

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

農 薬 抄 録

フルポキサム

〔 除草剤 〕

(作成年月日) 平成 年 月 日

(第1回改訂年月日) 平成 年 月 日

(第2回改訂年月日) 平成 年 月 日

(作成会社名) 日本曹達株式会社

(作成責任者・所属)

(会社名)	(担当部課)	(担当者)	(TEL)
連絡先 日本曹達株式会社			

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

目 次

I. 開発の経緯	開発-1
II. 物理化学的性状	物化性-1
III. 生物活性	活性-1
IV. 適用及び使用上の注意	適用-1
V. 残留性及び水質汚濁性	残留-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	有用-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	使用時-1
VIII. 毒性	毒A-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒A-5
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒A-10
(3) 皮膚感作性	毒A-15
(4) 急性神経毒性	毒A-19
(5) 急性遅発性神経毒性急性毒性	毒A-21
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒A-22
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒A-30
(8) 90日間反復吸入毒性	毒A-31
(9) 反復経口投与神経毒性	毒A-32
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒A-34
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒A-35
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒A-55
(13) 変異原性	毒A-68
(14) 生体機能影響	毒A-78
(15) 解毒及び治療	—
(16) その他	毒A-81

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物の毒性	
(1) 急性毒性	毒 B-1
(2) 変異原性	毒 B-11
3. 製剤	
(1) 急性毒性	毒 C-1
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒 C-4
(3) 皮膚感作性	毒 C-7
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	運命-1
[附] フルボキサムの開発年表	年表-1

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

I. 開発の経緯

フルボキサムは1980年代後半に呉羽化学工業㈱(現㈱クレハ)が開発したトリアゾールを含有する新規骨格の除草剤で、イネ科作物中の広葉雑草を土壌処理、茎葉処理の両方で防除できることが判明し、1987年に呉羽化学工業㈱より特許申請がされた(1989年に日本での特許が成立、1992年にはヨーロッパ特許が成立した)。

その後、麦用広葉雑草防除の薬剤としてヨーロッパにおいて呉羽化学工業㈱とモンサント㈱が共同開発を進め、1991年 British Crop Protection Conference において呉羽化学工業㈱から発表が行なわれた。1993年フランスで仮登録取得後、一年目に麦類の倒伏薬害が発生したため販売を中断し、登録を失効した。

2002年大日本インキ化学工業㈱が芝用新規原体探索に際して過去に使用された農薬の見直しを行なった結果、フルボキサムを見出し、その特許所有者である呉羽化学工業㈱に対してフルボキサムの芝生分野での開発を申し入れ、芝生分野での本格研究をスタートさせ、日本芝(コウライシバ、ノシバ)を対象として75~150g/10aを土壌処理することにより芝生内に発生する一年生雑草を防除できることがわかり、2003年より日本植物調節剤協会及びゴルフ場で本格的に検討された。その結果、

- ・ 従来の除草剤と異なる作用機作を有し、
- ・ 多くの草種に対して防除効果を示し、
- ・ 長期間雑草を抑制する効果を有し、
- ・ 日本芝に対して安全に使用できる

ことが報告され、わが国のゴルフ場における除草剤として実用性があるものと判定された。

2004年大日本インキ化学工業㈱の農薬部門が日本曹達㈱に譲渡されたためフルボキサムの開発は日本曹達㈱が継承し50%顆粒水和剤の農薬登録準備を進めた。2006年(平成18年)10月19日付けで農薬名コンクルード顆粒水和剤として新規申請を実施した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

フルポキサム、flupoxam (ISO名)

2) 別名

商品名: コンクルード

試験名: MON18500、 DH-024

3) 化学名

1-[4-クロロ-3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(IUPAC名)

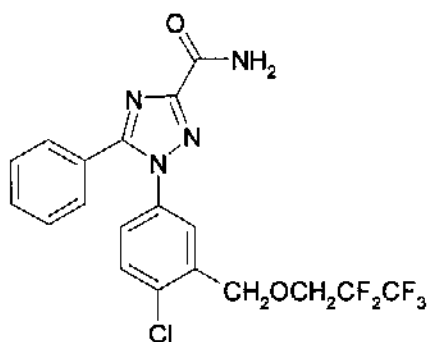
1-[4-chloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxymethyl)phenyl]-5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (IUPAC name)

1-[4-chloro- α -(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)-*m*-tolyl]-5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (IUPAC name)

1-[4-クロロ-3-[(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)メチル]フェニル]-5-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(CAS名)

1-[4-chloro-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)methyl]phenyl]-5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (CAS name)

4) 構造式



5) 分子式

$C_{18}H_{14}ClF_5N_4O_2$

6) 分子量

460.78

7) CAS登録番号

119126-15-7

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 有効成分の物理化学的性質

- 1) 色調： 白
JIS Z 8102 準拠 JIS 色名帳(1993)との目視比較
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 2) 形状： 固体（粉末）
目視観察（観察温度：25.9℃、大気圧：1014.0 hPa）
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 3) 臭気： 無臭
官能法（観察温度：25.7～25.8℃、大気圧：1013.5～1014.0 hPa）
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 4) 密度： 1.385 g/cm³ (20.00℃)
OECD テストガイドライン 109 比重瓶法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 5) 融点： 137.7℃ (410.9K) ～138.3℃ (411.4K)
OECD テストガイドライン 102 液浴中毛細管法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 6) 沸点： 求められず（310℃で分解）
OECD テストガイドライン 103 Distillation 法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 7) 蒸気圧： 7.85×10⁻⁵Pa 以下（測定温度 80℃）
OECD テストガイドライン 104 気体流動法
㈱化学物質評価研究機構 久留米事業所
2006年 GLP
- 8) 解離定数： 解離しない
OECD テストガイドライン 112 分光光度法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 9) 溶解度： 水 2.42 mg/L (20.0℃)
OECD テストガイドライン 105 フラスコ法
㈱日曹分析センター 2005年 GLP

n-ヘキサン <10⁻² g/L、トルエン 4.94 g/L、ジクロロメタン 390 g/L
アセトン 282 g/L、メタノール 162 g/L、酢酸エチル 102 g/L
以上 20℃
OECD テストガイドライン 105 フラスコ法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP
- 10) オクタノール/水分配係数 (log Pow)： 3.2 (25℃)
OECD テストガイドライン 117 HPLC 法
㈱日曹分析センター 2006年 GLP

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) 土壌吸着係数 : $K_F^{ads}=12.2\sim79.8$ $K_F^{ads}_{oc}=1.51\times10^3\sim1.98\times10^3$ (25°C)

OECD テストガイドライン 106

セーフファーム ラボラトリーズ リミテッド 2006年 GLP

12) 加水分解性 : pH 4.0、7.0 および 9.0 の緩衝液中で安定

試験温度 50°C

試験濃度 0.417 mg/L

加水分解運命試験、OECD テストガイドライン 111

日本曹達(株)小田原研究所 2006年 GLP

13) 水中光分解性 : 滅菌蒸留水 $t_{1/2}$ 170.9 日 (太陽光換算)

滅菌自然水 $t_{1/2}$ 184.3 日 (太陽光換算)

光強度 平均 700.5 W

測定波長範囲 290nm~800nm

水中光分解運命試験

日本曹達(株)小田原研究所 2006年 GLP

14) 安定性 : 熱重量分析 (TGA) および示差熱分析 (DTA) において、150°C以下の温度で熱分解や化学転移に起因する吸熱シグナルおよび重量減少が観測されなかったため室温で安定である。

OECD テストガイドライン 113

(株)日曹分析センター 2006年 GLP

15) スペクトル : OECD テストガイドライン 101、

(株)日曹分析センター 2006年 GLP

①紫外可視 (UV-VIS) 吸収スペクトル

メタノール 20%含有蒸留水、メタノール 20%含有酸性水溶液およびメタノール 20%含有塩基性水溶液中で極大吸収は認められなかった。

②赤外 (IR) 吸収スペクトル

3381.36 cm^{-1} 、 1684.99 cm^{-1} 、 1197.31 cm^{-1}

825.71 cm^{-1} 、 692.74 cm^{-1}

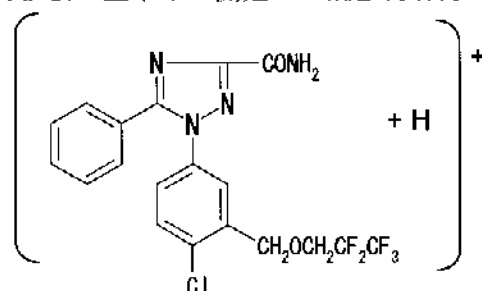
③質量 (MS) スペクトル

液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS)

注入法 : シリンジポンプによる直接注入法

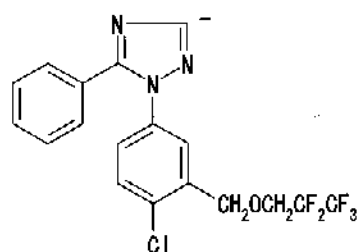
イオン化法 : APCI、測定イオン種 : 正、負

APCI 正イオン測定 m/z 461.16

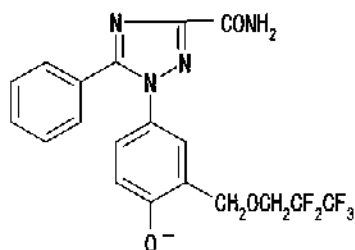


本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

APCI 負イオン測定 m/z 416.55, m/z 441.65

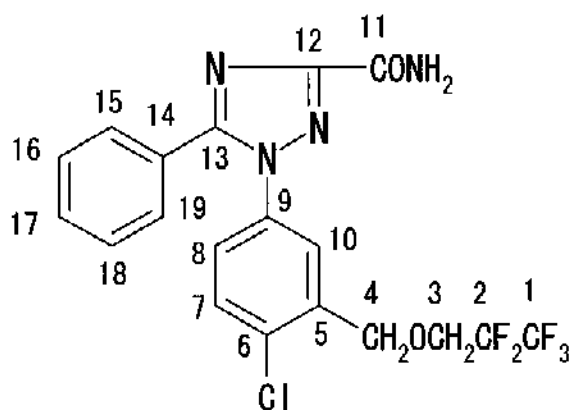


m/z 416.55



m/z 441.65

④核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR スペクトル)

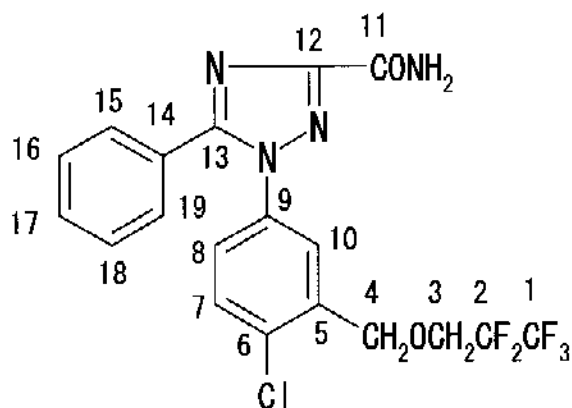


^1H NMR スペクトルの帰属

水素 No.	ケミカルシフト (ppm)	多重度	水素数
H ₃	3.91	t	2
H ₄	4.72	s	2
H ₇	7.42~7.48	m	1
H ₉	7.34	q	1
H ₁₀	7.48~7.54	m	1
H ₁₅	7.48~7.54	m	1
H ₁₆	7.36~7.42	m	1
H ₁₇	7.42~7.48	m	1
H ₁₈	7.36~7.42	m	1
H ₁₉	7.48~7.54	m	1
NH ₂	6.71, 7.19	s,s	2

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR スペクトル)



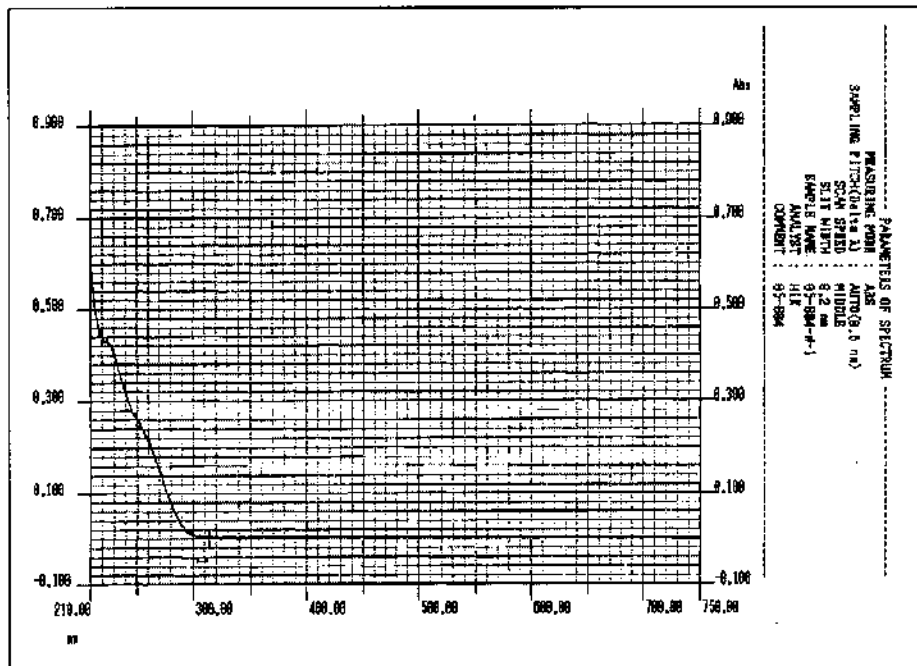
^{13}C NMR スペクトルの帰属

炭素 No.	ケミカルシフト (ppm)	多重度
C ₁	110.3~115.2	m
C ₂	115.1~122.0	m
C ₃	67.33	t
C ₄	70.83	s
C ₅	133.17	s
C ₆	136.43	s
C ₇	130.74	s
C ₈	125.63	s
C ₉	136.19	s
C ₁₀	125.15	s
C ₁₁	161.10	s
C ₁₂	156.22	s
C ₁₃	155.24	s
C ₁₄	126.66	s
C ₁₅	128.93	s
C ₁₆	128.76	s
C ₁₇	130.28	s
C ₁₈	128.76	s
C ₁₉	128.93	s

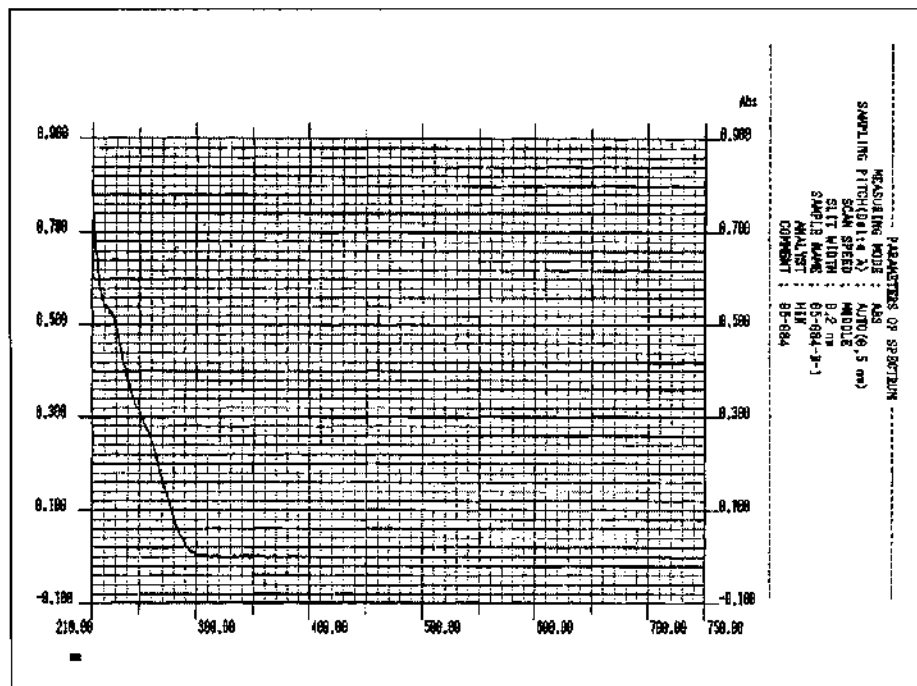
本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

紫外可視 (UV-VIS) 吸収スペクトル

装置：(株)島津製作所 UV-2200A

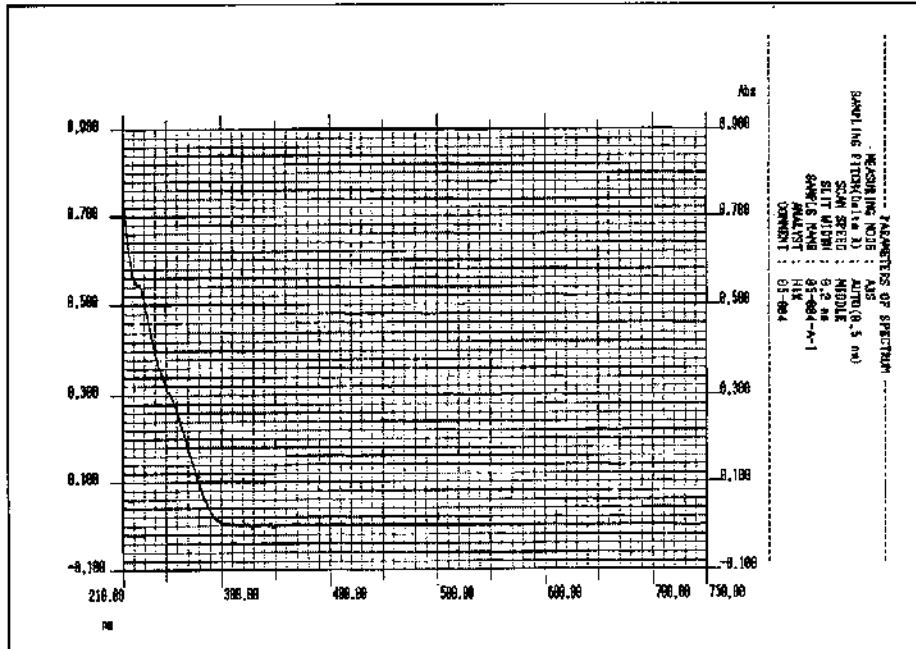


溶媒：中性水溶液 (20%メタノール含有蒸留水)



溶媒：酸性水溶液 (20%メタノール含有酸性水溶液 pH1.89)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

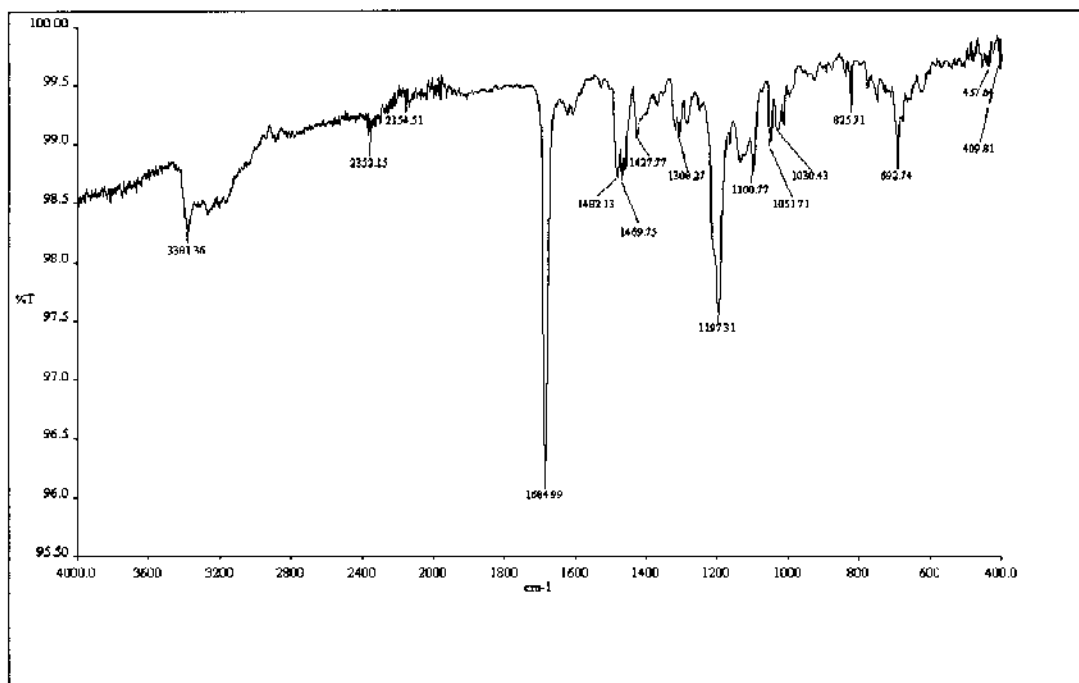


溶媒：塩基性水溶液（20%メタノール含有塩基性水溶液 pH10.70）

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

赤外 (IR) 吸収スペクトル (ATR 法)

装置：フーリエ変換赤外分光光度計 (Spectrum One、PerkinElmer株)

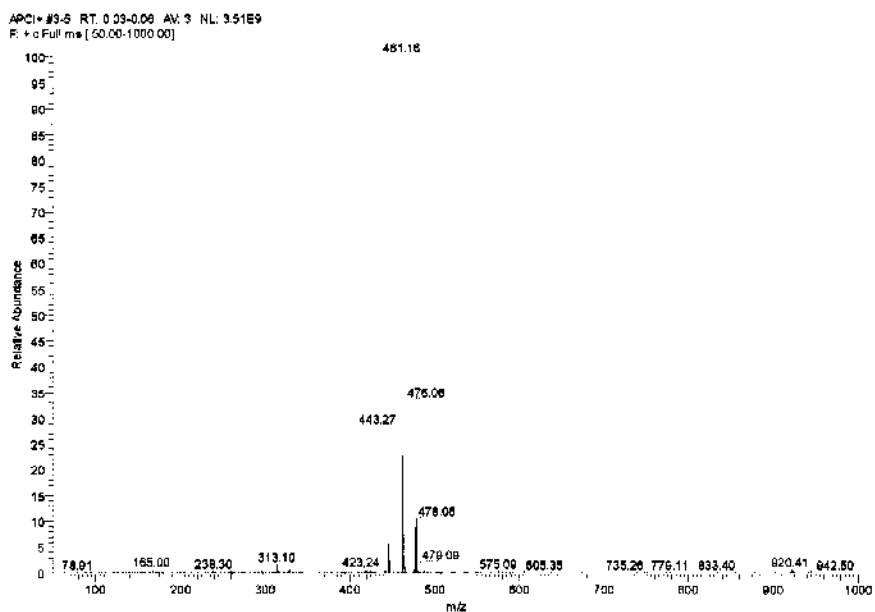


特性吸収波数(cm^{-1})	透過率(%)	帰属
3381.36	98.27	N-H 伸縮振動
1684.99	96.12	C=O 伸縮振動+N-H 変角振動
1197.31	97.55	C-F 伸縮振動
825.71	99.27	1,2,4-置換フェニル基の面外振動
692.74	99.00	モノ置換フェニル基の面外振動

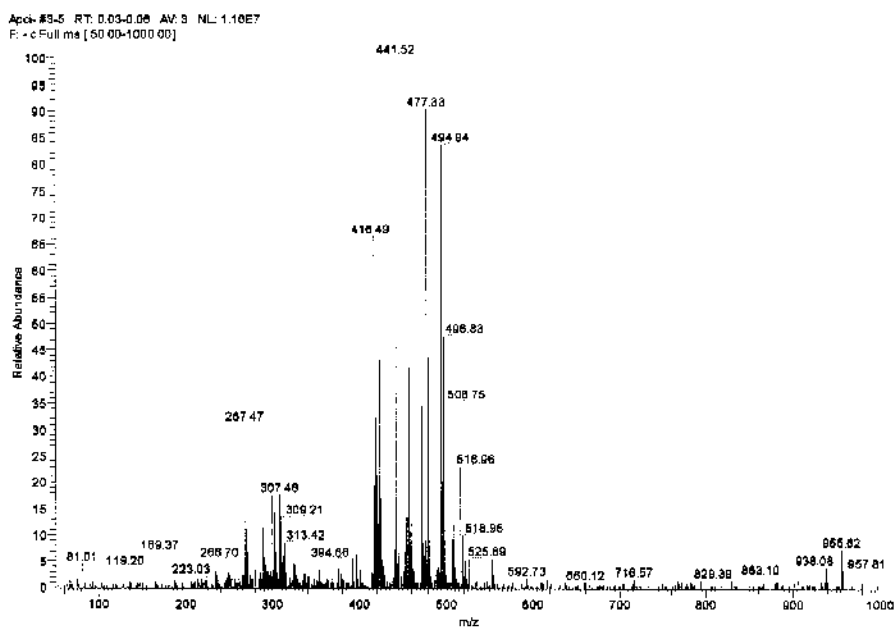
本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

質量 (MS) スペクトル

装置：液体クロマトグラフー質量分析計 LCQ DECA XP、サーモエレクトロン(株)
注入法：シリンジポンプによる直接注入法
イオン化法：APCI、測定イオン種：正、負



正イオンスペクトル



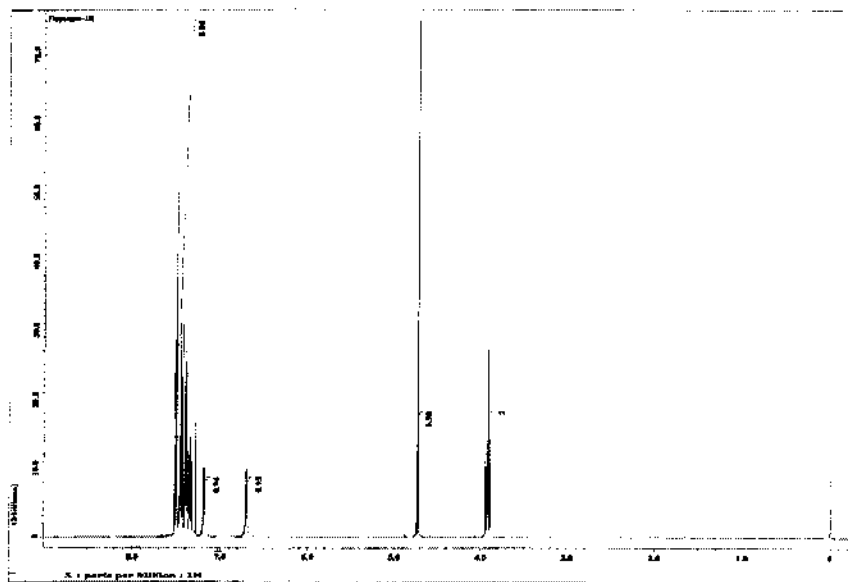
負イオンスペクトル

物化性-9

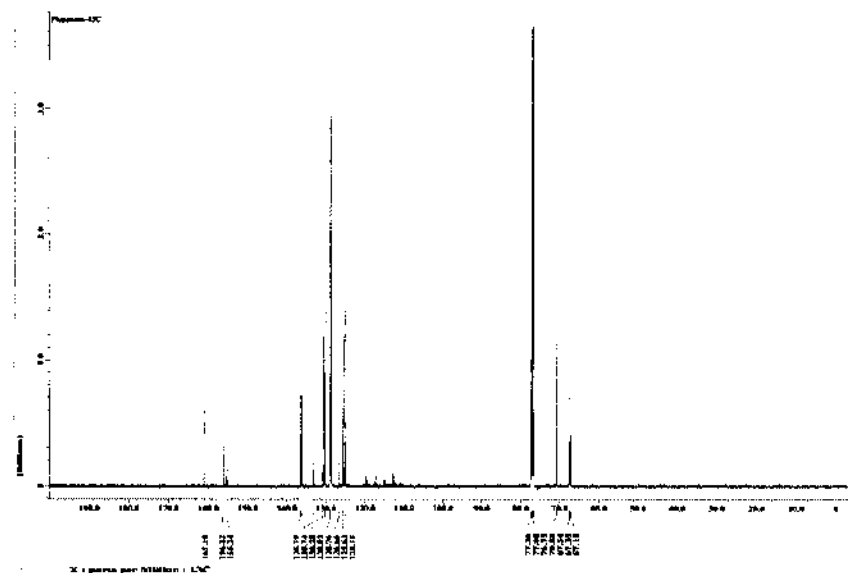
本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

核磁気共鳴 (NMR) スペクトル

装置：JNM-ECA500、日本電子株式会社



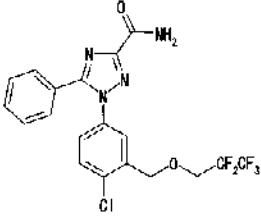
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) スペクトル



$^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値 又は レンジ
有効成分	フルボキサム	1-[4-クロロ-3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド		C ₁₉ H ₁₄ ClF ₅ N ₄ O ₂	460.78		
原体混在物							

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

原体混在物							
	水分						

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 50%顆粒水和剤

フルボキサム	50.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等	50.0 %

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

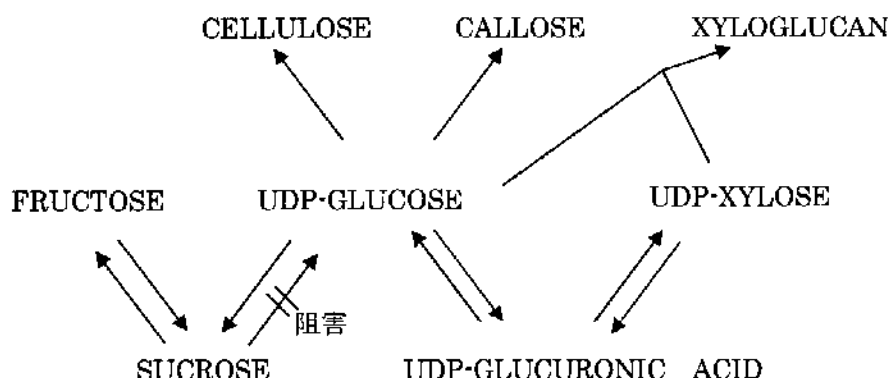
フルボキサムの日本芝に発生する雑草のスペクトラムを下表にまとめた。

イネ科	メヒシバ	ゴマノハグサ科	オオイヌノフグリ
	スズメノカタビラ		タチイヌノフグリ
	オヒシバ	スベリヒユ科	スベリヒユ
	エノコログサ	オオバコ科	オオバコ
	スズメノテッポウ	タデ科	オオイヌタデ
オオアレチノギク	イヌタデ		
キク科	ハルジオン	マメ科	シロツメクサ
	ヒメジョオン		コメツグツメクサ
	ノボロギク		ヤハズソウ
	セイヨウタンポポ		カラスノエンドウ
	ノゲシ	ナデシコ科	ツメクサ
	ウラジロチチコグサ		ハコベ
	ヒメムカシヨモギ		オランダミミナグサ
	アブラナ科	タネツケバナ	
シソ科	ヒメオドリコソウ	トウダイグサ科	コニシキソウ

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 作用機構

フルポキサムの作用機作は、1991年英国での発表時点では、細胞分裂阻害とされており、その後、細胞伸長を阻害するという報告がなされた(1996年)。しかし、近年の研究によりフルポキサムはセルロース生合成系阻害剤であることが明らかにされている。セルロース生合成系および阻害部位並びにその研究の要旨を以下に示す。



シロイヌナズナを用いた¹⁴C-グルコースのセルロースへの取り込みを測定した試験では、細胞壁生合成阻害剤であるイソキサベンと同等の阻害活性を示したことからイソキサベンと同様に細胞壁の生合成を阻害していることが明らかにされた。

また、ワタにおけるセルロース生合成系の試験では細胞壁生合成阻害剤であるジクロベニル、イソキサベンとの比較が行われた。グルコース-セルロース間の生合成阻害剤であるジクロベニルでは細胞壁の外側を構成するペクチン層には影響がみられないが、細胞壁の内側部分ではセルロースがカロースに置き換わっており、グルコース-セルロース間の生合成を阻害しているものと判断された。

一方、フルポキサム、イソキサベンでは、細胞壁外側を構成するペクチン層に対する影響はみられないが、細胞壁の内側にあるべきセルロース-キシログルカン層が存在しなかった。

以上のように、フルポキサムはセルロース、カロースおよびキシログルカンの生合成を阻害していることから、ジクロベニルとは異なる部位を阻害している可能性が高く、細胞壁生合成系の上流部を阻害している可能性が示唆された。

さらに、セルロース生合成阻害剤イソキサベン抵抗性シロイヌナズナを用いた試験においては交差抵抗性を示さなかったため、フルポキサムはイソキサベンとは異なる部位を阻害する可能性もあると考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	10畝当たり使用量		総使用回数	使用方法
			薬量(g)	散布水量(L)		
日本芝	一年生雑草	雑草発生前	150~300	200~300	2回	散布

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (2) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合は、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. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性試験

試験未実施

試験省略理由：食品の用に供される農作物（特用作物及び家畜の飼料の用に供される農作物を含む）以外の農作物に使用される場合に該当するため。

2. 乳汁試験

試験未実施

試験省略理由：家畜の飼料の用に供される農作物以外の農作物に使用される場合に該当するため。

3. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

土壌中運命試験および水中運命試験の結果、処理量の10%を越える主要代謝物は検出されなかった。しかし、土壌中運命試験で検出された
を親化合物の他に分析対象化合物とした。

フルボキサムの畑地土壌（芝圃場）における半減期を調べるため、親化合物および
を分析対象化合物とする分析法を検討し、確立した。その操作概要は、土壌中のフルボキサムおよび
をアセトニトリル/HCl 混合溶媒で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムおよび固相抽出カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフで定量する方法である。

2) 分析対象の化合物

・親化合物（フルボキサム）：

1-[4-クロル-3-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシアミド

分子式： $C_{19}H_{14}ClF_5N_4O_2$ 分子量：460.78

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期： 親化合物

火山灰 軽埴土 約 50 日
(一次回帰式による DT₅₀ 144 日)

洪積 壤質砂土 約 110 日
(一次回帰式による DT₅₀ 217 日)

親化合物 +
火山灰 軽埴土 約 90 日
(一次回帰式による DT₅₀ 217 日)
洪積 壤質砂土 約 110 日
(一次回帰式による DT₅₀ 239 日)

分析機関：(株)口曹分析センター

試料調製及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・保存温度	経過 日数	測定値 (mg/kg)				合計*
			親化合物				
			最高値	平均値	最高値	平均値	
(財)日本植物調 節剤研究協会 研究所 火山灰 軽埴土 平成 17 年度	無処理	—	<0.05	<0.05			
	純品 (98.4%) 1.5 mg/kg 1 回処理 25°C (暗所)	0	1.40	1.38			
		1	1.10	1.09			
		7	1.00	0.99			
		14	0.98	0.94			
		28	0.93	0.92			
		62	0.55	0.54			
		90	0.50	0.50			
		120	0.35	0.34			
		150	0.30	0.29			
		181	0.29	0.28			
		210	0.29	0.28			
		240	0.24	0.24			
		272	0.24	0.24			
		300	0.25	0.24			
330	0.24	0.24					
363	0.23	0.22					

* 合計 = 親化合物 (平均値) +

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試料調製及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・保存温度	経過 日数	測定値 (mg/kg)				合計*
			親化合物		最高値	平均値	
			最高値	平均値			
(財)西日本 グリーン 研究所 洪積 壤質砂土 平成 17 年度	無処理	—		<0.05			
	純品 (98.4%) 1.5 mg/kg 1 回処理 25°C (暗所)	0	1.31	1.28			
		1	1.36	1.31			
		7	1.29	1.26			
		14	1.28	1.26			
		28	1.25	1.23			
		62	0.83	0.82			
		90	0.75	0.72			
		120	0.58	0.58			
		150	0.50	0.49			
		181	0.49	0.48			
		210	0.49	0.47			
		240	0.50	0.48			
		272	0.55	0.50			
		300	0.50	0.48			
330	0.49	0.48					
363	0.46	0.45					

* 合計 = 親化合物 (平均値) +

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 圃場試験

推定半減期： 親化合物

火山灰 軽埴土 80日

(一次回帰式による DT₅₀ 142日)

洪積 壤質砂土 15日

(一次回帰式による DT₅₀ 67日)

親化合物+

火山灰 軽埴土 80日
(一次回帰式による DT₅₀ 158日)

洪積 壤質砂土 15日
(一次回帰式による DT₅₀ 89日)

分析機関：(株)日曹分析センター

試料調製及び採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・量・回数	経過 日数	測定値 (mg/kg)				合計*
			親化合物		最高値	平均値	
			最高値	平均値			
圃日本植物調節剤研究協会 研究所 火山灰 軽埴土 平成17年度	処理直前	—	<0.05	<0.05			
	フルポキサム 顆粒水和剤(50%) 666倍希釈 200 L/10 a 2回処理	0	1.83	1.81			
		1	1.09	1.05			
		8	2.84	2.80			
		14	1.88	1.82			
		28	1.64	1.62			
		60	1.67	1.65			
		90	1.03	1.02			
		120	0.76	0.74			
		151	0.65	0.64			
		180	0.64	0.64			
		210	0.58	0.56			
		239	0.47	0.46			
		272	0.42	0.41			
		300	0.41	0.41			
333	0.40	0.39					
360	0.39	0.39					

* 合計=親化合物(平均値) +

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

試料調製及び 採取場所 年度	被験物質の 処理方法 濃度・量・回数	経過 日数	測定値 (mg/kg)				合計*
			親化合物		最高値	平均値	
			最高値	平均値			
(財)西日本 グリーン 研究所 洪積 壤質砂土 平成 17 年度	処理直前	—	<0.05	<0.05			
	フルボキサム 顆粒水和剤 (50%) 667 倍希釈 200 L/10 a 2 回処理	0	0.77	0.76			
		1	0.44	0.43			
		7	0.64	0.62			
		14	0.39	0.38			
		28	0.24	0.23			
		60	0.28	0.28			
		90	0.18	0.18			
		120	0.12	0.12			
		151	0.10	0.10			
		180	0.10	0.09			
		210	<0.05	<0.05			
		240	<0.05	<0.05			

4. 後作物残留試験

試験未実施

試験省略理由：土壌残留性試験（圃場）における本剤の有効成分の推定半減期が 100 日を超えない農薬を使用する場合に該当するため。

5. 水質汚濁性

試験未実施

試験省略理由：水田において使用されない場合に該当するため。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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 (純度)	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(ppm)				試験 機関 (報告年)	記載 頁
						24	48	72	96		
有用 1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体 (%)	コイ	10	止水式	22.1 ~ 23.7	2.3*	2.3*	2.3*	2.3*	日曹分析 センター (2006)	有用-2
有用 2 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 原体 (%)	材シロコ	20	流水式	19.3 ~ 20.0	>4.0*	3.9*			WILDLIFE (1991)	有用-3
有用 3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体 (%)	緑藻**	初期濃度 10 ⁴ cell/ml	振盪培 養	23.0	EbC ₅₀ (0-72h) : >54.2 * ErC ₅₀ (24-48h) : >54.2 * (24-72h) : >54.2 *				日曹分析 センター (2006)	有用-4
	シロコ類 繁殖試験 原体	本剤は、キチン合成阻害等昆虫生長制御作用を有しないことから、 試験を省略									有用-5
有用 4 GLP	魚類急性 毒性試験 顆粒水和剤 (%)	コイ	10	止水式	22.0 ~ 23.2	4.2	4.2	4.2	4.2	日曹分析 センター (2006)	有用-6
有用 5 GLP	シロコ類急性 遊泳阻害試験 顆粒水和剤 (%)	材シロコ	20	止水式	19.3 ~ 19.4	4.3	3.2			日曹分析 センター (2006)	有用-7
有用 6 GLP	藻類生長 阻害試験 顆粒水和剤 (%)	緑藻**	初期濃度 10 ⁴ cell/ml	振盪培 養	22.0 ~ 23.0	EbC ₅₀ (0h-72h) : 53 ErC ₅₀ (24h-48h) : 220 (24h-72h) : >1000				日曹分析 センター (2006)	有用-8

* : 実測値に基づく EC₅₀

** : *Pseudokirchneriella subcapitata*

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈有用原体－水産〉

1-1. 原体

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 No.有用1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被験物質：フルボキサム原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各 10 匹

全長：51 ~ 59 mm (平均 56mm)、体重：2.10 ~ 2.67 g (平均 2.33 g)

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質はアセトンで溶解し、順次希釈して各試験液を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 3、6、24、48、72、96 時間後に pH、溶存酸素量、被験物質濃度を測定するとともに、死亡、毒性徴候について観察した。

試験水温：22.1 ~ 23.7 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.50, 2.70, 4.86, 8.75, 15.7	
	実測濃度	0, 1.11, 1.51, 3.36, 4.05, 3.27	
LC ₅₀ (mg/L) * [信頼限界]	24 h	2.3	[算出できず]**
	48 h	2.3	[算出できず]**
	72 h	2.3	[算出できず]**
	96 h	2.3	[算出できず]**
NOEC (mg/L) *	<1.11		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	1.51		

*：実測濃度 **：作図法のため

症状としては、投与 3 時間後より 8.75 mg/L 以上の濃度において異常遊泳、遊泳不能がみられ、6 時間後には 1 例死亡が死亡した。24 時間後には 1.5 mg/L 以上で異常遊泳がみられ、4.86 mg/L 以上で全例が死亡した。48 時間後から 96 時間までは 2.7 mg/L の濃度でのみ異常遊泳が見られた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度の 74.0 ~ 20.8 % であり、いずれも 80 % 以下となった。また、設定濃度 4.86 mg/L 以上の試験液の平均測定濃度はほぼ同じ値を示した。これらの現象は、被験物質の水溶解度が 2.42 mg/L (20°C) であることに起因すると考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用原体－水産 〉

水産動植物への影響に関する試験

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.有用 2)

試験機関：WILDLIFE INTERNATIONAL

(アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

被 験 物 質：フルボキサム原体 (純度 %)

供 試 生 物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の流水式暴露を行った。被験物質はアセトンで溶解し、順次希釈して各試験原液を調製した。これを流水式装置を用いて混合槽に送り、その後各試験容器に送液した。換水量は 28 回/日に調製し、48 時間暴露を行った。対照群、処置群ともに pH、溶存酸素量、被験物質濃度を測定するとともに、被験物質暴露 3、24、48 時間後に死亡、毒性兆候について観察した。

試 験 水 温：19.3～ 20.0 ℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.78, 1.3, 2.2, 3.6, 6.0	
	実測濃度	0.90, 1.6, 1.8, 3.7, 4.0	
EC ₅₀ (mg/L) * [信頼限界]	24 h	> 4.0	[算出できず]
	48 h	3.9	[算出できず]
NOEC (mg/L) *	1.6		

*：実測濃度

症状としては、1.8mg/L では 1 例の死亡および 3 例の遊泳阻害がみられた。3.7 mg/L では 48 時間後に 3 例の遊泳阻害が認められ、4.0 mg/L では 48 時間後に 1 例の死亡および 12 例の遊泳阻害がみられた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度の 55 ～ 131%であった。

48 時間の暴露期間中、混合槽および 4.0 mg/L の試験容器において沈殿物が認められたが、これは被験物質の濃度が溶解度以上になったためと推察された。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用原体-水産)

水産動植物への影響に関する試験

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. 有用3)

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：フルボキサム原体 (純度 %)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)

初期濃度 10000 ~ 11100cells/mL

方法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。本試験に先立ち、0.2、1.0、5.0 および 25.0 mg/L の予備試験を行った結果、全ての濃度において生長阻害は見られなかった。このため、本試験は 100 mg/L の限界試験とした。

被験物質は、アセトンを助剤とし、OECD 培地で調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH および水温を測定した。被験物質暴露 24、48、72 時間後に生育阻害を測定した。

試験水温：23.0 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100	
	実測濃度	54.2	
EbC ₅₀ (mg/L) * [信頼限界]	0~72 h	>54.2	[算出できず]**
	24~48h	>54.2	[算出できず]**
ErC ₅₀ (mg/L) * [信頼限界]	48~72 h	>54.2	[算出できず]**
	NOEC (mg/L) *	54.2	

*：実測濃度 **：限度試験のため算出できず

暴露開始時および 72 時間後の試験液中の被験物質濃度は、それぞれ 38.0、74.4 mg/L であり、平均測定濃度は 54.2 mg/L であった。

暴露開始時において、試験溶液は無色透明であったが、暴露終了時には白色沈殿が見られた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用原体－水産 〉

水産動植物への影響に関する試験

4) ミジンコ類繁殖試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4.試験成績の提出の除外について

(3) 水産動植物への影響に関する試験成績について

③ミジンコ類繁殖試験成績について

当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由として次に挙げる農薬を使用する場合に該当するため。

ア、キチン合成阻害等昆虫成長制御作用を有する農薬以外の農薬

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用製剤－水産)

1-2. 製剤

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 有用 4)

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：50%顆粒水和剤 (含量： %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*) 幼魚、一群各 10 匹

全長：46 ~ 56 mm (平均 51mm)、体重：1.25 ~ 2.37 g (平均 1.69 g)

方法：各濃度あたり、20 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質は濃度毎に秤量し、希釈水で調製した。暴露後、0、3、6、24、48、72 および 96 時間に死亡、毒性兆候について観察した。pH、溶存酸素量、水温について、暴露後 24、48、72 および 96 時間に測定した。

試験水温：22.0 ~ 23.2 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 1.6, 2.4, 3.6, 5.4, 8.1	
	実測濃度	測定せず	
LC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	>4.2	[3.6~4.9]
	48 h	>4.2	[3.6~4.9]
	72 h	>4.2	[3.6~4.9]
	96 h	>4.2	[3.6~4.9]
NOEC (mg/L) *		2.4	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *		2.4	

*：設定濃度

症状としては、3.6 mg/L 以上の濃度において 6 時間後より異常呼吸、異常遊泳、遊泳不能が見られた、24 時間後より死亡例が認められた。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため、実施しなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

水産動植物への影響に関する試験

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. 有用 5)

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被 験 物 質：50%顆粒水和剤 (含量： %)

供 試 生 物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質を 100 mg 秤量し、希釈水で 100ml に定容して試験原液を調製した後、これを希釈して各濃度の試験溶液を調製した。対照群、処置群ともに pH、溶存酸素量、水温を暴露開始時および終了時に測定した。被験物質暴露 24、48 時間後にミジンコの遊泳阻害の観察を行った。

試験水温：19.3 ~ 19.4 °C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8	
	実測濃度	測定せず	
EC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	24 h	4.3 [3.4~5.4]	
	48 h	3.2 [2.6~3.9]	
NOEC (mg/L) *	0.8		

*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。設定最高濃度である 12.8 mg/L においては、試験溶液が暴露開始時の時点で極わずかに白濁し 24、48 時間後では無色透明溶液となり、白色の沈殿物が認められた。その他の濃度の試験溶液では、試験期間中無色透明であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用製剤－水産)

水産動植物への影響に関する試験

(資料 No. 有用 6)

3) 藻類生長阻害試験

試験機関：日曹分析センター
[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：50%顆粒水和剤 (含量： %)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)

初期濃度 10000～11200cells/mL

方法：無菌振盪 (100rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。本試験に先立ち、10、30 および 90mg/L の予備試験を行った結果、全ての濃度において 22 ～ 37%程度の生長阻害が見られた。広い濃度範囲で阻害が認められたため、本試験ではガイドラインで推奨されている公比より大きい 4.0 として濃度設定を行った。

被験物質 1g を秤量し、OECD 培地に溶解して試験原液を調製した。この原液を OECD 培地で希釈し、各試験溶液を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH および水温を測定した。被験物質暴露 24、48、72 時間後に生育阻害を測定した。

試験水温：22.0 ～ 23.0 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.90、15.6、62.5、250、1000	
	実測濃度	実施せず	
EbC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	0～72 h	53 [36～76]	
	24～48 h	220 [100～690]	
ErC ₅₀ (mg/L) * [95%信頼限界]	48～72 h	>1000 [算出できず]	
	NOECb (mg/L) *	<3.90 **	

*：設定濃度

**：申請者註一最低濃度まで阻害が見られたため、設定濃度範囲以下とした。

NOECr=62.5

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露開始から終了時まで細胞形態に異常はなかった。暴露開始時より 62.5 mg/L 以上の濃度で試験溶液は白濁、終了時は 62.5～250mg/L でわずかに緑色白濁、1000 mg/L 区では白濁であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用原体-有用)

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1. ミツバチ

No.	供試生物	1試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)
有用8	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	30頭 3反復	原体	急性接触毒性試験 マイクロシリンジを用いて、ミツバチ胸部背面に、1頭当たり1μlの被検体アセトン希釈溶液を処理。処理48時間後まで、死虫数、異常虫数を調査。	100μg a.i./頭の処理で、処理48時間後の死虫・異常虫率は6.7%であり、無処理区との有意差は認められず、影響は認められなかった。	日本曹達株式会社 (2006年)

2-2. 蚕

No.	供試生物	1試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)
有用7	カイコ (支108号) 春蚕期	20頭 3連制	顆粒水和剤 (50%)	桑葉に検体667倍希釈液を浸漬処理。処理液をカイコに4齢期間中摂食させ、5齢から上簇まで普通桑を与えて飼育。死亡蚕数、発育の斉一度、繭質等を調査。	検体投与による中毒症状、繭質への影響は認められず、本剤はカイコに対して何ら影響を及ぼさないと判断された。	東京農工大学大学院 共生科学技術研究部 (2006年)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用原体－有用)

2-3. 天敵

No.	供試生物	1 試験区 当たりの 供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 9	チリカブリダニ (<i>Phytoseiulus persimilis</i>)	30 頭 3 反復	原体	インゲンリーフディスクに 750ppm 薬液を散布処理し、風乾後チリカブリダニを接種、処理 1～2 日後までの死虫数、苦悶虫数を観察した。	処理 1～2 日後までの無処理区(水道水)との補正死亡・苦悶虫率は 0%であり、悪影響はないと考えられる。	日本曹達 株式会社 (2006 年)
有用 10	オンシツ ツヤコバチ (<i>Encarsia formosa</i>)	50 頭 5 反復	原体	シャーレに 750ppm 薬液を散布処理し、風乾した。風乾後オンシツツヤコバチ蛹を投入。処理 1～2 日後まで羽化成虫の死虫数を観察した。	処理 1～2 日後までの無処理区(水道水)との補正死亡率は 0%であり、悪影響はないと考えられる。	日本曹達 株式会社 (2006 年)
有用 11	アオムシ コマユバチ (<i>Cotesia glomerata</i>)	5 頭 2 反復	原体	シャーレに 750ppm 薬液を満たし、排液後風乾した。風乾後アオムシコマユバチ成虫を投入。処理 1～2 日後までの死虫数、苦悶虫数を観察した。	処理 1～2 日後までの無処理区との補正死亡・苦悶虫率は 0%であり、悪影響はないと考えられる。	日本曹達 株式会社 (2006 年)
有用 12	ナナホシ テントウムシ (<i>Coccinella septempunctata</i>)	5 頭 2 反復	原体	バイアル瓶に 750ppm 薬液を満たし、排液後風乾した。ナナホシテントウムシ成虫を投入。処理 1～3 日後までの死虫数、苦悶虫数を観察した。	処理 1～3 日後までの死亡・苦悶虫率は 0%であり、悪影響はないと考えられる。	日本曹達 株式会社 (2006 年)
有用 13	コレマン アブラバチ (<i>Aphidius colemani</i>)	12 頭 3 反復	原体	ガラス板に 750ppm 薬液を滴下し風乾した。風乾後コレマンアブラバチ蛹を投入。処理 2 日後まで羽化成虫の死虫数、苦悶虫数を観察した。	処理 2 日後までの死亡・苦悶虫率は 2.8%であり、悪影響はないと考えられる。	日本植物 防疫協会 研究所 (2006 年)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用原体－有用 〉

No.	供試生物	1試験区 当たりの 供試虫数	供試 薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 14	ヒメ クサカゲロウ (<i>Chrysoperla carnea</i>)	30頭 1反復	原体	ガラス板に 750ppm 薬液を滴下し風乾し た。風乾後ヒメクサカゲ ロウ幼虫を投入。処理 2日後まで幼虫の死 虫数、苦悶虫数を観 察した。	処理 2 日後までの 死亡・苦悶虫率は 0%であり、悪影響 はないと考えられ る。	日本植物 防疫協会 研究所 (2006年)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(有用原体－有用)

2-4. 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質 (純度)	供試 生物	1群当り の 供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び 無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
有用 15 GLP	急性経口 毒性試験 原体 () (%)	コロン ウズラ	雌雄 各5羽	単回強制 経口投与	292, 486, 810, 1350, 2250 (mg/kg)	LD ₅₀ > 2250 (mg/kg)	症状・死亡 なし 体重・摂餌量 影響なし	Wildlife** (1991)
有用 16 GLP	混餌投与 毒性試験 原体 () (%)	コロン ウズラ	雌雄 各5羽	5日間 混餌投与	562, 1000, 1780, 3160 5620 ppm	LC ₅₀ > 5620 NOEL 3160 (ppm)	症状・死亡 なし 5620ppm群 体重増加抑制 (0-5日)	Wildlife** (1991)

コロンウズラ: *Colinus virginianus*, **: WILDLIFE INTERNATIONAL

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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) 通常の使用方法ではその該当がない。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、使用後は洗眼すること。

2. 解毒方法及び治療法

該当事項なし

3. 製造時、使用時等における事故例

該当事項なし

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ	
毒1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	2000, 5000	♂ > 5000 ♀ > 5000	Life Sciences Research ¹⁾ (1989)	毒A-5	
毒2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	Life Sciences Research (1989)	毒A-7	
毒3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	6.3, 8.2 (mg/L)	> 8.2 (mg/L)	MONSANTO ²⁾ (1991)	毒A-8	
毒4 (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	塗布	0.5 g	刺激性なし	Life Sciences Research (1989)	毒A-10	
毒5 (GLP)	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♀4 ♂2	点眼	0.1 g	軽度の 刺激性あり	Life Sciences Research (1989)	毒A-12	
毒6 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 2日間観察	モルモット	♂ 20	感作：50% アセトン溶液 0.3 ml 経皮 惹起：25% アセトン溶液 0.3 ml 経皮		感作性なし	RCC ³⁾ (1989)	毒A-15	
毒7 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 2日間観察	モルモット	♀ 20	皮内感作：3% 流動パラフィン液 0.1 ml 接触感作：100% 粉砕物 0.1g 惹起：100, 30, 10% 流動パラフィン液 0.1 ml 経皮		感作性なし	(株)薬物安全性 試験センター(2006)	毒A-17	
	急性神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-19	
	急性遅発性 神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-21	
毒8 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0, 50, 350, 2500 ppm	♂♀：50 ppm ♂：3.0 ♀：3.5	日本曹達(株) 小田原研究所 (2006)	毒A-22	
	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	使用方法からみて、成分物質の暴露量及び摂取量がきわめて微量であることから試験を省略						毒A-29
	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有する恐れが認められないことから試験を省略						毒A-30	
	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恐れが認められないことから試験を省略						毒A-31	
	反復経口投与 神経毒性	反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-32	
	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	急性経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略						毒A-34	
	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるものであることから試験を省略						毒A-35
毒9 (GLP)	1年間反復経口 投与毒性/ 発がん性 (24ヶ月)	ラット	発癌性： ♂♀=50 中間： ♂♀=10	飼料 混入	0, 10, 50, 200, 600 ppm	♂：50 ppm (2.4 mg/kg/day) ♀：200 ppm (12.6 mg/kg/day)	PHARMACO LSR ⁴⁾ (1994)	毒A-36	
	発がん性	マウス	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるものであることから試験を省略						毒A-54
	繁殖毒性	食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるものであることから試験を省略						毒A-55	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ	
毒10 (GLP)	催奇形性 (妊娠6日から 15日目まで 10日間投与)	ラット	♀ 25	経口	0, 25, 300, 1000	母動物: 25 胎児: 25 催奇形性なし	WIL Research Laboratories ⁵⁾ (1992)	毒A-56	
毒11 (GLP)	催奇形性 (妊娠7日から 19日目まで 13日間投与)	ウサギ	♀ 20	経口	0, 5, 15, 35	母動物: 5 胎児: 35 催奇形性なし	WIL Research Laboratories ⁵⁾ (1992)	毒A-62	
毒12 (GLP)	変異原性 復帰突然変異 (Ames Test)	加群細菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	5 ~ 5,000 μ g/プレート	陰性	Life Sciences Research (1989)	毒A-68	
毒13 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL細胞		<i>in vitro</i>	非代謝活性化法: 25, 50, 100 μ g/ml 代謝活性化法: 50, 75, 100 μ g/ml	陰性	日本曹達(株) 小田原研究所 (2006)	毒A-71	
毒14 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0, 100, 500, 2500	陰性	Life Sciences Research (1989)	毒A-74	
毒15 (GLP)	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	マウス	♂ 3	経口	0, 200, 600, 2000	200 影響なし	日精パレリス 滋賀研究所 (2006)	毒A-78
		循環器系	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000 影響なし		
		心拍数	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	200 影響なし		
毒41	その他 作用機序	ラット甲状腺および肝臓に及ぼす影響に関する総合考察 NOEL 甲状腺および肝臓: 50 ppm(♂=3.0 mg/kg/day、♀=3.5 mg/kg/day)					日本曹達(株) (2007)	毒A-81	

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群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒16 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ 5	経口				毒B-1
毒17 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-2
毒18 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-3

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒19 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-4
毒20 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-5
毒21 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-6
毒22 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-7
毒23 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-8
毒24 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-9
毒25 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♀ 5	経口				毒B-10
毒26 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サレチ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-11
毒27 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サレチ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-14
毒28 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サレチ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-17
毒29 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サレチ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-21
毒30 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	サレチ菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-24

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒31 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-28
毒32 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-31
毒33 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-35
毒34 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-38
毒35 (GLP)	変異原性 復帰変異性 (Ames 試験)	カビ細菌: TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>				毒B-42

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群当りの 動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 ページ
毒36 (GLP)	急性毒性 50%WDG 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000, 2000	♀ > 2000	DIMS ⁶⁾ (2006)	毒C-1
毒37 (GLP)	急性毒性 50%WDG 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ > 2000 ♀ > 2000	DIMS (2006)	毒C-2
	急性吸入毒性	使用方法からみて、成分物質が直接経気道暴露するおそれがきわめて低いことから試験を省略						毒C-3
毒38 (GLP)	皮膚刺激性 50%WDG 3日間観察	ウサギ	♀3	塗布	0.5g	刺激性なし	(株)薬物安全性 試験センター (2006)	毒C-4
毒39 (GLP)	眼刺激性 50%WDG 3日間観察	ウサギ	♀3 (非洗眼) ♀3 (洗眼)	点眼	0.1g	軽度の 刺激性あり	(株)薬物安全性 試験センター (2006)	毒C-5
毒40 (GLP)	皮膚感作性 50%WDG Buehler 法 2日間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作: 100% 検体 0.5g 経皮 惹起: 100% 検体 0.5g 経皮		感作性なし	(株)薬物安全性 試験センター (2006)	毒C-7

¹⁾ Life Sciences Research Limited.(現 Huntingdon Life Science) : 英国

²⁾ Monsanto Company, Environmental Health Laboratory : 米国

³⁾ Research & Consulting Company AG : スイス

⁴⁾ PHARMACO LSR : 米国

⁵⁾ WIL Research Laboratories, Inc : 米国

⁶⁾ DIMS 医科学研究所 : 日本

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-急毒)

1. 原体を用いた試験成績

① 急性経口毒性試験

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 1)

試験機関：Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度： %

試験動物：Cri：CD(SD)系ラット、5 週齢、

体重：雄 125～156g、雌 96～155g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体は 0.5% w/v メチルセルロース水溶液で調製した。投与前 18 時間の絶食を行い、カテーテルにより胃内投与を行った。投与後は 3 時間絶食を行った。320、800、2000mg/kg の濃度で各 1 匹を用いて予備試験を行った結果、2000mg/kg でのみ死亡が見られたため、この濃度について雌雄 5 匹の追加試験を行ったが、死亡は認められなかった。さらに限界用量として 5000mg/kg 群を追加して試験を行った。

試験項目：中毒症状および生死を投与後 14 日間観察した。投与前、投与日、7、14 日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	2000：投与後 15 分から発現 1 時間後に消失 5000：投与後 30 分から発現 投与後 48 時間以内に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-急毒)

中毒症状としては、**2000mg/kg** 投与群では投与後 **30** 分で自発運動の減少のみがみられた。**5000mg/kg** では、投与日に自発運動量の減少、運動失調、うずくまりおよび身づくろいの欠如などの全身性症状が認められたが、全ての動物は、投与翌日から正常となった。

体重には異常は認められなかった。

剖検ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-急毒)

② 急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒2)

試験機関：Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： %

試験動物：Cri：CD(SD)系ラット、10週齢、

体重：雄 241～271 g、雌 223～228 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14日間

投与方法：検体をガーゼに置き、0.2mlの蒸留水で湿らせた後、剃毛した背部皮膚に塗布した。塗布部位はアルミホイルで覆い、耐水性の絆創膏で巻いた。24時間曝露後、湿らせたタオルで検体を除去した。

試験項目：皮膚反応、中毒症状および生死を初回は投与1時間後、その後は2回の観察を同日に行い、2日目以降は午前、午後の2回観察し、投与14日目まで観察した。投与前および投与日、7、14日目に全動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

投与部位に刺激性反応は認められず、体重の増加抑制等の変化にも影響はみられなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-急毒)

③ 急性吸入毒性試験

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.毒 3)

試験機関：Monsanto Company

(アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度： %

供試動物：Sprague-Dawley (CD) 系ラット、約 8 週齢、
 体重：雄 255 ~ 307g、雌 184 ~ 213 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：一定の粒径を保つために検体を粉碎後、ジェットミルを用いてダストとし、4 時間全身暴露した。

暴露空気はカスケードインパクターを用いて採集し、ガスクロマトグラフィにより実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	11000	14000
実際濃度 (mg/m ³)	6300	8200
粒子径分布 (%) ¹⁾		
> 10 (μm)	4.8	6.2
1.0 - 10	84	83.6
< 1.0	11.2	10.2
空気力学的質量中位径 (μm)	2.6	2.8
呼吸可能な粒子(4μm)の割合(%) ²⁾	70	66
チャンバー容積 (L)	250	
チャンバー内通気量 (L/分)	84.6	82.6
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露	

¹⁾ カスケードインパクターを用いて 1 回行った。

²⁾ 申請者が報告書中のデータより算出

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-急毒)

観察・検査項目 : 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。暴露日、暴露後 2、7 および 14 日に全生存動物の体重を測定した。摂餌量の測定、飲水量の確認も行った。死亡動物および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)	6.3、8.2
LC ₅₀ (mg/L)	> 8.2 *
死亡開始時間および終了時間	投与 0 日目から投与 1 日目
症状発現時間および消失時間	暴露期間中から開始 暴露終了後 4 日に消失
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	雄 : 6.3 雌 : -

* : 雌雄を合わせた LC₅₀ 値は、9.8 mg/L (Probit 法) であった。

暴露期間中の中毒症状は、被毛に被験物質の付着、あえぎ、浅呼吸および自発運動の低下がみられた。暴露後の 14 日間の観察期間中には、鼻周囲の赤褐色付着物、眼周囲の付着物、喘鳴、努力性呼吸、あえぎ、毛の尿汚染が認められたが、暴露後 4 日までに全ての動物の症状は回復した。

暴露 2 日目に多くの動物の体重は暴露前に比べ低値を示したが、14 日までに全ての動物の体重は増加した。

6.3mg/L 暴露群で雌 1 匹が死亡、8.2mg/L 暴露群では雄 2 匹、雌 1 匹が死亡した。

肉眼的病理検査では、死亡動物および生存動物とも何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-刺激・感作)

④ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.毒4)

試験機関：Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、
3ヶ月齢、雌 (2.9~3.52kg)、6匹

試験期間：3日間観察

試験方法：刈毛した背部の左側に約 0.2 ml の蒸留水をつけ湿らせ、そこに 0.5 g の検体を処置しガーゼパッチ (3×2 cm) で覆った。右側の皮膚は、対照として検体を用いる以外は同様に処置した。コットンウールのパッドと伸縮性のバンデージを用いてパッチを固定した。適用時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水で洗い流して除去した。

試験項目：塗布終了後 1, 24, 48 および 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、以下の基準に従って評点した。

皮膚反応の評価基準

<u>紅斑および痂皮形成</u>	値
紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑 (かろうじて認知できる)	1
はっきりわかる紅斑	2
中程度から重度の紅斑	3
重度の紅斑 (ビート赤色) から軽度の痂皮形成 (皮膚深部まで傷害)	4
<u>浮腫形成</u>	
浮腫なし	0
ごく軽度の浮腫 (かろうじて認知できる)	1
軽度の浮腫 (明らかな隆膨により部位の辺縁が はっきり確認できる)	2
中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
重度の浮腫 (1 mm 以上で処置部位を超えたの膨隆)	4

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-刺激・感作)

結 果 : 観察した刺激性変化の平均スコアは以下の表のとおりであった。

動物 番号	項 目	最高 評点	投与後の時間			
			1	24	48	72
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

いずれの動物にもまったく刺激性変化は認められなかった。刺激性の平均スコア(各観察時間の総合平均値)は、紅斑・痂皮、浮腫ともに0であった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-刺激・感作)

⑤ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.毒 5)

試験機関：Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、6 匹 (雄 2 匹、雌 4 匹)、

3 ヶ月齢 (体重： 2.90~3.83 kg)

観察期間：3 日間観察

試験方法：検体 0.1 g を片方の眼に投与し放置した。反対側は無処置対照とした。

試験項目：投与後 1, 24, 48, 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し以下の基準により評点した。角膜損傷の有無についてはフルオレセイン処置により確認した。

[眼の傷害の評価基準]

<u>角膜</u>	<u>スコア</u>
混濁なし	0
散在性あるいは慢性に混濁、虹彩は細部まで確認できる	1*
容易に認識できる半透明領域、虹彩の細部はすこし不明瞭	2
真珠様の領域、虹彩の細部は見えない、瞳孔の大きさを	3
かろうじて認識できる	3
角膜の完全混濁、虹彩は認識できない	4
<u>虹彩</u>	<u>スコア</u>
正常	0
明らかに深い皺、うっ血、腫大、中程度の角膜周囲の充血	1*
虹彩は光には反応する	1*
光に無反応、出血、組織破壊	2
<u>結膜</u>	<u>スコア</u>
<u>紅斑</u> (眼瞼結膜と角膜を除く眼球結膜部)	
血管は正常	0
幾つかの血管が明らかに充血	1
び慢性に深紅色、個々の血管が容易に認識できない	2*
び慢性に牛肉のような赤色	3
<u>結膜浮腫</u> (眼瞼及び/または瞬膜)	<u>スコア</u>
浮腫なし	0
正常範囲を超えた浮腫 (瞬膜を含む)	1
眼瞼の部分外反を伴った明らかな浮腫	2*
およそ半分が閉じられた眼瞼の浮腫	3
半分以上が閉じられた眼瞼の浮腫	4

* 「陽性」と考えられる最低スコア

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-刺激・感作)

結 果 : 観察した刺激性評点の平均スコアは以下の表のとおりである。

項 目				最高 評点	投与後の時間 (時間)			
					1	24	48	72
非 洗 眼 群	動物 番号 1 ♂	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 2 ♂	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3 ♀	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	1	1	0
		結 膜	発赤	3	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
	動物 番号 4 ♀	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	2	1	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
動物 番号 5 ♀	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	1	0	0	
	結 膜	発赤	3	2	1	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	
動物 番号 6 ♀	角膜 混濁	程度	4	0	1+	0	0	
		面積	4	0	1	0	0	
	虹 彩		2	1	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	
合 計*				660	52	35	11	0
平 均				110	8.7	5.8	1.8	0.0

* : Draize 法による評価点

+ : フルオレセイン陽性

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-刺激・感作)

検体を眼に適用することにより、び慢性の深紅色の結膜あるいは結膜の充血が全ての動物に、また軽度の結膜浮腫や分泌物が 5 匹の動物に処置後 48 時間までの間に観察された。軽度の虹彩のうっ血もこの期間に 4 匹の動物に観察された。フルオレセイン陽性であり角膜の 4 分の 1 を覆う程度の軽度の角膜のび慢性混濁が、1 匹の動物で試験 24 時間目に観察された。
全ての動物の眼は、72 時間の観察時点で完全に正常となった。

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を有すると考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-刺激・感作)

⑥ 皮膚感作性試験

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 [改良 Buehler 法] (資料 No. 毒 6)

試験機関: RCC, Research & Consulting
Company AG (スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: %

試験動物: Dunkin-Hartley アルビノモルモット (雌雄)、
雄 7 週齢、雌 8 週齢、体重 311~358 g (雄)、291~328 g (雌)
試験群 20 匹およびその対照群; 10 匹

試験期間: 惹起後 48 時間観察

試験方法: [改良 Buehler 法]

投与量設定根拠; 皮膚刺激スクリーニング試験として、検体の 100%、50%、25%、
10%アセトン溶液を無処置の刈毛した皮膚に 6 時間貼付し、48 時間ま
で皮膚反応を観察した。その結果、50%溶液が最低刺激濃度であった。
この結果から感作のための検体濃度を 50%とし、惹起のための濃度を
25%とした。

感作; 検体の 50%アセトン溶液を左肩の皮膚に 6 時間閉鎖貼付した。この感
作暴露を週に 1 回行い、合計 3 回の感作処置を施した。各感作貼付後の
約 24 と 48 時間後に、紅斑や浮腫の程度を観察した。

惹起; 最終感作暴露から約 2 週間 (12~16 日) 後に、検体と対照群の動物の
背部被毛を刈り、左側後方に 25% アセトン溶液の検体を 6 時間貼付し
た。各惹起処置後約 24 と 48 時間後に、紅斑や浮腫の程度を観察した。

再惹起; 初回の惹起から 7~15 日後に、初回惹起と同様に処置した。但し、処置
部位は初回とは別の場所 (背部の右側前方) を用いた。

試験項目: 惹起暴露後、24 及び 48 時間日に適用部位の紅斑および浮腫の有無につ
いて観察評点を行った。また、再惹起暴露の際には 24 および 44 時間目
(±2 時間) に脱毛処置なしで観察評点を行い、その後(44 時間日)、脱
毛クリームによる脱毛を行って、少なくともその 2 時間後 (約 48 時間)
に観察を行った。皮膚反応の強さは紅斑・浮腫ともに 5 段階 (0, ±, 1, 2,
3, 4) に評点した。判定基準は以下の通り。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原休一刺激・感作)

- 0 = 紅斑／浮腫なし
- ± = 極めて軽度の 紅斑／浮腫
- 1 = よく識別できる 紅斑／浮腫
- 2 = 中等度から重度の 紅斑／浮腫
- 3 = 重度の紅斑から軽度の壊死 (深部まで傷害) / 浮腫

結 果 : 誘発処理後の観察において、皮膚反応が認められた動物数を以下に示す。

群	供試動物数	検体濃度 (%)	惹起時	皮膚反応	感作反応動物数										陽性率		
					24 時間					44/48 時間					24 時間	48 時間	
					皮膚反応評点					皮膚反応評点							
					0	+	1	2	3	計*	0	±	1	計*			
初回 惹起	感作群	20	50	25	紅斑	12	1	4	3	0	7/20	10	0	0	0/10	35	0
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0/10		
	対照群	10	-	25	紅斑	3	1	0	3	3	6/10	10	0	0	0/10	60	0
					浮腫	9	0	1	0	0	1/10	10	0	0	0/10		
2回目 惹起 (44 時間)	感作群	20	50	25	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	19	1	0	0/20	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0/20		
	対照群	10	-	25	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0/10	0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0/10		
2回目 惹起 (48 時間)	感作群	20	50	25	紅斑	-	-	-	-	-	-	18	1	1	1/20	-	5
					浮腫	-	-	-	-	-	-	20	0	0	0/20		
	対照群	10	-	25	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0/10	0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0/10		

* グレードが 1 以上を集計

検体を 25%アセトン溶液としてモルモットの皮膚に強く接触させて適用した。したがって、バンテージを除去する際に、皮膚に強い機械的な刺激性が発生した。皮膚に残った検体を溶媒で洗うことで全てを除去することは出来なかった。こういった状況から、この観察所見は急性的な刺激性によるもので感作性による変化を示すものではないと考えられた。この結論は、2 回目の惹起による強い陽性反応が認められなかったことから支持されるものであった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-刺激・感作)

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験 [Maximization 法] (資料 No. 毒 7)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体の純度： %

試験動物：Std:Hartley モルモット、雌、5 週齢、感作開始時の体重 312~357 g
試験群 20 匹およびその対照群；10 匹

試験期間：惹起後 48 時間観察

試験方法：[Maximization 法]

投与量設定根拠；予備試験として検体の 30、10、1、0.3、0.1、0.03 および 0.01 w/w% 流動パラフィン液を用いて皮内投与した結果、10w/w%以上で浮腫を伴う強い紅斑、3w/w%で中等度びまん性紅斑、0.3、1w/w%で散在性紅斑が認められた。また、100、30、10w/w%で閉塞貼付を行った結果、いずれも皮膚反応は見られなかった。これらの結果より、皮内感作は 3w/w%、接触感作は 100%、惹起は 100、30、10w/w%の濃度を設定した。

皮内感作；除毛した頸部背側皮膚 2 ヶ所に以下の薬液を 0.1ml 皮内投与した。

- A) Freund complete adjuvant (FCA) と生理食塩水の等量乳化物
- B) 被験物質 3 w/w% (流動パラフィン) 混合液
- C) 被験物質を FCA で混和し、等量の生理食塩水で調製した 3 w/w% 乳化物

接触感作；皮内感作 6 日目に 10SLS (ラウリル硫酸ナトリウム) ワセリン混合物を皮内投与部位に開放塗布し、翌日 (7 日目) ふき取った。同日、同部位に被験物質 0.2g (陽性対照は 0.2ml) を塗布したリント布を閉塞貼付し、48 時間置いた。

惹起；最終感作暴露から 2 週間後に、動物の左腹側部を除毛した。被験物質はパッチ用絆創膏に 0.1ml (100%については 0.1g) を塗布し、24 時間閉塞貼付した。貼付後 24 および 48 時間後に、紅斑や浮腫の程度を観察した。

試験項目；惹起暴露後、24 及び 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無について観察を行った。判定は 4 段階で評点した。判定基準は以下の通り。

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

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-刺激・感作)

結果：誘発処理後の観察において、皮膚反応が認められた動物数を以下に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					
				感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3
検 体	100% 検体	100%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		30%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		10%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	溶媒 (1)	100%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		30%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		10%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
	100% 検体	100%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		30%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		10%検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
	溶媒 (1)	100%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		30%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		10%検体	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
陽性 対 照	0.05% DNCB	0.01% DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	5	100	100
		0.005% DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	5	100	100
		0.001% DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	5	100	100
	溶媒 (2)	0.05% DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		0.025% DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
		0.01% DNCB	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0

溶媒 (1)：流動パラフィン、溶媒 (2)：エタノール

検体を 10、30、100%流動パラフィン溶液として、モルモット 10 匹の皮膚に貼付した後、24 および 48 時間後に皮膚反応を観察した結果、感作群および対照群共にいずれの観察時においても陽性反応は見られなかった。このため、さらに 10 匹を追加して試験を行ったが、陽性反応は得られなかった。

一方、陽性対照では、初回および追加のいずれの感作群にも陽性率 100%の陽性反応が見られた。対照群においては、いずれの動物にも陽性反応は見られなかった。

以上の結果から、被験物質の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-神経)

⑦ 急性神経毒性試験

試験未実施

急性および 90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験を実施しなかった。

下記に、急性および 90 日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要および総合考察を記載した。

1) ラットの急性経口毒性試験

急性毒性試験の限界用量を越える用量 (5000 mg/kg) まで試験を実施した結果、一般状態の観察において、自発運動量の減少、運動失調、うずくまり、身づくろいの欠如がみられたが、いずれも化合物を大量投与した際に一時的に認められる症状であり、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかった。

(報告書記載: 資料 No. 毒 1、P12 抄録記載: P. 毒 A-5)

2) ラットの 90 日間反復経口毒性試験

(1) 詳細な状態の観察項目

① 外観

試験設定用量範囲内で「外観」に関して脱毛、結膜の充血、前肢の外傷、痂皮形成、眼球突出等が散見されたが、いずれも投与量との相関はなく、また特異的な神経毒性を示唆する所見ではなかった。

(報告書記載: 資料 No. 毒 8、P20 抄録記載: P. 毒 A-22)

② 体位・姿勢

設定した最高用量群 (2500 ppm 群) においても、体位・姿勢に投与に関連する異常は認められなかった。(報告書記載: 資料 No. 毒 8、P20 抄録記載: P. 毒 A-22)

③ 自律神経系機能

設定した最高用量群 (2500 ppm 群) においても、流涙、流涎、立毛、散瞳および縮瞳等の所見は認められなかった。

(報告書記載: 資料 No. 毒 8、P20 抄録記載: P. 毒 A-22)

④ 歩行の異常

試験設定用量範囲内で歩行状態の異常は全く認められなかった。

(報告書記載: 資料 No. 毒 8、P20 抄録記載: P. 毒 A-22)

⑤ 動物の取り扱い操作

試験設定用量範囲内で、動物の取出し時および保定時の反応に投与に関連する異常は認められなかった。(報告書記載: 資料 No. 毒 8、P20 抄録記載: P. 毒 A-22)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－神経 〉

⑥ 環境刺激に対する反応

(2) 機能検査項目、② 種々の刺激に対する感覚運動反応の項を参照。

⑦ 神経系および異常行動

試験設定用量範囲内で、四肢等の部分振戦、全身振戦、痙攣、異常行動および過剰な常同行動の発生は認められなかった。

(報告書記載：資料 No. 毒 8、P20 抄録記載：P. 毒 A-22)

(2) 機能検査項目

① 自発運動量

試験設定用量範囲内で、運動量および立ち上がり回数に投与に関連する影響はみられなかった。(報告書記載：資料 No. 毒 8、P22 抄録記載：P. 毒 A-25)

② 種々の刺激に対する感覚運動反応

試験設定用量範囲内で、接近反応、聴覚刺激および固有受容器刺激に関して投与に関連する影響はみられなかった。

(報告書記載：資料 No. 毒 8、P22 抄録記載：P. 毒 A-25)

③ 握力

試験設定用量範囲内で、前肢および後肢の握力に投与による影響は認められなかった。(報告書記載：資料 No. 毒 8、P22 抄録記載：P. 毒 A-25)

(3) 病理組織学的検査項目

試験設定用量範囲内で、脳、脊髄、視神経および坐骨神経に異常所見は認められなかった。(報告書記載：資料 No. 毒 8、P22 抄録記載：P. 毒 A-27)

(4) その他の検査項目

試験設定用量範囲内で、脳重量測定および眼科学的検査で投与に関連する異常所見は認められなかった。(報告書記載：資料 No. 毒 8、P22, 23 抄録記載：P. 毒 A-23, 25)

総合考察

フルボキサム 5000 mg/kg を単回投与した結果、自発運動量の減少など軽微な症状は認められたが、神経毒性を疑う毒性症状は認められず、また、2500 ppm を 90 日反復経口投与後、眼科学的検査、接近反応、聴覚刺激、固有受容器刺激、握力・運動量測定を含む機能検査を行ったが、被験物質投与による影響と考えられる症状は何も認められなかった。

以上の結果から、本剤の単回投与による神経毒性は示唆されないと考える。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－神経 〉

⑧ 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑧ 急性遅発性神経毒性試験成績について

ア. 急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められたため

イ. 遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められたため

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-90日反復 〉

⑨ 90日間反復経口投与毒性試験

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 No. 毒 8)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：Cri: CD(SD)系ラット、一群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢 (個別飼育)

試験期間：3ヶ月 (2005年 8月 30日～2005年 12月 2日)

投与方法：検体は溶媒を用いずに、0、50、350 および 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。詳細な症状観察は週 1 回行った。

身振り、脱毛、結膜の充血等の症状がみられたが何れも投与量との関連が認められないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。詳細な症状観察でも投与の影響は認められなかった。全ての動物は、投与終了まで生存した。

体重変化；投与開始時 (投与 0 日目)、その後は 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。

検体投与に伴う変化はなかった。投与終了時の平均体重を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	50	350	2500
平均体重(g)	雄	516.9	552.9 (107)	507.7 (98)	486.8 (94)
	雌	271.0	276.4 (102)	281.5 (104)	270.0 (100)

() 内の数値は対照群に対する変動率 (%)、多重検定

摂餌量および摂餌効率；週 1 回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-90日反復)

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	350	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.0	20.7	146.3
	雌	3.5	24.2	171.8

眼科学的検査 ; 試験開始前および投与 13 週日に対照群および 2500 ppm 群の全動物を対象として、検査を行った。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与終了後に一晩絶食した各群各性 10 匹ずつを対象とし、ネンブタール[®]麻酔下で頸動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、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)、網状赤血球数 (%)、血小板数、白血球百分比、血液凝固検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン濃度)

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。

性別 :	雄			雌		
投与量 (ppm) :	50	350	2500	50	350	2500
PT			↑147			
APTT			↑127			↑117

多重比較法 ↑ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.001

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

2500 ppm群の雌雄に活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の有意な延長が、同群の雄ではプロトロンビン時間 (PT) の有意な延長も認められ、検体投与による影響と考えられた。その他の投与群に投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査 ; 投与終了後に一晩絶食した各群雌雄 10 匹ずつを対象として、ネンブタール[®]麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、コリンエステラーゼ、トリグリセリド

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かかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原休-90 日反復)

性別 :	雄			雌		
投与量 (ppm) :	50	350	2500	50	350	2500
グルコース		↓ 85				
総ビリルビン						↓ 56
総タンパク						↑ 114
アルブミン						↑ 120
総コレステロール						↑ 126
GPT			↑ 183			
クレアチニン						↓ 74

多重比較法 ↑ ↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

2500 ppm 群の雌に血清総タンパク、アルブミンおよび総コレステロールの増加がみられ、また、総ビリルビンおよびクレアチニンの減少が何れも有意差をもって認められた。2500 ppm 群の雄に血清 GPT の有意な増加がみられ、350 ppm 群の雄にグルコースの有意な減少が認められた。グルコースの変化については投与量との関連を欠くことから検体投与による影響とは考えられなかった。

ホルモン測定 ; 投与 29 日目に各群各性 10 匹ずつを対象として、エーテル吸入麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について血清を分析した。

甲状腺刺激ホルモン(TSH)、トリヨードサイロニン(T₃)、サイロキシニン(T₄)
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。

性別 :	雄			雌		
投与量 (ppm) :	50	350	2500	50	350	2500
T ₃		↓ 85	↓ 84			
T ₄		↓ 71	↓ 40			↓ 55
TSH						↑ 188

多重比較法 ↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01、↓ ↓ : P < 0.001

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

350 ppm 群および 2500 ppm 群の雄に血清 T₃ および T₄ の有意な減少が認められた。また、2500 ppm 群の雌に血清 T₄ の減少および TSH の増加が何れも有意差をもって認められ、検体投与による影響と考えられた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-90日反復)

尿検査； 投与終了後に、全動物を給水、絶食下で夜間尿を採取し、以下の項目について分析した。

飲水量、色調、尿量、pH、比重、尿沈渣、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン値

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。

性別：	雄			雌		
投与量 (ppm)：	50	350	2500	50	350	2500
ケトン体				↑		
上皮細胞				↑		

Mann-Whitney U-検定 ↓: P < 0.05

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

50 ppm 群の雌にケトン体排泄の増加および尿沈渣の所見として上皮細胞数の増加がみられたが、他の投与群に変化はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

機能検査； 投与 12 週目に各群各性 10 匹ずつを対象として、接近反応、聴覚刺激、固有受容器刺激、握力測定、運動量測定を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別：	雄			雌		
投与量 (ppm)：	50	350	2500	50	350	2500
握力 (後肢)	↑148					
運動量					↑170	

多重比較法 ↑: P < 0.01

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

50 ppm 群の雄に後肢の握力の有意な増加が、350 ppm 群の雌に運動量の有意な増加がそれぞれ認められたが、他の投与群に変化はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

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、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-90日反復)

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。

性別 :		雄			雌		
投与量 (ppm) :		50	350	2500	50	350	2500
甲状腺	重量			↑127		↑127	↑161
	体重比			↑136		↑123	↑165
肝臓	重量			↑129			↑157
	体重比		↑109	↑138		↑110	↑160
腎臓 (右)	重量					↑112	↑111
	体重比		↑110	↑114		↑108	↑112
腎臓 (左)	重量						↑113
	体重比		↑111	↑116			↑114
副腎 (右)	重量				↑122	↑126	↑123
	体重比				↑120	↑121	↑124
副腎 (左)	重量				↑118		↑119
	体重比						
精巣 (左)	重量				-	-	-
	体重比			↑110	-	-	-
卵巣 (左)	重量	-	-	-	↑125	↑129	
	体重比	-	-	-			

多重比較法 ↑: P < 0.05、∩: P < 0.01 ↑↑: P < 0.001

表中の数値は群平均値の対照群に対する変動率 (%)

350 ppm 群および 2500 ppm 群の雌雄に肝臓重量の対体重比の有意な増加がみられ、2500 ppm 群の雌雄に肝臓の湿重量の増加が認められた。350 ppm 群および 2500 ppm 群の雌および 2500 ppm 群の雄で甲状腺の湿重量および対体重比の有意な増加がみられた。350 ppm 群および 2500 ppm 群の雌雄に腎臓重量 (右) の対体重比の有意な増加がみられ、両群の雌では湿重量も有意に増加していた。また、350 ppm 群および 2500 ppm 群の雄に腎臓重量 (左) の対体重比の有意な増加がみられ、2500 ppm 群の雌で腎臓 (左) の湿重量および対体重比の有意な増加が認められた。肝臓、甲状腺および腎臓の重量増加は検体投与による影響であると考えられる。但し、腎臓への影響については、血液生化学検査で腎臓機能への影響を示唆する所見が認められないこと、また、関連する病理組織所見が認められないことから、毒性的な意義に乏しい変化であると考えられる。雌の全投与群に副腎 (右) の湿重量および対体重比の有意な増加がみられ、50 ppm 群および 2500 ppm 群で副腎 (左) の湿重量の有意な増加が認められた。副腎重量の増加は、投与量との関連がみられないこと、関連する病理組織所見が認められないこと、片性のみの変化であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。精巣重量 (左) の対体重比の有意な増加が 2500 ppm 群でみられたが、同群の最終体重に有意差は認められないものの、対照群と比べ 6%程度低値であるためにみられた変化であると考えられる。卵巣 (左) の湿重量の有意な増加が 50 ppm 群および 350 ppm 群に認められたが、片側のみの変化であること、投与量との関連を欠くことまた、組織学的な変化を伴わないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-90 口反復)

肉眼病理検査； 投与終了後に全動物について剖検を行った。

性別：	雄				雌			
投与量 (ppm)：	0	50	350	2500	0	50	350	2500
肝臓 黒褐色化	0/10	0/10	0/10	↑5/10	0/10	0/10	1/10	↑6/10

Fisher's exact test ↑: P <0.05、↑: P <0.01

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

肝臓の黒褐色化が 2500 ppm 群の雄で 5/10 に、同群の雌で 6/10 にみられ、350 ppm 群の雌に 1/10 に認められ、検体投与による影響であると考えられる。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、下記の組織について病理組織標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 2500 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、甲状腺および肉眼病変部位を観察した。

脳、脊髄（頸、胸、腰部）、下垂体、眼球（視神経とハーダー腺を含む）、外涙腺、甲状腺、上皮小体（切片にみられた場合）、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膣、唾液腺（顎下腺、舌下腺、耳下腺）、顎下リンパ節、食道、胃、十二指腸、脾臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、膝関節、大腿筋、坐骨神経、皮膚、乳腺（雌）、肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた全所見を以下に示す。

性別：	雄				雌			
投与量 (ppm)：	0	50	350	2500	0	50	350	2500
心臓 肉芽巣	0/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	0/10
脾臓 ヘモジデリン沈着	0/10	0/0	0/0	0/10	3/10	0/0	0/0	3/10
肺	泡沫細胞集簇	2/10	0/0	0/0	3/10	1/10	0/0	1/10
	血管石灰沈着	8/10	0/0	0/0	8/10	8/10	0/0	7/10
気管 細胞浸潤	0/10	0/0	0/0	1/10	1/10	0/0	0/0	0/10
胃 糜爛	0/10	1/1	0/0	0/10	0/10	1/1	0/0	0/10
脾臓 細胞浸潤	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/10
肝臓	小肉芽巣	8/10	8/10	7/10	6/10	8/10	5/10	8/10
	巣状壊死	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	小葉周辺部脂肪沈着の減少	0/10	0/10	↑4/10	↑10/10	0/10	0/10	1/10
	限局性脂肪変性	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	1/10
	小葉中心性肝細胞肥大	0/10	0/10	↑9/10	↑10/10	0/10	0/10	↑10/10
顎下腺 異所性組織	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/0	0/10
耳下腺	異所性組織	0/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	1/10
	細胞浸潤	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	0/10
	リンパ球浸潤	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/10
	好塩基性肥大巣	0/10	0/0	0/0	0/10	1/10	0/0	1/10

(次頁に続く)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原休-90日反復)

(前頁の続き)

性別 :		雄				雌			
投与量 (ppm) :		0	50	350	2500	0	50	350	2500
腎臓	嚢胞	0/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	0/10
	細胞浸潤	3/10	0/0	0/0	3/10	1/10	0/0	0/0	1/10
	石灰沈着	1/10	0/0	0/0	1/10	2/10	0/0	0/0	0/10
	好塩基性尿細管	4/10	0/0	0/0	3/10	1/10	0/0	0/0	1/10
	尿細管上皮過形成	1/10	0/0	0/0	0/10	0/10	0/0	0/0	0/10
膀胱	粘液蛋白性プラグ	1/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	0/10
前立腺	細胞浸潤	2/10	0/0	0/0	3/10	0/0	0/0	0/0	0/0
下垂体	嚢胞	1/10	0/0	0/0	1/10	0/10	0/0	0/0	1/10
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	0/10	0/0	0/10	↑5/10	0/10	0/0	0/10	↑9/10
	嚢胞	3/10	0/0	2/10	3/10	5/10	0/0	3/10	5/10
眼	全眼球炎	0/10	0/1	0/0	0/10	0/10	0/1	1/1	0/10
	虹彩前癒着	0/10	0/1	0/0	0/10	1/10	0/1	0/1	0/10
	虹彩後癒着	0/10	0/1	0/0	0/10	0/10	0/1	0/1	1/10
	角膜血管新生	0/10	1/1	0/0	0/10	1/10	0/1	0/1	0/10
	角膜石灰化	0/10	1/1	0/0	0/10	1/10	1/1	0/1	1/10
	網膜萎縮	0/10	0/1	0/0	0/10	1/10	0/1	0/1	1/10
耳	慢性炎症	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0
ハーダー腺	細胞浸潤	1/10	0/0	0/0	2/10	2/10	0/0	0/0	2/10
外涙腺	リンパ球浸潤	1/10	0/0	0/0	1/10	1/10	0/0	0/0	1/10
皮膚	皮膚炎	0/10	0/2	0/1	0/10	0/10	0/0	0/2	1/10
	毛嚢萎縮	1/10	2/2	1/1	0/10	3/10	0/0	2/2	1/10

Fisher's exact test ↑: P < 0.05、↑↑: P < 0.001

表中の数値は所見を有する動物数 / 検査動物数

肝臓では 350 ppm 群および 2500 ppm 群に小葉中心性肝細胞肥大 (350 ppm 群の雄 : 9/10、同群雌 : 10/10、2500 ppm 群の雌雄とも 10/10) および小葉周辺部の脂肪沈着の減少 (350 ppm 群の雄 : 4/10、同群雌 : 1/10、2500 ppm 群の雄 : 10/10、同群雌 : 9/10) が認められた。甲状腺では 2500 ppm 群の雌雄に濾胞上皮細胞の肥大が雄で 5/10 に、雌で 9/10 にそれぞれ認められた。肝臓および甲状腺にみられたこれらの所見は検体投与による影響であると考えられる。

以上のことから、検体を Cri:CD(SD) ラットに 90 日間にわたって反復投与した際、350 ppm または 2500 ppm 群に活性化部分トロンボプラスチン時間およびプロトロンビン時間の延長、血清総タンパク、アルブミン、総コレステロールおよび血清 GPT の増加、総ビリルビンおよびクレアチニンの減少、血清 T₃ および T₄ の減少、TSH の増加が認められた。加えて、病理解剖における肝臓の黒褐色化、肝臓、甲状腺および腎臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小葉周辺部の脂肪沈着の減少、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が認められた。これらの変化は何れも本剤投与による影響であると考えられる。従って、本試験における無毒性量は雌雄共に 50 ppm (雄 : 3.0 mg/kg/day、雌 : 3.5 mg/kg/day) と結論される。また、標的臓器は肝臓および甲状腺であると判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-90日反復 〉

⑨ 90日間反復経口投与毒性試験

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

提出省略

省略理由：

当該農薬の剤型、使用方法からみて、人が当該農薬の成分物質を長期にわたり摂取するおそれがないこと等の理由により、安全と認められたため2種（ラット・イヌ）のうちイヌを省略した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－反復経皮 〉

⑩ 21 日間反復経皮投与毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑩ 21 日間反復経皮投与毒性試験成績について

イ. 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められる

急性経皮毒性において、2000 mg/kg を投与しても何ら症状が認められず、経皮暴露により特に毒性が強く現れることはないと考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-反復吸入)

⑩ 90 日間反復吸入毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑩ 90 日間反復吸入毒性試験成績について

イ. 急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められたため

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－反復遅発神経 〉

⑫ 反復経口投与神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

90 日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、2 年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験においても神経毒性を示す所見がなかったこと、また、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験を実施しなかった。

下記に、90 日間反復経口毒性試験の神経毒性に関連する観察内容の概要および 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の総合考察を記載した。

1. 90 日間反復経口毒性試験

(1) 詳細な状態の観察項目

① 外観

試験設定用量範囲内で「外観」に関して脱毛、結膜の充血、前肢の外傷、痂皮形成、眼球突出等が散見されたが、いずれも投与量との相関はなく、また特異的な神経毒性を示唆する所見ではなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

② 体位・姿勢

設定した最高用量群 (2500 ppm 群) においても、体位・姿勢に投与に関連する異常は認められなかった。(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

③ 自律神経系機能

設定した最高用量群 (2500 ppm 群) においても、流涙、流涎、立毛、散瞳および縮瞳等の所見は認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

④ 歩行の異常

試験設定用量範囲内で歩行状態の異常は全く認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

⑤ 動物の取り扱い操作

試験設定用量範囲内で、動物の取出し時および保定時の反応に投与に関連する異常は認められなかった。(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

⑥ 環境刺激に対する反応

(2) 機能検査項目、② 種々の刺激に対する感覚運動反応の項を参照。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-反復遅発神経)

⑦ 神経系および異常行動

試験設定用量範囲内で、四肢等の部分振戦、全身振戦、痙攣、異常行動および過剰な常同行動の発生は認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P20 抄録記載：P.毒 A-22)

(2) 機能検査項目

① 自発運動量

試験設定用量範囲内で、運動量および立ち上がり回数に投与に関連する影響はみられなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P22 抄録記載：P.毒 A-25)

② 種々の刺激に対する感覚運動反応

試験設定用量範囲内で、接近反応、聴覚刺激および固有受容器刺激に関して投与に関連する影響はみられなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P22 抄録記載：P.毒 A-25)

③ 握力

試験設定用量範囲内で、前肢および後肢の握力に投与による影響は認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P22 抄録記載：P.毒 A-25)

(3) 病理組織学的検査項目

試験設定用量範囲内で、脳、脊髄、視神経および坐骨神経に異常所見は認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P22 抄録記載：P.毒 A-27)

(4) その他の検査項目

試験設定用量範囲内で、脳重量測定および眼科学的検査で投与に関連する異常所見は認められなかった。

(報告書記載：資料 No.毒 8、P22, 23 抄録記載：P.毒 A-23, 25)

2. その他の試験 (90 日より長期の試験) からの考察

以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2 年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験 (ラット; 1994 年)

レポートの要約、考察および結論の中に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記されていない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬フルボキサムは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

4. 総合考察

2500ppm を最高とし、90 日間反復投与した後、眼科学的検査、接近反応、聴覚刺激、固有受容器刺激、握力・運動量測定を含む機能検査を行った結果、被験物質投与による影響と考えられる症状は何も認められず、また、2 年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験においても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記されていない。

以上の結果から、本剤の反復単回投与による神経毒性は示唆されないと考える。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体－反復遅発神経)

⑬ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑬ 28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績について

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たため

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（原休一慢毒）

⑭ 一年間反復経口投与毒性試験

イヌを用いた一年間反復経口投与毒性試験

試験未実施

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

（2）毒性に関する試験成績について

⑭ 一年間反復経口投与毒性試験成績について

ア. 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないこと、摂取する量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合

（ア）食品の用に供される農作物以外の農作物に使用される場合に該当すると判断したため。