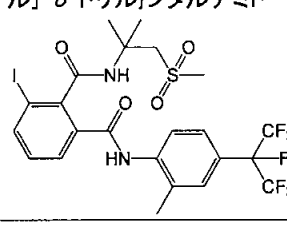


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
フルベンジアミド	3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-オトリル]フタルアミド 	$C_{23}H_{22}F_7IN_2O_4S$ (682.39)	A
			B
			C
			D

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 残留試験結果

(1) 容器内試験 (畑地状態)

推定半減期：親化合物 沖積土 1年以上  
 火山灰土 1年以上  
 親化合物+代謝物 沖積土 1年以上  
 火山灰土 1年以上

分析機関：日本農薬株式会社総合研究所

No.	試料調製及び採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値 (フルベンジアミド換算値 mg/kg、分析回数: 2)						平均値 の合計
					フルベンジアミド (A)		代謝分解物				
							(B)		(C)		
濃度	回数	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
1	日植防研 高知試験場 (高知)	純品 (99.6%)	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.014
			1	0	0.376	0.368	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.378
			1	7	0.394	0.377	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.387
			1	14	0.346	0.332	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.342
	[沖積、 埴埴土] 畑地 平成13年度	0.4mg/kg  25°C	1	28	0.404	0.398	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.408
			1	56	0.362	0.352	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.362
			1	112	0.392	0.384	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.394
			1	180	0.387	0.384	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.394
			1	368	0.300	0.287	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.297
2	熊本 農研センター (熊本)	純品 (99.6%)	0	—	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.014
			1	0	0.412	0.401	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.411
			1	7	0.405	0.404	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.414
			1	14	0.406	0.399	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.409
	[火山灰、 軽埴土] 畑地 平成13年度	0.4mg/kg  25°C	1	28	0.416	0.416	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.426
			1	56	0.418	0.410	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.420
			1	112	0.394	0.394	0.007	0.007	<0.005	<0.005	0.406
			1	180	0.394	0.382	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.397
1	365	0.316	0.313	0.015	0.014	<0.005	<0.005	0.332			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 圃場試験 (畑地状態)

推定半減期：親化合物 火山灰土 247 日  
 沖積土 34 日  
 親化合物+代謝物 火山灰土 250 日  
 沖積土 34 日

分析機関：日本農薬株式会社総合研究所

No.	試料調製 及び採取 場所 [土壌種] 年度	被験物質の 処理方法		経過 日 数	分析値 (フルベンジアミド換算値 mg/kg、分析回数: 2)								平均値 の合計		
					フルベンジアミド (A)		代謝分解物				(D)				
							(B)		(C)						
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値		平均値	
濃度・量	回数	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値						
1	日植防研 (茨城) [火山灰、 軽埴土] 畑地 平成 14 年度	顆粒水和剤 (20%)	2000 倍希釈 300 L/10a	0	—	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	
				3	0	1.88	1.84	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.90
				3	1	1.71	1.70	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.75
				3	3	1.87	1.86	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.92
				3	7	1.89	1.83	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.89
				3	14	1.53	1.50	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.55
				3	28	1.99	1.96	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	2.02
				3	60	1.09	1.08	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.13
				3	90	1.57	1.54	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.60
				3	120	1.10	1.10	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.15
				3	182	0.772	0.771	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.82
				3	240	1.10	1.10	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	1.15
				3	304	0.903	0.892	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.93
3	360	0.950	0.928	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.97				
3	635	0.673	0.640	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.68				
2	日植防研 高知試験場 (高知) [沖積、 埴壤土] 畑地 平成 14 年度	顆粒水和剤 (20%)	2000 倍希釈 300 L/10a	0	—	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	
				3	0	0.817	0.816	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.86
				3	1	0.700	0.689	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.73
				3	3	0.780	0.775	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.82
				3	7	0.605	0.594	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.62
				3	14	0.717	0.676	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.72
				3	28	0.423	0.414	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.44
				3	59	0.316	0.316	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.35
				3	91	0.363	0.355	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.40
				3	120	0.287	0.278	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.32
				3	178	0.208	0.207	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.24
				3	240	0.262	0.258	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.30
				3	360	0.236	0.236	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.27

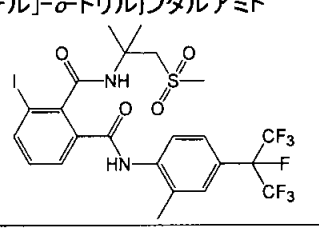
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3. 後作物残留

#### 1) 分析法の原理と操作概要

試料を塩酸酸性アセトニトリルで抽出し、有機溶媒を減圧留去する。濃縮液を n-ヘキサン/酢酸エチルと液々分配後、グラファイトカーボンミニカラム、NH<sub>2</sub>ミニカラム等で精製し、高速液体クロマトグラフ(フオートダイオードアレイ検出器)を用いて定量する。

#### 2) 分析対象化合物

名 称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
フルベンジアミド	3-ヨード-N'-(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-o-トリル]フタルアミド 	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>7</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (682.39)	A
			B
			C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態)  [分析部位] 年度 (前作物)	剤 型 (有効成分量)  使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経 過 日 数	分析結果(ppm)					
					フルベンジアミド (A)	代謝物				
						(B)		(C)		
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値
日本農薬株式会社総合研究所										
レタス (露地)  [莖葉] 平成 15 年度 (前作物:キャベツ)	顆粒水和剤 (20%)  1000 倍 300 L/10a 散布	岐阜植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん (露地)  [葉部] 平成 15 年度 (前作物:キャベツ)		岐阜植防	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3	111		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
だいこん (露地)  [根部] 平成 15 年度 (前作物:キャベツ)	岐阜植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	111	<0.005	<0.005	<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日本農薬株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

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 <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> (mg/L) 〔( )内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
1 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	コイ	10	半止水 式	19.4~ 20.4	>0.0847*	>0.0847*	>0.0847*	>0.0847*	(2003年)	95
2 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	コイ	10	半止水 式	23.6~ 24.7	>0.548*	>0.548*	>0.548*	>0.548*	(2004年)	96
3 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ	30	止水式	19.4~ 20.1	>0.060 (>0.058)	>0.060 (>0.058)	—	—	(2003年)	97
4 GLP	藻類 生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	22.8~ 24.0	ErC <sub>50</sub> (0h-72h): >0.0693* NOECr: 0.0693*				(2003年)	98
5 GLP	魚類 急性毒性試験 顆粒水和剤 (20%)	コイ	10	半止水 式	22.0~ 22.8	696	677	677	677	(2003年)	99
6 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 顆粒水和剤 (20%)	オオミジンコ	20	止水式	20.0~ 20.1	0.00446	0.00431	—	—	(2003年)	100
7 GLP	藻類 生長阻害試験 顆粒水和剤 (20%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	22.9~ 23.1	ErC <sub>50</sub> (0h-72h): >1,000 NOECr: ≥1,000				(2003年)	101
8 GLP	魚類 急性毒性試験 フロアブル剤 (18%)	コイ	10	止水式	21.6 ~ 22.1	>1000	>1000	>1000	>1000	(2009年)	102
9 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 フロアブル剤 (18%)	オオミジンコ	20	止水式	20.2	0.0040	0.0034	—	—	(2010年)	103
10 GLP	藻類 生長阻害試験 フロアブル剤 (18%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃 度 5000 cells/mL	振とう 培養法	23.6 ~ 24.1	ErC <sub>50</sub> (0h-72h): >1000 NOECr: 500				(2010年)	104

\* 実測値に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

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 <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> (mg/L) 〔( )内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
11 GLP	魚類 急性毒性試験 フロアブル(4% +イミダクロブ リド2%)	コイ	10	止水式	20.2~ 20.5	177	177	177	177	(2006年)	105
12 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 試験 フロアブル(4% +イミダクロブ リド2%)	オオミジンコ	20	止水式	20.0~ 20.7	0.011	0.0071	—	—	(2007年)	106
13 GLP	藻類生長阻害 試験 フロアブル(4% +イミダクロブ リド2%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriel la subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	21.5~ 22.5	ErC <sub>50</sub> (0h-72h): 353 NOECr: 0.32				(2006年)	107
14 GLP	魚類 急性毒性試験 フロアブル (42%)	コイ	10	止水式	21.0~ 22.6	>1,000	>1,000	>1,000	>1,000	(2008年)	108
15 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 フロアブル (42%)	オオミジンコ	20	止水式	20.3~ 20.7	0.011	0.0105	—	—	(2008年)	109
16 GLP	藻類 生長阻害試験 フロアブル (42%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriel la subcapitata</i>	1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養法	22.0~ 22.5	ErC <sub>50</sub> (0h-72h): >1,000 NOECr: 10				(2008年)	110

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

1. 水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 W-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: フルベンジアミド原体

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長: 4.94±0.27cm、体重: 1.29±0.22g

方 法: 被験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して試験原液を調製し、脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 0.1 mg/L の試験液を調製した。助剤 (DMSO) の最終濃度は 0.2 mL/L とした。  
試験液にコイを 96 時間暴露し、生死および症状を暴露 24、48、72 および 96 時間後に観察した。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。

試験水温: 19.4~20.4°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.1	
	実測濃度 (平均)	0.0847	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24h	>0.0847	
	48h	>0.0847	
	72h	>0.0847	
	96h	>0.0847	
NOEC(mg/L)*	0.0847		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)*	0.0847		

\*: 実測濃度に基づき算出。

対照区、溶媒対照区およびフルベンジアミド 0.0847 mg/L 区では暴露期間中に症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時および開始 48 時間後では、0.0832 mg/L および 0.0746 mg/L (設定濃度の 83.2 および 74.6%)、試験液交換後および試験終了時では、0.0861 mg/L および 0.0954 mg/L (設定濃度の 86.1% および 95.4%) であった。暴露期間中 (0-96 時間) におけるフルベンジアミドの平均実測濃度は 0.0847 mg/L であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(資料 W-2)

2) コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: フルベンジアミド原体

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長: 4.79 (4.31~5.28 cm)、体重: 1.59 (1.12~2.11) g

方 法: 被験物質を HCO-40 500,000 mg/L ジメチルホルムアミドに溶解して試験原液を調製し、脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 0.600 mg/L の試験液を調製した。助剤(HCO-40 500,000 mg/L ジメチルホルムアミド溶液)の最終濃度は 0.1mL/L とした。

試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露24、48、72および96時間後に観察した。試験は24時間毎に試験液の全量を交換する半止水式で行った。

試験水温: 23.6~24.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.600	
	実測濃度 (平均)	0.548	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24h	>0.548	
	48h	>0.548	
	72h	>0.548	
	96h	>0.548	
NOEC (mg/L)*	>0.548		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)*	0.548		

\*: 実測濃度に基づき算出。

対照区、溶媒対照区およびフルベンジアミド 0.548 mg/L 区では暴露期間中に症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度は、試験液調製時において 0.596~0.624 mg/L(設定濃度の 99~104%)、調製 24 時間後においては 0.403~0.607 mg/L(設定濃度の 67~101%)であった。暴露期間中(0-96 時間)におけるフルベンジアミドの平均実測濃度は 0.548 mg/L であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

3) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: フルベンジアミド原体

供試生物: オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)  
一群各 30 頭(生後 24 時間以内の個体)

方法: 被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して試験原液を調製し、試験水として用いている M7-medium と一定の割合で混合して設定濃度 0.0019、0.0038、0.0075、0.015、0.030 および 0.060 mg/L の試験液を調製した。助剤(DMF)の最終濃度は 0.1mL/L とした。  
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 19.4~20.1°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0019、0.0038、0.0075、0.015、0.030、0.060	
	実測濃度 (平均)	0.00157、0.00341、0.00714、0.0134、0.0278、0.0548	
EC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24h	>0.060(0.058)	
	48h	>0.060(0.058)	
NOEC(mg/L)*	0.060(0.058)		

\*: 設定濃度に基づき算出。( )内は有効成分換算値

対照区、溶媒対照区およびフルベンジアミドのいずれの試験区においても暴露期間中に症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時は 0.00157、0.00330、0.00718、0.0137、0.0286、0.0558 mg/L(設定濃度の 83~96%)、試験終了時は 0.00156、0.00351、0.00710、0.0131、0.0269、0.0538 mg/L(設定濃度の 82~95%)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

4) 藻類生長阻害試験

(資料 W-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: フルベンジアミド原体

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)  
初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法: 被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して試験原液を調製し、試験培地と一定の割合で混合して設定濃度 0.100 mg/L の試験液を調製した。助剤 (DMF) の最終濃度は 0.1 mL/L とした。  
試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下 (照度: 6,140 ~ 6,840 lux) で行った。

培養温度: 22.8 ~ 24.0°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.100	
	実測濃度 (平均)	0.0693	
EbC <sub>50</sub> (mg/L)*	0-72 h	> 0.0693	
ErC <sub>50</sub> (mg/L)*	0-72 h	> 0.0693	
NOECb (mg/L)*	0-72 h	0.0693	
NOECr (mg/L)*	0-72 h	0.0693	

\*: 実測濃度に基づき算出。

対照区、溶媒対照区およびフルベンジアミド 0.0693 mg/L 区では有意な生長阻害はみられなかった。

試験開始時および終了時におけるフルベンジアミド濃度は、それぞれ 0.0649 mg/L (設定濃度の 64.9%)、および 0.0738 mg/L (設定濃度の 73.8%) であった。暴露期間におけるフルベンジアミドの平均実測濃度は 0.0693 mg/L となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 魚類急性毒性試験

(資料 W-5)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 顆粒水和剤(20%)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長: 5.3±0.20 cm、体重: 1.7±0.18 g

(追加試験分) 体長: 5.5±0.26 cm、体重: 2.2±0.26 g

方 法: 被験物質を脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 104、414、539、700、910、1,180、1,540 および 2,000 mg/L の試験液を調製した(下線試験区は追加濃度区)。

試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露24、48、72および96時間後に観察した。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。

試験水温: 22.0~22.8°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	104、414、539、700、910、1,180、1,540、2,000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24h	696	[593~815]
	48h	677	[581~785]
	72h	677	[581~785]
	96h	677	[581~785]
NOEC(mg/L)*	104		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)*	104		

\*: 設定濃度に基づき算出。

症状としては、設定濃度 910 mg/L の試験区において嗜眠状態、1,540 mg/L で表層集中および活動度の低下、2,000 mg/L で活動度の低下が認められた。1,180 mg/L 以上の濃度区では全例が死亡した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 顆粒水和剤(20%)

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)

方 法: 被験物質を脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 0.000625、0.00125、0.00250、0.00500 および 0.0100mg/L の試験液を調製した。  
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.0~20.1°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.000625、0.00125、0.00250、0.00500、0.0100	
EC <sub>50</sub> (mg/L)*	24 h	0.00446 [0.00358~0.00562]	
[95%信頼限界]	48 h	0.00431 [0.00347~0.00549]	
NOEC(mg/L)*	0.000625		

\*: 設定濃度に基づき算出。

症状としては、0.00125、0.00500 および 0.0100 mg/L の区で嗜眠状態、0.00250 mg/L 以上の区で活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

7) 藻類生長阻害試験

(資料 W-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: 顆粒水和剤(20%)

供試生物: 緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)  
初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL

方 法: 被験物質を培地と一定の割合で混合して設定濃度 62.5、125、500 及び 1000 mg/L の試験液を調製した。  
試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下(照度: 4,000 ~ 4,200 lux)で行った。

培養温度: 22.9~23.1°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	62.5、125、250、500、1,000	
		EbC <sub>50</sub> (mg/L)*	0-72 h
ErC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24-48 h	>1,000	
	24-72 h	>1,000	
	0-72 h	>1,000	
NOECb(mg/L)*	0-72 h	≥1,000	
NOECr(mg/L)*	24-48 h	≥1,000	
	24-72 h	≥1,000	
	0-72 h	≥1,000	

\*: 設定濃度に基づき算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) 魚類急性毒性試験

(資料 W-8)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2009 年

被験物質: フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)  
一群各 10 匹、体長: 4.530~5.727 cm、体重: 0.930~1.948 g

方法: 被験物質を試験用水と混合して、設定濃度 1000 mg/L の試験液を調製した。  
試験液にコイを 96 時間暴露し、生死及び症状を暴露 24、48、72 及び 96 時間後に観察した。試験は止水式で実施した。

試験水温: 21.6~22.1°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24h		>1000 [算出不可]
	48h		>1000 [算出不可]
	72h		>1000 [算出不可]
	96h		>1000 [算出不可]
NOEC(mg/L)		1000	

\*: 設定濃度より算出

暴露期間中、毒性症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

9) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

被験物質: フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%)

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)

方法: 被験物質を試験用水と混合して、設定濃度 0.0010、0.0020、0.0040、0.0080 及び 0.016 mg/L の試験液を調製した。  
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で実施した。

試験水温: 20.2 °C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0010、0.0020、0.0040、0.0080、0.016	
EC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24h	0.0040 [算出不可]	
	48h	0.0034 [算出不可]	
NOEC(mg/L)*		0.0010	

\*: 設定濃度より算出

暴露期間中、毒性症状は観察されなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10) 藻類生長阻害試験

(資料 W-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

被験物質: フェニックスフロアブル  
(フルベンジアミド 18.0%)

供試生物: 緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)  
初期濃度 5000 cells/mL

方 法: 被験物質を培地と混合して、設定濃度 62.5、125、250、500 及び 1000 mg/L の試験液を調製した。  
試験液に緑藻を 72 時間暴露し、細胞濃度を暴露 24、48 及び 72 時間後に測定した。  
緑藻の暴露は連続照明下(照度 6610~7160 lux)で振とうして行った。

培養温度: 23.6~24.1 °C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	62.5、125、250、500、1000
ErC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]		(0h~72h) >1000 [算出不可]
EbC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]		-
NOECr(mg/L)*		500
NOECb(mg/L)		-

\*: 設定濃度より算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

11) 魚類急性毒性試験

(資料 W-11)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

被験物質: フロアブル(4%+イミダクロプリド 2%)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長: 4.017~5.207 cm)、体重: 0.706~1.519 g

方 法: 被験物質を脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 62.5、125、250、500、および 1,000 mg/L の試験液を調製した。  
試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露24、48、72および96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.2~20.5°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	62.5、125、250、500、1,000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24h	177	
	48h	177	
	72h	177	
	96h	177	
NOEC(mg/L)*	125		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)*	125		

\*: 設定濃度に基づき算出。

125 mg/L 試験区で暴露 24 時間後のみに運動量の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

12) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

被験物質: フロアブル(4%+イミダクロプリド 2%)

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)

方 法: 被験物質を希釈水と一定の割合で混合して設定濃度 0.0031、0.0063、0.013、0.025、0.050 および 0.10 mg/L の試験液を調製した。  
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.0~20.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0031、0.0063、0.013、0.025、0.050、0.10	
EC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]	24 h	0.011 [0.0070~0.015]	
	48 h	0.0071 [0.0049~0.0088]	
NOEC(mg/L)*	0.0031		

\*: 設定濃度に基づき算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13) 藻類生長阻害試験

(資料 W-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

被験物質: フロアブル(4%+イミダクロプリド 2%)

供試生物: 緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)  
初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL

方 法: 被験物質を培地と一定の割合で混合して設定濃度 0.064、0.32、1.6、8.0、40、200 および 1,000 mg/L の試験液を調製した。  
試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下(照度: 4,040~5,890 lux)で行った。

培養温度: 21.5~22.5°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.064、0.32、1.6、8.0、40、200、1,000	
EbC <sub>50</sub> (mg/L)*		0-72 h	1.6
ErC <sub>50</sub> (mg/L)*		0-72 h	353
NOECb(mg/L)*		0-72 h	0.32
NOECr(mg/L)*		0-72 h	0.32

\*: 設定濃度に基づき算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

14) 魚類急性毒性試験

(資料 W-14)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: フロアブル(42%)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均体長: 5.1 cm (4.7~5.7 cm)、平均体重: 1.8 g (1.4~2.5 g)

方 法: 被験物質を脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 1,000 mg/L の試験液を調製した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露24、48、72および96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 21.0~22.6°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1,000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)*	24h	>1,000	
	48h	>1,000	
	72h	>1,000	
	96h	>1,000	
NOEC (mg/L)*	≥1,000		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)*	≥1,000		

\*: 設定濃度に基づき算出。

対照区および 1,000 mg/L 暴露区ともに毒性症状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日本農薬株式会社にある。

15) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: フロアブル(42%)

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)

方 法: 被験物質を Elendt M4 培地と一定の割合で混合して設定濃度 0.001、0.002、0.004、0.006、0.011 および 0.020 mg/L の試験液を調製した。  
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.3~20.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.001、0.002、0.004、0.006、0.011、0.020	
EC <sub>50</sub> (mg/L)*	24h	0.011	
[95%信頼限界]	48h	0.0105 [0.0076~0.0168]	

\*: 設定濃度に基づき算出。

症状として 0.001 mg/L 以上の区で触覚運動の減少が、0.004 mg/L 以上の試験区で這いずりおよび死亡が認められた。また、0.001、0.002、0.006、0.011 および 0.020 mg/L 区で横転状態が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

16) 藻類生長阻害試験

(資料 W-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: フロアブル(42%)

供試生物: 緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度  $1.0 \times 10^4$  cells/mL

方 法: 被験物質を培地と一定の割合で混合して設定濃度 0.1、1、10、100 および 1,000 mg/L の試験液を調製した。

試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 および 72 時間後に測定した。藻類の培養は、蛍光灯による連続照明下(照度: 4,494 ~ 4,661 lux)で行った。

培養温度: 22.0~22.5°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.1、1、10、100および1,000	
EbC <sub>50</sub> (mg/L)* [95%信頼限界]		0-72 h	202 [163~254]
ErC <sub>50</sub> (mg/L)*		0-72 h	>1,000
NOECb(mg/L)*		0-72 h	1
NOECr(mg/L)*		0-72 h	10

\*: 設定濃度に基づき算出。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕に対する影響

No.	被験物質	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	方法及び結果	試験機関 (報告年)
1-1	顆粒水和剤 (20%)	セイヨウ ミツバチ	10 頭、 連制なし	[混餌]50%蜂蜜に、200ppm となるよう調製し、脱脂綿にしみこませて、供試昆虫(外勤蜂)に摂取させた。2 時間、1, 2, 3 日後に死亡及び異常を調査した。 無処理区、処理区ともに 10~20%の異常・死亡率が確認され、LC <sub>50</sub> は>200ppm であった。急性毒性は低いと考えられた。	(2004 年)
1-2	顆粒水和剤 (20%)	セイヨウ ミツバチ	10 頭、 連制なし	[虫体散布]金網製虫カゴに供試昆虫(外勤蜂)を入れ、1000 倍希釈液(200ppm)50mL を散布した。2 時間、1, 2, 3 日後に死亡及び異常を調査した。 異常・死亡個体は観察されず、LC <sub>50</sub> は>200ppm であり、急性毒性は低いと考えられた。	(2004 年)
2-1	顆粒水和剤 (20%)	セイヨウ ミツバチ	20 頭、 2 連制	[混餌]50%蜂蜜に、200ppm となるよう調製し、脱脂綿にしみこませて、供試昆虫(外勤蜂)に摂取させた。2 時間、1, 2, 3 日後に死亡及び異常を調査した。 異常・死亡個体は観察されず、LC <sub>50</sub> は>200ppm であり、急性毒性は低いと考えられた。	(2004 年)
2-2	顆粒水和剤 (20%)	セイヨウ ミツバチ	20 頭、 2 連制	[虫体散布]金網製虫カゴに供試昆虫(外勤蜂)を入れ、1000 倍希釈液(200ppm)50mL を散布した。2 時間、1, 2, 3 日後に死亡及び異常を調査した。 無処理区で 0~10%、処理区は 10%の死亡率となり、LC <sub>50</sub> は>200ppm であった。急性毒性は低いと考えられた。	(2004 年)
3-1	原体	セイヨウ ミツバチ	30 頭、 3 連制	[急性経口]虫カゴに供試昆虫(外勤蜂)を入れ、200µg/bee となるよう調製した 50%シヨ糖液を摂取させた。2, 24, 48 時間後に死亡を調査した。 200µg/bee 処理区での死亡率は 6.67%(48h)であり、LD <sub>50</sub> は>200µg/bee であった。	(2004 年)
3-2	原体	セイヨウ ミツバチ	30 頭、 3 連制	[急性接触]CO <sub>2</sub> 麻酔した供試昆虫(外勤蜂)に 200µg/アセトン 4µL/bee となるよう局所施用した。2, 24, 48 時間後に死亡を調査した。 200µg/bee 処理区での死亡率は 3.33%(48h)であり、LD <sub>50</sub> は>200µg/bee であった。	(2004 年)
4	顆粒水和剤 (20%)	カイコ (春嶺×鐘月)	60 頭、 3 連制	[混餌]人工飼料 50g 当り 200 倍希釈液 2.5mL(顆粒水和剤 12.5mg)を混入し、4 齢起蚕に 4 日間給与した。 給与 1 日後にすべての供試虫が異常となり 4 日後の死亡率は 98.3%と強い影響が認められた。	(2002 年)
5	顆粒水和剤 (20%)	カイコ (ぐんま×200)	100 頭、 2 連制	[残毒期間]製剤の 2000 倍希釈液を散布した桑葉を、散布後 20, 30, 40, 50, 60 日目から 4 齢期間中連続給与した。 すべての試験区で給与 2 日後に全頭死亡し、蚕に対する安全日数は 60 日以上と考えられた。	(2002 年)
6	顆粒水和剤 (20%)	カイコ (春嶺×鐘月)	100 頭、 2 連制	[残毒期間]製剤の 2000 倍希釈液を散布した桑葉を、散布後 21, 30, 39, 49, 60 日目から 4 齢期間中連続給与した。 すべての試験区で給与 4 日後までに全頭死亡し、蚕に対する残毒期間は 60 日以上と考えられた。	(2002 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日本農薬株式会社にある。

2) 天敵昆虫等に対する影響

No.	被験物質	供試生物	1群当りの供試数	方法及び結果	試験機関 (報告年)
7-1	原体	キクヅキ コモリグモ	16頭、 16連制	イネ実生に 40g ai/10a相当を散布処理した。供試生物(幼生)1頭及び飼料としてトビロウソク 5頭を接種し、3時間、1、2日後に死亡及び異常を調査した。 異常・死亡個体は観察されず、影響は極めて小さいと考えられた。	(2004年)
7-2	原体	タイリクヒメハナ カメムシ	10頭、 5連制	ミカンキイロアザミウマ幼虫を寄生させたインゲン葉に、40g ai/10a相当を散布処理した。供試動物(幼虫)2頭を接種し、1、2日後に死亡及び異常を調査した。 処理区での死亡率は 0~20%であり、影響は小さいと考えられた。	(2004年)
7-3	原体	シヨクガ タマバエ	20頭、 2連制	キュウリ葉に供試動物(中令幼虫)10頭及び飼料としてワタアブラムシ 200頭を接種し、1日後、40g ai/10a相当を散布処理した。処理3時間、1、2日後に死亡及び異常を調査した。 無処理区では 20%であったが、処理区では異常・死亡個体は観察されず、影響は極めて小さいと考えられた。	(2004年)

3) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub>	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口毒性 試験 原体	ウズラ	♂:5、♀:5	強制経口投与	0, 250, 500, 1000, 2000 mg/kg	>2000mg/kg	投与後短時間 の下痢、 軟便	(2003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日本農業株式会社にある。

### 3. 周辺農作物に対する影響

#### 1) 漂流飛散による薬害

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	結 果	試験実施機関 (報告年)
20%顆粒水和剤 2000 倍希釈 300L/10a 散布	ナス科	ピーマン	定植 76 日後	薬害なし	(2002 年)
		なす	3 葉期	薬害なし	(2003 年)
20%顆粒水和剤 2000 倍希釈 700L/10a 散布	ウリ科	きゅうり	2.5 葉期	薬害なし	(2003 年)
		タアサイ	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
20%顆粒水和剤 1000 倍希釈 300L/10a 散布	アブラナ科	たかな	2 葉期	薬害なし	(2003 年)
		のざわな	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
		ひろしまな	3~4 葉期	薬害なし	(2003 年)
		べんり菜	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
		さんとうさい	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
		かつおな	2 葉期	薬害なし	(2003 年)
		みぶな	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
		大阪しろ菜	2~3 葉期	薬害なし	(2003 年)
		ケール	2 葉期	薬害なし	(2003 年)
		ルッコラ	3~4 葉期	薬害なし	(2003 年)
		たいさい	3~4 葉期	薬害なし	(2003 年)
		さいしん	3~4 葉期	薬害なし	(2003 年)
		20%顆粒水和剤 2000 倍希釈 150L/10a 散布		ブロッコリー	定植 29 日後
20%顆粒水和剤 2000 倍希釈 700L/10a 散布	マメ科	いんげん	2.0 葉期	薬害なし	(2003 年)
	イネ科	スイートコーン	2.5 葉期	薬害なし	(2003 年)
20%顆粒水和剤 4000 倍希釈 十分量散布	ミカン科	みかん	31 年生	薬害なし	(2002 年)

適用拡大予定作物を含む

#### 4. 後作物に対する影響

剤型 使用量	供試作物		処理時期	結 果	試験実施機関 (報告年)
20%顆粒水和剤	ナス科	なす	播種前日	薬害なし	(2003 年)
	ウリ科	きゅうり	播種前日	薬害なし	(2003 年)
2000 倍希釈 700L/10a 土壌に散布	アブラナ科	だいこん	播種前日	薬害なし	(2003 年)
	マメ科	いんげん	播種前日	薬害なし	(2003 年)
	イネ科	スイートコーン	播種前日	薬害なし	(2003 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日本農業株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### 1) 種類：フルベンジアミド水和剤

名称：フェニックス顆粒水和剤(20%)

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 使用後は洗眼すること。

#### 2) 種類：フルベンジアミドフロアブル

名称：フェニックスフロアブル(18%)

- (1) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

#### 3) 種類：イミダクロプリド・フルベンジアミド水和剤

名称：日農セルオーフロアブル(4%+イミダクロプリド2%)

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。眼に入った場合は直ちに水洗すること。

#### 4) 種類：フルベンジアミド水和剤

名称：スティンガーフロアブル(42%)

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (2) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

#### 5) 種類：フルベンジアミドくん煙剤

名称：日農フェニックスジェット(10%)

- (1) 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。
- (2) 点火等の作業の際は農業用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (3) くん煙中はハウス内に入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 解毒法及び治療法

- 1) 種類: フルベンジアミド水和剤

名称: フェニックス顆粒水和剤(20%)

なし

- 2) 種類: フルベンジアミドフロアブル

名称: フェニックスフロアブル(18%)

なし

- 3) 種類: イミダクロプリド・フルベンジアミド水和剤

名称: 日農セルオーフロアブル(4%+イミダクロプリド2%)

なし

- 4) 種類: フルベンジアミド水和剤

名称: スティンガーフロアブル(42%)

なし

- 5) 種類: フルベンジアミドくん煙剤

名称: 日農フェニックスジェット(10%)

なし

## 3. 製造時、使用時等における事故例

- 1) 種類: フルベンジアミド水和剤

名称: フェニックス顆粒水和剤(20%)

なし

- 2) 種類: フルベンジアミドフロアブル

名称: フェニックスフロアブル(18%)

なし

- 3) 種類: イミダクロプリド・フルベンジアミド水和剤

名称: 日農セルオーフロアブル(4%+イミダクロプリド2%)

なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 4) 種類: フルベンジアミド水和剤  
名称: スティンガーフロアブル(42%)

なし

- 5) 種類: フルベンジアミドくん煙剤  
名称: 日農フェニックスジェット(10%)

なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2003年)	136
T-2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2003年)	137
T-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (エアロゾル)	♂♀ 0.0685 mg/L	♂♀ >0.0685 mg/L	(2004年)	138
T-4 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5g/6.25 cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(2004年)	140
T-5 GLP	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	66 mg (0.1mL 相当)/眼	軽度刺激性 洗眼効果あり	(2004年)	141
T-6 GLP	皮膚感作性 Maximization 法 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀ 20 対照群 陰性 ♀ 10 陽性 ♀ 5	感作: 1%皮内 50%経皮 惹起: 50%経皮		感作性なし	(2004年)	143
T-32 GLP	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂ 12 ♀ 12	経口	♂♀ 0、200、700、2000	♂♀ 2000 急性神経毒性なし	(2003年)	145
T-8 省略	急性遅発性 神経毒性							149
T-9 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0、20、50、200、 2000、20000 ppm ♂ 0、1.15、2.85、11.4、 116、1192 ♀ 0、1.30、3.29、13.1、 128、1320	♂ 200 ppm ♀ 50 ppm ♂ 11.4 ♀ 3.29	(2003年)	150
T-10 GLP	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0、100、2000、 40000 ppm ♂ 0、2.58、52.7、1076 ♀ 0、2.82、59.7、1135	♂♀ 100 ppm ♂ 2.58 ♀ 2.82	(2003年)	162

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	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)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-10 -1 GLP	90日間 反復経口 投与毒性 [マウス発がん性の予備試験]	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0、50、100、1000、 10000 ppm	♂ 100 ppm ♀	(2002年)	169
					♂ 0、6.01、11.9、 123、1214	♂ 11.9 ♀ 14.7		
T-11 省略	21日間 反復経皮 投与毒性							173
T-12 省略	90日間反復 吸入毒性							174
T-13 省略	反復経口投 与神経毒性							175
T-14 省略	28日間反復 投与遅発性 神経毒性							176
T-15 GLP	1年間 反復経口 投与毒性	ラット	♂ 25 ♀ 25	飼料 混入	0、20、50、2000、 20000 ppm	♂ 50 ppm ♀	(2004年)	177
					♂ 0、0.781、1.95、 79.3、822	♂ 1.95 ♀ 2.40		
T-16 GLP	1年間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0、100、1500、 20000 ppm	♂ 100 ppm ♀	(2004年)	192
					♂ 0、2.21、35.2、484	♂ 2.21 ♀ 2.51		
T-17 GLP	発がん性 1.5年	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料 混入	0、50、1000、 10000 ppm	♂ 50 ppm ♀	(2004年)	201
					♂ 0、4.85、94、988	♂ 4.85 ♀ 4.44		
T-18 GLP	発がん性 2年	ラット	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	0、50、1000、 20000 ppm	♂ 50 ppm ♀	(2004年)	216
					♂ 0、1.70、33.9、705	♂ 1.70 ♀ 2.15		
					0、2.15、43.7、912	発がん性なし		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	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)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-19 GLP	繁殖毒性	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料混入	0、20、50、2000、 20000 ppm  P世代 ♂ 0、1.30、3.30、 131、1307 ♀ 0、1.59、3.95、 159、1577  F1世代 ♂ 0、1.64、4.05、 162、1636 ♀ 0、1.84、4.59、 176、1808	親動物: 児動物: ♂♀ 50 ppm  P世代 ♂ 3.30 ♀ 3.95 F1世代 ♂ 4.05 ♀ 4.59  繁殖能力 2000 ppm ♂ 131~162 ♀ 159~176 精子数の減少	(2004年)	235
T-20 GLP	繁殖毒性 (F1雌雄親動物の性成熟完了まで)	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料混入	0、50、200、2000、 20000 ppm  P世代 ♂ 0、3.25、12.9、127、 1287 ♀ 0、3.84、15.0、149、 1490 F1世代 ♂ 0、4.05、15.9、160、 1608 ♀ 0、5.28、21.0、 206、2088	親動物 ♂♀ 50 ppm 児動物 ♂♀ 200 ppm  P世代 ♂ 3.25 ♀ 3.84 F1世代 ♂ 4.05 ♀ 5.28  繁殖能力 2000 ppm ♂ 127 ♀ 149	(2004年)	250
T-20 -1 GLP	T-20でのF1児動物眼球病理組織の追加検査	-	-	-	-	♂♀ 200 ppm	(2005年)	261
T-21 GLP	催奇形性	ラット	妊娠♀24	経口	0、10、100、1000	母動物 10 胎児 1000 催奇形性なし	(2003年)	265
T-22 GLP	催奇形性	ウサギ	妊娠♀25	経口	0、20、100、1000	母動物 100 胎児 1000 催奇形性なし	(2002年)	269



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	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)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-23 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22~5000 µg/プレート	陰性	(2003年)	273	
T-33 GLP	変異原性 (前進突然変異)	V79 細胞		<i>in vitro</i>	7.5~240 µg/mL	陰性	(2003年)	277	
T-24 GLP	変異原性 (染色体異常)	CHL 細胞		<i>in vitro</i>	125~2200 µg/mL	陰性	(2004年)	280	
T-25 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0、500、1000、2000	陰性	(2003年)	282	
T-34 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5	腹腔内	0、1000、2000、4000	陰性	(2005年)	284	
T-26 GLP	生体機能への影響	中枢神経系	マウス (一般状態)	♂ 3 ♀ 3	経口	0、200、600、2000	♂ 2000 ♀ 2000	(2002年)	286
			ラット (一般状態)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
			マウス (ヘキサバルビタール睡眠)	♂ 8	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		循環器系	ラット (血圧、心拍数)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		消化器	マウス (炭末輸送)	♂ 8	経口	0、200、600、2000	♂ 600		
		腎機能	ラット (尿量、尿中電解質排泄量)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		
		血液系	ラット (血液学的検査、溶血性)	♂ 5	経口	0、200、600、2000	♂ 2000		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-26-1	甲状腺関連ホルモン濃度および肝薬物代謝酵素に対する影響					血液中 T3、T4、および TSH 濃度が上昇。甲状腺ホルモン結合酵素、肝 UDPGT の活性が上昇。	(2005 年)	290
T-26-2	ヨートサイロニン脱ヨート酵素 type 1 に対する影響					脱ヨート酵素阻害を認めず	(2003 年)	296
T-31 GLP	発達神経毒性					母動物、児動物ともに 9.9	(2006 年)	298
T-35 GLP	眼発達への影響 (周産期投与)					児の眼発達に対する影響は認められなかった	(2006 年)	313
T-36 GLP	免疫毒性 28 日間投与					♂ 400 ♀ 40 ♂ 33.60 ♀ 4.00	(2005 年)	318
T-37	乳児眼球異常の暴露時期特定					児動物でみられた眼球異常は、妊娠期間の投与では発生せず、出生後の経乳汁暴露により発生する。	(2011 年)	323-1
T-38	生後眼球発達の病理組織学的解析					眼球腫大は、眼房内出血の持続・悪化が起因となり、二次的影響として発症する。	(2011 年)	323-5
T-39	乳児眼球異常と血液凝固阻害との関連性					眼球腫大は、ビタミン K 依存性血液凝固阻害が起因となり、眼房内出血が持続・悪化することにより発症する。	(2011 年)	323-11

網掛けは追加試験成績であり、食品安全委員会未評価の資料である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 原体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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-27 GLP	植物中代謝物B 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2004年)	324
T-28 GLP	植物中代謝物C 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2004年)	325
T-29 GLP	植物中代謝物B 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22~5000 μg/プレート	陰性	(2004年)	326
T-30 GLP	植物中代謝物C 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	1.22~5000 μg/プレート	陰性	(2004年)	329

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FT-1 GLP	急性毒性 20%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♀ 6	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2003年)	333
FT-2 GLP	急性毒性 20%顆粒水和剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2003年)	334
FT-3 省略	急性毒性 20%顆粒水和剤 (吸入投与)	試験省略。						335
FT-4 GLP	皮膚刺激性 20%顆粒水和剤 3日間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(2003年)	336
FT-5 GLP	眼刺激性 20%顆粒水和剤 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	68 mg (0.1mL 相当)/眼	軽度刺激性 洗眼の効果あり	(2003年)	337
FT-6 GLP	皮膚感作性 Buehler法 20%顆粒水和剤 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀ 20 対照群 陰性 ♀ 10	感作: 50%経皮 誘発: 50%経皮		感作性なし	(2003年)	339
FT-7 GLP	急性毒性 18%フロアブル 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2010年)	341
FT-8 GLP	急性毒性 18%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	(2010年)	342
FT-9 省略	急性毒性 18%フロアブル (吸入投与)	試験省略。						343
FT-10 GLP	皮膚刺激性 18%フロアブル 3日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5mL/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(2010年)	344
FT-11 GLP	眼刺激性 18%フロアブル 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1mL/眼	ごく軽度刺激性	(2010年)	345
FT-12 GLP	皮膚感作性 Buehler法 18%フロアブル 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀ 20 対照群 陰性 ♀ 10	感作: 100%(原液)経皮 誘発: 100%(原液)経皮		感作性なし	(2010年)	347

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	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 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
FT-13 GLP	急性毒性 4%フロアブル* 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2006年)	349
FT-14 GLP	急性毒性 4%フロアブル* 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2006年)	350
FT-15 省略	急性毒性 4%フロアブル* (吸入投与)	試験省略。						351
FT-16 GLP	皮膚刺激性 4%フロアブル* 3日間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5mL/6.25cm <sup>2</sup>	軽度刺激性	(2006年)	352
FT-17 GLP	眼刺激性 4%フロアブル* 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	0.1mL/眼	軽度刺激性	(2003年)	353
FT-18 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 4%フロアブル* 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀20 対照群 陰性 ♀10	感作: 100%(原液)経皮 誘発: 100%(原液)経皮		感作性なし	(2006年)	356
FT-19 GLP	急性毒性 42%フロアブル 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2007年)	358
FT-20 GLP	急性毒性 42%フロアブル 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2007年)	359
FT-21 省略	急性毒性 42%フロアブル (吸入投与)	試験省略。						360
FT-22 GLP	皮膚刺激性 42%フロアブル 3日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5mL/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(2007年)	361
FT-23 GLP	眼刺激性 42%フロアブル 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1mL/眼	軽度刺激性	(2007年)	362
FT-24 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 42%フロアブル 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀20 対照群 陰性 ♀10	感作: 100%(原液)経皮 誘発: 100%(原液)経皮		感作性なし	(2007年)	364

\*イミダクロプリド(2%)混合剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	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 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
FT-25 GLP	急性毒性 10%くん煙 剤 14日間観察	ラット	♀ 5	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2008年)	366
FT-26 GLP	急性毒性 10%くん煙 剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2008年)	367
FT-27 GLP	急性毒性 10%くん煙 剤 (吸入投与)	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂♀ 3.5 mg/L	♂♀ >3.5 mg/L	(2008年)	368
FT-28 GLP	皮膚刺激性 10%くん煙 剤 3日間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0.5g/6.00cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(2008年)	370
FT-29 GLP	眼刺激性 10%くん煙 剤 3日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	0.1g/眼	軽度刺激性	(2008年)	371
FT-30 GLP	皮膚感作性 Buehler法 10%くん煙 剤 2日間観察	モルモット	検体処理群 ♀20 対照群 陰性 ♀10	感作: 50%経皮 誘発: 50%経皮		感作性なし	(2008年)	373

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 1. 原体

### (1) 急性毒性

#### 1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料T-1)

試験機関:

報告書作成年: 2003年[GLP対応]

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、8週齢、体重; 雄 238~248g、雌 162~171g、一群雌雄各5匹

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ナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与約17時間前より投与3時間後まで絶食した。

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

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料T-2)

試験機関:

報告書作成年:2003年[GLP対応]

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、雄7~8週齢、雌11~12週齢、体重:雄245~268g、雌224~234g、一群雌雄各5匹

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ナトリウム水溶液に懸濁して背部皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。剖検所見に検体投与の影響はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 T-3)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、8~12 週齢、体重; 雄 293~323g、雌 209~241g、  
一群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : ジェットネブライザーを用いて検体の 25%ポリエチレングリコール 200 調製液のエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルターにて捕集し、化学分析法(HPLC)により実際濃度を求めた。また、カスケードインパクターを用いた粒子径分布分析を行った。なお、曝露に適した検体みのダスト発生は不可能であり、種々検討の結果、ポリエチレングリコール 200 を用いた上記条件が最適と判断された。当条件においても、調製液中の検体量と調製液のエアロゾル化率のいずれもが非常に限定されたものであり、エアロゾル発生可能な最高濃度は 0.0685mg/L であった。

申請者注 : 実験開始に先立ち、検体自体によるダストを最高濃度で発生させるため、多くの検討を行ったが、検体粒子は互いに凝集しやすい性質があり、気中に粉塵として浮遊させることが難しく、かつ蒸気圧は 20°C で  $1 \times 10^{-4}$  Pa 以下であるという物理化学的性質のため、信頼性のある、制御可能な一定の高濃度でのダスト発生は困難であった。また、検体の粒子径が比較的大きかったため、粒子分別装置により、吸引可能な小型粒子を増やすことを試みたが、濃度は上がらなかった。検体の微粉末化も、粉碎時の帯電により、かえって粒子を凝集させ無効であった。そこで、検体の調製液を用いたエアロゾルによる暴露について種々の検討を行なったが、最適溶媒として選択した PEG200 でも気化器(ネブライザー)の詰りが頻発し、エアロゾル化可能な条件が限定された。このように多くの検討を行った中で、最大の濃度を得ることができた上記条件で試験を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	3.90
実際濃度 (mg/L)	0.0685
粒子径分布 (%) <sup>a</sup>	
≥9.8	15.6
6.0~<9.8	20.7
3.5~<6.0	31.8
1.55~<3.5	18.6
0.93~<1.55	6.63
0.52~<0.93	2.97
<0.52 (μm)	3.70
空気力学的質量中位径 (μm)	4.19
呼吸可能な粒子 (<4μm) の割合 (%)	48.2
チャンパー容積 (L)	30
チャンパー内通気量 (L/分)	50
暴露条件	エアロゾル、4 時間、 鼻部暴露

a: 重量測定法により 3 回測定した平均

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。観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.0685
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄 >0.0685
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	検体暴露による 症状発現例なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	0.0685

中毒症状は認められなかった。剖検所見に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-4)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

検体の純度 :

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雄)、9週齢、体重: 1.82~2.24kg、一群3匹

観察期間 : 72時間

投与方法 : 検体 0.5g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水を含ませた脱脂綿で清拭した。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
		1	24	48	72
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表の点数は3匹の平均値

いずれの観察時間においても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を有さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-5)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : 日本白色種ウサギ(雄)、9 週齢、体重; 1.75~2.09kg、  
非洗眼群・洗眼群各 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体 66 mg(0.1mL 相当)を左眼に適用し、3 匹(洗眼群)は 30 秒後に洗眼した。3 匹(非洗眼群)については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点	適用後時間 (時間)				
			1	24	48	72	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.33	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	1	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	1.33	0	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	6.33	2	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0.33	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1	0.33	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	合 計 <sup>a</sup>		110	5.67	0.67	0	0

a: Draize 法による評点(最高 110 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日本農薬株式会社にある。

角膜の刺激性変化は非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。虹彩については、両群ともに軽度の刺激性変化(評点 1)が適用 1 時間後に認められた。結膜では非洗眼群に軽度の発赤(評点 1)が適用 1 及び 24 時間後に、分泌物(評点 1 又は 2)が 1 時間後に認められた。洗眼群においても軽度の発赤(評点 1)及び分泌物(評点 1)が認められたが、非洗眼群に比べその程度は軽いか、もしくは持続期間が短かった。これらの変化は両群ともに適用 48 時間後に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-6)

試験機関:

報告書作成年: 2004 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重; 353~405g、検体処理群 20 匹、  
検体非処理群 10 匹、陽性対照処理及び非処理群各 5 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 :

感 作 : 肩甲骨部を刈毛及び剃毛し、検体の 1%流動パラフィン懸濁液及び乳化 FCA 懸濁液を皮内注射した。その 1 週間後、検体の 50%PG 懸濁液を 48 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照群にはジニトロクロロベンゼン(DNCB)の 0.1%流動パラフィン溶液及び乳化 FCA 溶液を皮内注射し、その 1 週間後に DNCB の 0.3% PG 溶液を 48 時間閉塞貼付した。なお、検体及び陽性対照の非処理群の感作時には、流動パラフィンの皮内注射及び PG の閉塞貼付を行った。また、全ての動物に対し閉塞貼付前日に 10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンを塗布した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

惹起： 最終感作の2週間後に、刈毛及び剃毛した左右側腹部に検体の50%PG懸濁液又はPGを、陽性対照群にはDNCBの0.1%PG溶液もしくはPGを24時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起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、以下の基準に従い採点した。

肉眼的変化なし…………… 0  
 散在性又は斑状の紅斑…………… 1  
 中等度びまん性紅斑…………… 2  
 強い紅斑と浮腫…………… 3

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後							
				感作 <sup>a</sup>		惹起		皮膚反応評点		計 <sup>b</sup>		皮膚反応評点		計 <sup>b</sup>	
				0	1	2	3			0	1	2	3		
検体	処理	1%検体	50%検体	13	7	0	0	0/20	14	5	1	0	0/20	0	0
		50%検体	PG	8	11	1	0	-/20	14	5	1	0	-/20	—	—
	非処理	流動パラフィン	50%検体	6	4	0	0	-/10	9	1	0	0	-/10	—	—
		PG	PG	5	5	0	0	-/10	9	1	0	0	-/10	—	—
陽性対照	処理	0.1%DNCB	0.1%DNCB	0	0	0	5	5/5	0	0	0	5	5/5	100	100
		0.3%DNCB	PG	4	1	0	0	-/5	5	0	0	0	-/5	—	—
	非処理	流動パラフィン	0.1%DNCB	1	3	1	0	-/5	3	1	1	0	-/5	—	—
		PG	PG	1	4	0	0	-/5	3	2	0	0	-/5	—	—

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作

b: 感作反応動物数/供試動物数

検体処理群において、非処理群を上回る評点を示す動物は認められなかった。  
 一方、陽性対照処理群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

1) ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験

(資料T-32)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Fischer 344CDF (F-344) CRLBR ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与時雌雄 9 週齢

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース+0.4%Tween80 混合脱イオン水に懸濁し、200、700 および 2000 mg/kg の投与量で動物に単回強制経口投与した。また、投与溶媒のみを投与する対照群も設置した。投与液は、保存安定性および均一性が保証される条件で使用された。

投与は各群半数ずつ雄で 2 日間、引き続き雌で 2 日間の計 4 日間にわたって行われた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連した症状および死亡は観察されなかった。

誤投与による死亡および切迫屠殺例が対照群の雌で 2 例認められた。これらの動物では毛づくろいの消失、低体重、努力呼吸等の症状が観察され、誤投与による食道穿孔に関連していた。肛門周囲の汚れが 2000 mg/kg 群の雄 1 匹にみられたが、溶媒の投与に起因した変化であり、検体投与とは関係ない変化と判断された。その他、眼周囲の汚れ、尿による汚れ、脱毛が各群に散見されたが、いずれも偶発的な変化と考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。  
機能観察総合評価法(FOB)による検査(詳細な状態の観察を含む)および体重 ; 全動物を対象に、  
投与1週前、投与後約 8 時間、投与後 7 および 14 日に、次の項目について有無  
あるいは程度を調べ、スコアリングした。体重も FOB の一項目として測定された。

- ・ ホームケージ観察: 姿勢、立毛、不随意運動、歩行異常、発声
- ・ ハンドリング時観察: ホームケージからの取り出し易さ、ハンドリング時反応、筋緊張、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、被毛汚染
- ・ オープンフィールド観察: 立毛、呼吸異常、姿勢、不随意運動、常同性、異常行動、歩行異常、発声、覚醒状態、立ち上がり、排便、排尿
- ・ 反射および生理学的検査: 刺激反応性(接近反応、接触反応、聴覚反応、テイルピンチ反応)、瞳孔径、瞳孔反応、正向反射、握力、体重、体温、着地開脚幅

検体投与に関連した症状および死亡は観察されなかった。

次表に示すとおり姿勢について、投与後 14 日のホームケージ内観察において、  
対照群に比べて 200 mg/kg 群の雄で有意差がみられたが、700 および 2000  
mg/kg 群で同様な変化がみられないことから、偶発性の変化と考えられた。  
また、体重変化について、検体投与による影響は認められなかった。

性別	雄				雌			
	0	200	700	2000	0	200	700	2000
投与量(mg/kg)								
【検査時期:投与後 14 日】								
検査動物数	12	12	12	12	10	12	12	12
<ホームケージ内観察>								
姿勢								
正常な起立状態	6	1	6	5	4	4	6	6
立ち上がり	0	0	1	0	3	3	3	2
正常に座る又は横たわった状態	6	11*	5	7	3	5	3	4

Dunnett 検定 \*,  $P \leq 0.05$

自発運動量 ; 全動物を対象に FOB 検査終了後に測定した。赤外線ビームを設置した 8 の字迷路を用いて 10 分間隔で計 60 分間にわたり運動回数および移動運動回数を計測した。また、経時的な慣れについても評価した。

対照群に比べて統計学的有意差がみられた項目を次頁に表示する。

投与後 14 日の移動運動回数において、700 mg/kg 群の雄で有意な高値がみられたが、2000 mg/kg 群で同様な変動がみられず、他の検査時期にも類似の変化が観察されないことから、偶発的な変動と判断された。

その他、運動回数および自発運動の慣れについて、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄				雌			
	0	200	700	2000	0	200	700	2000
投与量(mg/kg)								
検査時期: 投与後 14 日								
検査動物数	12	12	12	12	10	12	12	12
移動運動回数 (回)								
区間1	95	83	93	89	91	108	101	105
区間2	69	54	70	60	77	78	78	79
区間3	52	42	69	46	59	62	64	78
区間4	35	17	40	36	47	52	57	56
区間5	20	12	26	28	23	25	40	38
区間6	7	11	21*	4	18	22	19	26

各区間は 10 分間である。

Dunnett 検定 \*,  $P \leq 0.05$

剖検および固定: 切迫屠殺動物および 14 日間の観察終了後の計画屠殺動物のすべての動物について、屠殺後に詳細な剖検を行い、全臓器、体腔、割断面、外口部および外表面を肉眼的に検査した。各群各性 12 匹(雌の対照群は 10 匹)から 6 匹を選抜し、深麻酔下で放血致死させるとともに、*in situ* で 10%中性緩衝ホルマリン(硝酸ナトリウム添加)を用いて灌流固定した。各種の臓器および組織を摘出し、浸漬固定した。脳重量は浸漬固定前に測定された。

投与に関連した肉眼的病理変化はいずれの検体投与群にも観察されなかった。

脳重量: 灌流固定後に脳を摘出し、重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

投与に関連した変化はいずれの検体投与群にも観察されなかった。

神経病理組織学的検査: 対照群および 2000 mg/kg 群の各群から雌雄各 6 匹について、以下の浸漬固定組織について病理標本を作製し、神経病理組織学的検査を実施した。

脳(8 断面)、頸部、胸部、腰部および馬尾の脊髄(後根神経節および脊髄神経根を含む)、眼(視神経を含む)、末梢神経(坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経)、ガッセル(三叉神経)神経節、腓腹筋、前肢、神経組織の肉眼的異常部位

後根神経節、脊髄神経根、ガッセル神経節、末梢神経をグリコールメタクリル樹脂に包埋し、修正 Lee 染色を行った。坐骨神経のみはトルイジン・ブルーでも染色された。その他の組織はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

投与に関連した肉眼的病理変化はいずれの検体投与群にも観察されなかった。観察された変化を次表に示す。いずれの変化も偶発的と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄		雌	
	0	2000	0	2000
【臓器: 所見】				
腓腹神経: 軸索変性	0/6	1/6	0/6	0/6
脊髄馬尾ののう胞	1/6	0/6	0/6	0/6
眼: 角膜の鈣質化	0/6	2/6	4/6	3/6
眼: 網膜の異形成	1/6	0/6	1/6	0/6
眼: 網膜変性	1/6	0/6	0/6	0/6

表中の数値は、発生数／検査動物数  
(Fisher の直接確率計算法で検定したが有意差なし、 $P > 0.05$ )

以上、フルベンジアミド原体のラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験における影響はいずれの用量および性においても認められなかった。したがって、無毒性量は、雌雄とも 2000 mg/kg であると判断された。また、急性神経毒性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日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料T-8)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-9)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢  
投与後 13 週間に屠殺した主群及び、投与終了後 4 週間、基礎飼料を摂食させる  
無処置観察期間(休業期間)をおいた衛星群を設けた。

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 主群: 検体を 0、20、50、200、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13  
週間にわたって随時摂食させた。衛星群: 検体を 0 及び 20000 ppm の濃度で  
飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた後、4 週間の休業期間をおいた。  
検体を混入した飼料は、4 週間に 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 : 投与及び休業期間中、一般状態及び生死を毎日観察した。また、腫瘍の触  
診を含む観察を週 1 回実施した。

主群、衛星群ともに動物の死亡はなく、検体投与に関連する症状もなかった。

詳細な状態の観察 : 主群及び衛星群の全動物について、投与開始前及び投与ならびに休業期間  
中の週 1 回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では以下の項目について  
有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内: 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

主群 20000 ppm 群の雌で立ち上がり姿勢のスコアが投与 7、8 及び 11 週時に増加した。しかし、この変化には持続性がなく、また同じ条件下で飼育した衛星群の 20000 ppm 群では変化を認められなかったことより、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

機能検査： 投与 11 週時に主群の全動物について、また、休薬 4 週時に衛星群の全動物について機能検査を実施した。検査は以下の項目について行なった。

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

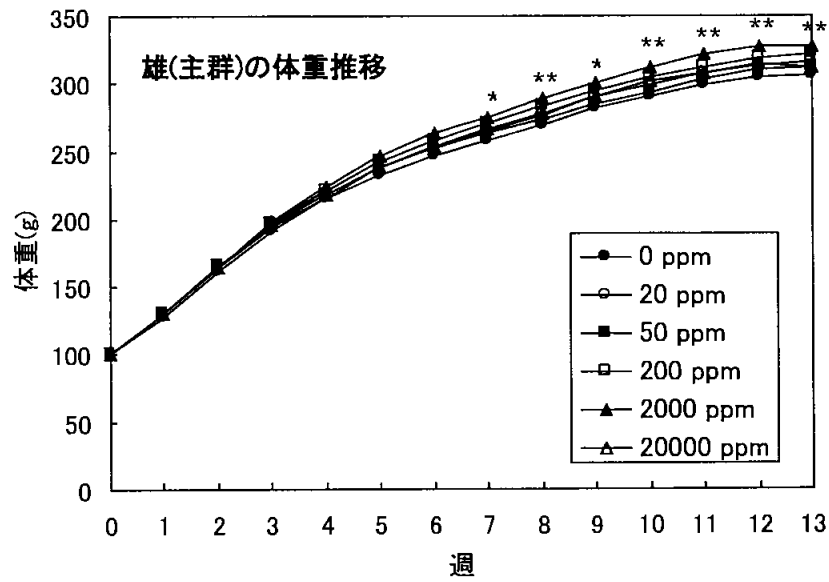
主群動物の検査では、いずれの群にも異常は認められなかった。休薬 4 週時、衛星群の 20000 ppm 群の雌で対照群に比して前肢握力の有意な増加が認められたが、対照群の値が低かったことによる、見かけ上の変化と考えられた。

体重変化： 主群及び衛星群の全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

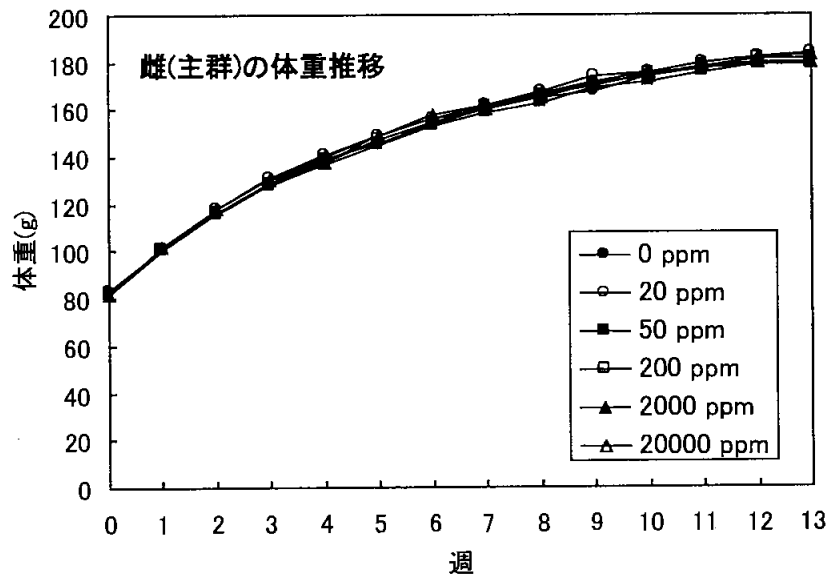
次頁の図に主群動物の平均体重の推移を示した。主群 2000 ppm 群の雄で投与 7-13 週時に体重が対照群に比して有意に増加した以外には、検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

衛星群動物においては、投与及び休薬期間を通じ、検体投与群(20000 ppm)と対照群との間に有意な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日本農薬株式会社にある。



Dunnett の多重比較法。\*: $p < 0.05$ 、\*\*: $p < 0.01$



摂餌量及び食餌効率 ; 摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量については、主群 2000 ppm 以上の群の雄で、投与 7 あるいは 8 週以降、ほぼ連続して対照群より有意に高い値を示した。投与期間を通じての摂餌量は両群とも対照群の 107%であった。衛星群 20000 ppm 群の雌雄においても、投与 4 ~ 11 週の間に対照群より有意に高い値が散発的にみられた。投与期間を通じての摂餌量は雌雄とも対照群の 105%であった。休業期間中の摂餌量は雌雄とも

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

対照群と同様であった。

食餌効率については主群、衛星群とも検体投与群と対照群との間に明らかな差を認めなかった。

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)		20	50	200	2000	20000 (主群)	20000 (衛星群)
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1192	1199
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1320	1329

血液学的検査 ; 13週間投与終了後に主群の全動物について、また、4週間休薬後に衛星群の全動物について血液学的検査を実施した。動物は一晩絶食させた後、後大静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)\*、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) \*雌のみ検査

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4週間休薬後の衛星群の値を示す。

主群 (13週間投与終了後)

性 別	雄					雌				
	20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
投与量 (ppm)										
ヘマトクリット値(Ht)	101	101	100	100	99	99	100	96	↓94	↓93
血色素量(Hb)	101	101	101	99	99	101	101	98	↓95	↓95
平均赤血球容積(MCV)	100	101	100	99	↓98	100	99	↓98	↓97	↓94
平均赤血球血色素量(MCH)	100	101	101	99	98	102	101	100	98	↓95
血小板数(PLT)	102	104	105	↑107	↑109	102	102	105	↑110	↑116

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05、↑↓:P<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。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

衛星群 (4 週間休薬後)

性別	雄		雌	
	20000	20000	20000	20000
投与量 (ppm)				
検査時期	投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
ヘマトクリット値(Ht)	99	100	↓93	↓94
血色素量(Hb)	99	100	↓95	↓96
平均赤血球容積(MCV)	↓98	↓99	↓94	↓96
平均赤血球血色素量(MCH)	98	98	↓95	↓97
血小板数(PLT)	↑109	↑107	↑116	106

投与後のデータについては Dunnett の多重比較法。休薬後のデータについては Student の *t* 検定あるいは Aspin-Welch の検定。↑↓: P<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。

13 週間投与終了後、主群の雌雄に共通する変化として、平均赤血球容積の減少が雄の 20000 ppm 群及び雌の 200 ppm 以上の群で、血小板数の増加が雌雄とも 2000 ppm 以上の群で認められた。加えて雌ではヘマトクリット値、血色素量の減少が 2000 ppm 以上の群で、平均赤血球血色素量の減少が 20000 ppm 群で認められた。これらはいずれも検体投与の影響と考えられた。赤血球数に関してはいずれの投与群の値も対照群と同様であった。また、雌のみの検査結果であるが、網赤血球数には異常を認めなかった。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた有意な変化は、雌の血小板数の増加を除き、いずれも 4 週間休薬後にも認められたが、変化の程度はわずかではあるが軽減する傾向にあった。なお、休薬後に新たに有意な増減が認められた項目はなかった。

血液生化学検査 ; 13 週間投与終了後に主群の全動物について、また、4 週間休薬後に衛星群の全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、コリンエステラーゼ (ChE)、総胆汁酸 (TBA)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4週間休薬後の衛星群の値を示す。あわせて休薬後に新たに有意な増減が認められた項目も示す。

主群 (13週間投与終了後)

性 別 投与量(ppm)	雄					雌				
	20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	101	103	102	102	97	103	95	92	↓84	↓87
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)	148	104	↑122	94	91	106	111	97	97	↓78
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)	100	100	100	100	100	200	200	200	↑300	↑300
クレアチニン (Creat)	105	100	103	103	99	98	93	↓91	↓91	93
総蛋白 (TP)	100	101	101	103	↑105	102	101	102	104	↑107
アルブミン (Alb)	100	101	101	102	↑107	100	99	100	102	↑106
グロブリン (Glob)	100	101	102	104	104	104	102	104	106	↑109
総コレステロール (T.Chol)	104	↑115	↑119	↑117	↑125	112	109	112	91	↓76
トリグリセリド (TG)	118	110	↑129	104	101	102	100	100	↓78	↓71
総ビリルビン (T.Bil)	111	100	111	100	100	89	89	89	↓78	↓78
カリウム (K)	102	100	99	101	104	99	103	106	↑114	↑108
コリンエステラーゼ (ChE)	104	103	103	105	102	104	106	92	↓78	↓57
総胆汁酸 (TBA)	85	80	115	100	110	125	104	89	68	↓57

Dunnett の多重比較法。↑↓: P<0.05、↑↓: P<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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。  
 衛星群 (4 週間休薬後)

性別	雄		雌	
	20000	20000	20000	20000
検査時期	投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
アルカリホスファターゼ (ALP)	97	97	↓87	97
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)	89	↓85	95	93
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)	91	↓85	↓78	95
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)	100	100	↑300	100
総蛋白 (TP)	↑105	↑102	↑107	↑104
アルブミン (Alb)	↑107	102	↑106	100
グロブリン (Glob)	104	↑102	↑109	↑108
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	102	100	97	↓93
総コレステロール (T.Chol)	↑125	104	↓76	109
トリグリセリド (TG)	101	105	↓71	94
総ビリルビン (T.Bil)	100	91	↓78	↓91
カルシウム (Ca)	101	↑101	100	99
無機リン (P)	94	↑107	123	100
カリウム (K)	104	98	↑108	103
塩素 (Cl)	99	↓99	99	100
コリンエステラーゼ (ChE)	102	102	↓57	94
総胆汁酸 (TBA)	110	105	↓57	93

投与後のデータについては Dunnett の多重比較法。

休薬後のデータについては Student の *t* 検定あるいは Aspin-Welch の検定。

↑↓: P<0.05、↑↓: P<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。

13 週間投与終了後の主群 20000 ppm 群の雌雄で、総蛋白及びアルブミンが増加した。雌の 20000 ppm あるいは 2000 ppm 以上の群で、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、グロブリン及びカリウムが増加し、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、コリンエステラーゼ及び総胆汁酸が減少した。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。雄における総コレステロールの増加は、変化に明らかな用量相関性がなく、28 日間投与試験では認められていないことから、少なくとも 2000 ppm 以下の群での変化は偶発的な可能性が高いと考えられた。検体投与群ではこの他にも幾つかの項目で有意な変動が認められたが、いずれも明らかな用量相関性のない変化であり、偶発的なものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた変化は、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。休薬後にも有意な変化が認められたのは雌雄における総蛋白の増加と雌におけるグロブリンの増加及び総ビリルビンの減少のみであった。4 週間休薬後に新たに認められた有意な変化として、雄ではグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及び塩素が減少し、グロブリン、カルシウム、無機リンが増加した。雌ではアルブミン／グロブリン比の減少が認められた。

尿検査 ; 13 週間投与終了後に、主群及び衛星群の全動物から採取した尿について、さらに休薬 4 週時に衛星群の全動物について、以下の項目を検査した。

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

主群、衛星群いずれの動物においても、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前は主群及び衛星群の全動物について、投与 13 週時には主群の対照群と 20000 ppm 群の全動物について、さらに休薬 4 週時に衛星群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
投与 13 週時に検査した主群の対照及び 20000 ppm 群のいずれの動物にも異常は認められなかった。よって、他投与群の動物は検査しなかった。また、衛星群の動物にも、異常は認められなかった。

臓器重量 ; 13 週間投与終了後に主群の全動物について、また、4 週間休薬後に衛星群の全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

主群動物の検査で、対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。次いで、これらの項目について、4 週間休薬後の衛星群の値を示す。あわせて休薬後に新たに有意な増減が認められた項目も示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群 (13 週間投与終了後)

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		20	50	200	2000	20000	20	50	200	2000	20000
最終体重(絶食後)		103	102	105	↑108	102	102	99	101	102	100
心臓	対体重比	97	97	97	97	100	97	97	100	103	↑106
	重量	100	100	103	↑113	↑114	105	102	↑112	↑129	↑148
肝臓	対体重比	98	99	98	105	↑111	103	102	↑111	↑126	↑147
	重量	100	100	103	↑109	106	105	100	106	↑112	↑113
腎臓	対体重比	97	98	97	100	103	103	100	105	↑110	↑113
	重量	102	100	100	↑109	102	98	↓93	94	96	98
脾臓	対体重比	100	100	95	105	100	96	↓92	↓92	↓92	96
	重量	103	104	103	100	107	103	99	106	111	↑111
副腎	対体重比	100	100	100	93	100	100	100	104	108	↑112
	重量	103	104	103	100	107	103	99	106	111	↑111
精巣	対体重比	97	98	95	↓94	100					
精巣上体	対体重比	100	97	94	↓94	100					
卵巣	重量						108	99	106	112	↑114
	対体重比						103	97	103	106	↑112

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑:P<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。

衛星群 (4 週間休薬後)

性別		雄		雌	
検査時期		投与後(主群)	休薬後(衛星群)	投与後(主群)	休薬後(衛星群)
投与量(ppm)		20000	20000	20000	20000
甲状腺	重量	108	106	112	↑118
	対体重比	106	105	112	↑118
心臓	対体重比	100	100	↑106	↑103
肝臓	重量	↑114	↑106	↑148	↑107
	対体重比	↑111	↑106	↑147	↑106
腎臓	重量	106	103	↑113	↑111
	対体重比	103	↑104	↑113	↑110
副腎	重量	107	103	↑111	108
	対体重比	100	109	↑112	↑108
卵巣	重量			↑114	↑114
	対体重比			↑112	↑113

投与後のデータについては Dunnett の多重比較法。

休薬後のデータについては Student の t 検定あるいは Aspin-Welch の検定。

↑:P<0.05、↑:P<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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

主群、雄の 2000 ppm 及び雌の 200 ppm 以上の群で肝臓の重量が増加した。同変化は雌においてより顕著であった。また、雌の 2000 ppm 以上の群で腎臓の、20000 ppm 群で副腎及び卵巣の重量が増加した。加えて雌の 20000 ppm 群では心臓の対体重比も増加した。これらの変化は検体投与の影響と考えられた。その他にも一部の臓器の重量が有意に変動したが、いずれも用量相関性のない変化であり、偶発的なものと判断した。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められた変化は、卵巣重量の増加を除き、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。特に雌の肝重量における増加の軽減が明らかであった。4 週間休薬後に新たに認められた有意な変化として、雄では腎臓の対体重比が、雌では甲状腺の重量が対体重比と共に増加した。

肉眼的病理検査 ; 主群及び衛星群の全動物について剖検を実施した。

13 週間投与終了後の主群の検査において、対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

主群 (13 週間投与終了後)

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	20	50	200	2000	20000	0	20	50	200	2000	20000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見												
肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	2	↑7
	腫大	0	0	0	0	0	↑6	0	0	0	0	↑5	↑10

Fisher の直接確率計算法。↑: P<0.05、↑↑: P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

20000 ppm 群の雌雄において肝臓の暗調化及び腫大の発生頻度が増加した。また、2000 ppm 群の雌においても肝臓の腫大の発生頻度が増加したほか、一部の動物では肝臓の暗調化も観察された。

4 週間休薬後にはいずれの動物にも肝臓の腫大や暗調化は観察されなかった。また、新たに増加した病変もなかった。

病理組織学的検査 ; 次に示す動物の組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

(1) 主群の対照群及び 20000 ppm 群の全動物ならびに衛星群の全動物から採取した以下に示す組織

(2) 主群の 20 ~2000 ppm の各群の全動物から採取した肝臓、甲状腺及び肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(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、片側大腿骨及

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

び椎骨 3 カ所)、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、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、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)、陰、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

13 週間投与終了後の主群動物の検査において、対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた所見を次の表に示す。次いで、これらの所見について 4 週間休薬後の衛星群の結果を示す。

主群 (13 週間投与終了後)

性別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	20	50	200	2000	20000	0	20	50	200	2000	20000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見												
肝臓	小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	3	0	0	0	↑5	↑10	↑10
	びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑6	↑10
甲状腺	小胞上皮細胞肥大	0	0	0	0	0	3	0	0	0	2	↑4	↑8

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

衛星群 (4 週間休薬後)

性別		雄				雌			
検査時期		投与後 (主群)		休薬後 (衛星群)		投与後 (主群)		休薬後 (衛星群)	
投与量(ppm)		0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見								
肝臓	小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	3	0	0	0	↑10	0	↑5
	びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	↑10	0	0
甲状腺	小胞上皮細胞肥大	0	3	0	2	0	↑8	0	0

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

13 週間投与終了後、主群の雌では 200 ppm 以上の群において肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪化の発生頻度が増加し、2000 ppm 以上の群では同じく肝臓のびまん性肝細胞肥大ならびに甲状腺の小胞上皮細胞肥大の発生頻度も増加した。これらの病変のうち、肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪化は雄の 20000 ppm 群、また、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

甲状腺の小胞上皮細胞肥大は雄の 20000 ppm 群及び雌の 200 ppm 群でも少数ながら観察された。

13 週間投与終了後に 20000 ppm 群で認められていた変化は、4 週間休薬後には概ね軽減する傾向にあった。また、休薬後に新たに有意に増加した病変はなかった。

以上の結果より、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雄では 2000 ppm 以上、雌では 200 ppm 以上の群において、血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体投与に関連づけられる変化が認められた。したがって、無毒性量は、雄 200 ppm(11.4 mg/kg/日)、雌 50 ppm(3.29 mg/kg/日)であると判断された。また、高用量群(20000 ppm 群)で認められた変化の一部は 4 週間休薬後にも持続していたが、その変化の程度は軽減する方向にあり、検体による影響が可逆性であることが示唆された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-10)

試験機関:

報告書作成年: 2003 年[GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 頭、開始時雌雄 5~6 ヶ月齢

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 検体を 0、100、2000 及び 40000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって毎日 1 頭あたり 250 g を限度に摂食させた。検体を混入した飼料は、4 週間に 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、以下の項目について、詳細な症状観察を投与開始前と投与期間中毎週 1 回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診: 外皮、筋肉

いずれの群においても動物の死亡はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一般状態の観察で、軟便が雌雄の投与群で散見された。その発生状況を下表に示す。40000 ppm 群の雄では全 4 個体に軟便が認められ、かつ、そのうち 3 個体では本所見が観察された週も多く、検体投与の影響と考えた。40000 ppm 群の雌も含め、他投与群において見られた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も 3 週以下と少なかったことから、検体投与に関連しない症状であると判断した。

性別	雄				雌			
	0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
軟便を示した動物 番号(発生が認め られた週数)		6 (1)		13 (5) 14 (1) 15 (4) 16 (11)	19 (2)	21 (1)	26 (1) 27 (1) 28 (1)	29 (1) 31 (3) 32 (2)

検体投与群で認められた上記以外の症状は、いずれも用量に応じた発生個体数の変動がみられないか、各性 1 例のみの発生であり、検体投与によるものとは考えなかった。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

投与開始時及び 13 週時における各群の平均体重を以下の表に示す

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
体重 (kg)	投与開始時	8.3	8.3	8.3	8.3	7.9	8.0	7.7	8.0
	投与 13 週時	11.0	10.7	10.4	9.9	9.2	9.4	8.9	9.4

40000 ppm 群の雄において、体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。2000 ppm 群の雄においても、投与期間を通じた群平均体重増加量が対照群の増加量に比較して低かったが、1 個体の体重増加が極端に低かったことによるもので検体の影響とは考えられなかった。その他の投与群雌雄の体重は投与期間を通じて対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定し、1 週間毎の摂餌量を算出した。

検体投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はなかった。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与量(ppm)		100	2000	40000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.58	52.7	1076
	雌	2.82	59.7	1135

血液学的検査：投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 (週)	雄			雌		
		100	2000	40000	100	2000	40000
血色素量(Hb)	0	97	102	102	108	103	97
	4	100	107	107	100	101	101
	8	97	105	↑113	103	105	98
	13	106	111	↑116	103	101	99
赤血球数(RBC)	0	99	100	103	109	105	101
	4	103	105	109	100	102	105
	8	99	104	↑116	105	108	104
	13	110	110	118	105	103	103
白血球ディファレンシャルカウント 分葉核好中球 (Seg)	0	87	85	102	102	96	87
	4	91	81	85	114	119	81
	8	74	72	↓68	129	114	121
	13	97	84	93	120	145	104
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	0	101	100	104	99	103	101
	4	97	↓91	↓90	99	94	↓87
	8	102	↓91	↓89	96	↓90	↓83
	13	98	↓88	↓87	100	↓87	↓85

Dunnett の多重比較法。↑↓: p<0.05、↓: p<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。

雌雄いずれにおいても、2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時に活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮あるいは短縮傾向が認められた。雄において

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

は、40000 ppm 群の投与 8 及び 13 週時に血色素量及び赤血球数の増加あるいは増加傾向が認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。雄 40000 ppm 群では、投与 8 週時に白血球ディファレンシャルカウントにおいて、分葉核好中球が有意に減少したが、本所見はこの検査週のみで認められ、ほかの検査週の数値は一定の変動を示していないことから偶発性のものと判断した。

血液生化学検査 ; 投与開始前ならびに投与 4、8 及び 13 週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセリド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、コリンエステラーゼ(ChE)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

雌雄いずれにおいても、2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時にアルカリホスファターゼの増加あるいは増加傾向が認められた。また、雄の 40000 ppm 群では、投与 4 及び 8 週時に総コレステロールの減少を、雌の 2000 ppm 以上の群で、投与 4、8 及び 13 週時に、トリグリセリドの増加あるいは増加傾向を認めた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。他に、投与 8 週時に血糖及び無機リンの減少を示す群があったが、より用量の高い群の値では変動がない、又は変動が小さく、用量に応じた変化とは考えられず、また 8 週時のみの変化であることから、偶発性の変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別 投与量(ppm)	検査時 期(週)	雄			雌		
		100	2000	40000	100	2000	40000
アルカリ ホスファターゼ (ALP)	0	88	88	81	100	116	120
	4	87	171	↑363	104	495	↑741
	8	86	240	↑508	118	↑771	↑1151
	13	92	292	↑713	121	↑992	↑1584
血糖(Gluc)	0	99	↓95	100	96	93	93
	4	97	95	98	95	95	93
	8	100	94	95	93	↓89	↓93
	13	98	93	94	96	89	97
総コレステロール (T.Chol)	0	85	93	87	87	97	108
	4	82	89	↓69	91	100	107
	8	83	95	↓78	103	119	120
	13	92	109	89	98	116	116
トリグリセリド (TG)	0	93	93	95	126	114	114
	4	105	114	112	104	125	↑133
	8	98	125	118	114	↑142	↑163
	13	94	111	125	107	↑136	↑158
無機リン(P)	0	97	97	96	88	98	98
	4	97	92	94	92	98	98
	8	95	↓92	97	94	98	106
	13	91	91	95	96	98	96

Dunnett の多重比較法。↑↓:p<0.05、↑↓:p<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。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与 13 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行なった。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

臓器重量 ; 13 週間投与終了後に全動物について剖検後、以下の臓器の重量を測定し、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(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮  
 対照群と比べ統計学的有意差が認められた臓器はなかったが、2000 ppm 以上の群において雌雄の副腎の重量あるいは対体重比が、対照群より 20% 以上高い値を示した。他に、検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 13 週間投与終了後に全動物について剖検を実施した。

各投与群の雌雄動物にいくつかの剖検所見が観察されたが、いずれも一例のみの発生であり、その剖検所見の種類及び頻度には対照群に比較して明らかな差は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物について以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

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(中央部及び尾部)、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉及び肝門部)、胆のう、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部及び頸管部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、涙腺、大腿直筋、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

認められた所見を以下の表に示す。

性 別		雄				雌			
		0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
投与量 (ppm)		0	100	2000	40000	0	100	2000	40000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	皮質細胞肥大	0	0	0	2	0	0	2	1
肝臓	小肉芽腫	0	0	0	2	1	1	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

40000 ppm 群の雄の 2 例及び雌の 1 例の副腎に皮質細胞肥大が観察された。同様の副腎の病変は 2000 ppm 群の雌の 2 例にもみられた。副腎の皮質細胞肥大が観察されたこれら 5 例の副腎重量は、対照群に比して増加していた。40000 ppm 群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと判断した。その他観察された所見は、1 例のみに認められたか、あるいはその発生に明らかな用量との関連性のみられない偶発性のものであった。

以上の結果より、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 以上の群において、雌雄ともに血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体投与に関連づけられる変化が認められ、雄では 40000 ppm 投与群で軟便及び体重増加の抑制も認められた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm(雄 2.58 mg/kg/日、雌 2.82 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 3) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料T-10-1)  
〔マウスを用いた発がん性試験の予備試験〕

試験機関:

報告書作成年: 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、開始時雌雄 5 週齢

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 検体を 0、50、100、1000 及び 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、4 週間に 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 ;投与期間中、一般状態及び生死を毎日観察した。また、腫瘍の触診を含む観察を週 1 回実施した。

動物の死亡はなく、検体投与に関連する症状もなかった。

体重変化 ; 全動物について毎週 1 回、体重を測定した。

検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ;全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与群と対照群との間に有意な摂餌量ならびに食餌効率の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日本農薬株式会社にある。  
 検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.01	11.9	123	1214
	雌	7.13	14.7	145	1424

血液学的検査 ; 13週間投与終了後に全動物について後大静脈より血液を採取し、以下の項目の血液学的検査を実施した。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント  
 何れの検査項目においても検体投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

血液生化学検査 ; 13週間投与終了後全動物について、血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖 (Gluc)、総コレステロール (T.Chol)、トリグリセリド(TG)、総ビリルビン (T.Bil)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別	雄				雌			
	50	100	1000	10000	50	100	1000	10000
投与量 (ppm)								
総ビリルビン (T.Bil)	100	95	100	105	100	113	106	↑119

Dunnett の多重比較法。↑: P<0.05。

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

10000ppm 群の雌で総ビリルビンが増加した。検体投与により肝臓の重量増加及び病理組織学的変化がみられており、肝臓への影響を示す可能性が考えられたが、それらの影響がより強い雄では総ビリルビンに変化がないことと、他に関連する所見が見られないことから、総ビリルビンが増加の原因は不明であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量 ; 13 週間投与終了後に全動物について剖検後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	100	1000	10000	50	100	1000	10000
肝臓	重量	98	91	97	107	98	103	↑116	↑116
	対体重比	101	97	100	↑114	102	105	↑112	↑122
卵巣	対体重比					95	131	92	↑137

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05、↑↑:P<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。

雄の 10000ppm 群及び雌の 1,000 ppm 群以上において肝臓の重量が増加した。この変化は検体投与の影響と考えられた。また、雌の 10000ppm 群では卵巣の対体重比の増加が認められ、検体投与の影響と考えられたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 全動物について剖検を実施した。

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	50	100	1000	10000	0	50	100	1000	10000
臓器	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0	0	0	0	↑4	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05。表中の数値は所見が認められた動物数。

10000ppm 群において肝臓の暗調化が雄 4 例及び雌 1 例で認められ、雄の発生頻度は対照群に比べ有意に増加した。

病理組織学的検査 ; 全動物について以下の組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨 3 カ所)、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、胆のう、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、腎臓、膀胱、精

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

巢、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膺、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

対照群と比べ発現頻度に統計学的有意差が認められた項目を以下の表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	50	100	1000	10000	0	50	100	1000	10000
臓器	検査動物数 所見	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	0	0	0	↑6	↑10	0	0	0	↑4	↑6
	小葉中心性 肝細胞脂肪化	1	1	1	↑8	↑9	0	0	0	3	↑5

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。表中の数値は所見が認められた動物数。

1000ppm 群以上の雌雄において肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞脂肪化の発生頻度が増加あるいは増加傾向が認められた。

以上の結果より、本剤のマウスに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄ともに 1000 ppm 以上の群において血液性化学的検査及び臓器重量を含む病理組織学的検査で肝臓を標的臓器とする変化が認められた。したがって、無毒性量は、雌雄ともに 100 ppm(雄 11.9 mg/kg/日、雌 14.7 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料T-11)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料T-12)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料T-13)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料T-14)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 T-15)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

検体純度 :

供試動物 : Fischer系ラット、1群雌雄各25匹、開始時5週齢

投与期間 : 12ヶ月(52週)間

投与方法 : 検体を0、20、50、2000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、12ヶ月(52週)間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に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。

雌雄ともいずれの検体投与群においても、投与に関連すると考えられる一般状態の異常はなかった。また、投与期間中、雄の対照群、50ppm群及び雌の2000ppm群で各群1匹ずつ死亡したのみで、各群の死亡率に明かな差はなかった。

詳細な状態の観察 ; 投与開始前と、開始後は週に1回、以下の項目について、全動物の詳細な状態を観察した。

ケージ内: 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚及び可視粘膜の変化



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

オープンフィールド: 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、

立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

検体投与群で対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25
症状									
立ち上がり姿勢: 増加	26	11			9、36	1			6、8-10、 15、52

統計学的に有意な増加 (Dunnett の多重比較法、 $P < 0.05$ ) を認めた週を示す。

立ち上がり姿勢スコアの増加が、雌の 20000 ppm 群で主に投与 6 週から 15 週に散見されたが、同変化は軽度、かつ、一時的で、他の検査において関連する異常はみられなかったことから毒性学的意味のない変化と判断された。52 週の変化は偶発的であろうと考えられた。また、雌雄の 50 及び 20 ppm 群でも一部の週に同スコアの増加がみられたが、用量相関性がないことから、投与とは無関係と考えられた。

申請者注: 雌の 20000 ppm 群で主に投与 6 週から 15 週に散見された立ち上がり姿勢の増加は、亜急性毒性試験の主群においてもほぼ同時期に観察されており、投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

機能検査 : 投与 49 週時に各群 10 匹について下記項目の機能検査を実施した。また、先に実施した 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)において、休薬 4 週後に雌の前肢握力が対照群に比較して有意に増加していたため、同時期に相当する投与 17 週時に雌の前肢握力の検査を実施した。

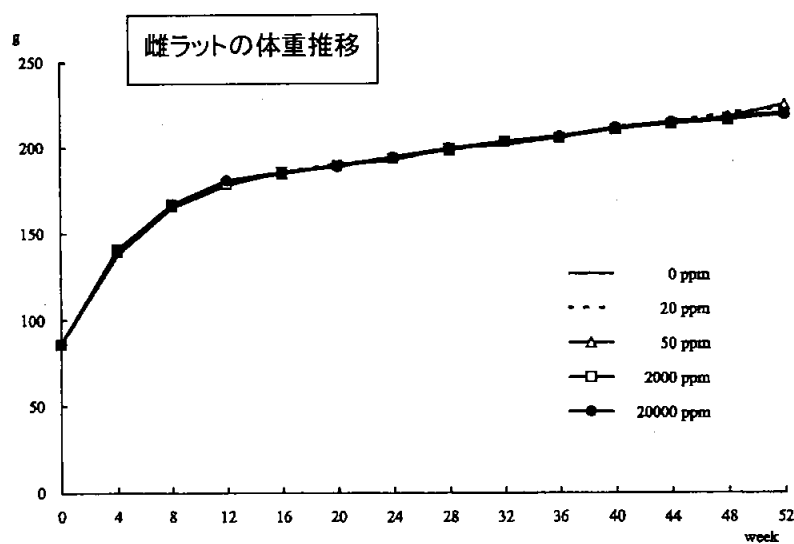
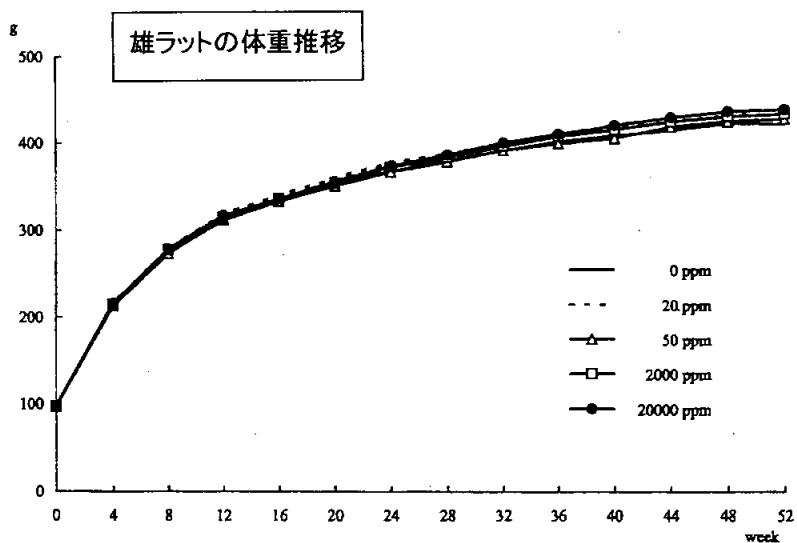
運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

雌雄ともいずれの検体投与群にも対照群に比べ有意な変化はみられなかった。投与 17 週時の雌の前肢握力にも異常はなかった。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

次頁の図に4週ごとの平均体重の推移を示した。投与2週時に雌の20000及び2000 ppm群が、対照群に比して有意に高い値を示したが、これ以外に雌雄ともいずれの検体投与群にも対照群に比して差はみられず、体重に対する検体投与の影響はないと考えられた。



摂餌量及び食餌効率 ; 投与開始から13週までは週1回、その後は4週に1回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

20000 ppm群における摂餌量が、雄では投与期間を通じて、雌では主として投与13週まで、しばしば対照群に比べ有意な増加を示し、全投与期間を通じた総平均摂餌量は雄で対照群の107%、雌で104%であった。また雄の2000 ppm群で投与期間中2回、有意な増加が認められた。しかし体重及び食餌効率には影響が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

みられなかったことから、これら摂餌量の変化は毒性学的に意義はないと考えられた。

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)		20	50	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

血液学的検査： 投与 13、26 週時及び 52 週間投与終了後、動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象として、血液学的検査を実施した。動物は 1 晩絶食させた後、頸静脈 (13、26 週)あるいは後大動脈(52 週)より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。また、投与 52 週後には大腿骨骨髓の塗沫検査を行い、骨髓細胞の構成比を求めた。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網赤血球数(Retics)、血小板数(PLT)、白血球(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間(PT)\* 及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)\*

\*:52 週のみ測定

検体投与群で対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別 用量(ppm)		雄				雌				
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000	
項目及び検査週										
ヘマトクリット値(Ht)	13	98	99	97	↓94	100	97	↓94	↓91	
	26	99	99	96	↓93	98	98	↓95	↓91	
	52	100	100	99	↓98	98	↓97	↓93	↓91	
血色素量(Hb)	13	98	99	↓97	↓95	99	97	↓97	↓93	
	26	99	100	98	↓95	97	98	↓96	↓93	
	52	99	101	99	↓97	98	96	↓93	↓91	
赤血球数(RBC)	13	98	98	97	↓96	101	98	98	97	
	26	99	99	98	↓96	97	99	98	97	
	52	99	101	100	99	99	98	↓97	↓97	
平均赤血球容積 (MCV)	13	100	101	100	↓98	99	↓99	↓96	↓94	
	26	100	101	99	↓97	100	99	↓97	↓94	
	52	100	100	100	↓98	100	↓98	↓96	↓94	
平均赤血球血色素量 (MCH)	13	100	101	99	98	99	100	99	↓96	
	26	100	101	100	99	100	99	↓98	↓96	
	52	100	100	99	↓98	99	↓98	↓96	↓93	
平均赤血球血色素 濃度(MCHC)	13	100	100	100	101	99	101	↑103	↑102	
	26	100	101	101	↑103	99	100	101	↑102	
網赤血球数(Retics)	13	123	115	131	138	100	136	↑164	↑164	
	52	104	103	↑108	↑115	93	102	93	87	
血小板数(PLT)	13	104	106	↑106	↑108	102	104	100	98	
	26	105	102	106	↑110	100	106	↑108	↑110	
	52	112	101	104	↑110	97	98	104	107	
白血球数(WBC)		52	97	101	95	93	↑115	107	104	95
白血球の ディファレンシャル カウント	分葉核好 中球数 (Seg)	13	123	100	77	↓69	100	113	75	↓50
		26	91	82	91	73	100	83	67	↓67
	好酸球数 (E)	52	92	100	83	↓75	100	83	100	83
	好塩基球 数(B)	52	50	↓50	↓50	50	100	100	↓0	↓0

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↑↓↓:P<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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(血液学的検査結果つづき)

項目及び検査週		性別 用量(ppm)	雄				雌			
			20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
骨髓塗抹検査 <sup>a</sup>	赤芽球(Erb) <sup>b</sup>	52	-	-	-	96	-	-	105	91
	後骨髓球(Meta)	52	-	-	-	107	-	-	↓80	83
	好酸球(Eosi)	52	-	-	-	97	-	-	112	↑132
	単球(Mono)	52	-	-	-	118	-	-	100	↑220
プロトロン時間 <sup>a</sup> (PT)		52	99	99	↑108	↑111	↓95	98	↓95	↓95
活性化部分トロンボプラスチン時間 <sup>a</sup> (APTT)		52	101	100	↑105	↑105	94	109	98	105

Dunnett の多重比較法。ただし、雄の骨髓塗抹検査は Mann-Whitney の U 検定。

↓: P<0.05, ↑: P<0.01。-: 検査実施せず。 a: 52 週後のみ測定。 b: 参考(統計学的有意差なし)。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。

雄の 20000 ppm 群及び雌の 2000 ppm 以上の群で、ほぼ投与期間を通じてヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少あるいは減少傾向が認められた。平均赤血球血色素濃度が検査時期によっては増加したこととも合わせ、検体投与による赤血球の小型化が考えられた。また、網赤血球数の増加も雌雄ともに一部の検査時期で認められ、反応性の造血が起きていたと考えられた。雄の 2000 ppm 群及び雌の 50 ppm 群でも一部の検査項目に統計学的な有意差を認めたが、高用量群とは異なり、変化の程度が軽度かつ散発的であったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。なお、雌 50 ppm 群の 52 週後には、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の 3 項目が揃って 2~3% 減少したが、1 動物を除き、各個体値は全て対照群の [平均±3 × 標準偏差] 以内であり、かつ同群の網赤血球数に有意な変動を認めなかった。また、上記の例外的 1 動物に関しては、血色素量や赤血球数も低い傾向にあったが、同時に病理学的検査において、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)や本試験の高用量群で観察されていない脾臓の髓外造血亢進が認められたため、その血液性状の変化は検体投与以外の原因による可能性が高いと推察された。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で血小板数が増加した。同変化は雄の 20000 ppm 群で投与期間を通じて認められ、他群は 1 検査時期のみの変化であったが、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)でも認められていたことから、検体投与の影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

白血球数(総数)には用量との関連性があると考えられる変化はなかったが、ディファレンシャルカウントでは雌雄の 20000 ppm 群で分葉核好中球数が投与前半時期(13 あるいは 26 週後)に減少し、投与との関連が考えられた。52 週後には雄の 20000 ppm 群で好酸球数が、雌の 2000 ppm 以上の群で好塩基球数が減少したが、もともと絶対数の少ない細胞種であり、生物学的な意味のない変化と考えられた。

52 週後の骨髓塗抹検査では、雌の 20000 ppm 群で赤芽球の減少傾向が認められた。この変化は同時期に末梢血でみられた網赤血球数の増加を伴わない赤血球数の減少と対応しており、統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられた。同群においては、好酸球と単球の増加もみられたが、これら細胞種の構成比が小さく計数値が変動しやすいこと、今回の変化の程度が小さいこと、末梢血で異常がないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

52 週後の血液凝固検査では、雄の 2000 ppm 以上の群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間が延長し、投与との関連が考えられた。雌では 2000 ppm 以上の群でプロトロンビン時間が、雄とは逆に短縮したが、用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。

上記以外の項目においても有意差が散見されたが、いずれも用量との関連性があるとは考えられず、検体投与によるものとは考えられなかった。

**血液生化学検査** :血液学的検査に供した動物について採取した血液試料をヘパリン処理して得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、総胆汁酸(TBA)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T. Chol)、トリグリセリド(TG)、総ビリルビン(T. Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)及びコリンエステラーゼ(ChE、Plasma)

また、投与 52 週後には赤血球膜上に存在する真性コリンエステラーゼ活性(ChE、Erythrocyte)を測定した。

検体投与群で対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目及び検査週	性別 用量(ppm)	雄				雌			
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	13	100	↓91	100	99	100	110	↓86	89
	52	↑117	115	↑113	112	108	103	106	101
グルタミン酸オキサロ酢酸 トランスアミナーゼ(GOT)	13	95	83	97	↓72	101	97	101	86
	26	77	89	82	↓57	125	135	96	88
	52	104	108	88	↓62	108	100	↓63	↓54
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ(GPT)	13	88	88	84	↓66	109	97	106	↓79
	26	71	74	58	↓46	116	138	97	↓78
	52	92	97	↓77	↓54	102	82	↓52	↓42
γグルタミルトランスペプ チダーゼ(GGTP)	13	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	↑1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	↑2 <sup>a</sup>	↑2 <sup>a</sup>
	26	100	0	100	0	100	200	↑200	↑300
	52	150	↑200	↑150	↑150	150	150	↑200	↑200
総胆汁酸(TBA)	52	128	↑141	125	91	88	115	↓60	↓47
クレアチニン(Creat)	26	98	98	106	98	108	↑110	96	96
	52	↑111	105	103	100	100	103	93	↓93
尿素窒素(BUN)	52	107	↑113	104	99	94	99	93	↓89
総蛋白(TP)	13	100	99	100	↑103	103	102	↑105	↑107
	26	100	101	102	104	99	102	102	↑106
アルブミン(Alb)	13	98	99	100	103	103	100	↑106	↑109
	26	101	101	101	105	97	99	103	↑107
	52	104	↑106	↑106	↑106	98	102	100	101
グロブリン(Glob)	26	100	100	103	101	103	↑107	101	103
血糖(Gluc)	26	94	97	95	90	103	101	108	↑118
総コレステロール (T.Chol)	13	100	102	104	↑111	104	100	91	↓78
	26	105	104	107	111	98	102	↓86	↓77
	52	113	↑122	↑117	↑120	109	↑116	96	↓80
トリグリセリド(TG)	13	78	93	83	77	87	↓60	↓60	↓47
	26	78	70	77	76	77	72	64	↓49
	52	99	128	108	128	95	93	↓54	↓37
総ビリルビン(T.Bil)	13	83	83	83	67	86	86	↓71	↓57
	26	86	114	100	86	100	100	↓71	↓57
	52	↑120	120	100	120	100	129	71	71

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓↓:P<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(13 週時の GGTP を除く)。

a: 実測値(U/l)、同週の対照群の値は雌雄ともに 0 U/l。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(血液生化学検査結果つづき)

項目及び検査週	性別 用量 (ppm)	雄				雌			
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
無機リン(P)	26	108	104	102	98	98	110	↑127	↑129
	52	93	98	102	96	102	107	↑131	120
ナトリウム(Na)	52	102	↑105	103	100	99	99	99	98
カリウム(K)	26	99	95	103	99	100	107	113	↑111
塩素(Cl)	13	100	100	100	100	100	100	↓99	↓99
	52	102	↑105	102	99	99	99	98	98
血漿コリンエステラーゼ (ChE, Plasma)	13	98	104	98	101	108	100	↓80	↓67
	26	104	109	98	109	103	102	↓82	↓71
	52	105	113	104	107	100	98	↓76	↓66
赤血球コリンエステラーゼ (ChE, Erythrocyte) <sup>b</sup>	52	98	95	100	105	98	100	↑116	↑114

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓:P<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。

b: 52 週後のみ測定。

雌の 2000 ppm 以上の群でγグルタミルトランスぺプチダーゼが投与期間を通じて増加した。同項目は雄でも 13 週後には 20000 ppm 群で、52 週後には 50 ppm 以上の群で増加した。ただし、52 週後における雄の 50 ppm 群では 1 個体が異常高値(16 U/l)を示し、この例を除いた統計検定では同群に有意差がないことから(下表)、その有意差は偶発的なものと考えられた。

52 週後のγグルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)の再検定結果

項目及び検査週	性別 用量 (ppm)	雄			
		20	50	2000	20000
GGTP	52	150	150	↑150	↑150

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼが雌雄の 2000 ppm 以上の群で、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼが雄の 20000 ppm 群及び雌の 2000 ppm 以上の群で、総胆汁酸が雌の 2000 ppm 以上の群で、尿素窒素及びクレアチニンが雌の 20000 ppm 群で、ビリルビンが雌の 2000 ppm 以上の群で、それぞれ投与期間の大部分あるいは 52 週後に減少したが、これら項目の減少には診断的意



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

義が乏しく、また関連する病理変化も認められなかったことから、検体の毒性とは考えられなかった。

蛋白関連項目では、雌の 20000 ppm 群で総蛋白及びアルブミンが投与前半に増加した。このうち 13 週後には 2000 ppm 群でも同様の変化が観察された。雄では 13 週後に 20000 ppm 群で総蛋白が増加した。これら蛋白関連項目の変化は検体投与の影響と考えられた。また、52 週後には雄の 50 ppm から 20000 ppm までのすべての群で、対照群に対して同じ割合(6%)でアルブミンが増加し、用量との関係がはっきりしなかったが、後述の肝臓重量の増加や剖検において肝臓の所見が認められた 2000 ppm 以上の群については検体の肝に対する影響を示すと考えられた。

脂質関連項目では、雌の 20000 ppm 群で投与期間を通じて総コレステロール及びトリグリセリドが減少し、2000 ppm でも一部の検査時期で同様の変化が認められ、検体投与の影響と考えられた。また、一部の検査時期に雌の 50 ppm 群ではトリグリセリドの減少あるいはコレステロールの増加がみられたが、より高い用量群も含めて見ると用量に応じた反応が明確とは考えられず、持続性がないことから偶発的な変化と考えられた。また、雄でも一時的な総コレステロールの増加が 50 から 20000 ppm 群で認められたが、用量相関性がないこと、雌とは反対の動きであることからいずれも偶発的な変化と考えられた。

雌の 2000 ppm 以上の群で、26 週以降に無機リンの増加あるいは増加傾向が認められた。雌の 20000 ppm 群のカリウムは 26 週後に有意な増加が認められ、13 週後にも有意差はないものの増加傾向(対照群の 108%)が認められ、90 日反復経口投与毒性試験(資料 T-9)でも増加していたことから検体投与の影響と考えられた。一方、雌の 2000 ppm 以上の群では塩素の減少が一時的に 13 週後にのみ認められたが、対照群との差はわずか 1%の軽微な変動であり、同時期に他の尿中無機成分に変動がないことから毒性学的意義は考えられなかった。

血漿のコリンエステラーゼは雌の 2000 ppm 以上の群で投与期間を通じて減少した。52 週後に測定した赤血球のコリンエステラーゼはこれらの群で逆に増加した。この結果は後述の脳中コリンエステラーゼには変化がなかったことも合わせ、神経系に影響を及ぼすおそれのある真性コリンエステラーゼに対する阻害作用がないことを示していると考えられる。また、赤血球コリンエステラーゼの増加は、その測定に一定体積あたりの赤血球を用いることから、検体投与で赤血球が小型化し(血液学的検査結果参照)、測定に用いられる膜表面積が増加したことによる見かけ上の変化の可能性が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上のほかにも統計学的有意差を示した項目が散見されたが、用量との関連性がないと考えられたこと、あるいは一時期だけの差で一貫性がないことから、偶発的変動と考えられた。

尿検査： 投与 13、26 及び 51 週時に、動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象として、下記の項目について尿検査を実施した。

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、色調、尿量、尿沈査

投与期間を通じ、雌雄ともいずれの検体投与群においても対照群に比して有意な変化はみられなかった。

眼科学的検査： 投与開始前に全動物、投与 52 週時に 0 及び 20000 ppm 群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
投与 52 週時の検査では、20000 ppm 群の動物に検体投与に関連のある異常が認められなかった。従って、他投与群の動物は検査しなかった。

臓器重量： 52 週投与終了後に動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて、剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、甲状腺、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次頁の表に示す。  
雌雄とも 2000 ppm 以上の群で肝臓の重量及び対体重比が増加あるいは増加傾向を示した。これらの増加は雌においてより顕著であった。また、雌の 2000 ppm 以上の群で腎臓及び副腎の重量・対体重比、ならびに心臓の対体重比が増加あるいは増加傾向を示し、脾臓の重量・対体重比が減少した。加えて、雄の 20000 ppm 群では甲状腺の、雌の 20000 ppm 群では卵巣の重量・対体重比が増加した。これらは検体投与に関連した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項目		性別		雄				雌			
		用量 (ppm)		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
剖検時体重				103	99	100	103	100	100	98	99
肝臓	重量			103	99	106	↑118	100	107	↑123	↑140
	対体重比			100	100	↑106	↑116	101	107	↑126	↑141
腎臓	重量			103	101	102	105	101	103	↑108	↑112
	対体重比			100	102	102	104	100	102	↑110	↑113
脾臓	重量			101	102	100	103	96	97	↓88	↓89
	対体重比			100	100	100	100	95	95	↓90	↓90
心臓	対体重比			100	100	108	104	103	103	↑110	↑110
副腎	重量			90	95	89	96	101	98	106	↑111
	対体重比			91	100	91	91	100	100	↑110	↑114
甲状腺	重量			105	109	111	↑126	99	95	110	115
	対体重比			102	109	111	↑123	100	95	114	117
卵巣	重量							100	98	110	↑115
	対体重比							100	100	113	↑117

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑:P<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。

脳中コリンエステラーゼ ; 投与 52 週後の剖検時、血液学的・血液生化学的検査に供さなかった動物から動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象に、右半球脳を用いてコリンエステラーゼ活性の測定を行った。  
雌雄とも対照群と検体投与群との間に差はみられなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与期間中の死亡動物も含めた全動物について剖検を行った。  
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。

項目		性別		雄					雌				
		用量 (ppm)		0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000
(検査動物数: 全動物)				(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
肝臓	暗調化			0	0	0	0	0	0	0	0	↑19	↑24
	腫大			0	0	0	0	0	0	0	0	↑13	↑24

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.01。

表中の数値は所見が認められた動物数。

雌の 2000 ppm 以上において肝臓の暗調化及び腫大の発生頻度が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査 ;次に示す動物の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 及び 20000 ppm 群の全動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (2) (1)以外の群の死亡動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (3) (1)以外の群の計画殺動物から採取した肝臓、腎臓、甲状腺及び肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(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、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨)、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、脾臓、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、精囊、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)及び肉眼的異常部位

非腫瘍性病変に関して、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

項目	性別 用量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000
甲状腺: (検査動物数)		(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
小胞上皮細胞肥大		0	0	0	↑16	↑25	0	0	0	↑24	↑25
肝臓: (検査動物数)		(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
小葉周辺性肝細胞脂肪化		0	0	0	0	0	0	0	0	↑23	↑23
びまん性肝細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	↑23	↑25
肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)		2	2	1	1	4	8	8	7	↑15	8

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。

表中の数値は所見が認められた動物数。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で甲状腺の小胞上皮細胞肥大の発生頻度が増加したが、病変の程度はいずれも軽度であった。

雌の 2000 ppm 以上の群の肝臓では、ほぼ全例に軽度もしくは中等度の小葉周辺性肝細胞脂肪化及びびまん性肝細胞肥大がみられ、発生頻度が増加した。さらに、雌の 2000 ppm 群で肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)の発生頻度が高値を示したが、より用量の高い群で同変化は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

発生が認められた全ての腫瘍性病変の頻度を以下に示す。

認められた腫瘍の発生は散発的であり、雌雄とも対照群と検体投与群との間にはみられなかった。

項目		性別 用量 (ppm)	雄					雌				
			0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000
全 動 物	皮膚	検査動物数	25	0	1	0	25	25	1	0	1	25
		乳頭腫(B)	1	-	0	-	0	0	0	-	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	-	1	-	0	0	0	-	0	0
	肺	検査動物数	25	0	3	1	25	25	0	0	2	25
		腺癌(M)	0	-	1	0	0	0	-	-	0	0
	腎	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	25	0	1	0	25	25	4	4	3	25
		前葉腺腫(B)	1	-	0	-	1	1	1	3	0	0
	甲状腺	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		C細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		中皮腫(M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	乳腺	検査動物数	25	0	1	0	25	25	0	1	1	25
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	-	1	0	0
	肝	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	検査動物数	25	3	1	4	25					
		間細胞腫(B)	0	0	0	0	1					
子宮	検査動物数						25	1	1	2	25	
	内膜間質ポリープ(B)						1	1	0	1	0	

Fisher の直接確率計算法にて対照群と 20000 ppm 群間に有意差なし。(B) 良性腫瘍、(M) 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、本剤のラットに対する52週間飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄とも2000 ppm以上の群において、血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体による毒性と考えられる変化が認められた。20及び50 ppm群では、雌雄ともいずれの検査項目においても検体による毒性と考えられる変化は認められなかった。したがって、無毒性量は、雌雄とも50 ppm（雄：1.95 mg/kg/日；雌：2.40 mg/kg/日）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4頭、開始時雌雄6~7ヶ月齢

投与期間 : 52週間

投与方法 : 検体を0、100、1500及び20000 ppmの濃度で飼料に混入し、52週間(1年間)にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に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、以下の項目について、詳細な症状観察を投与開始前と投与期間中毎週1回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

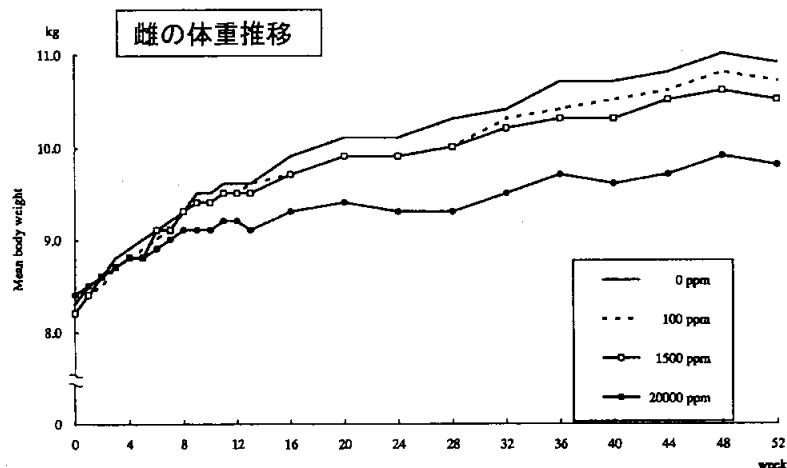
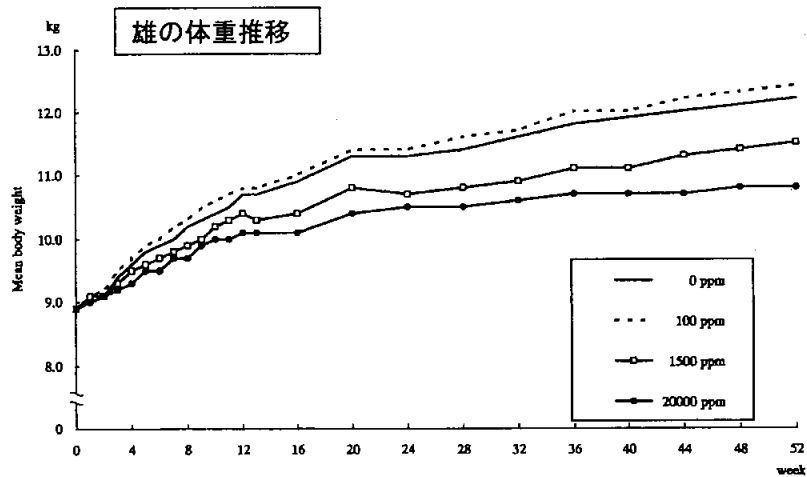
オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

触診: 外皮、筋肉

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

いずれの群の雌雄にも死亡はなかった。また、一般状態の観察及び詳細な状態の観察において、いずれの投与群の雌雄にも検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

体重変化： 全動物の体重を投与13週までは毎週1回、16週以後は4週に1回測定した。投与期間中の体重推移を下図及び次頁の表に示す。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
体重 (kg)	投与開始時	8.9	8.9	8.9	8.9	8.3	8.3	8.2	8.4
	投与 52 週時	12.2	12.4	11.5	10.8	10.9	10.7	10.5	9.8
	体重増加量	3.3	3.5	2.6	1.9	2.6	2.4	2.3	1.4

体重: Dunnett の多重比較法により有意差なし。

体重増加量は、52 週後の群平均値から投与開始時の群平均値を引いた値。

統計学的な有意差はみられないものの、20000 ppm 群の雌雄及び 1500 ppm 群の雄において、平均体重が対照群に比較して低い値で推移した。投与期間を通じた群平均体重増加量は、雄では対照群の 3.3 kg に対し 20000 ppm 群で 1.9 kg、1500 ppm 群で 2.6 kg であり、雌では対照群の 2.6 kg に対し 20000 ppm 群で 1.4 kg であった。これらの体重増加抑制は、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群動物の体重は投与期間を通じ対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を投与 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週以後は 4 週に 1 回測定した。

対照群と投与群間に摂餌量の変化はなかった。

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)		100	1500	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

血液学的検査 ; 投与開始前ならびに投与 13、26、39 及び 52 週時に、全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晩絶食させた後、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別 投与量(ppm)	検査 時期 (週)	雄			雌		
		100	1500	20000	100	1500	20000
血色素量(Hb)	26	↓91	92	↓91	99	102	107
血小板数(PLT)	0	94	91	110	99	↑127	109
	39	85	111	109	128	↑140	↑151
	52	91	107	115	119	↑138	↑138
プロトロンビン時間(PT)	26	↓92	99	101	100	105	104
活性化部分トロンボプラ スチン時間(APTT)	13	105	94	↓87	↓90	↓83	↓79
	26	102	91	↓82	91	↓87	↓82
	39	104	92	↓84	93	↓86	↓81
	52	104	↓90	↓82	91	↓85	↓80
白血球ディファレンシャル カウント・好酸球	0	174	174	152	110	107	90
	13	132	150	179	129	157	129
	26	132	150	↑179	127	124	82
	39	↑181	↑193	↑200	100	116	124
	52	↑171	150	↑204	124	124	124

Dunnett の多重比較法。↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<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。

活性化部分トロンボプラスチン時間が、雌の 1500 ppm 以上の群、及び雄の 20000 ppm 群において、全検査時期に短縮した。また、雄の 1500 ppm 群でも、投与 52 週時に短縮が認められた。これら変化は、検体投与の影響と考えた。統計学的に有意な短縮は、雌 100 ppm 群の投与 13 週時にもみられたが、一時点のみの変化であること、及び先に実施された 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-10)の同用量の動物では、13 週時も含め投与期間を通じて同項目に著変がみられなかったことから、本用量 100 ppm 群における短縮が、検体投与に関連する変化である可能性は低いと判断した。

血小板数が、雌の 1500 ppm 以上の群において 39 及び 52 週時に増加した。20000 ppm 群における変化は、検体投与と関連すると考えられたが、1500 ppm 群における変化は、投与開始前(0 週時)の値が対照群に比較して高く、また投与開始前値に比べ投与後の値には増加を認めなかったことから、検体投与との関連性は低いと考えられた。

白血球ディファレンシャルカウントにおいて好酸球が、雄の各投与群で、投与 26、39 あるいは 52 週時に増加した。しかし、投与開始前(0 週時)における各投与群の値が対照群に比べて高く、さらには 1500 ppm 群で増加が見られたのが投与 39

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

週時の1検査時期のみであったことから、100及び1500 ppm群での変化は検体投与と関連しないと判断した。一方、20000 ppm群では増加が3回の検査時期にわたってみられ、投与開始前に比較しても増加傾向にあるため、検体の影響である可能性を否定できなかったが、ディファレンシャルカウントにおける好酸球数は少なく、実測値における差は非常にわずかであることから毒性学的意義は疑問であった。

他に血色素量の減少及びプロトロンビン時間の短縮が雄の投与群で見られたが、用量との関連が明らかでなく、かつ1検査時期のみの変化であることから、偶発性の変化と判断した。

**血液生化学検査** ; 投与開始前ならびに投与13、26、39及び52週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。ただし、総胆汁酸は投与26週時以降測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)、総胆汁酸(TBA)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Aib)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセリド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、コリンエステラーゼ(ChE)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別 投与量(ppm)	検査 時期 (週)	雄			雌		
		100	1500	20000	100	1500	20000
アルカリホスファターゼ(ALP)	13	100	585	↑770	136	647	↑1435
	26	121	927	↑1258	171	↑1004	↑2537
	39	102	1103	↑1614	161	↑933	↑2353
	52	129	1113	↑1512	168	↑899	↑2748
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)	39	68	150	↑237	96	120	↑340
	52	86	139	↑222	97	110	↑290
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGTP)	13	100	100	125	133	100	↑133
	26	125	100	150	↑133	133	↑133
	39	100	100	150	100	133	↑167
コリンエステラーゼ(ChE)	39	121	↑131	↑133	115	97	146
アルブミン(Alb)	26	94	↓91	↓88	104	104	104
	39	99	93	↓91	100	103	101
	52	99	99	↓93	102	104	102
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	26	97	87	↓81	104	97	94
	39	95	↓85	↓84	103	104	94
	52	91	89	↓81	109	102	98
血糖(Gluc)	26	99	97	95	94	96	↓86
	39	96	93	95	98	↓89	↓89
トリグリセリド(TG)	13	100	↑200	↑180	95	152	210
	39	96	↑211	148	113	139	↑217
	52	85	↑181	126	100	156	↑217
総ビリルビン(T.Bil)	39	100	↑143	114	113	113	113
	52	114	↑171	129	157	129	143
カルシウム(Ca)	26	99	↓95	96	100	103	99
無機リン(P)	39	109	109	↑120	94	100	109
ナトリウム(Na)	13	99	↓99	↓99	100	100	100
	26	100	↓99	↓99	99	100	99

Dunnett の多重比較法。↑↓ : P<0.05、↑ ↓ : P.<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。

アルカリホスファターゼが、20000 ppm 群の雌雄で全検査時期に増加し、1500ppm 群でも増加あるいは増加傾向を示した。その他、雌雄両性で見られた変化はグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの増加で、20000 ppm 群の投与 39 及び 52 週時に認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。他に、複数検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

時期に有意な変動が見られ、検体投与の影響と考えられた項目は以下のとおりである。

雄では、20000 ppm 群において、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少が投与 26、39 及び 52 週時に認められ、ナトリウムが 13 及び 26 週時に減少した。ナトリウムの減少は 1500ppm 群の雄でも認められた。なお、雄の 1500 ppm 群におけるアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少は一時的な変動であったため、影響とは考えられなかった。

雌では、20000 ppm 群において、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加が投与 13、26 及び 39 週時に、トリグリセリドの増加が投与 39 及び 52 週時に、血糖の減少が投与 26 及び 39 週時に認められた。なお、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼは 100 ppm 群の投与 26 週時の 1 検査時期にも増加が見られたが、同時期の 1500 ppm 群の値には有意差が見られず、用量と関連しないと考えられ、偶発性の変化と判断した。また血糖の 1500 ppm における変動は、1 検査時期にのみ認められたことから、検体投与に関連する影響とは考えられなかった。

その他に、雄でコリンエステラーゼ、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム及び無機リンの変動がみられたが、いずれも 1 検査時期のみにみられているか 20000 ppm 群におけるこれらの検査項目で変動がみられず用量と関連しないと考えられたため、偶発性のものと判断した。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

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

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与 52 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量 ; 52 週間投与終了後、全動物を対象として次に示す臓器重量を測定し、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(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、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次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1500	20000	100	1500	20000
肝臓	重量	103	107	112	101	110	↑123
	対体重比	101	↑114	↑126	106	114	137
卵巣	対体重比				146	127	↑179

Dunnett の多重比較法。↑ : P<0.05、↑↑ : P<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を。

肝臓の対体重比が雄の 1500 ppm 以上の群で、肝臓の重量が雌の 20000 ppm で増加し、検体投与の影響と考えられた。卵巣の対体重比が雌の 20000 ppm で増加したが、これは 1 動物の卵巣重量が極端に重かった(対照群の群平均値の 240%) ことによるものであった。本動物では子宮重量の増加傾向も認められ、後述のように病理組織学的検査で卵巣には性周期に伴う生理的な所見が認められたが、異常な所見は認められないことから、重量変動は性周期にともなったもので、検体投与との関連はないと判断した。

肉眼的病理検査 : 52 週投与終了後に全動物について剖検を実施した。

20000 ppm 群の雌において、肝臓の腫大及び暗調化を示す動物が 1 頭認められた。後述するように、病理組織学的検査においてこの動物の肝臓にはクッパー細胞褐色色素沈着が観察されたため、この肉眼所見は検体投与の影響と判断した。他に検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物について、以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

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(中央部及び尾部)、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉及び肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部及び頸管部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、涙腺、大腿直筋、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

認められた病変を下表に示した。

性 別		雄				雌			
		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
投与量(ppm)		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	1

統計学的検定は実施せず。

20000 ppm 群の雄の 2 頭の肝臓で、クッパー細胞に褐色色素沈着が観察された。この所見は、肉眼的に肝臓の暗調化及び腫大を呈した同群の雌の 1 頭にもみられた。沈着した褐色色素はシュモール反応陽性、ベルリン青染色及びホール染色陰性であったことから、リポフスチンを含むことが確認された。

20000 ppm 群の雌で卵巣及び子宮重量の大きかった動物では、性周期による生理的变化として卵巣に黄体形成が、子宮に内膜の肥厚が観察された。他の動物でも卵巣及び子宮に、さまざまな段階の性周期に伴う変化が観察されたが、上記動物を含めいずれの雌にも病理組織学的な異常はなかった。したがって、同動物で認められたこれら臓器重量の変動は性周期に伴う生理的所見と考えられた。その他、観察された病理組織学的所見は、1 頭のみに認められたかあるいはその発生に明らかな用量との関連性のみられない偶発性のものであった。

以上の結果より、本剤のイヌに対する 52 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄共に 1500 ppm 以上の群において、体重増加、血液学的及び血液生化学的検査に影響が認められたほか、雄では 1500 ppm 以上の群、雌では 20000 ppm 投与群において臓器重量を含む病理学的検査で肝臓に検体によると考えられる毒性変化が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 2.21 mg/kg/日、雌 2.51 mg/kg/日) であると判断した。