pseudokirchneriella subcapitata* 細胞濃度を測定した。

試験開始前及び暴露開始後 72 時間に *P. subcapitata* の形態を顕微鏡で観察した。また、暴露開始後 0 及び 72 時間に、試験液中の被験物質濃度を高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析装置を用いて測定した。

試験濃度区（設定濃度：0.030 mg/L、実測濃度：0.0063 mg/L）において、生長阻害影響が認められなかったため、 ErC_{50} は、実測（分析）濃度以上とした。

また、Dunnett 多重比較検定を用いて NOECr を求めた。

試験液の調製方法；試験は、被験物質の析出が肉眼的に観察されない濃度の上限である 0.030 mg/L で実施した。被験物質 31.4 mg を秤量し、DMF で 100 mL に定容して 300 mg/L（有効成分濃度）の試験原液を調製した。この試験原液 10 μ L を OECD 培地に添加し、さらに *P. subcapitata* 懸濁液を添加して 0.030 mg/L の試験液（試験液量は 100 mL/容器）を調製した。

また、無処理対照区及び助剤対照区を設けた。

培養温度；22.9～23.2°C

試験培地 pH；7.4～7.5

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.030
	実測濃度 (平均)	< 0.0005, 0.0063
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	(0h~72h)	> 0.0063 [-]**
NOEC (mg/L) *	(0h~72h)	0.0063

* : 結果は 0~72 時間平均測定濃度 (有効成分換算値) に基づく。

** : - は 95% 信頼限界が求められなかったことを示す。

暴露開始後 72 時間の *P. subcapitata* 細胞濃度は開始時と比較して、無処理対照区では 192.9 倍に、助剤対照区では 184.7 倍に、試験濃度区では 188.0 倍に増加した。

暴露開始後 72 時間における形態観察では、全ての試験区において異常な細胞は観察されなかった。

全ての試験区において、調製した試験液の外見は、暴露開始時では無色透明であり、暴露開始後 24 時間以降では細胞濃度増加に伴い淡緑色又は緑色を呈した。また、全ての試験区において実験期間を通して試験液の沈殿物・浮遊物は認められなかった。

6) フロメトキン水和剤のコイを用いた急性毒性試験 (資料 有-6)

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン水和剤 (10%)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹、全長：3.8~4.5 cm (平均 4.11 cm)、体重：0.5~0.9 g (平均 0.67 g)
供試生物について、試験前に実施したペンタクロロフェノールナトリウム (PCP-Na) を用いた基準物質試験の結果、LC₅₀ (95%信頼限界) は 48 時間で 0.19 mg/L (0.16~0.22 mg/L)、96 時間で 0.19 mg/L (0.16~0.22 mg/L) であり、また、試験機関において定期的に行っている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ (LC₅₀±標準偏差) では、48 時間で 0.17±0.03 mg/L、96 時間で 0.16±0.03 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；止水式、96 時間、10 尾/50 L、1 連

照明； 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件；試験には 60 L 容ガラス製水槽 (縦 28 cm, 横 58 cm, 深さ 35 cm) を用い、試験液量を 50 L とした。暴露開始 24 時間前から給餌を止めた。

暴露期間中連続して約 100 mL/分の緩やかな曝気を実施した。

観察； 暴露開始後 0、24、48、72 及び 96 時間に供試魚の一般状態、毒性症状及び死亡を観察した。

試験液中の被験物質実測濃度及び死亡個体数に基づき、Probit 法を用いて LC₅₀ を算出した。

試験液の調製方法；被験物質 4.7496、7.5007、11.9964、19.4995、31.5013 及び 50.0214 g を秤量し、各試験水槽中の希釈水 50 L から一部分取した水 (約 300 mL 程度) を加えてスターラーで 5 分間攪拌した。この全量を各々試験水槽内の希釈水に添加し、ガラス棒で攪拌して試験液とした (95、150、240、390、630 及び 1000 mg/L；被験物質濃度)。

また、無処理対照区を設けた。

試験水温：21.0~22.4°C

溶存酸素濃度：7.3~8.3 mg/L

試験 pH 水：7.6~8.0

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 95, 150, 240, 390, 630, 1000	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	630 [510~760]	
	48h	540 [440~660]	
	72h	540 [440~660]	
	96h	520 [420~640]	

* : 結果は全て設定濃度に基づく

急性毒性症状は、暴露期間中を通じて、上層遊泳、行動不活発、鼻上げ、横転・横臥、死亡が認められた。

調製した試験液は、全ての試験濃度区において暴露期間を通して白濁し、その度合いは高濃度区ほど強かった。暴露期間中を通して、沈殿物・浮遊物は認められなかった。

7) フロメトキン水和剤のオオミジンコ急性遊泳阻害試験

(資料 有-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン水和剤 (10%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)
供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、
EC₅₀ (95%信頼限界) は、24 時間で 0.20 mg/L (0.15~0.26 mg/L)、48 時間で
0.15 mg/L (0.11~0.18 mg/L) であり、また、試験機関において定期的に実施し
ている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ (EC₅₀±標準偏差)
では、24 時間で 0.27±0.06 mg/L、48 時間で 0.20±0.05 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；止水式、48 時間、5 頭/100 mL、4 連

照明； 16 時間明期/8 時間暗期

環境条件；試験には 200 mL 容ガラス製ビーカーを用い、試験液量を 400 mL/試験区 (100
mL/容器×4) とした。給餌及び曝気は実施しなかった。

観察； 暴露開始後 0、24 及び 48 時間に供試ミジンコの一般状態、遊泳異常及び遊泳
阻害を観察した。

試験液中の被験物質実測濃度及び遊泳阻害個体数に基づき、Probit 法を用いて
EC₅₀ を算出した。

試験液の調製方法；被験物質 0.1002 g を秤量し、希釈水で 100 mL に定容して 1000 mg/L
溶液 (被験物質濃度) を調製した。この溶液を希釈水で段階希釈して 0.031、
0.063、0.13、0.25、0.5 及び 1 mg/L (被験物質濃度) の各試験原液を調製した。
これらの試験原液 10 mL を 990 mL の希釈水に各々添加し、スターラーで 5 分
間撹拌して試験液とした (0.00031、0.00063、0.0013、0.0025、0.005 及び 0.01
mg/L；被験物質濃度)。

また、無処理対照区を設けた。

試験水温；19.2~20.1°C

溶存酸素濃度；7.1~8.6 mg/L

試験水 pH；7.7~7.9

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.00031, 0.00063, 0.0013, 0.0025, 0.005, 0.01	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24h	0.0036 [0.0028~0.0045]	
	48h	0.0015 [0.0012~0.0019]	

* : 結果は全て設定濃度に基づく

急性毒性症状は、暴露期間中を通して遊泳不安定、回転遊泳、自発性運動低下、底面に沈んでいるが水中も遊泳（時々遊泳、刺激で遊泳）、底面に沈み水中を遊泳しない（這う）、瀕死、死亡が認められた。無処理対照区では暴露期間中の急性毒性症状は認められなかった。

調製した試験液は、暴露期間中を通して無色透明を呈し、沈殿物・浮遊物は認められなかった。

8) フロメトキン水和剤の藻類生長阻害試験

(資料 有-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン水和剤（10%）

供試生物：藻類（学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）（株名 NIES-35）

初期生物量 1.0×10^4 cells/mL

供試生物について、試験前に実施した PCP-Na を用いた基準物質試験の結果、0～72 時間の ErC_{50} （95%信頼限界）は、0.22 mg/L（0.19～0.25 mg/L）であり、また、試験機関において定期的に行っている 20 回の基準物質試験によるバックグラウンドデータ（0～72 時間の $ErC_{50} \pm$ 標準偏差）では、 0.14 ± 0.05 mg/L であった。

方 法：

暴露条件；振とう培養法、72 時間、無処理対照区 6 連、試験濃度区 3 連

照明； 連続照明（5200 lux）

環境条件；試験には 300 mL 容ガラス製三角フラスコを用い、試験液量を 100 mL/容器とした。振とう回転速度 100 rpm で培養した。

観察； 生物量（細胞濃度）として、暴露開始後 24、48 及び 72 時間に試験濃度区及び無処理対照区の *Pseudokirchneriella subcapitata* 細胞濃度を測定した。

試験開始前及び暴露開始後 72 時間に *P. subcapitata* の形態を顕微鏡で観察した。試験液中の被験物質濃度及び生長阻害率（速度法）に基づき、Logit 法を用いて ErC_{50} を設定濃度より算出した。

また、パラメトリック Dunnett 多重比較検定を用いて NOECr を求めた。

試験液の調製方法；被験物質 0.0953、0.3108、0.9804、3.1053 及び 10.0028 g を秤量し、OECD 培地を加えて 100 mL に定容して試験原液（950、3100、9800、31000、100000 mg/L；被験物質濃度）を調製した。また、950 mg/L 試験原液を OECD 培地で段階希釈して 93 及び 300 mg/L（被験物質濃度）試験原液を調製した。これらの試験原液 1 mL を OECD 培地に添加し、さらに *P. subcapitata* 懸濁液を添加して試験液（試験液量は 100 mL/容器）を調製した。

また、無処理対照区を設けた。

培養温度；23.0～23.9°C

試験培地 pH；7.3～9.5

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 0.93, 3.0, 9.5, 31, 98, 310, 1000
ErC ₅₀ (mg/L) *	[95%信頼限界]	(0h~72h) 720 [630~830]
NOEC (mg/L) *		(0h~72h) 98

* : 結果は全て設定濃度に基づく

暴露開始後 72 時間の *P. subcapitata* 細胞濃度は開始時と比較して、無処理対照区では 69.2 倍に増加し、試験濃度区では 2.7~83.1 倍に増加した。

暴露開始後 72 時間における形態観察では、全ての試験区において異常な細胞は観察されなかった。

調製した試験液の外見は、無処理対照区及び 0.93~9.5 mg/L 区において暴露開始後 0 時間及び 24 時間では無色透明であり、暴露開始後 48 時間及び 72 時間では細胞濃度の増加に伴い淡緑色または緑色を呈した。31~310 mg/L 区において暴露開始後 0 時間及び 24 時間では白濁し、暴露開始後 48 時間及び 72 時間では細胞濃度の増加に伴い淡緑白色または緑白色の濁りを呈した。1000 mg/L 区において暴露期間中を通して白濁した。白濁の度合いは高濃度区ほど強かった。また、全ての試験区において実験期間を通して試験液の沈殿物・浮遊物は認められなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
有-9	ミツバチ急性経口毒性試験原体 (%)	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (働き蜂)	30 頭 / 試験区	暴露方法: 被験物質を 50% ショ糖液に混和させて摂餌 試験濃度: 100, 50, 25, 13, 6.3 µg/頭*	LD ₅₀ (48 時間): >100 µg/頭*		VI-20
有-10	ミツバチ急性接触毒性試験原体 (%)	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (働き蜂)	30 頭 / 試験区	暴露方法: アセトンに溶解した被験物質を胸部背面に局所施用 試験濃度: 100, 50, 25, 13, 6.3 µg/頭*	LD ₅₀ (48 時間): >100 µg/頭*		VI-22
有-11	蚕影響試験原体 (%)	カイコ (<i>Bombyx mori</i>) (錦秋×鎮和) 4 齢起蚕	60 頭 / 試験区	暴露方法: 桑葉を試験液に浸漬し、風乾後に給餌 試験濃度: 100 mg/L*	影響あり (暴露 1 日後までに処理区全数死亡)		VI-24
有-12	天敵昆虫等影響試験原体** (%)	クモンクサカグロウ (<i>Chrysopa formosa</i>) (2 齢幼虫)	10 頭 / 試験区	暴露方法: 供試生物を試験液に浸漬 試験濃度: 100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 試験期間: 15 日間	100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 及び無処理区における死亡率 (15 日後): 100% (暴露 4 日後までに全数死亡), 40%, 10%, 20%, 10%。 生存個体は 15 日後までに全て蛹化。 (全ての処理区において観察時における死亡以外の異常行動なし。)		VI-25
有-13	天敵昆虫等影響試験原体** (%)	コレマンアブラバチ (<i>Aphidius colemani</i>) (成虫)	10 頭 / 試験区	暴露方法: ドライフィルム 試験濃度: 10, 1, 0.1, 0.01 µg/cm ² 試験期間: 2 日間	10, 1, 0.1, 0.01 µg/cm ² 及び無処理区における死亡率 (2 日後): 100%, 100%, 60%, 50% 20%。 10 µg/cm ² 処理区においては暴露 1 日後の生存個体において苦悶が観察され、0.1 µg/cm ² 処理区においては、暴露 1 日後に生存個体 8 頭中 2 頭に歩行の異常が観察された。		VI-27
有-14	天敵昆虫等影響試験原体** (%)	ナナホシテントウ (<i>Coccinella septempunctata</i>) (3 齢幼虫)	10 頭 / 試験区	暴露方法: 供試生物を試験液に浸漬 試験濃度: 100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 試験期間: 7 日間	100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 及び無処理区における死亡率 (7 日後): 100%, 100% (暴露 1 時間後までに全数死亡), 0%, 0%, 0%。 1 mg/L, 0.1 mg/L 処理区において死亡及び異常は観察されず、7 日後までに供試個体全てが蛹化。		VI-29
有-15	天敵昆虫等影響試験原体** (%)	ウツキコモリグモ (<i>Pardosa astrigera</i>) (幼体)	5 頭 / 試験区	暴露方法: 供試生物を試験液に浸漬 試験濃度: 100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 試験期間: 3 日間	100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 及び無処理区における死亡率 (3 日後): 100%, 100% (暴露 1 日後までに全数死亡), 80%, 0%, 0%。 生存個体には異常は観察されなかった。		VI-30
有-16	天敵昆虫等影響試験原体** (%)	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>) (孵化後 1 日以内の幼体)	10 頭 / 試験区	暴露方法: 供試生物を試験液に浸漬 試験濃度: 100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 試験期間: 5 日間	100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 及び無処理区における死亡率 (5 日後): 30%, 10%, 0%, 0%, 0%。 (全ての試験区において観察時における死亡以外の異常行動なし。)		VI-31

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
有-17	天敵昆虫等影響試験 原体** (%)	ナミヒメハナカメムシ (<i>Orius sauteri</i>) (成虫)	10 頭/ 試験区	暴露方法: 供試生物を試験液に浸漬 試験濃度: 100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 試験期間: 3 日間	100, 10, 1.0, 0.1 mg/L* 及び無処理区における死亡率(3 日後): 30%, 10%, 10%, 0%, 0%。 100~1.0 mg/L* においては異常行動が認められた。		VI-32

試験機関名称略称:

*: 有効成分濃度

** : 天敵昆虫等影響試験において、報告書中で原体は ME5915 と表記されている。

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量 (mg/kg)	観察された影響等	試験機関 (報告年)	記載頁
有-18 (GLP)	急性経口毒性試験 原体(%)	日本ウズラ (<i>Coturnix japonica</i>)	♂5 ♀5	強制経口	0, 305, 488, 781, 1250, 2000	LD ₅₀ : 1630	中毒症状: 活動抑制、不安定性~起立不能、体重減少 剖検所見: 腸の暗色化、筋肉及び皮下脂肪の減少		VI-34

試験機関名称略称:

水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) フロメトキン原体のミツバチに対する急性経口毒性試験

(資料 有-9)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)

働き蜂、1区10頭、3反復

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：50%しよ糖液(W/V)を適宜与えながら管理しているセイヨウミツバチを供試した。

フロメトキン原体と対照物質ジメトエート標準品を、50%しよ糖液を用いて各割合に希釈し、10頭当たり200 μ lを与え、自由に摂食させた。4時間後、試験物質の入っていない50%しよ糖液に交換した。投与開始から4時間後、24時間後ならびに48時間後に、異常行動の有無及び死亡数を観察した。また試験液の減量から実験期間中の被験物質摂取量を求めた。

結果：

表-1 各投与区における死亡率(%)

試験物質	投与量(μ g/頭)	実質摂食量 (μ g/頭)	死亡率(%)		
			給与4時間後	24時間後	48時間後
フロメトキン 原体	100	100	0	3.3	3.3
	50	50	0	0	0
	25	25	0	3.3	3.3
	13	13	0	6.7	6.7
	6.3	6.3	0	0	0
ジメトエート 標準品	0.36	0.36	23	100	100
	0.18	0.18	3.3	53	60
	0.090	0.090	0	10	20
対照区	—	—	0	6.7	6.7

表-2 ジメトエート標準品の24時間後及び48時間後のLD₅₀値、95%信頼限界

	LD ₅₀ 値(/頭)	95%信頼限界(/頭)
24時間後	0.16 μ g a.i.	0.12~0.22 μ g a.i.
48時間後	0.15 μ g a.i.	0.099~0.20 μ g a.i.

フロメトキン原体では、最も処理量の多い 100 μ g/頭処理区においても、給与 48 時間後までの死亡率は 6.7 %であり、24 時間後および 48 時間後の LD₅₀ 値は、100 μ g/頭を上回ることが明らかであった。

2) フロメトキン原体のミツバチに対する急性接触毒性試験

(資料 有-10)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)
働き蜂、1区10頭、3反復

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：50%しよ糖液(W/V)を適宜与えながら管理しているセイヨウミツバチを供試した。

フロメトキン原体と対照物質ジメトエート標準品を、アセトンを用いて各割合に希釈し、麻酔下1頭当たり1 μ lをミツバチの胸部背面に局所施用した。処理後50%しよ糖液(W/V)を給仕用与え、処理から4時間後、24時間後ならびに48時間後に、異常行動の有無及び死亡数を観察した。

結果：

表-1 各投与区における死亡率(%)

試験物質	投与量(μ g/頭)	死亡率(%)*		
		給与4時間後	24時間後	48時間後
フロメトキン 原体	100	0	0	0
	50	0	0	0
	25	0	3.3	3.3
	13	0	6.7	6.7
	6.3	0	3.3	3.3
ジメトエート 標準品	0.16	13	97	100
	0.12	0	93	93
	0.09	0	20	20
対照区	—	0	3.3	3.3

表-2 ジメトエート標準品の24時間後及び48時間後のLD₅₀値、95%信頼限界

	LD ₅₀ 値(／頭)	95%信頼限界(／頭)
24時間後	0.10 μ g a.i.	0.086~0.11 μ g a.i.
48時間後	0.10 μ g a.i.	0.088~0.11 μ g a.i.

フロメトキン原体では、最も処理量の多い 100 μ g/頭処理区においても、給与 48 時間後までの死亡率は 0%であり、24 時間後および 48 時間後の LD₅₀ 値は、100 μ g/頭を上回ることが明らかであった。フロメトキン原体処理区及び無処理対照区ともに実験期間を通じて生存個体に異常行動等は認められなかった。

3) フロメトキン原体のカイコに対する影響試験

(資料 有-11)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：カイコ (*Bombyx mori*)

系統 錦秋×鐘和、

4 齢幼虫、1 区 20 頭、3 反復

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：本試験の処理区は、フロメトキンの実用最高処理量である 100 mg/L(有効成分量)の試験液に桑葉を浸漬処理して風乾したものを給与した。
各区 20 頭 3 反復で、4 齢起蚕幼虫を供試した。

結果：

表-1 死虫率

被験物質	散布後の日数	死虫率 (%)
フロメトキン 原体	1	100
無処理	1	0

フロメトキン処理区は、処理 1 日後までに全ての供試虫が死亡し、本試験条件では強い影響が認められた。

4) フロメトキン原体のクモンクサカゲロウに対する影響試験

(資料 有-12)

試験実施機関:

試験報告年:

試験実施期間:

供試生物: クモンクサカゲロウ (*Chrysopa formosa*)
2 齢幼虫、1 区 10 頭

供試薬剤: フロメトキン原体 純度 %

試験方法: 虫体直接浸漬により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 2000、200、20、2 mg/L に調製したアセトン溶液 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml として、原体濃度 100、10、1、0.1 mg/L の各溶液を調製した。
無処理区は、アセトン 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml としたものを使用した。

試験液に供試虫を 5 秒間浸漬したのち、ろ紙を敷いたシャーレに入れ、餌としてダイコン葉で増殖させたモモアカアブラムシを毎日与えた。暴露 15 日後までの毎日、死亡の有無、行動の異常等を観察した。

結 果：

表-1 直接浸漬法によるクモンクサカゲロウ幼虫への影響

試験物質	被験物質濃度(mg/L)	累積死亡率(%)*							
		開始当日	1	2	3	4	5	6	7
フロメトキン原体	100	0	40	90	90	100	—**	—	—
	10	0	0	10	10	20	30	30	40
	1	0	0	10	10	10	10	10	10
	0.1	0	0	20	20	20	20	20	20
無処理	—	0	0	0	10	10	10	10	10

試験物質	被験物質濃度(mg/L)	累積死亡率(%)*							
		8	9	10	11	12	13	14	15
フロメトキン原体	100	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	40	40	40	40	40	40	40	40
	1	10	10	10	10	10	10	—***	—
	0.1	20	20	20	20	20	20	20	—***
無処理	—	10	10	10	10	10	10	10	—***

*：累積死亡率は供試虫数に対する死亡虫の割合。

**：100 mg/L 処理区においては暴露から4日後に供試個体全頭が死亡したため観察終了とした。

***：1 mg/L 処理区においては暴露13日後に、0.1 mg/L 処理区及び無処理区においては14日後に生存個体全てが蛹化したため観察終了とした。

100 mg/L 処理区では暴露4日後までに供試個体全て死亡した。10 mg/L 処理区においては暴露7日後までに4頭が、1 mg/L 処理区および0.1 mg/L 処理区では暴露2日後にそれぞれ1頭および2頭が死亡し、その後の死亡は確認されなかった。生存個体は全て14日後までに蛹化した。フロメトキン原体処理区及び無処理対照区ともに実験期間を通じて生存個体に異常行動等は認められなかった。

5) フロメトキン原体のコレマンアブラバチ成虫に対する影響試験

(資料 有-13)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：コレマンアブラバチ (*Aphidius colemani*)

羽化 24 時間以内の成虫、1 区 10 頭

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：ドライフィルム法により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 560、56、5.6、0.56 $\mu\text{g/ml}$ に調製したメタノール溶液 0.5 ml をガラス製スクリー管に加え、容器内壁に均一な被膜を形成させた。無処理区は、メタノール 0.5 ml を用い、処理区と同様の操作を行った。

被験物質の被膜を形成させたガラス製スクリー管それぞれに 10 頭の成虫を投入し、ナイロン製ゴースで上部を覆った。ゴース中央部に開けた穴を脱脂綿で塞ぎ、約 5%(w/v)のショ糖液で脱脂綿を湿らせ、水分および餌を補給した。暴露 2 日後までの毎日、死亡の有無、行動の異常等を観察した。

結果：

表-1 ドライフィルム法による累積死亡率

被験物質濃度 ($\mu\text{g/cm}^2$)	累積死亡率(%)*		
	暴露 3 時間後	1 日後	2 日後
10	0	90	100
1	0	100	100
0.1	0	20	60
0.01	0	20	50
無処理区	0	10	20

*：各処理区 10 頭供試

10 $\mu\text{g/cm}^2$ 、1 $\mu\text{g/cm}^2$ 処理区では暴露 2 日後までに全頭死亡した。0.1 $\mu\text{g/cm}^2$ 処理区では、1 日後 2 頭、2 日後までに 6 頭が、0.01 $\mu\text{g/cm}^2$ 処理区では 1 日後 2 頭、2 日後までに 5 頭が死亡した。無処理区においては 1 日後に 1 頭、2 日後に 1 頭が死亡した。

表-2 ドライフィルム法による行動異常

被験物質濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	症状	行動異常(異常個体数/生存個体数)		
		暴露3時間後	1日後	2日後
10	苦悶	0/10	1/1	—
1	異常	0/10	—	—
0.1	歩行異常	0/10	2/8	0/4
0.01	異常	0/10	0/8	0/5
無処理区	—	—	—	—

* : 各処理区 10 頭供試

10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 処理区では暴露 1 日後に唯一の生存個体に苦悶が観察された。

0.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 処理区では暴露 1 日後に生存個体 8 頭中 2 頭に歩行異常(歩き方がふらふらする)が観察された。1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、0.01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 処理区および無処理区では行動の異常は観察されなかった。

6) フロメトキン原体のナナホシテントウ幼虫に対する影響試験

(資料 有-14)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：ナナホシテントウ (*Coccinella septempunctata*)
3 齢幼虫、1 区 10 頭

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：虫体直接浸漬により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 2000、200、20、2 mg/L に調製したアセトン溶液 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml として、原体濃度 100、10、1、0.1 mg/L の各溶液を調製した。無処理区は、アセトン 2.5 ml に 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml としたものを使用した。試験溶液に供試虫を 5 秒間浸漬した後ろ紙を敷いたシャーレに入れた。餌としてダイコン葉で増殖させたモモアカアブラムシを毎日与えた。暴露 7 日後まで（生存虫全てが蛹化するまで）の毎日、死亡、異常の有無を観察した。

結果：

表-1 直接浸漬法によるナナホシテントウ幼虫への影響

被験物質濃度 (mg/L)	累積死亡率(%)*							
	開始当日	1	2	3	4	5	6	7 日後
100	100	—**	—	—	—	—	—	—
10	100	—**	—	—	—	—	—	—
1	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理	0	0	0	0	0	0	0	0

*：各処理区 10 頭供試 **：供試個体全てが死亡したため観察終了とした。

暴露開始 1 時間後に 100 mg/L、10 mg/L 処理区において供試個体全てが死亡した。1 mg/L、0.1 mg/L 区および無処理区では死亡や異常は観察されず、7 日後までに供試個体全てが蛹化した。

7) フロメトキン原体のウツキコモリグモ幼体に対する影響試験

(資料 有-15)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：ウツキコモリグモ (*Pardosa astrigera*)
幼体、1区5頭

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：虫体直接浸漬により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 2000、200、20、2 mg/L に調製したアセトン溶液 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml として、原体濃度 100、10、1、0.1 mg/L の各溶液を調製した。無処理区は、アセトン 2.5 ml に 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml としたものを使用した。

クモは二酸化炭素で軽く麻酔し、動きが停止した個体を直ちに薬液に 5 秒間浸漬した。処理後ろ紙で余分な水分を除き、スクリー管に移し通気可能な程度にふたをし、麻酔からの回復を確認した。容器内には感想を防ぐために水で湿らせたろ紙片を入れた。

暴露 3 日後までの毎日、死亡、異常の有無を観察した。

結果：

表-1 直接浸漬法によるウツキコモリグモ幼体への影響

被験物質濃度 (mg/L)	累積死亡率(%)*			
	開始当日	1	2	3 日後
100	0	100	—**	—
10	0	100	—**	—
1	0	80	80	80
0.1	0	0	0	0
無処理	0	0	0	0

*：各処理区 5 頭供試 **：供試個体全てが死亡したため観察終了とした。

暴露開始 1 時間後に 100 mg/L、10 mg/L 処理区において供試個体全てが死亡した。1 mg/L 処理区では 1 日後に 4 頭が死亡したが、その後の死亡は観察されず、異常は観察されなかった。0.1 mg/L 区および無処理区では死亡や異常は観察されなかった。

8) フロメトキン原体のチリカブリダニに対する影響試験

(資料 有-16)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：チリカブリダニ (*Phytoseiulus persimilis*)

孵化後1日以内の幼体、1区10頭

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：虫体直接浸漬により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 2000、200、20、2 mg/L に調製したアセトン溶液 2.5ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml として、原体濃度 100、10、1、0.1 mg/L の各溶液を調製した。無処理区は、アセトン 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml としたものを使用した。

チリカブリダニの卵が産み付けられたインゲン葉を切り取り、湿した脱脂綿上に並べ、孵化後、これらの葉片を試験溶液中にそれぞれ5秒間浸漬した。処理した葉片は、余分な試験溶液を吸い取り、水を張ったシャーレ内の脱脂綿に載せたナミハダニを寄生させたインゲンの初生葉上に置いた。

暴露5日後までの毎日、死亡の有無、行動の異常等を観察した。

結果：

表-1 直接浸漬法によるチリカブリダニ幼体への影響

被験物質濃度 (mg/L)	累積死亡率(%)*					
	開始当日	1	2	3	4	5日後
100	0	30	30	30	30	30
10	0	10	10	10	10	10
1	0	0	0	0	0	0
0.1	0	0	0	0	0	0
無処理区	0	0	0	0	0	0

*：各処理区10頭供試

暴露開始1日後に100 mg/L区で3頭、10mg/L区で1頭が死亡した。1 mg/L、0.1 mg/L区では、死亡および明らかな異常は観察されなかった。また各濃度区、および無処理において、葉上にチリカブリダニの卵が観察された。

6) フロメトキン原体のナミヒメハナカメムシに対する影響試験

(資料 有-17)

試験実施機関：

試験報告年：

試験実施期間：

供試生物：ナミヒメハナカメムシ (*Orius sauteri*)
成虫、10頭

供試薬剤：フロメトキン原体 純度 %

試験方法：虫体直接浸漬により実施した。本試験の処理区は、原体濃度 2000、200、20、2 mg/L に調製したアセトン溶液 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml として、原体濃度 100、10、1、0.1 mg/L の各溶液を調製した。無処理区は、アセトン 2.5 ml を 100 mg/L の Tween20 水溶液を加えて 50 ml としたものを使用した。

ナミヒメハナカメムシの成虫を、一端をナイロンゴースで覆ったガラス管に入れ、もう一端を脱脂綿で塞いだ。ガラス管の中央部に餌となるスジコナマダラメイガの卵を張り付けた。ナイロンゴース側に成虫を集め、試験液に 5 秒間浸漬したのち、ろ紙でナイロンゴースの余分な試験液を吸い取った。

暴露後 3 日後まで毎日死亡の有無、行動の異常等を観察した。

結果：

表-1 直接浸漬法によるナミヒメカメムシ成虫への影響

被験物質	累積死亡率(%)*				
	処理濃度 (mg/L)	暴露 2 時間後	1	2	3 日後
フロメトキン原体	100	0	10	30	30
	10	0	10	10	10
	1	0	0	10	10
	0.1	0	0	0	0
無処理	-	0	0	0	0

表-2 直接浸漬法によるナミヒメカメムシ成虫への影響

被験物質	処理濃度 (mg/L)	症状	行動異常 (以上個体数/生存個体数)			
			暴露 2 時間後	1	2	3 日後
フロメト キン原体	100	横転・麻痺	—	9/9	2/7	6/7
		苦悶	—	—	2/7	1/7 (痙攣)
		仮死	—	—	3/7	—
	10	横転・麻痺	—	—	2/9	—
		不活発	—	—	—	8/9
		肢の痙攣	—	9/9	—	—
		歩行異常	—	9/9	7/9	1/9
	1	横転・麻痺	—	1/10	1/9 (軽度)	—
		不活発	—	9/10	8/9	9/9
	0.1	異常なし	—	—	—	—
無処理	—	異常なし	—	—	—	

* : 各処理区 10 頭供試

暴露 2 時間後では異常が見られなかったが、開始 1 日後に 100 mg/L 及び 10 mg/L 処理区において各 1 頭が死亡した。100 mg/L では生存個体は全て横転し麻痺の状態、10 mg/L では行動が不活発で肢に痙攣がみられた。1 mg/L 処理区においては 10 mg/L 区に比べやや活発であったが、無処理区に比べると行動は緩慢であった。開始 2 日後では 100 mg/L でさらに 2 頭が死亡し、生存個体は全て横転し、麻痺、苦悶または仮死状態を呈し、10 mg/L 区で歩行異常と若干の麻痺の個体があった。1.0 mg/L 区では 1 頭が死亡したが、全体的にやや回復する傾向がみられた。0.1 mg/L 処理区及び無処理区においては、死亡及び異常は観察されなかった。

鳥類影響に関する試験

原体のウズラを用いた急性経口毒性試験

(資料 有-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年

被験物質：フロメトキン原体（純度 %）

供試生物：日本ウズラ（学名 *Coturnix japonica*）、投与時月齢 約 10 ヶ月

体重：雄 164～234 g、雌 161～203 g、一群雌雄各 5 羽

試験実施期間：

観察期間：14 日

試験方法：検体を乳鉢ですり潰し、1%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁して、10 mL/kg の容量で 1 回強制経口投与した。投与前一晩の絶食期間を設けた。

観察・検査項目：試験期間中は毎日、投与後期間中は頻回に動物を観察し、その都度、死亡の有無、健康状態及び臨床症状を観察した。体重は、-15、-7、0（投与前）、7、9 及び 14 日に測定した。群別平均摂餌量は、-15～-8 日、-7～-1 日、1～7 日、8～9 日、10～14 日に測定した。剖検（検査組織：消化管、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、筋肉及び皮下組織）は、試験終了時に対照群 10 羽及び最高生存動物群の各 10 羽について行った。

結 果：死亡数、体重及び摂餌量の結果を次頁の表に示す。

2000 mg/kg 投与群では 6 羽（雄 4 羽、雌 2 羽）、1250 mg/kg 投与群では 3 羽（雄 2 羽、雌 1 羽）、781 mg/kg 投与群では 3 羽（雄 3 羽）、488 mg/kg 投与群では 3 羽（雄 2 羽、雌 1 羽）の動物が死亡した。死亡動物は、いずれも投与後 7 日までに死亡した。

投与による臨床症状は、305 mg/kg 以上の用量で認められ、毒性を示す臨床症状としては、活動抑制、不安定性～起立不能があった。影響が認められた動物のうち、生存動物は投与後 12 日までに完全に回復した。臨床症状が認められた動物数は、雄の方が雌より多かったが、488 mg/kg 投与群雌 3 羽で影響が認められたことから、この関連性は不明であった。305 mg/kg 投与群雌では影響は認められなかった。

体重は、全ての投与群で投与の影響が認められた。全体として、雄の体重は雌より減少した。投与後 7 日までに体重が大幅に減少したため、9 日目に追加測定を実施してさらに評価した。観察期間の後半には、生存動物の群別平均体重が全体的に増加した。

死亡数

投与量 (mg/kg)	性別	供試数	死 亡 数							死亡 総数
			1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	
0	雄	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	5	0	0	0	0	0	0	0	
305	雄	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	5	0	0	0	0	0	0	0	
488	雄	5	0	0	0	1	1	0	0	3
	雌	5	0	0	0	0	1	0	0	
781	雄	5	0	1	1	0	0	0	1	3
	雌	5	0	0	0	0	0	0	0	
1250	雄	5	0	0	2	0	0	0	0	3
	雌	5	0	0	0	0	0	0	1	
2000	雄	5	0	0	0	1	2	0	1	6
	雌	5	1	0	1	0	0	0	0	

体重及び摂餌量

投与量 (mg/kg)	性別	体 重						摂 餌 量				
		-15日	-7日	0日	7日	9日	14日	-15~-8日	-7~-1日	1~7日	8~9日	10~14日
0	雄	190	193	183	191	192	194	15	15	17	17	16
	雌	187	184	175	176	181	186	14	13	14	16	17
305	雄	190	197	188	160	174	187	18	16	11	24	23
	雌	187	190	185	175	180	188	17	16	14	20	19
488	雄	196	201	195	173	179	199	18	17	5	23	24
	雌	189	191	183	168	175	185	14	14	9	19	20
781	雄	189	188	177	109	119	144	14	13	2	16	22
	雌	186	187	181	163	171	180	13	13	11	21	18
1250	雄	189	196	189	128	159	179	19	18	5	26	24
	雌	187	188	180	133	141	153	12	13	5	16	19
2000	雄	191	193	187	138	151	160	19	18	3	28	28
	雌	194	194	187	143	154	173	17	15	5	20	21

摂餌量は、全投与群で、観察期間1週目に摂餌量低下が認められた。488 mg/kg ~2000 mg/kg 投与群の摂餌量が著明に低値であったため、8~9日目に追加評価を実施した。摂餌量は試験進行につれて回復し、その傾向はその後も持続した。

剖検では、3日目までに死亡した781 mg/kg 投与群の雄1例、2000 mg/kg 投与

群の雌 1 例及び 488 mg/kg 投与群の雄 1 例では、いずれも腸の暗色化が認められた。

4 日目頃以降、上記以外のほとんどの死亡動物の剖検で、筋肉及び皮下脂肪の明白な減少が認められ、動物が飢餓状態にあったことが示された。

LD₅₀ 値は 1630 mg/kg (95%信頼限界 1020-11000 mg/k) と判定された。

305 mg/kg 投与群では死亡が認められなかったが、雄動物で毒性症状が認められた。また、この群では、体重及び摂餌量にも投与の影響が認められたため、本試験では無影響量は決定されなかった。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒方法等

ファインセーブフロアブル (フロメトキン 10.0 %)

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。
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) 散布の際は防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (3) 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。
- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (5) 施設内で使用する場合、窓等を開放し十分に換気してから施設内に立ち入ること。

2. 解毒法及び治療法

その該当がない。

3. 製造時、使用時等における事故例

その該当がない。

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)	試験機関 (報告年)	抄録頁
毒-1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ 3	強制経口	♀; 50, 300	50<LD ₅₀ ≤300		Ⅶ-6
毒-2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂; 500, 1000, 2000 ♀; 250, 500, 1000, 2000	♂ 933.03 ♀ 933.03		Ⅶ-7
毒-3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂; 0.30, 0.62, 1.28 (mg/L) ♀; 0.30, 0.62, 1.28, 1.74 (mg/L)	♂ 0.67 (mg/L) ♀ 0.93 (mg/L)		Ⅶ-8
毒-4 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3	背部貼付	0.5 g/部位	刺激性なし		Ⅶ-10
毒-5 (GLP)	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3	結膜囊内	0.1 g/眼	刺激性なし		Ⅶ-12
毒-6 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 (惹起後48時間観察)	モルモット	♀ 20	感作: 皮内及び塗布 惹起: 塗布	感作皮内; 0.1%溶液 0.1 mL 感作経皮; 10%溶液 0.4 g 惹起; 10%溶液 0.2 g	極度の感作性		Ⅶ-14
省略	急性神経毒性試験	ラットを用いた急性経口毒性試験及び90日間反復経口投与毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められず、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから試験省略。						Ⅶ-17
省略	急性遅発性神経毒性試験	当該農薬の有効成分はリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ活性を有さないことから試験省略。						Ⅶ-18
毒-7 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0, 30, 60, 120, 240 ppm ♂; 0, 1.80, 3.61, 7.05, 13.9 ♀; 0, 2.12, 4.27, 8.48, 14.8	♂ 60 ppm ♀ 120 ppm ♂ 3.61 ♀ 8.48		Ⅶ-19
毒-8 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0, 50, 125, 250 ppm ♂; 0, 7.10, 16.7, 29.9 ♀; 0, 7.66, 18.5, 30.5	♂, ♀ 50 ppm ♂ 7.10 ♀ 7.66		Ⅶ-30
毒-9 (GLP)	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル封入	♂, ♀ 0, 1.25, 2.5, 5	♂, ♀ 1.25		Ⅶ-37
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等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						Ⅶ-42
省略	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略						Ⅶ-43
省略	反復経口投与神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験の結果から、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認められず、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから試験省略。						Ⅶ-44
省略	28日間反復経口投与遅発性神経毒性試験	急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められることから試験省略。						Ⅶ-45
毒-10 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	ラット	♂ 20 ♀ 20	飼料混入	♂, ♀ 0, 15, 30, 90, 180 ppm ♂; 0, 0.649, 1.28, 3.84, 7.42 ♀; 0, 0.815, 1.60, 4.82, 9.17	♂, ♀ 30 ppm ♂ 1.28 ♀ 1.60		Ⅶ-46
毒-11 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル封入	♂, ♀ 0, 1.25, 2.5, 5	♂, ♀ 1.25		Ⅶ-60

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)	試験機関 (報告年)	抄録頁
毒-12 (GLP)	発がん性 (2年間投与)	ラット	♂ 50 ♀ 50	飼料混入	♂, ♀ 0, 30, 90, 180 ppm ♂: 0, 1.10, 3.24, 6.46 ♀: 0, 1.39, 4.22, 8.25	♂ 90 ppm ♀ 30 ppm ♂ 3.24 ♀ 1.39 90ppm まで催腫瘍性なし		VII-66
毒-13 (GLP)	発がん性 (18ヶ月間投与)	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料混入	♂, ♀ 0, 30/15 ^注 , 90, 180 ppm ♂: 0, 2.66, 9.86, 19.6 ♀: 0, 2.57, 9.95, 19.5	♂, ♀ 30/15 ppm ^注 ♂ 2.66 ♀ 2.57 90ppm まで催腫瘍性なし		VII-92
毒-14 (GLP)	繁殖毒性 2世代	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料混入	♂, ♀ 0, 25, 50, 100 ppm (P世代) ♂: 0, 1.50, 2.96, 5.94 ♀: 0, 2.39, 4.72, 8.74 (F1世代) ♂: 0, 1.66, 3.33, 6.96 ♀: 0, 2.47, 4.99, 9.49	親動物, 児動物 25 ppm 繁殖能 50ppm 親動物, 児動物 P♂ 1.50, ♀ 2.39 F1♂ 1.66, ♀ 2.47 繁殖能 P♂ 2.96, ♀ 4.72 F1♂ 3.33, ♀ 4.99		VIII-111
毒-15 (GLP)	催奇形性 (14日間投与)	ラット	♀ 24	強制経口	0, 2.5, 5.0, 7.5	母動物, 胎児 5.0 催奇形性なし		VII-122
毒-16 (GLP)	催奇形性 (22日間投与)	ウサギ	♀ 25	強制経口	0, 0.8, 1.2, 2	母動物 0.8 胎児 2 催奇形性なし		VII-126
毒-17 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	ネisseria meningitidis TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 WP2 uvrA		試験 I 非代謝活性化、代謝活性化とも 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/プレート 試験 II 非代謝活性化、代謝活性化とも 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート		陰性		VII-131
毒-18 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL/IU 細胞		短時間処理法: 非代謝活性化、代謝活性化とも 12.5, 25, 50, 100 µg/mL 連続処理法 (24時間処理): 非代謝活性化 5, 10, 20, 40, 80 µg/mL 連続処理法 (48時間処理): 非代謝活性化 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5 µg/mL		陰性		VII-134
毒-19 (GLP)	変異原性 小核	マウス	♂ 5	強制経口	0, 12.5, 25, 50	陰性		VIII-136
毒-20	コメットアッセイ	マウス	♂ 5	強制経口 (21時間間隔で2回投与)	0, 25, 50, 100 (肝臓、十二指腸、回腸)	陰性		VIII-138
毒-21	小腸の細胞増殖活性の検索 (28日間投与)					小腸細胞増殖活性の増加		VIII-140
毒-22	小腸の細胞増殖活性の検索 (90日間投与)					小腸細胞増殖活性の増加		VIII-143

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)	試験機関 (報告年)	抄録頁
毒-38	卵胞への影響検査/卵胞数計測 (28日間投与)					100 ppm 8.66 100 ppm まで卵胞に影響なし		VII-145-1
	卵胞への影響検査/卵胞数計測 (28日間投与)					125 ppm 17.8 125 ppm まで卵胞に影響なし		
	卵胞への影響検査/卵胞数計測 (繁殖毒性 F1 世代)					50 ppm 4.45 50 ppm まで卵胞に影響なし		
毒-39	卵胞への影響検査/卵胞数計測 (ラット: 90日間、発がん性、繁殖試験 P 世代 マウス: 90日間、発がん性)					ラット 50 ppm(繁殖 P) マウス 50 ppm(90日) ともに 50 ppm まで小型卵胞に影響なし(評価可能標本が少なく、卵胞への影響は判定不能)		VII-145-5
毒-40	下垂体の好塩基細胞肥大の免疫学的検査(90日間投与、発がん性)					肥大した好塩基性細胞は黄体形成ホルモン(LH)産生細胞であった		VII-145-9
毒-23 (GLP)	一般状態	Irwin	マウス	♂ 3 ♀ 3	強制経口	♂,♀ 0, 50, 100, 200	♂,♀;50	VII-146
		FOB	ラット	♂ 5 ♀ 5	強制経口	♂,♀ 0, 5, 50, 150	♂,♀;5	
	呼吸器系	呼吸回数, 呼吸状態	ラット	♂ 5	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 50	
	循環器系	血圧, 心拍数	ラット	♂ 5	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 5	
	中枢神経系	自発運動量, 瞳孔径, 体温, 握力	ラット	♂ 5	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 5	
		薬物誘発痙攣	マウス	♂ 5	強制経口	0, 50, 100, 200	♂ 100	
	腎機能	尿量, 電解質, 浸透圧	ラット	♂ 5	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 5	
	血液系	溶血, 凝固	ラット	♂ 5	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 150	
消化器系	小腸炭末輸送能	ラット	♂ 8	強制経口	0, 5, 50, 150	♂ 5		
毒-24	解毒作用	ラット	♂ 10	活性炭強制経口	150	有効		VII-158

注: 低用量群の投与量は雄で45週時以降、雌で44週時以降に30 ppmから15 ppmに変更した。

試験機関名略称:

2. 原体中の混在物及び代謝物を用いた試験成績

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)	試験機関 (報告年)	抄録頁
毒-25 (GLP)	混在物 ANM138-C1 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	強制経口	2000	2000<LD ₅₀		VII-161
毒-26 (GLP)	混在物 ANM138-C5 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	強制経口	2000	2000<LD ₅₀		VII-162
毒-27 (GLP)	混在物 ANM138-C9 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	強制経口	2000	2000<LD ₅₀		VII-163
毒-28 (GLP)	混在物 ANM138-C1 復帰突然変異	ネisseria菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		試験 I 非代謝活性化 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/プレート 代謝活性化 <u>6.9, 20.6</u> , 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/プレート(下線は TA100 のみ) 試験 II 非代謝活性化、代謝活性化とも 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート		陰性		VII-164
毒-29 (GLP)	混在物 ANM138-C5 復帰突然変異	ネisseria菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		試験 I 非代謝活性化 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート 代謝活性化 <u>2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1</u> , 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート (下線は TA100 のみ) 試験 II 非代謝活性化、代謝活性化とも 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート		陰性		VII-167
毒-30 (GLP)	混在物 ANM138-C9 復帰突然変異	ネisseria菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		試験 I 非代謝活性化 <u>2.3, 6.9, 20.6</u> , 61.7, 185, 556, 1667, 5000µg/プレート (下線はネisseria菌のみ) 代謝活性化 <u>20.6</u> , 61.7, 185, 556, 1667, 5000µg/プレート (下線は TA100 のみ) 試験 II 非代謝活性化 <u>9.8, 19.5, 39.1, 78.1, 156</u> , 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート (下線はネisseria菌のみ) 代謝活性化 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート		陰性		VII-170
毒-31 (GLP)	代謝物 MI 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	強制経口	2000	2000<LD ₅₀		VII-174
毒-32 (GLP)	代謝物 MI 変異原性 復帰突然変異	ネisseria菌 TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>		試験 I 非代謝活性化、代謝活性化とも 61.7, 185, 556, 1667, 5000 µg/プレート 試験 II 非代謝活性化、代謝活性化とも 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/プレート		陰性		VII-175

試験機関名称略称：

3. 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)	試験機関 (報告年)	抄録頁
毒-33 (GLP)	フロメトキン水和剤 (10%) 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ 3	強制経口	300, 2000	300 < LD ₅₀ ≤ 2000		VII-178
毒-34 (GLP)	フロメトキン水和剤 (10%) 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂, ♀ 2000	♂ > 2000 ♀ > 2000		VII-180
毒-35 (GLP)	フロメトキン水和剤 (10%) 皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3	背部貼付	0.5 mL/部位	刺激性なし		VII-181
毒-36 (GLP)	フロメトキン水和剤 (10%) 眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♀ 3	結膜囊内	0.1 mL/眼	極軽度の刺激性 洗眼効果なし		VII-182
毒-37 (GLP)	フロメトキン水和剤 (10%) 皮膚感作性 Buehler法 (惹起後48時間観察)	モルモット	♀ 20	感作: 塗布 惹起: 塗布	感作; 100%溶液 0.2 mL 惹起; 100%溶液 0.2 mL	陰性		VII-184
省略	急性吸入毒性試験	本剤は成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため試験省略						VII-186

試験機関名称略称:

1. 原体

(1) 急性毒性

1) フロメトキン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 毒-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

供試動物: SPF ラット、投与時週齢 8 週齢、
投与時体重 149~163 g、各段階雌 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、一晚絶食させたラットに 10 mL/kg 容量で 1 回強制経口投与した。

投与は 300 mg/kg で 1 回、50 mg/kg で 2 回実施した。

観察・検査項目: 一般状態及び死亡の有無を投与当日は投与 30 分、3 時間及び 6 時間後に、1 日後から 14 日後までは少なくとも 1 日 1 回観察した。体重は投与直前、投与後 7 日、14 日あるいは死亡発見時に測定した。死亡動物及び試験終了時に全生存動物の肉眼的病理検査を実施した。急性毒性の程度は、毒性等級法 (農林水産省、12 農産第 8147 号、2-1-1、2002 年; OECD Guideline No. 423、2001 年) により評価した。

結 果:

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	50、300
LD ₅₀ (mg/kg)	50 < LD ₅₀ ≤ 300 (GHS カテゴリー 3)
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 及び消失時間	投与後 3~6 時間から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50

300 mg/kg 投与では投与後 1 日に 2 例、投与後 3 日に 1 例の死亡が認められた。臨床症状として、鎮静、肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便が観察され、剖検所見として、前胃部の黒色斑散在、腺胃部の黒色斑散在、胃の液状内容物貯留及び腸管の赤色化が認められた。

50 mg/kg 投与では死亡は認められなかった。臨床症状として肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便が観察されたが、剖検所見に異常は認められず、体重は投与後 7 日、14 日とも投与前の値と比べて増加していた。

2) フロメトキン原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 毒-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

供試動物： 系 SPF ラット 、投与時 雄 9～10 週齢、雌 10～11 週齢

投与時体重 雄 331～360 g、雌 224～265 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を注射用水 0.2 mL で湿らせた 4 × 5 cm のパッドの上に均一に載せ、前日剪毛したラットの背部中央に当てて閉塞性サージカルテープで固定し 24 時間貼付投与した。投与終了後、残存する検体を微温湯で除去した。

観察・検査項目：一般状態及び死亡の有無を投与当日は投与 1 及び 4 時間後に、1 日後から 14 日後（試験終了日）までは少なくとも 1 日 1 回観察した。死亡例は発見時に、生存例は観察終了時（投与 14 日後）に肉眼的病理検査を行なった。体重は投与直前、死亡発見時、投与 7 日後及び 14 日後に測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	250 (雌のみ)、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 933.03 (630.75～1380.18) 雌 933.03 (578.72～1504.27)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 6 日に終了
症状発現 及び消失時間	投与後 2 日から発現 投与後 3 日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 250
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 250

2000 mg/kg 投与群では、雄で投与後 2～6 日に、雌で投与後 1～2 日に 5 例すべてが死亡した。臨床症状として雄 2 例の投与後 2 日に鎮静が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄で投与後 2～3 日に 3 例、雌で投与後 2 日に 2 例の死亡が認められたが、生存例に臨床症状は認められなかった。

500 mg/kg 投与群の雄に死亡例は認められず、雌にのみ投与後 4 日に 1 例の死亡が認められた。臨床症状として雌の生存個体 1 例の投与後 2 日に鎮静が認められたが、翌日には症状は消失した。

250 mg/kg 投与群（雌のみ）に死亡例及び臨床症状は認められなかった。

死亡発見時または観察終了時の剖検では、全動物において投与部位の皮膚の刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。体重は投与後 7 日に数例で減少したが、投与後 14 日ではすべての生存動物で増加していた。

3) フロメトキン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 毒-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

供試動物： 系 SPF ラット、投与時週齢 8 週齢、
投与時体重 雄 251~318 g、雌 188~232 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：申請者にて検体を適切に粉碎し、担体（ホワイトカーボン）と混合した。清浄化した圧搾空気をターンテーブル型ダストフィーダー（DF-3、ターンテーブル TA-30 及び TA31、柴田科学㈱、東京）に供給することで検体を混合した空気を発生させ、空気流動型鼻部暴露チャンパーに送り込んだ。ラットを収容したアニマルホルダーをチャンパーに装着して4時間連続鼻部暴露させた。
また、ガラス繊維濾紙を用いて暴露チャンパー内空気を捕集し、アセトニトリルで抽出して高速液体クロマトグラフィーで定量して実測検体濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	0.3	0.6	1.2	2.4 (雌のみ)
実際濃度 (mg/L)	0.30	0.62	1.28	1.74
粒子径分布 (μm) ¹⁾	(%)	(%)	(%)	(%)
> 7.07	11.55	11.55	15.41	15.75
3.85~7.07	30.02	27.57	28.25	29.89
2.15~3.85	34.92	32.43	30.75	31.69
1.17~2.15	16.34	18.00	15.52	15.51
0.61~1.17	3.72	5.79	5.52	4.28
< 0.61	3.46	4.66	4.56	2.87
空気力学的質量中位径 (μm)	3.45	3.13	3.50	3.47
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合 (%)	60.00	63.67	57.83	52.67
チャンパー容積 (L)	31.2			
チャンパー内通気量 (L/分)	20			
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露			

¹⁾ アンダーセン式パーソナルサンプラー (Model 1312S、日本カノマックス株式会社、大阪) により3回 (暴露1、2、3時間後) 測定した平均 (注：申請者算出)

観察・検査項目：暴露当日は暴露開始2時間後に、暴露終了後は直後、1時間後及び4時間後に、その後、暴露終了後14日まで1日1回臨床症状及び生死を観察した。死亡例は発見時に、生存例は観察終了時 (暴露14日後) に肉眼的病理検査を行った。体重は暴露直前、死亡発見時、暴露1、3、7及び14日後に測定した。

結 果：吸入暴露中のチャンバー内の温度及び湿度はそれぞれ 20～22℃及び 30～62% の範囲にあった。

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.30、0.62、1.28、1.74 (雌のみ)
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	雄 0.67 (0.31～1.45) 雌 0.93 (0.50～1.71)
死亡開始時間 及び終了時間	暴露中から開始、 暴露終了後 2 日に終了
症状発現 及び消失時間	暴露終了直後から発現、 暴露終了後 2 日に消失

各暴露群において雌雄に死亡が認められ、1.74 (雌のみ)、1.28、0.62、0.30 mg/L 群でそれぞれ雄 4/5、2/5、1/5 例、雌で 5/5、3/5、1/5、1/5 例であった。これらの結果から LC₅₀ 値は雄で 0.67 mg/L、雌で 0.93 mg/L と判定された。

臨床症状としては不穏、暴露終了後 1 日にはいずれも姿勢、自発運動低下、よろめき歩行、呼吸緩徐、呼吸異常音及び体温下降が認められたが、それら症状は生存例では暴露終了後 2 日までには消失した。

剖検では死亡例で肺の黒色斑散在が認められたが、生存動物ではいずれの動物にも異常は認められなかった。検体暴露群の体重は担体対照群と同様に推移し、暴露終了後 1 日及び 3 日で暴露前と比べ減少が認められたが、投与後 14 日ではすべての生存動物で増加していた。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) フロメトキン原体のウサギにおける皮膚刺激性試験 (資料 毒-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

供試動物： SPF ウサギ、投与時週齢 19 週齢、
投与時体重 3386~3780 g、雌 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：剪毛したウサギの背部（約 2.54 cm 四方）に 1 動物あたり 0.5 g の検体を直接投与し、0.5 mL の脱イオン水で湿らせたガーゼパッチを当て、リント布及びサージカルテープを用いて半閉塞貼布した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水を用いて洗い流した。

観察項目：検体除去後 1、24、48 及び 72 時間に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、毒性試験指針（農林水産省、12 農産第 8147 号、2-1-4、2000 年）に従って採点した。

結果：いずれの観察時点においても、紅斑、痂皮、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。

観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

* 判定基準の最高評点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMeiji Seika ファルマ株式会社及び日本化薬株式会社にある。

1 例の動物にのみ、最終観察終了時に投与直前に比べ軽度の体重減少がみられた。この動物には検体除去後 1 及び 2 日に軽度な肛門周囲部被毛の汚れが認められたが、3 日後には消失した。その他の動物に異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で検体はウサギの皮膚に対して無刺激性であると判断された。

2) フロメトキン原体のウサギにおける眼刺激性試験 (資料 毒-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

供試動物： 種 SPF 雌ウサギ 、投与時 11 週齢、

投与時体重 2104~2438 g、非洗眼群 3 匹、洗眼群 3 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1 g を片眼に適用した。洗眼群は 30 秒後に微温湯で 30 秒間洗眼した。

非洗眼群は洗眼しなかった。検体を適用しなかった側の眼を無処理対照とした。

観察項目：適用後、1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩及び結膜を観察し、その刺激性変化を農林水産省試験指針（農林水産省、12 農産第 8147 号、2-1-5、2000 年）に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

項目			最高 評点※	適用後時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	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
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0
	合計*			39	6	2	0	0
	平均			13	2	0.6	0	0
	洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
虹彩		2	0	0	0	0		
結膜		発赤	3	0.6	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
合計*			39	2	0	0	0	
平均			13	0.6	0	0	0	

※ 判定基準の最高評点

* 農林水産省指針による評価点

非洗眼群及び洗眼群ともに角膜及び虹彩に、刺激性変化は認められなかった。非洗眼群では適用後 1 時間において、結膜に発赤（評点 1、全例）及び結膜の浮腫（評点 1 及び 2、各 1 例）が認められたが、この刺激性変化は適用後 48 時間までにすべて消失した。また、適用後 1 時間において結膜の分泌物（2 例）が認められたが、適用後 24 時間までにすべて消失した。

洗眼群では結膜の刺激性変化として発赤（評点 1、2 例）のみが認められ、適用後 24 時間までにすべて消失した。適用 30 秒後の洗眼による刺激性の軽減効果が認められた。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対して結膜のみに発現し、投与後 48 時間までにすべて消失する刺激性を有したが、GHS の眼刺激性分類基準では区分外と評価された。

(3) 皮膚感作性

1) フロメトキン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 毒-6)

検体の純度： %

供試動物： SPF 雌モルモット

感作皮内投与時 7 週齢、感作皮内投与時体重 385~493 g、

検体処理群 20 匹、非感作検体処理群 10 匹、

陽性対照群 10 匹、非感作陽性対照群 5 匹

観察期間： 惹起経皮貼付除去後 48 時間 (感作皮内投与後 24 日間)

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠：

感作皮内投与： 肩部を剪毛し、前方、中間、後方に以下の溶液をそれぞれ左右 2ヶ所に皮内投与 (各 0.1 mL) した。

[1] FCA/滅菌生理的食塩水の 1:1 (v/v) 乳化液

[2] 検体処理群では流動パラフィンに懸濁させた検体液、陽性対照群では α -ヘキシルシンナムアルデヒド (HCA) の流動パラフィン溶液、非感作検体処理群及び非感作陽性対照群では媒体

[3] 検体処理群では FCA に溶解させた検体溶液と滅菌生理的食塩水との 1:1 (v/v) 乳化液、陽性対照群では FCA に溶解させた HCA 液と滅菌生理的食塩水との 1:1 (v/v) 乳化液、非感作検体処理群及び非感作陽性対照群では媒体

感作経皮投与： 感作皮内投与の 7 日後に、前日剪毛した感作皮内投与部位に 10%検体液 (白色ワセリンと混合) 0.4 g を塗布した 2×4 cm のリント布を 48 時間閉塞貼付した。 陽性対照群では HCA の流動パラフィン溶液 0.4 mL を同様に 48 時間閉塞貼付した。 非感作検体処理群及び非感作陽性対照群では媒体を同様に 48

時間閉塞貼付した。

検体を投与する群では感作を増強させるため前日剪毛と同時期に 10%ラウリル硫酸ナトリウム液を剪毛部位に開放塗布した。

惹起： 感作経皮投与の 14 日後に、前日剪毛した側腹部左側に 10%検体液（白色ワセリンと混合）0.2 g を塗布した 2×2 cm のリント布を 24 時間閉塞貼付した。右側には白色ワセリンのみを貼付した。陽性対照群では HCA の流動パラフィン溶液 0.2 mL を左側に同様に 24 時間閉塞貼付した。右側には流動パラフィンのみを貼付した。

観察項目： 惹起の 24 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た。紅斑、浮腫等の判定は農林水産省毒性試験ガイドラインの基準に従った。また感作性の評価は下表に示す Magnusson, B. and Kligman, A. M. (1969) の基準に従った。

感作率 (%)	区分	程度
0 - 8	I	微弱
9 - 28	II	軽度
29 - 64	III	中等度
65 - 80	IV	重度
81 - 100	V	極度

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	感作皮内投与	感作経皮投与	惹起	供試動物数	皮膚反応動物数										陽性率 ²⁾ (%)	
					24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
					皮膚反応評点				計 ¹⁾	皮膚反応評点				計 ¹⁾		
					0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	0.1% 検体	10% 検体	10% 検体	20	3	0	17	0	17	3	2	15	0	17	85	85
	流動パラフィン	白色ワセリン	10% 検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
陽性対照	1% HCA	50% HCA	10% HCA	10	1	2	7	0	9	1	5	4	0	9	90	90
	流動パラフィン	流動パラフィン	10% HCA	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0

¹⁾ 計:非感作動物の最高評点よりも高い評点を示した動物数（陽性動物数）の合計

²⁾ 感作陽性率: 陽性動物数/供試動物数×100

24 時間後の検体処理群において、惹起投与で 20 例中 3 例が評点 0（肉眼的に変化なし）、17 例が評点 2（中等度びまん性の紅斑）であり、非感作検体処理群 10 匹がすべて評点 0 であることから、皮膚感作率は 85%であった。

一方、陽性対照群において、10例中1例が評点0、2例が評点1（散在性または斑状の紅斑）、7例が評点2であり、非感作陽性対照群5例がすべて評点0であることから、感作陽性率は90%であった。

以上の結果から、本検体は Maximization 法による評価において極度の皮膚感作性があると判定された。

(4) 急性神経毒性試験

試験成績提出除外理由

「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（13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）の「4. 試験成績の除外について」の（2）の⑦のアの規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

本農薬のラットを用いた急性経口毒性試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験の結果、致死量以下の用量で特異な神経毒性を示す所見は認められず、かつ、化学構造に既知神経毒性物質との類似性がないため。

以下に急性経口毒性試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験の概要及び本農薬の急性神経毒性に対する考察を記す。

1. ラットにおける急性経口毒性試験（資料 毒-1）：

Wistar 系ラット雌各 3 匹に検体を 50 及び 300 mg/kg で強制経口投与し、中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

この結果、300 mg/kg 投与では投与後 1 日に 2 例、投与後 3 日に 1 例の死亡が認められた。臨床症状として、鎮静、肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便が観察され、剖検所見として、前胃部の黒色斑散在、腺胃部の黒色斑散在、胃の液状内容物貯留及び腸管の赤色化が認められた。50 mg/kg 投与では死亡は認められなかった。臨床症状として肛門周囲部被毛の湿潤及び軟便が観察されたが、剖検所見に異常は認められず、体重は投与後 7 日、14 日とも投与前の値と比べて増加していた。

2. ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒-7）：

Fischer 系ラット雌雄各 10 匹に検体を 0、30、60、120 及び 240 ppm（それぞれ雄；1.80、3.61、7.05 及び 13.9 mg/kg 体重/day、雌；2.12、4.27、8.48 及び 14.8 mg/kg 体重/day）の濃度で 90 日間混餌投与し、一般症状の観察、行動、自発運動量、握力、感覚反応等の機能観察、眼科学的検査、脳重量及び脳・神経組織の病理組織学的検査を含む検査を実施した。この結果、何れの投与群においても投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関

現在の科学的知見において、本農薬は既知神経毒性物質との科学的構造相関はない。

急性神経毒性に関する考察：

本農薬の急性経口投与毒性試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から、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認められなかったため、本農薬の急性暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いものと考えられた。

(5) 急性遅発性神経毒性試験

試験成績提出除外理由

「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（13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知）の「4. 試験成績の除外について」の（2）の⑧のイの規定に基づき、下記の理由により試験を省略した。

・当該農薬の有効成分はリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ活性を有しないと認められるため。

(6) 90日間反復経口投与毒性試験

1) フロメトキン原体のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

供試動物: 系ラット、雌雄、投与開始時5週齢、
投与開始時体重 雄; 96~108 g、雌; 77~86 g、1群雌雄各10匹

投与期間: 91日間 (雄;、
雌;)

投与方法: 検体を0、30、60、120及び240 ppmの濃度で飼料に混入し、91日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始6日前に1回、投与期間中は4週に1回調製した。

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。さらに、触診を含む観察を週1回以上行った。

投与期間中、いずれの投与群でも死亡例はなく、検体投与に関連した症状は認められなかった。

詳細な状態の観察; 投与開始前及び投与期間中に週1回、全動物を対象として、以下の項目を観察した。

ケージ内 [興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常

同行動、自傷行動など)、ハンドリング [取り扱い難さ、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化 (散瞳、縮瞳)、流涎、流涙、分泌物 (鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化 (上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化 (外陰部湿潤)、皮膚及び可視粘膜の変化 (充血)]、オープンフィールド [跳躍、旋回、痙攣、歩様異常 (運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動 (亢進、低下)、身づくろい動作 (頻度)、立ち上がり姿勢 (頻度)、呼吸 (促迫、緩徐)、発声、立毛、排尿 (回数)、排便 (回数)、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)]

いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響はなかった。

機能検査：投与 11 週時に全動物を対象として、以下の項目を検査した。

自発運動量、握力 (前肢、後肢)、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
自発運動量								
20~30 分				↓35				
30~40 分								↓45
合計				↓65				
後肢握力								↓87

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↑、 $p \leq 0.01$

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の

240 ppm 群の雌雄で自発運動量の有意な低下が認められた。雄 1 匹の合計値 (774 counts) を除き、これらの動物の測定値 (雄の 20~30 分値：12~408 counts、雄の合計値：1194~2840 counts、雌の 30~40 分値：50~336 counts) は同研究所の背景値の範囲 (雄の 20~30 分値：0~840 counts、雄の合計値：863~3936 counts、雌の 30~40 分値：0~993 counts) 内であった、さらに、今回の試験では対照群における平均値が背景値より明らかに高かったことから、この群の自発運動量低下は見かけ上の変化であり、投与に関連するものではないと考えられた。

また、240 ppm 群の雌で後肢握力の有意な低下が認められ、これらは検体投与による摂餌量及び体重の低下に起因した変化と考えられた。給餌制限による摂餌量及び体重の低下に関連して握力が低下することはよく知られており、体重

の回復により握力の低下は改善することが報告されている^{1,2}。なお、脳神経系の病理組織学的変化は観察されておらず、握力の低下は神経系の異常を示唆するものではないと考えられた。

体重変化；投与開始時及び投与期間中に週1回、全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

投与週	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
1				↓92				↓92
2				↓89				↓90
3				↓88				↓88
4				↓87				↓86
5				↓87				↓87
6				↓88				↓84
7				↓87				↓86
8				↓87				↓84
9				↓87	↑106			↓85
10				↓87				↓84
11				↓87	↑105			↓83
12				↓87				↓84
13				↓88				↓85

Dunnnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↑、 $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの

240 ppm 群の雌雄の体重は投与期間を通じて対照群に比べ有意に低い値で推移した。これは明らかな体重増加抑制であり、検体投与による影響と考えられた。その他に認められた有意な変動は用量との関連性がなく、投与に関連するとは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量（連続3日分）を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を下表に示す。

投与週	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
1				↓81				↓70
2				↓84				↓80
3			↓94	↓83				↓80
4			↓91	↓81				↓77
5				↓84				↓72
6				↓87				↓77
7				↓88				↓76
8			↓94	↓89				↓70
9				↓86	↑106			↓71
10				↓89				↓72
11				↓91				↓68
12				↓88				↓76
13				↓89				↓82
1~13				86				75

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↑、 $p \leq 0.01$

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

240 ppm 群の雌雄の摂餌量は投与期間を通じて対照群に比べ有意に低い値で推移した。摂餌量の低下は体重の低下とともに 28 日間反復経口投与毒性試験³の 300 ppm 群においても観察されており、検体混合飼料の摂取忌避が一因と推察されることから検体投与の影響と考えられた。

120 ppm 群の雄でも摂餌量の有意な低下が散見されており、これらも用量との関連性から検体投与の影響と判断した。

その他に認められた有意な変動は用量との関連性がなく、投与に関連するとは考えられなかった。

食餌効率については、いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響はなかった。

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。

投与量 (ppm)		30	60	120	240
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.80	3.61	7.05	13.9
	雌	2.12	4.27	8.48	14.8

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球分布幅、赤血球血色素濃度分布幅、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球）

さらに、全動物の大腿骨から骨髓を採取し、骨髓有核細胞数を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
平均赤血球容積			↓99					
平均赤血球血色素量			↓99					
平均赤血球血色素濃度								↓99
赤血球血色素濃度分布幅								↑104
血小板数					↑107			
網赤血球数						↓88		↑115
プロトロンビン時間								↑105
白血球数								↑121
好酸球数	↓78	↓67	↓67	↓56				

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↑、 $p \leq 0.01$

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

240 ppm 群の雌で平均赤血球血色素濃度の低値、赤血球血色素濃度分布幅及び網赤血球数の高値が観察され、用量との関連性から検体投与の影響と考えられた。これらは貧血に伴い変動すると考えられる測定項目であるが、ヘマトクリット値、血色素量及び赤血球数は明らかな低下を示さなかったことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。また、これらの動物で認められたプロトロンビン時間の延長と白血球数の上昇は、用量との関連性から検体投与の影響と判断されたが、白血球数の上昇に関しては、白血球のディファレンシャルカウントにおいて特定の細胞の明らかな上昇は観察されず、病理組織学的検査においてもそれに関連する変化（炎症性変化など）が認められなかったことから、毒性学的意義は明らかでなかった。

全投与群において雄の好酸球数が有意な低値を示したが、60 ppm 群の 1 匹 ($0.03 \times 10^3/\mu\text{L}$) を除き、これらの動物の測定値 ($0.04 \sim 0.10 \times 10^3/\mu\text{L}$) が同研究所の背景値の範囲 ($0.04 \sim 0.21 \times 10^3/\mu\text{L}$) 内であること、及び好酸球数はもともと血液中の細胞数が少なく、わずかな変動で見かけ上の有意差がつくことがあることを考慮し、この所見に毒性学的意義はないと考えた。

その他に認められた有意な変動は用量との関連性がなく、投与に関連するとは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で採取した血液の一部から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
アラニンアミノトランスフェラーゼ			↓88	↓82				
総蛋白				↓95				↓88
アルブミン								↓91
グロブリン				↓89				↓83
アルブミン/グロブリン比				↑112				↑109
総コレステロール			↓94	↓79			↓82	
トリグリセライド	↑140	↑137						
カルシウム				↓98				↓95
カリウム								↑108

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↓、 $p \leq 0.01$

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

240 ppm 群の雌雄とも総蛋白及びグロブリンが低値を示し、アルブミン/グロブリン比が高値を示した。雌ではアルブミンも低値を示した。これらは検体投与による摂餌量の低下及び体重増加抑制に起因するものと考えられた^{4,5}。同群の雄の総コレステロールの低値、雌雄のカルシウムの低値及び雌のカリウムの高値については、用量との関連性や 28 日間反復経口投与毒性試験³においても観察されている変化であることから、摂餌量の低下により誘因された栄養状態を反映した変動と推察された^{4,5}。

120 ppm 群の雄でも総コレステロールの低値が認められており、この変化も同様に、同群の摂餌量低下に関連した変動と考えられた。

その他に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ、トリグリセライドの有意な変動は酵素活性の低下であるか、あるいは用量との関連性がないことか

ら、投与に関連するとは考えられなかった。

尿検査；投与 13 週時に全動物を対象として、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

定量的検査

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	30	60	120	240	30	60	120	240
比重				↑101				↑102
尿量							↑143	

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↓、 $p \leq 0.01$

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

準定量的検査

	性別及び投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	30	60	120	240	0	30	60	120	240
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ビリルビン					↑					↑
—	10	10	10	10	7	10	10	10	10	7
+					3					3
ケトン体										↑
—						1	4		1	1
±						8	5	5	5	1
+						1	1	5	4	8
pH								↑	↑	
8.0						7	2			7
8.5						3	8	10	10	3

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ↑↓、 $p \leq 0.01$

240 ppm 群において雌雄ともに尿比重及びビリルビンが上昇し、雌ではケトン体の上昇も観察された。尿比重及びケトン尿については、いずれも摂餌量の低下に起因した飲水量の低下や生体内の脂質の利用亢進によるものと考えられた。ビリルビンの上昇については、血液中の総ビリルビンに上昇がみられないことから、その毒性学的意義は不明であった。

その他に認められた尿量、pH の有意な変動は用量との関連性がなく、投与に関連するとは考えられなかった。

したがって、120、60 及び 30 ppm 群の雌雄では検体投与の影響はなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物を対象として、投与 13 週時に対照群及び 240 ppm 群の全動物を対象として検査した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		30	60	120	240	30	60	120	240
最終体重									
脳	絶対重量								
	体重比								
下垂体	絶対重量								
	体重比								
心臓	絶対重量								
胸腺	絶対重量								
	体重比								
肝臓	体重比								
腎臓	絶対重量								
	体重比								
脾臓	絶対重量								
副腎	絶対重量								
精巣	体重比								
精巣上体	体重比								
卵巣	絶対重量								
	体重比								
子宮	絶対重量								
	体重比								

Dunnett の多重比較検定： ↑↓、 $p \leq 0.05$ ♂↓、 $p \leq 0.01$

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

240 ppm 群の雌で卵巣及び子宮の絶対重量及び体重比の有意な低値が認められ、これらの臓器には、関連する病理組織学的所見（後述）が認められた。その他にも 240 ppm 群の雌雄で様々な臓器の絶対重量及び/または体重比が有意に変動した。同様の変化は 28 日間反復経口投与毒性試験³においても観察されていることから、いずれも検体投与による摂餌量及び体重の低下に起因している可能性が示唆された^{4,6-8}。

120 ppm 群の雄でもいくつかの臓器重量の変動が認められた。これらの動物では検体投与による摂餌量の低下が認められていることから、体重増加抑制は明らかでないものの、臓器重量の変動は摂餌量の低下に関連したものと考えられた。

その他の群でみられた肝相対重量（体重比）の有意な変動は対照群との差がわずかであり、用量との関連性も明らかでないことから、投与に関連するとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に対照群及び 240 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮（角部及び頸部）、膈、眼球（網膜及び視神経を含む）、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

120、60 及び 30 ppm 群では雌雄の肝臓及び肉眼的異常部位、雌の卵巣、子宮及び下垂体について病理標本作製し、鏡検した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	30	60	120	240	0	30	60	120	240
卵巣	所見/検査動物数										
	萎縮										
子宮 角部	所見/検査動物数										
	萎縮										
子宮 頸部	所見/検査動物数										
	萎縮										
下垂 体	所見/検査動物数										
	好塩基性細胞肥大										

Fisher の直接確率計算法 : $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.05$ $\uparrow\downarrow$, $p \leq 0.01$

— : 検査せず

240 ppm 群の雌で卵巣、子宮角部及び子宮頸部の萎縮が認められた。これは卵巣及び子宮重量の低下に対応した変化であった。卵巣の萎縮は大型卵胞の減少あるいは消失、新世代黄体の消失からなっており、摂餌量の低下及び体重増加抑制による卵巣機能の低下を反映しているとも考えられた⁹。子宮の変化は卵巣の萎縮によるホルモン産生の減少に起因した二次的変化と判断した。これらの動物の下垂体では好塩基性細胞肥大が観察され、フィードバック機構によりもたらされた代償性の機能(性腺刺激ホルモンの分泌)亢進像と推察された¹⁰。

以上のように、本検体をラットに 90 日間混餌反復経口投与したところ、検体投与の影響として、240 ppm 群において雌雄ともに顕著な体重増加抑制及び摂餌量の低下と、これらの変化に関連した尿比重の上昇、血漿蛋白及び/または脂質の低下、ならびに臓器重量の変動が雌雄に認められた。さらに、雌では握力の低下、ケトン尿、ならびに卵巣及び子宮の萎縮性変化も認められた。120 ppm 群の雄でも摂餌量が低下し、これに関連して血漿脂質の低下及び臓器重量の変動が認められた。これらの結果から、本試験条件下における検体の F344 系ラットにおける無毒性量は、雄で 60 ppm (3.61 mg/kg/day)、雌で 120 ppm (8.48 mg/kg/day) であると判断された。

参考文献

- 1) Maurissen, J.P., Marable, B.R., Andrus, A.K., and Stebbins, K.E. Factors affecting grip strength testing. *Neurotoxicol. Teratol.* 25:543-553, 2003.
- 2) Albee, R.R., Mattsson, J.L., Yano, B.L., and Chang, L.W. Neurobehavioral effects of dietary restriction in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 9:203-211, 1987.

- 3) ANM-138 原体のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験
- 4) Oishi, S., Oishi, H., and Hiraga, K. The effect of food restriction for 4 weeks on common toxicity parameters in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47:15-22, 1979.
- 5) Hubert, M.F., Laroque, P., Gillet, J.P., and Keenan, K.P. The effects of diet, ad Libitum feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 58:195-207, 2000.
- 6) Levin, S., Semler, D., and Ruben, Z. Effects of two weeks of feed restriction on some common toxicologic parameters in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Pathol.* 21:1-14, 1993.
- 7) Moriyama, T., Tsujioka, S., Ohira, T., Nonaka, S., Ikeda, H, Sugiura, H., Tomohiro, M., Samura, K., and Nishikibe, M. Effects of reduced food intake on toxicity study parameters in rats. *J. Toxicol. Sci.* 33:537-547, 2008.
- 8) Feron, V.J., de Groot, A.P., Spanjers, M.T., and Til, H.P. An evaluation of the criterion "organ weight" under conditions of growth retardation. *Food Cosmet. Toxicol.* 11:85-94, 1973.
- 9) Carney, E.W., Crissman, J.W., Liberacki, A.B., Clements, C.M., and Breslin, W.J. Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations. *Toxicol. Sci.* 50:249-258, 1999.
- 10) Gopinath, C., Prentice, D.E., and Lewis, D.J. 7. The Endocrine Glands. In: *Atlas of Experimental Toxicological Pathology*, pp.104-121, MTP press, Lancaster, England, 1987.