

農薬抄録

一般名：インドキサカルブ MP

「殺虫剤」

(作成年月日) 平成 9 年 12 月 16 日

(改訂年月日) 平成 19 年 9 月 19 日

(作成会社名) デュポン株式会社

農業製品事業部 登録・環境部

目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	VIII-1
1 原体	
1 急性毒性	VIII-8
2 皮膚および眼に対する刺激性	VIII-14
3 皮膚感作性	VIII-16
4 急性神経毒性	VIII-19
5 90日間反復経口投与毒性	VIII-36
6 長期反復経口投与毒性及び発がん性	VIII-68
7 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-138
8 変異原性	VIII-151
9 生体機能影響	VIII-163
2 原体混在物および代謝物	VIII-172
3 製剤	VIII-185
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	IX-1
〔附〕 インドキサカルブ MP の開発年表	

I. 開発の経緯

1. オキサダイアジン系殺虫剤発見の経緯

オランダのデュファー社によって、昭和49年(1974年)に、3,4-diphenylpyrazoline基を有し殺虫活性を示す化合物群に関する特許が申請されたが、平成17年(2005年)までにこの系統の化合物群の中で製品化に至った化合物は存在しない。米国デュポン社においては、昭和60年(1985年)から平成2年(1990年)にかけて pyrazoline を semicarbazone や tricyclicpyrazoline または pyridazine 等に置換した多数の類縁化合物を合成し、その生物活性と構造との相関を検討した。その結果、oxadiazine に置換することにより高い活性が得られることが見いだされ、現在のオキサダイアジン系殺虫剤を発見そして開発するに至った。

2. オキサダイアジン系殺虫剤開発の経緯

米国デュポン社におけるオキサダイアジン系化合物の広範な研究・開発の結果、平成2年(1990年)に最初のリード化合物を得ることができた。このリード化合物の類縁化合物群からは高い殺虫活性を示す化合物が多数認められたため、毒性・残留性等についてより高い安全性を有する化合物の探査が続けられた。その結果、平成3年(1991年)に indoxacarb^(注)が高い殺虫活性と安全性が両立する化合物として選抜され、全世界的に開発活動を開始する運びとなった。

(注) indoxacarb : インドキサカルブ。本化合物は不斉炭素を1つ有するため2種類の光学異性体が存在するが、インドキサカルブはS体のみを示すISO一般名である。なお、日本において開発された本化合物のラセミ体の名称を、S体であるインドキサカルブと区別するために、インドキサカルブMPとした。デュポン社試験番号DPX-JW062、DPX-062はラセミ体を示す番号である。

3. インドキサカルブMP開発の経緯

日本では、昭和62年(1987年)から、オキサダイアジン系化合物の研究開発に着手した。平成4年から平成6年(1992~1994年)にかけてインドキサカルブMPに関する種々の基礎試験を実施し、特に鱗翅目幼虫に対する高い殺虫活性が認められた。また、既に市販されている剤とは全く異なる作用機作を有するため、抵抗性問題が顕在化している鱗翅目害虫に対しても有効であることが明らかとなった。この結果に基づき、平成7年(1995年)から(社)日本植物防疫協会および(財)日本葉たばこ技術開発協会においてDPX062フロアブル(10%水和剤)として委託試験を開始した。平成8年(1996年)までにキャベツ、はくさい、だいこん、かんしょ、てんさい、茶、りんご、たばこで鱗翅目害虫に対し「実用性あり」と判定されている。

本製剤はトルネードフロアブルとして平成13年（2001年）4月26日に、キャベツ、だいこん、てんさい、かんしょ、たばこの5作物に農薬登録された。また、その後、平成19年（2007年）9月までに、適用拡大として、はくさい、ブロッコリー、ねぎ、いちご、なす、トマト、ピーマン、レタス、だいず、しょうが、えだまめが登録された。

4. 海外の登録・評価状況

平成19年（2007年）9月現在、インドキサカルブMP（ラセミ体）は日本でのみ登録され、使用されている。海外の主要な国においては、S体の比率を75%に上げた原体が供給されており、この原体を用いた製剤が、米国、オーストラリアおよびニュージーランド等のオセアニア諸国、中国、韓国、台湾、イラン、サウジアラビア等のアジア諸国、イタリア、ドイツ、英国、クロアチア、スイス等のヨーロッパ諸国、ブラジル等の中南米諸国やアフリカ諸国と、各国において農薬登録され、使用されている。

海外においては葉菜類や果菜類、根菜類などの野菜及び果樹、いも類、豆類など幅広い作物に適用があり、またワタも主要な適用作物の一つである。2007年9月現在、S体比率75%の原体について、日本のほかにJMPR、アメリカ、オーストラリアおよびEUでADIが設定されている。

5. 本剤の有効性および既存薬剤との関連

本剤はオキサジアジン系の殺虫剤であり有効性は次のように要約される。

- 1) 鱗翅目幼虫に対する効果が高いが、他の昆虫などに対する活性が低いため、ハナカメムシやカブリダニ等の天敵への影響が少ない。
- 2) 有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤をはじめとする有機合成殺虫剤、BT剤等の微生物由来の殺虫剤など、既存の市販の殺虫剤と異なる、全く新しい作用機構を持つ殺虫剤であるため、抵抗性が問題化しているコナガ等にも有効である。
- 3) 本剤を散布した作物を摂食した鱗翅目幼虫は速やかにその摂食活動が停止する。その後、死亡に至るまでにはある程度の時間を要するが、脱皮阻害剤とは異なり作物への食害が進展することはほとんど無い。
- 4) 哺乳類動物に対する安全性が高いため、安心して使用できる。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称および化学構造

(1) 有効成分の一般名： インドキサカルブ MP
indoxacarb-MP

(2) 別 名：

試 験 名； DPX-JW062、JW-062 (ラセミ体)

本化合物は、合成方法に光学的な選択性がないため、ラセミ体として得られる。殺虫活性を示すのは片方の光学異性体 ((S)-体) のみであるが、(S)-体のみを得ることが難しいことから農薬用原体にはラセミ体を使用する。また、安全性評価に関する試験もラセミ体を用いて行った。DPX-JW062 または JW-062 はラセミ体を示す試験名である。

なお、ISO 一般名のインドキサカルブは(S)-体のみを示し、ラセミ体を示す ISO 一般名はインドキサカルブ MP となる。

(3) 化学名

IUPAC 名；

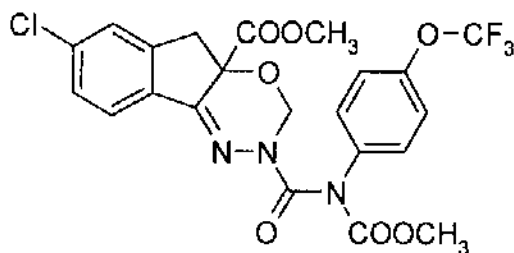
methyl (*RS*)-7-chloro-2,3,4a,5-tetrahydro-2-[methoxycarbonyl-(4-trifluoromethoxyphenyl)carbamoyl]indeno[1,2-*e*][1,3,4]-oxadiazine-4a-carboxylate

メチル- (*RS*)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[メトキシカルボニル(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバモイル]インデノ[1,2-*e*][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート

CAS 名；

(*RS*)-methyl 7-chloro-2,5-dihydro-2-[[{(methoxycarbonyl)-[4-trifluoromethoxy]phenyl]amino}carbonyl]indeno{1,2-*e*}{1,3,4}-oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylate

(4) 構造式：



(5) 分子式： $C_{22}H_{17}O_7N_3F_3Cl$

(6) 分子量： 527.8

(7) CAS 番号： 144171-61-9

有効成分の物理的・化学的性状

(1) 有効成分の物理的・化学的性状

項目	結果	試験方法	備考
外観・臭気	類白色粉末 (固体) 無臭	官能法	
密度	1.34 g/cm ³ (20°C)	OECD 109 静的バランス法	米国デュポン社中央研究所 1997年 (GLP)
融点	140~141°C	OECD 102 液浴付毛細管法	
沸点	337.6°Cで分解のため測定不能	OECD 103 熱分析法	残留農薬研究所 2003年 (GLP)
蒸気圧	4.0×10 ⁻¹⁰ Pa (25°C)	クヌーセン法	米国デュポン社中央研究所 1996年 (GLP)
溶解度 (20°C)			
水	0.0136 mg/L	カラム溶出法	米国デュポン社中央研究所 1996年 (GLP)
ジクロロメタン	380 g/L	フラスコ法	米国デュポン社中央研究所 1995年 (GLP)
アセトン	140 g/L		
酢酸エチル	95 g/L		
アセトニトリル	76 g/L		
o-キシレン メタノール ヘキサン	19 g/L 3.9 g/L 0.075 g/L		
解離定数	解離していないと 考えられるため 測定不能	OECD 112 UV分光光度法	米国デュポン社中央研究所 1996年 (GLP)
分配係数 (n-オクタノール/水)	logPow=4.6 (25°C, pH5)	OECD 107 フラスコ振とう法	米国デュポン社中央研究所 1996年 (GLP)

(2) 安定性

①熱

143°Cで融点由来の吸熱ピークが認められ、338°Cで分解由来の発熱ピークが認められる。

②加水分解性 (2種類の標識体を使用)

t_{1/2} 401~604日 (pH5)、37.5~38.2日 (pH7)、0.98~1.03日 (pH9) (25°C)

③水中光分解性 (2種類の標識体を使用)

人工太陽光 (25°C、キセノンランプ、31.6W/m² (300~800nm))

蒸留水: t_{1/2} 3.16日

自然水: t_{1/2} 2.34~2.52日

自然太陽光相当 (東京、春)

蒸留水: t_{1/2} 2.37日

自然水: t_{1/2} 1.76~1.88日

④その他

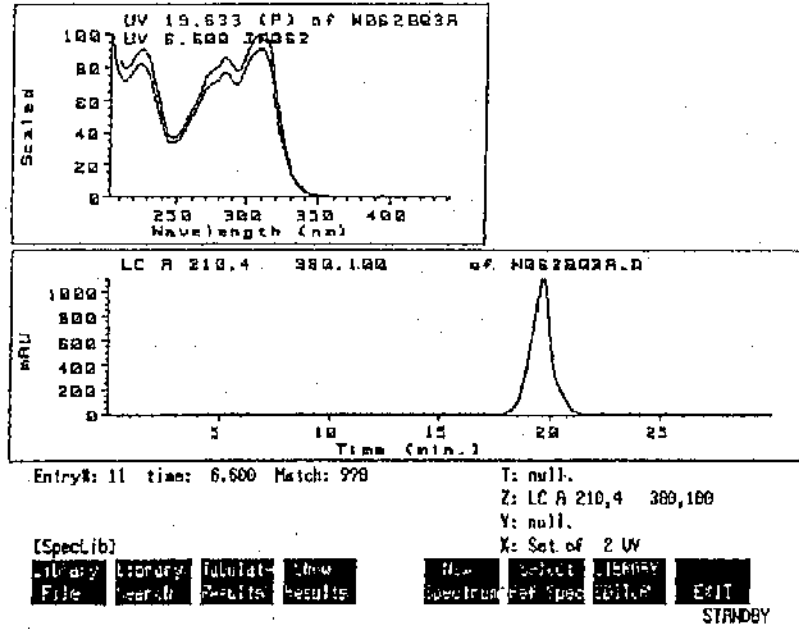
光に対しては安定。

(3) UV、赤外、MS、NMR (H-, C-) 等のスペクトル

次頁以降に示す。

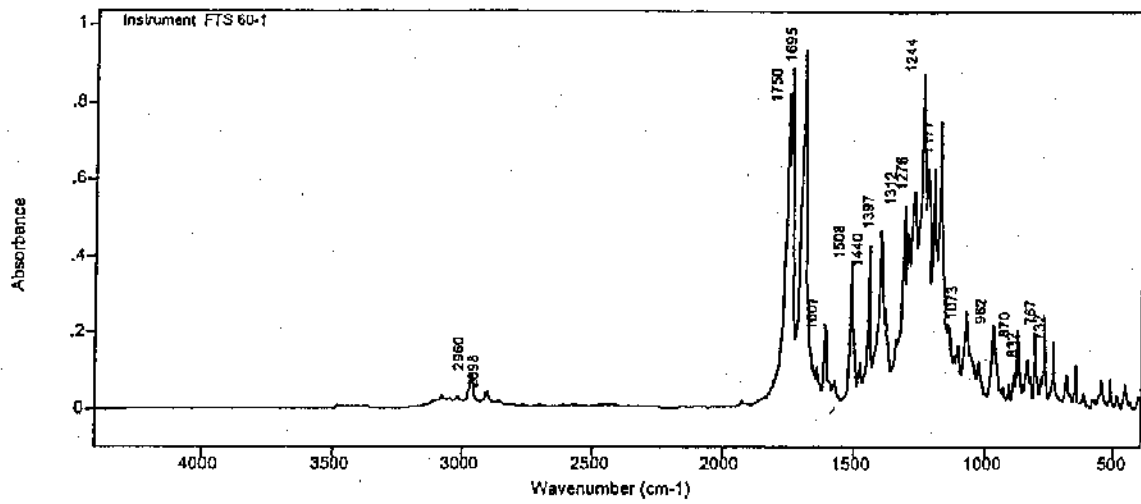
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

インドキサカルブ MP の UV スペクトル



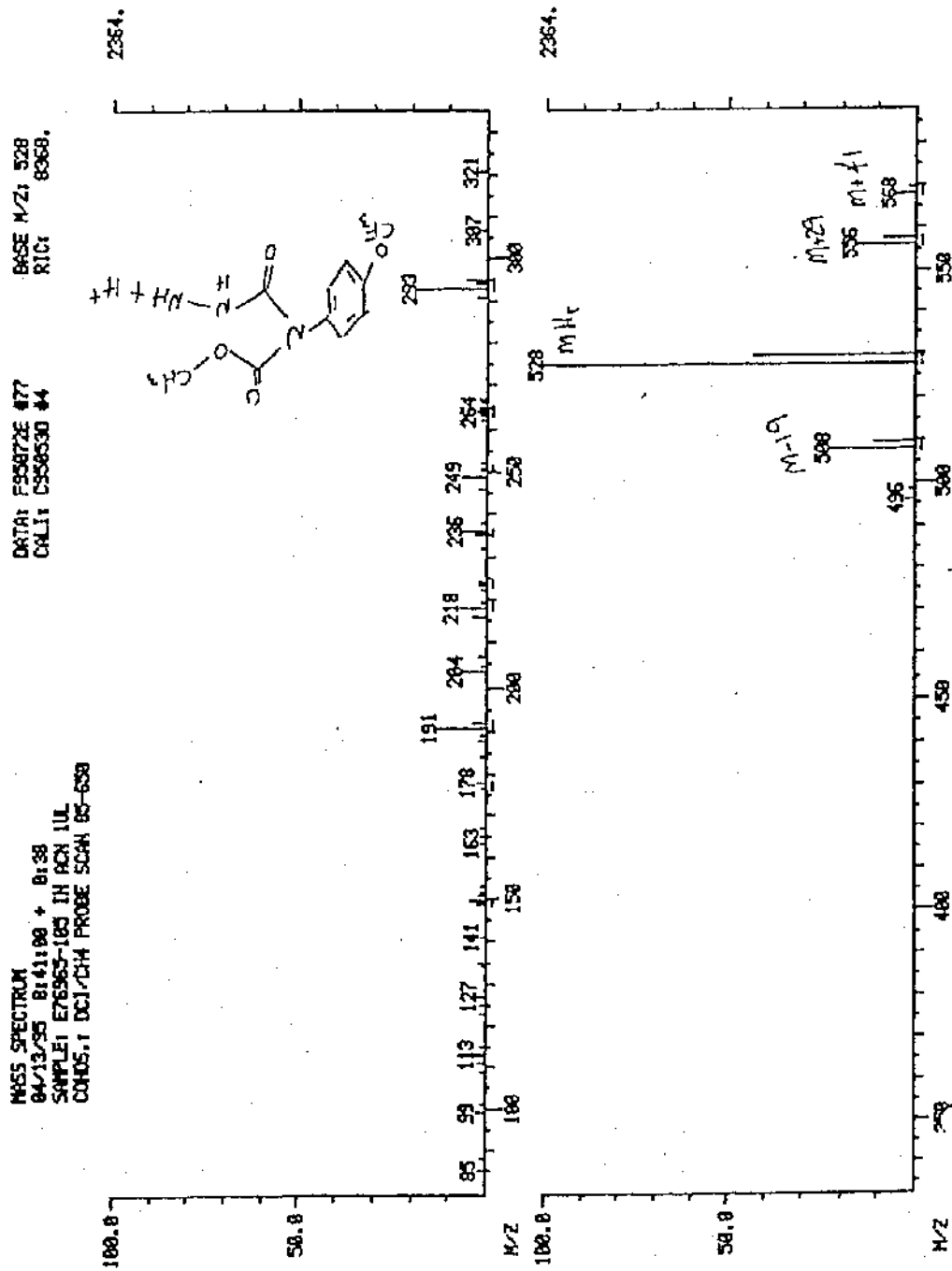
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

インドキサカルブ MP の赤外スペクトル



T13514 of JW062-119, KBr pellet, 0.33%, thickness=0.63mm

インドキサカルブ MP の MS スペクトル



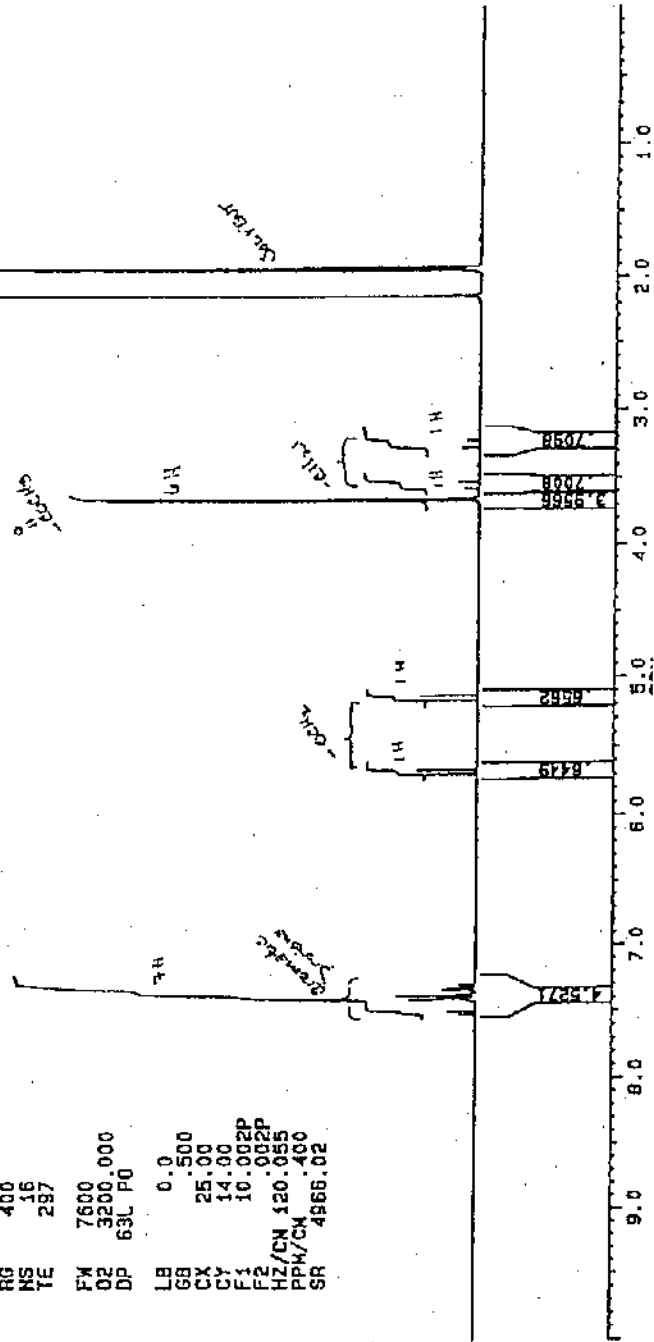
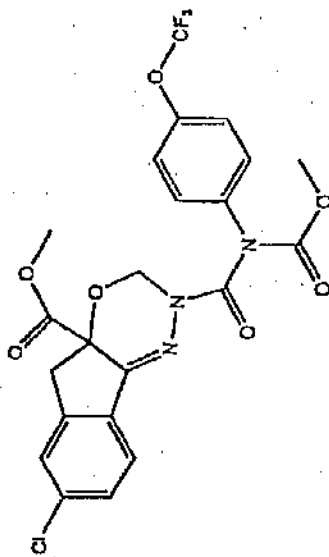
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

インドキサカルブ MP の ¹H-NMR スペクトル

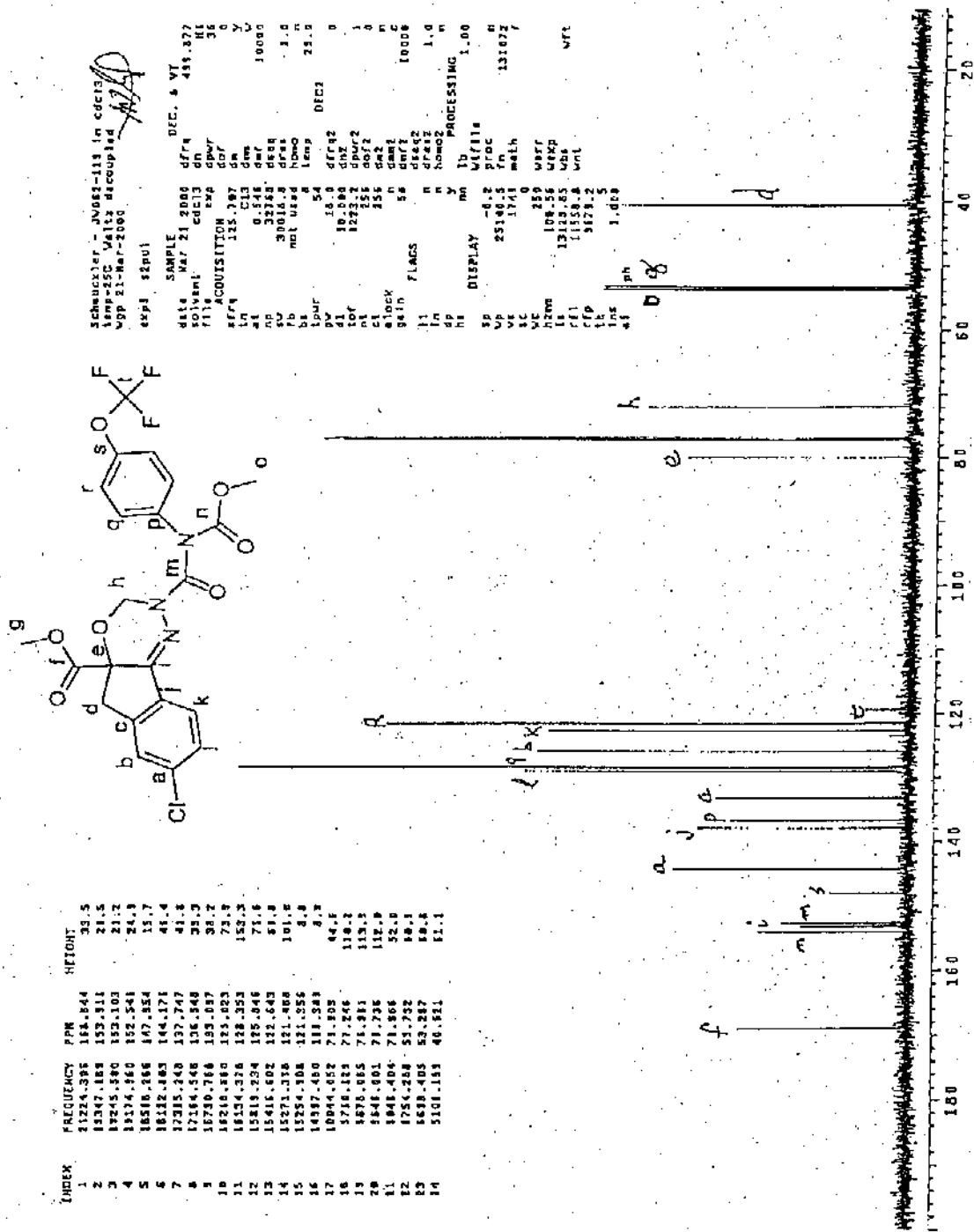
JW062-119 IN CD3CN AT AMBIENT TEMPERATURE C. ZIMMERMAN



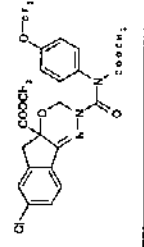
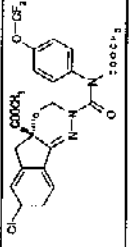
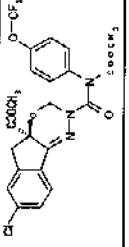
H950071.001
 DATE 1-6-95
 SF 300.135
 SY 100.0453953
 D1 6816.725
 S1 32768
 T0 52788
 SW 6024.096
 HZ/PT .368
 PW 5.0
 RD 15.000
 AQ 2.720
 RG 400
 NS 16
 TE 297
 FM 7600
 O2 3200.000
 DP 63L P0
 LB 0.0
 GB .500
 CX 25.00
 CY 14.00
 F1 10.002P
 F2 .002P
 HZ/CN 120.055
 PPM/CN 400
 SR 4966.02



インドキサカルブ MP の¹³C-NMR スペクトル



3. 原体の成分組成

区分	名称		化学名	構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名						規格値	通常値
有効成分 (有効成分の内訳)	インドキサカルブ MP		メチル=(RS)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[メキシカルボニル(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル]インデン[1,2-e][1,3,4]-オキサジアジン-4a-カルボキシラート		$C_{22}H_{17}O_7N_3F_3Cl$	527.8		
	KN128 (インドキサカルブ)		メチル=(S)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[メキシカルボニル(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル]インデン[1,2-e][1,3,4]-オキサジアジン-4a-カルボキシラート					
	KN127 (インドキサカルブの 光学異性体)		メチル=(R)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[メキシカルボニル(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル]インデン[1,2-e][1,3,4]-オキサジアジン-4a-カルボキシラート					
成分組成								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

4. 製剤の組成

トルネードフロアブル (インドキサカルブ MP 10% 水和剤)	
インドキサカルブ MP	10.0%
水、界面活性剤 等	90.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は広範囲の鱗翅目害虫に対して食毒及び接触毒性を示すが、特に鱗翅目幼虫が経口摂取した場合に高い殺虫活性が認められる。一部の半翅目害虫や鞘翅目害虫にも活性を示すが、その有効性は鱗翅目害虫と比較して低い。
本剤の殺虫スペクトラムの一覧を以下に示す。

鱗翅目害虫	コナガ、アオムシ、タマナギンウワバ、 ヨトウムシ、ハスモンヨトウ、シロイチモジヨトウ、 タバコガ、オオタバコガ、 リンゴコカクモンハマキ、ミダレカクモンハマキ、トビハマキ、 キンモンホソガ、ギンモンハモグリガ、モモハモグリガ、 モンクロシャチホコ、アメリカシロヒトリ、 チャノコカクモンハマキ、チャノホソガ、ヨモギエダシヤク、 コブノメイガ、ニカメイガ
半翅目害虫	ツマグロヨコバイ、 チャノミドリヒメヨコバイ
鞘翅目害虫	テンサイトビハムシ、 イネミズゾウムシ

2. 作用機作

本剤を処理した作物を摂取した昆虫は、興奮・行動の制御不能状態を経て麻痺症状を示す。本剤は昆虫の神経軸索に作用し、神経膜の Na⁺チャンネルの機能を阻害する。その結果、神経系を麻痺させ昆虫を死に至らしめる。

3. 作用特性と防除上の利点等

インドキサカルブ MP の作用特性および防除上の利点は次の通りである。

- (1) 有機リン剤、カーバメート剤、合成ピレスロイド剤をはじめとする有機合成殺虫剤、BT 剤等の微生物由来の殺虫剤など、既存の市販の殺虫剤と異なる全く新しい作用機構を持つ殺虫剤であるため、他剤とローテーション防除を行うことにより抵抗性問題の対策を図ることができる。
- (2) 本剤を散布した作物を摂取した鱗翅目幼虫は、速やかにその摂食活動を停止する。その後、死亡に至るまでにはある程度の時間を要するが、作物への食害が進展することはほとんど無いため、比較的低薬量で作物保護効果を示す。
- (3) 鱗翅目以外の昆虫などに対する影響が少ないため、ハナカメムシやカブリダニ等の天敵と組み合わせた害虫の総合防除に貢献できる。
- (4) 哺乳類動物のみならず鳥類、魚介類、有用昆虫等にも比較的安全性が高いため、施設内等でも安心して使用できる。

4. インドキサカルブ 光学異性体の殺虫活性試験

インドキサカルブMPはラセミ体であり、*R*-体、*S*-体のコード名はそれぞれKN-127およびKN-128である。KN-127およびKN-128それぞれの殺虫活性を、タバコガ(*Helicoverpa virescens*)およびヨトウムシ(*Spodoptera frugiperda*)を用いて検討した。

試験実施場所： 米国デュポン社、スタイン-ハスケル研究所

試験実施日： 1997年4月1~4日

供試動物： ヨトウムシ *Spodoptera frugiperda*
タバコガ *Helicoverpa virescens*

方法； 被験物質をアセトンに溶解し、ortho X-77水溶液で希釈して供試溶液を調製した。供試溶液は、15、10、5、2.5、1.25および0.625ppmの濃度で、回転式散布装置(10rpm)を用い、溶液が植物体から滴るまで散布した。供試植物に関して、ヨトウムシについては播種約3週間後のダイズを、タバコガについては播種約5週間後のワタをそれぞれ用いた。散布後、植物体を静置・風乾し、葉を採取した。採取した葉は8等分し、5.5cm×3.5cm×3.5cmの16穴プラスチックシャーレ(mulling Packages, Inc.)に、3齢幼虫と共に入れた。シャーレには乾燥を防ぐため、2.5cm×2.5cm大の湿らせた濾紙も入れた。1列4穴ずつをプラスチック片(Bio-Serv, Inc.)を用いて封をし、1連とした。試験は6連制とし、1連あたり同数の無処理対照群を設けた。シャーレは25℃、湿度50%に保ち、16時間/8時間の明暗周期とした。

処理72時間後に、死虫率(死亡数+行方不明数)および食害の程度を観察した。食害の程度は食害指数(0；食害なし~10；植物体が完全に食害)として表した。

結果； ヨトウムシに対する結果を表1に、また、タバコガに対する結果を表2に示す。

KN-128は最低濃度の0.625ppmにおいても、ヨトウムシに対し高い殺虫活性を示した。また、タバコガに対してKN-128は、2.5ppmまでは高い殺虫活性を示し、0.625ppmでは殺虫活性は低いものの食害を効果的に抑制した。

一方、KN-127については、最高濃度である15ppmにおいても、ヨトウムシおよびタバコガのいずれに対しても殺虫活性を示さなかった。また、食害も抑制せず、植物体の100%が食害を受けた。

表1 ヨトウムシに対する殺虫活性

供試濃度 (ppm)	KN-127		KN-128		無処理	
	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数
15.0	0	10	100	1	0	10
10.0	0	10	100	1	0	10
5.00	0	10	100	1	0	10
2.50	4	10	100	1	0	10
1.25	0	10	83	2	0	10
0.625	0	9	88	2	0	10

食害指数 (食害小0~10食害大)

表2 タバコガに対する殺虫活性

供試濃度 (ppm)	KN-127		KN-128		無処理	
	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数	死虫率 (%)	食害指数
15.0	0	10	100	1	0	10
10.0	0	10	100	1	0	10
5.00	0	10	100	1	0	10
2.50	4	10	100	1	0	10
1.25	0	10	83	2	0	10
0.625	0	9	88	2	0	10

食害指数 (食害小0~10食害大)

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲および使用方法

トルネードフロアブル（インドキサカルブ MP10%水和剤）

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	インドキサカルブ MPを含む農薬の総使用回数
キャベツ	コナガ、アオムシ	1000～2000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内
	ヨトウムシ ハスモンヨトウ タマナギンウワバ ハイマダラノメイガ	2000倍					
はくさい	コナガ、アオムシ	1000～2000倍		収穫21日前まで			
	ヨトウムシ	2000倍					
だいこん	コナガ、アオムシ	1000～2000倍		収穫14日前まで			
	ヨトウムシ	2000倍					
ブロッコリー	コナガ、アオムシ	1000～2000倍		収穫前日まで			
ねぎ	シロイチモジヨトウ	1000倍					
いちご	ハスモンヨトウ	2000倍		収穫7日前まで			
なす	ハスモンヨトウ						
トマト	オオタバコガ						
ピーマン	オオタバコガ						
レタス	ヨトウムシ ハスモンヨトウ オオタバコガ	8～16倍	800 mL/10a	収穫7日前まで	無人ヘリコプターによる散布		
だいず	ハスモンヨトウ						
えだまめ		2000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	散布		
てんさい	ヨトウムシ	2000～4000倍					
かんしょ	ハスモンヨトウ ナカジロシタバ	2000倍					
しょうが	ハスモンヨトウ アワノメイガ				3回以内	3回以内	
たばこ	タバコアオムシ ヨトウムシ	1000～2000倍	150～180 L/10a	収穫10日前まで	1回		1回

2. 使用上の注意事項

トルネードフロアブル（インドキサカルブ MP10%水和剤）

- (1) 散布液調製前に瓶を数回、軽く振ること。
- (2) 使用量に合わせ薬液を調整し、使いきること。
- (3) 害虫は同一剤の連続使用により抵抗性害虫が出現し、効果の劣った例がある。使用に当たっては、関係機関の指導を受けること。また、過度の連用を避け、可能な限り作用性の異なる薬剤やその他の防除手段を組み合わせる使用すること。
- (4) 本剤を無人ヘリコプターで散布する場合は次の注意を守ること。
 - ① 散布液の飛散によって桑及び自動車やカーポートタンの塗装等へ影響を与えないよう散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分留意すること。
 - ② 水源池、飲料用水、養殖池、養魚田等に本剤が飛散流入しないように十分注意すること。
 - ③ 散布は各散布機種種の散布基準に従って実施すること。
 - ④ 少量散布には微量散布装置以外の散布器具は使用しないこと。
 - ⑤ 散布は散布機種種に適合した散布装置を使用すること。
 - ⑥ 散布中薬液が漏れないように機体の散布用配管その他装置の十分な点検を行うこと。
 - ⑦ 作業終了後は次の項目を守ること。
 - 使用後の空の容器は放置せず、適切に処理すること。
 - 使用残りの薬液は必ず安全な場所に責任者を決めて保管すること。
 - 機体散布装置は十分洗浄し、薬液タンクの洗浄廃液は安全な場所に処理すること。
- (5) ねぎのシロイチモジヨトウを防除する場合は、食入前の若令幼虫期に散布すること。
- (6) 蚕に対して長期間毒性があるので散布された薬剤が飛散し、付近の桑に付着する恐れのある場所では使用しないこと。
- (7) ミツバチに対して影響を与える恐れがあるので、散布の際はミツバチ及び巣箱にかからないようにすること。また、散布直後から1日後まではミツバチを移動させるか、巢門を閉じること。
- (8) マルハナバチに対して影響を与える恐れがあるので、散布の際はマルハナバチ及び巣箱にかからないようにすること。また、散布直後から6日後まではマルハナバチを移動させるか、巢門を閉じること。
- (9) つまみ菜・間引き菜には使用しないこと。
- (10) 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、とくに初めて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

V. 農薬残留量

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をメタノール・水を用いて振盪抽出後、濾過し減圧濃縮を行う。濃縮した抽出液に塩化ナトリウム水溶液を加え、ヘキササン・酢酸エチル混液(1:1)を用いて分配抽出を行い、転溶後、有機層を減圧濃縮・乾固する。得られた試料をフロリジルカラムクロマトグラフィーに供し、ヘキササン・ジエチルエーテルを用いて溶出する。得られた画分を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキササン・ジエチルエーテルを用いて溶出する。得られた画分をヘキササン・イソブタンオールを用いて定容し、HPLCにより定量する。

(2) 分析対象の化合物：インドキサカルブ MP (分子量：527.8)

メチル= (RS)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2-[メトキシカルボニル(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバモイル]インデン[1,2-e][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート

親化合物(インドキサカルブ MP)はラセミ体である。HPLC分析にはキラル分析用カラムを用い、ラセミ体である親化合物を、殺虫活性を有する KN128 および不活性である KN127 に分けて定量し、その合計を親化合物の残留値とした。

(3) 残留試験結果 (全てインドキサカルブ MP 10%プロアブルを用いた試験成績) 結果を表に示す。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 希釈倍数 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)															
					公的分析機関						社内分析機関									
					(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント									
					KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計					
だいこん (露地) (根部) 平成8年度	10%7077 ^g /L	福島県 植防	0	-	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	1000倍		2	7	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	200L/10a		2	14	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	散布		2	21	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	10%7077 ^g /L	日植防 研究所	0	-	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	1000倍		2	7	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	130~150		2	14	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01
	L/10a 散布		2	21	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.005	平均値	<0.01	最高値	<0.005	平均値	<0.005	最高値	<0.01	平均値	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		分析結果 (ppm)											
		公的分析機関						社内分析機関					
		(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント					
		KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
だいこん (露地) (薬部) 平成8年度	10%フタフツル 1000倍 200L/10a 散布	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	2.54	2.53	2.17	4.71	4.70	2.46	2.40	2.41	4.87	4.86	
		2	1.82	1.80	1.56	3.39	3.36	1.58	1.59	1.63	3.26	3.18	
		2	0.999	0.998	0.853	1.85	1.85	0.764	0.740	0.744	1.51	1.50	
		0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	2.72	2.70	2.33	5.05	5.02	1.92	1.88	1.94	3.91	3.80	
キャベツ (露地) (薬球) 平成8年度	10%フタフツル 1000倍 200L/10a 散布	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	0.023	0.022	0.021	0.04	0.04	0.203	0.199	0.202	0.41	0.40	
		2	0.007	0.007	0.007	0.01	0.01	0.069	0.068	0.071	0.14	0.14	
		2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	0.008	0.008	0.008	0.02	0.02	0.228	0.223	0.224	0.45	0.45	
かんしょ (塊根) 平成8年度	10%フタフツル 2000倍 200L/10a 散布	0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
		2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		剤型 希釈倍数 使用量 使用方法	試験 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント					
						KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
てんさい (根部) 平成8年度	10%7077 ^ス 1000倍 200L/10a 散布	北海道 中央 農試	0 2 2	-	7 14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
						<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
						<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
いちご (施設) (果実) 平成11年度	10%7077 ^ス 2000倍 200L/10a 散布	北海道 植防	0 2 2 2	-	7 14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
						0.156	0.155	0.154	0.155	0.154	0.155	0.154	0.155				
						0.134	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133				
トマト (施設) (果実) 平成10年度	10%7077 ^ス 2000倍 300L/10a 散布	長野県 植防 (南信)	0 2 2 2	-	7 14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
						0.115	0.114	0.114	0.115	0.114	0.115	0.114	0.115				
						0.075	0.073	0.073	0.075	0.073	0.075	0.073	0.075				
トマト (施設) (果実) 平成10年度	10%7077 ^ス 2000倍 300L/10a 散布	長野県 植防 (南信)	0 2 2 2	-	7 14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
						0.056	0.056	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039	0.039				
						0.026	0.026	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019	0.019				
トマト (施設) (果実) 平成10年度	10%7077 ^ス 2000倍 300L/10a 散布	日植防 宮崎	0 2 2 2	-	7 14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
						0.066	0.064	0.064	0.066	0.064	0.066	0.064	0.066				
						0.076	0.075	0.074	0.076	0.074	0.076	0.074	0.076				

本表に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		剤型 希釈倍数 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)											
						公的分析機関 (財)日本食品分析センター						社内分析機関 (株)化学分析コンサルタント					
						KNI28		KNI27		合計		KNI28		KNI27		合計	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なす (施設) (果実) 平成11年度	10%7077 ^μ ル	2000倍	日植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
	250L/10a	2	研究所	2	1	0.027	0.026	0.025	0.05	0.022	0.020	0.022	0.020	0.020	0.020	0.04	
	散布	2		2	3	0.019	0.018	0.018	0.04	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.03	
	10%7077 ^μ ル	2000倍	日植防	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	250L/10a	2	高知	2	1	0.086	0.087	0.086	0.17	0.040	0.039	0.041	0.040	0.040	0.040	0.08	
	散布	2		2	3	0.072	0.071	0.071	0.14	0.048	0.046	0.049	0.046	0.046	0.10	0.09	
	10%7077 ^μ ル	1000倍	福井県	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ねぎ (露地) (葉ねぎ) 平成10年度	150L/10a	2	植防	2	14	0.204	0.205	0.204	0.40	0.031	0.032	0.032	0.032	0.032	0.06	0.06	
	散布	2		2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	10%7077 ^μ ル	1000倍	徳島県	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	150L/10a	2	植防	2	14	0.363	0.363	0.362	0.72	0.298	0.295	0.298	0.296	0.296	0.60	0.59	
	散布	2		2	21	0.332	0.334	0.332	0.66	0.210	0.208	0.213	0.210	0.210	0.42	0.42	
	10%7077 ^μ ル	1000倍	群馬県	0	-	0.081	0.081	0.080	0.16	0.068	0.068	0.069	0.068	0.068	0.14	0.14	
	150L/10a	2	植防	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ねぎ (露地) (根深ねぎ) 平成10年度	10%7077 ^μ ル	1000倍	群馬県	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	150L/10a	2	植防	2	14	0.199	0.199	0.199	0.40	0.199	0.194	0.201	0.196	0.196	0.40	0.39	
	散布	2		2	30	0.121	0.121	0.121	0.25	0.121	0.120	0.124	0.123	0.123	0.25	0.24	
	10%7077 ^μ ル	1000倍	鹿児島県	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	150L/10a	2	植防	2	14	0.046	0.046	0.046	0.09	0.046	0.046	0.046	0.046	0.046	0.09	0.09	
	散布	2		2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	150L/10a	2	植防	2	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		剤型 希釈倍数 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)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						(財)残留農薬研究所						(株)化学分析コンサルタント					
						KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
ピーマン (施設) (果実) 平成11年度	10%7077 [※]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	2000倍	0.164	0.164	0.164	0.164	0.33	0.33	0.108	0.108	0.109	0.108	0.22	0.22				
	180L/10a	0.104	0.103	0.103	0.103	0.21	0.21	0.073	0.072	0.073	0.072	0.15	0.14				
	散布	0.040	0.040	0.040	0.040	0.08	0.08	0.029	0.027	0.028	0.027	0.06	0.05				
	10%7077 [※]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	2000倍	0.150	0.149	0.149	0.149	0.30	0.30	0.138	0.138	0.140	0.140	0.28	0.28				
	202~224 L/10a 散布	0.177	0.175	0.174	0.174	0.35	0.35	0.117	0.116	0.118	0.116	0.24	0.23				
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成11年度	10%7077 [※]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	1000倍	0.106	0.103	0.103	0.103	0.21	0.21	0.083	0.083	0.085	0.085	0.17	0.17				
	174~200	0.008	0.008	0.008	0.008	0.02	0.02	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.01	0.01				
	L/10a 散布	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	10%7077 [※]	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	1000倍	0.085	0.083	0.080	0.080	0.17	0.16	0.057	0.054	0.059	0.058	0.12	0.11				
	200L/10a 散布	0.026	0.026	0.025	0.025	0.05	0.05	0.013	0.012	0.014	0.012	0.03	0.02				
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01					

外資並に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		剤型 希釈倍数 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)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						(財)残留農薬研究所			(株)化学分析コンサルタント								
						KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
レタス (施設) (茎葉) 平成11年度	10%7p77 ^W 1000倍 200L/10a 散布	岩手県 植防	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
			2	0.069	0.067	0.14	0.066	0.14	0.334	0.332	0.338	0.339	0.338	0.67			
			2	0.012	0.012	0.02	0.012	0.02	0.063	0.060	0.060	0.063	0.060	0.12			
			2	0.014	0.014	0.03	0.013	0.03	0.010	0.010	0.010	0.011	0.010	0.02			
	10%7p77 ^W 2000倍 200L/10a 散布	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
		2	0.023	0.023	0.05	0.022	0.05	0.128	0.122	0.123	0.129	0.123	0.25				
		2	0.008	0.008	0.02	0.009	0.02	0.043	0.040	0.041	0.044	0.041	0.08				
		2	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
レタス (施設) (茎葉) 平成13年度	10%7p77 ^W 1000倍 200L/10a 散布	長野県 農事試 (原村)	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
			2	0.101	0.100	0.20	0.100	0.20	0.100	0.102	0.100	0.100	0.05				
			2	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
			2	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01				
	10%7p77 ^W 2000倍 200L/10a 散布	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.01	<0.01				
		2	0.024	0.024	0.05	0.025	0.05	0.024	0.025	0.024	0.025	0.024	0.05				
		2	0.015	0.015	0.03	0.016	0.03	0.016	0.016	0.016	0.016	0.02					
		2	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度		剤型 希釈倍数 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)											
						公的分析機関						社内分析機関					
						(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント					
						KN128		KN127		合計		KN128		KN127		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
はくさい (露地) (茎葉) 平成8年度	10%7077 [®] 1000倍 150L/10a 散布	岩手県 植防	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
			2	0.103	0.093	0.20	0.040	0.039	0.040	0.039	0.039	0.08	0.08				
			2	0.023	0.021	0.04	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.01	0.01				
			2	0.006	0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01				
	10%7077 [®] 1000倍 200L/10a 散布	日植防 研究所	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
			2	0.300	0.269	0.57	0.177	0.173	0.176	0.172	0.172	0.35	0.35				
			2	0.293	0.265	0.54	0.198	0.195	0.198	0.194	0.194	0.39	0.39				
			2	0.286	0.258	0.54	0.102	0.099	0.100	0.098	0.098	0.20	0.20				
	はくさい (露地) (茎葉) 平成13年度	10%7077 [®] 1000倍 200L/10a 散布	岩手県 植防	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01		
				2	0.300	0.269	0.57	0.177	0.173	0.176	0.172	0.172	0.35	0.35			
				2	0.293	0.265	0.54	0.198	0.195	0.198	0.194	0.194	0.39	0.39			
				2	0.286	0.258	0.54	0.102	0.099	0.100	0.098	0.098	0.20	0.20			
10%7077 [®] 1000倍 200L/10a 散布		長野県 農総試	0	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
			2	0.300	0.269	0.57	0.177	0.173	0.176	0.172	0.172	0.35	0.35				
			2	0.293	0.265	0.54	0.198	0.195	0.198	0.194	0.194	0.39	0.39				
			2	0.286	0.258	0.54	0.102	0.099	0.100	0.098	0.098	0.20	0.20				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 希釈倍数 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)																	
					公的分析機関 (財)残留農薬研究所						社内分析機関 (株)化学分析コンサルタント											
					KN128			KN127			合計			KN128			KN127			合計		
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値
えだまめ 平成13年度	10%7577 ^W 2000倍	北海道 中央 農試	0 2	-	0 7	0.005	0.170	0.005	0.168	0.005	0.170	0.005	0.168	0.005	0.168	0.005	0.34	0.005	0.34			
						0.189	0.186	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187	0.184	0.187
	10%7577 ^W 2000倍	徳島県 植防	0 2	-	0 7	0.005	0.150	0.005	0.149	0.005	0.150	0.005	0.148	0.005	0.148	0.005	0.30	0.005	0.30			
						0.082	0.080	0.085	0.083	0.085	0.083	0.085	0.083	0.085	0.083	0.085	0.083	0.085	0.083	0.085	0.083	
	10%7577 ^W 200L/10a	散布		2	21	0.041	0.040	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.08	0.042	0.08			
						0.041	0.040	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	
だいたず 平成13年度	10%7577 ^W 2000倍	北海道 植防	0 2	-	0 7	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.01				
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005		
	10%7577 ^W 150L/10a	散布		2	19	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.01	0.005	0.01				
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005		
	10%7577 ^W 2000倍	長野県 農事試 (松代)	0 2	-	0 7	0.005	0.014	0.005	0.014	0.005	0.014	0.005	0.014	0.005	0.014	0.005	0.03	0.005	0.03			
						0.006	0.006	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007		
10%7577 ^W 200L/10a	散布		2	21	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.01	0.006	0.01					
					0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 希釈倍数 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)												
					公的分析機関 (財)残留農薬研究所						社内分析機関 (株)化学分析コンサルタント						
					KNI28			KNI27			KNI28			KNI27			
					最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	最高値	平均値	合計	
だいでず 平成14年度	10%7077 [®] ル 8倍 0.8L/10a 無人ヘリコプター 散布	群馬県 植防	0 2 2 2	- 7 14 21	X						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
											0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
											0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
											0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
だいでず 平成14年度	10%7077 [®] ル 8倍 0.8L/10a 無人ヘリコプター 散布	福岡県 植防	0 2 2 2	- 7 14 21	X						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
											0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
											0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
											0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
だいでず 平成16年度	10%7077 [®] ル 8倍 0.8L/10a 無人ヘリコプター 散布	北海道 植防	0 2 2 2	- 7 14 21	X						<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
											0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
											0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
											0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
だいでず 平成16年度	10%7077 [®] ル 8倍 0.8L/10a 無人ヘリコプター 散布	宮城県 植防	0 2 2 2	- 7 15 21	X						<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	
											0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
											0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
											0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 希釈倍数 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)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					(財)日本食品分析センター						(株)化学分析コンサルタント					
					KNI28		KNI27		合計		KNI28		KNI27		合計	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
しょうが 平成16年度	10%プロアブル 2000倍 200L/10a 散布	高知県 農技 センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	3		7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	3		13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	3		21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
しょうが 平成16年度	10%プロアブル 2000倍 200L/10a 散布	日植防 宮崎	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	3		7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
	3		14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	3		21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

(申請者注)

① だいず (無人ヘリコプター散布) 及びしょうがが：
平成17年5月27日現在申請中

② いちご、トマト、なす、ねぎ、ピーマン、プロッコリー、レタス (平成11年) の社内分析：
分析結果報告書にはKNI28とKNI27の最高値の合計が記載されていなかったため、申請者が最高値の合計を計算した。

③ キヤベツ、いちご、トマト、なす、ねぎ、ピーマン、プロッコリー、レタス (平成11年)、はくさい (平成8年) の社内分析：
分析結果報告書では平均値の桁数が揃っていないため、申請者が小数点第3位を四捨五入することにより平均値の桁数を揃えた。
また、キヤベツとはくさい (平成8年) の最高値の桁数も申請者が同様に揃えた。

2. 上壤残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル・水を用いて振盪抽出後、遠心分離・濾過により抽出液を採取し、得られた抽出液を減圧濃縮する。濃縮した抽出液に塩化ナトリウム水溶液を加え、ヘキサン・酢酸エチル混液(1:1)を用いて分配抽出を行い、転溶後、有機層を減圧濃縮・乾固する。得られた試料をフロリジルカラムクロマトグラフィーに供し、ヘキサン・ジエチルエーテルを用いて溶出する。得られた画分を濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン・ジエチルエーテルを用いて溶出する。得られた画分をヘキサン・イソプロパノールを用いて定容し、HPLCに供し定量する。

(2) 分析対象の化合物：インドキサカルブ MP (分子量：527.8)

メチル= (RS)-7-クロロ-2,3,4a,5-テトラヒドロ-2 [メトキシカルボニル(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバモイル]インデノ=[1,2-e][1,3,4]オキサジアジン-4a-カルボキシラート

親化合物(インドキサカルブ MP)はラセミ体である。HPLC分析にはキラル分析用カラムを用い、ラセミ体である親化合物を、殺虫活性を有する KN128 および不活性である KN127 に分けて定量し、その合計を親化合物の残留値とした。

(3) 残留試験結果

① 圃場試験

推定半減期： 火山灰・軽埴土；約3日
沖積・埴壤土；約32日

分析機関：(財)日本食品分析センター

調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 (ppm)					
				KN128		KN127		合計	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日植防 研究所 火山灰・ 軽埴土	フロアブル (10%) 1000倍希釈 300L/10a 2回施用	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		2	0	0.22	0.22	0.23	0.23	0.45	0.45
		2	3	0.10	0.10	0.11	0.11	0.21	0.21
		2	7	0.09	0.09	0.09	0.09	0.18	0.18
		2	14	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06
		2	21	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.08
		2	30	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03
		2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
日植防 高知 沖積・ 埴壤土	フロアブル (10%) 1000倍希釈 300L/10a 2回施用	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		2	0	0.56	0.56	0.56	0.56	1.12	1.12
		2	3	0.51	0.51	0.51	0.50	1.02	1.02
		2	7	0.53	0.52	0.53	0.52	1.06	1.05
		2	14	0.45	0.44	0.46	0.46	0.91	0.90
		2	21	0.27	0.26	0.29	0.28	0.56	0.54
		2	30	0.28	0.28	0.31	0.30	0.59	0.58
		2	60	0.14	0.14	0.17	0.17	0.31	0.31
		2	90	0.14	0.14	0.19	0.18	0.33	0.32
		2	120	0.02	0.02	0.04	0.04	0.06	0.06

<参考>代謝物の土壌中濃度

分析機関：(財)日本食品分析センター

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値* (ppm)			
				最高値	平均値	最高値	平均値
日植防 研究所 火山灰・ 軽埴土	フロアブル (10%) 1000倍希釈 300L/10a 2回施用	0	-				
		2	0				
		2	3				
		2	7				
		2	14				
		2	21				
		2	30				
		2	60				
日植防 高知 沖積・ 埴土	フロアブル (10%) 1000倍希釈 300L/10a 2回施用	0	-				
		2	0				
		2	3				
		2	7				
		2	14				
		2	21				
		2	30				
		2	60				
		2	90				
		2	120				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

②容器内試験

推定半減期： 火山灰・軽埴土； 約3日
 沖積・埴壤土； 約8日

分析機関：(財)日本食品分析センター

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)					
				KN128		KN127		合計	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日植防 研究所 火山灰・ 軽埴土	純品 4 μ g/20g 0.2ppm	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		1	0	0.09	0.09	0.09	0.09	0.18	0.18
		1	3	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.08
		1	7	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.06
		1	14	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04
		1	21	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04
		1	30	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0.03
		1	59	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
日植防 高知 沖積・ 埴壤土	純品 4 μ g/20g 0.2ppm	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		1	0	0.09	0.09	0.09	0.08	0.18	0.18
		1	3	0.07	0.07	0.06	0.06	0.13	0.13
		1	7	0.05	0.05	0.04	0.04	0.09	0.09
		1	14	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.05
		1	21	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.05
		1	30	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.05
		1	59	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

<参考>代謝物の土壌中濃度

分析機関：(財)日本食品分析センター

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	使用 回数	経過 日数	分析値* (ppm)			
				最高値	平均値	最高値	平均値
日植防 研究所 火山灰・ 軽埴土	純品 4 μg/20g 0.2ppm	0	-				
		1	0				
		1	3				
		1	7				
		1	14				
		1	21				
		1	30				
		1	59				
日植防 高知 沖積・ 埴壤土	純品 4 μg/20g 0.2ppm	0	-				
		1	0				
		1	3				
		1	7				
		1	14				
		1	21				
		1	30				
		1	59				

VI.有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に及ぼす影響

<インドキサカルブ MP 原体>

資料 番号 No.	試験の種 類・被験 物質	供試 生物	試験 方法	供試数 /群	試験 水温 (°C)	I.C ₅₀ /EC ₅₀ (ppm)					試験機関 (報告年)
						3h	24h	48h	72h	96h	
有用 -1	魚類 急性毒性 原体 (%)	コイ	止水 式	10	25±1	-	1.1*	1.1*	1.1*	1.1*	食品 農薬品 安全性 評価センター (1993)
有用 -2	ミシノコ類 急性毒性 原体 (%)	ミシノコ	止水 式	20	25±1	8.0*	4.2*	3.4*	-	-	食品 農薬品 安全性 評価センター (1993)
有用 -3	魚類 急性毒性 原体 (%)	コイ	流水 式	10	20	>1 (>0.72)	>1 (>0.72)	>1 (>0.72)	>1 (>0.72)	>1 (>0.72)	米国 デュポン社 ハスケル 研究所 (1997)
有用 -4	魚類 急性毒性 原体 (%)	ニジマス	半止 水式	10	12	>5 (>0.53)	>5 (>0.53)	>5 (>0.53)	>5 (>0.53)	>5 (>0.53)	米国 デュポン社 ハスケル 研究所 (1997)
有用 -5	魚類 急性毒性 原体 (%)	ブルー ギル	流水 式	10	20.5	>1 (>0.95)	>1 (>0.95)	>1 (>0.95)	>1 (>0.95)	>1 (>0.95)	米国 デュポン社 ハスケル 研究所 (1997)
有用 -6	ミシノコ類 急性毒性 原体 (%)	ミシノコ	半止 水式	10	20	>0.6 (>0.47)	>0.6 (>0.47)	>0.6 (>0.47)	-	-	米国 デュポン社 ハスケル 研究所 (1997)
有用 -7	藻類生長 阻害試験 原体 (%)	藻類	止水 式	-	24±2	>0.5 (>0.46)	>0.5 (>0.46)	>0.5 (>0.46)	>0.5 (>0.46)	>0.5 (>0.46)	米国 ワイルドライフ インター ナショナル Ltd. (1995)

藻類: *Selenastrum capricornutum*

()内は実測値。

*は原体純度換算値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

<製剤 (10%フロアブル)>

資料 番号 No.	試験の種 類・被験物 質	供試 生物	試験 方法	供試数 /群	水温 (°C)	LC ₅₀ (ppm)					試験機関 (報告年)
						3h	24h	48h	72h	96h	
有用 -8	魚類 急性毒性 水和剤 (10%)	コイ	止水 式	10	25±1	-	760	740	620	540	食品農医薬品 安全性評価 センター(1996)
有用 -9	シジコ類 急性毒性 水和剤 (10%)	シジコ	止水 式	20	25±1	>1000	>1000	>1000	-	-	食品農医薬品 安全性評価 センター(1996)

<魚生物濃縮試験>

資料 番号 No.	試験の種 類・被験物 質	供試 生物	供試 標識体	試験濃度 (ppb)	生物濃縮係数 (BCF)	総放射活性の排泄時間(日)		試験機関 (報告年)
						50%排泄	90%排泄	
参考	濃縮性 試験 原体	ブルー ギル	IND	10	1559	7.3	24	米国 ABC Laboratories, Inc (1997)
				100	1128	6.2	21	
			TMP	10	1304	6.1	21	
				100	1115	6.0	21	

IND : インダノン-¹⁴C 標識インドキサカルブ

TMP : トリフルオロメトキシフェニル-¹⁴C 標識インドキサカルブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(有用昆虫・原体)

資料番号 No.	試験の種類・ 期間	供試動物	供試数 /群	投与方法	投与量	LC ₅₀ /LD ₅₀ (ppm)	試験機関 (報告年)
有用 -10	原体・ 急性毒性 48時間	ミツバチ	50	混餌	62.5、125、250、 500、1000 (ppm)	48時間： >1000ppm	米国ワイルドライフ インターナショナル Ltd. (1994)

(有用昆虫・製剤)

資料番号 No.	試験の種類・ 期間	供試動物	供試数 /群	投与方法	投与量	LC ₅₀ /LD ₅₀ (ppm)	試験機関 (報告年)
有用 -11	製剤・ 急性毒性 5日間	マメコバチ	35	直接 散布	製剤の1000倍 希釈相当	5日後の 死亡率： 89%	長野県果樹 試験場 (1995)
有用 -12	製剤・ 急性毒性 48時間	ケガ カブリ ダニ	50~60	直接 散布	成虫：製剤の 1000および2000倍 希釈相当 卵・幼若虫：製剤の 500、1000、2000倍 希釈相当	成虫48hr 死亡率： 13.8% 孵化率： >96% 幼若虫死 亡率：<8%	野菜・茶業 試験場 (1995)
有用 -13	製剤・ 急性毒性 17日間	カイコ	100	混餌	0.0046、0.0137、 0.041、0.123、0.37、 1.11、3.33、10ppmの 製剤希釈液に 給桑浸漬	17日後の NOEC： 0.123ppm	群馬県 蚕業試験場 (1995)
			50	混餌	1000倍希釈液を 給桑に散布	残毒 日数 ：>50日	
有用 -14	製剤・ 急性毒性	メカ タマコ バチ	5	接触	0~100000倍希釈液 を濾紙に散布 卵に0~10000倍希 釈液を散布	影響なし	中国 農業試験場 (1997)

製剤は全て10%フロアブル。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(鳥類)

資料 番号 No.	試験の 種類・ 期間	供試 動物	供試数 /群	投与 方法	投与量	LC ₅₀ /LD ₅₀	試験機関 (報告年)
有用 -17	原体・ 急性毒性 14日間	ウズラ	10	強制 経口	62.5、125、250、500、 1000、2000(mg/kg)	>2000 mg/kg	米国ワイルド・ライフ インターナショナル Ltd. (1995)
有用 -18	原体・ 急性毒性 14日間	マガモ	10	強制 経口	175、292、486、810、 1350、2250(mg/kg)	>2250 mg/kg	米国ワイルド・ライフ インターナショナル Ltd. (1995)
有用 -19	原体・ 急性毒性 5日間	ウズラ	10	混餌	178、316、562、1000、 1780、3160、5620(ppm)	>5620ppm	米国ワイルド・ライフ インターナショナル Ltd. (1995)
有用 -20	原体・ 急性毒性 5日間	マガモ	10	混餌	178、316、562、1000、 1780、3160、5620(ppm)	>5620ppm	米国ワイルド・ライフ インターナショナル Ltd. (1995)

(その他)

資料 番号 No.	試験の 種類・ 期間	供試 動物	供試数 /群	投与 方法	投与量	LC ₅₀ /LD ₅₀ (ppm)	試験機関 (報告年)
有用 -15	60%WG 製剤	ミミズ	10	土壌 混和	62.5、125、250、500、 1000 mg/kg 土壌	LC50 : >1000 mg/kg 土壌	Inveresk Research Int'l. (1996)
有用 -16	60%WG 製剤	土壌 微生物	—	土壌 混和	0.8 mg/kg 土壌	影響なし	Huntingdon LifeSciences (1995)

60%WG は日本で登録の予定はない。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

トルネードフロアブル（インドキサカルブ MP10%水和剤）

- (1) 誤飲などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合は吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 散布の際は、農業用マスク、手袋、長ズボン、長袖作業衣などを着用し、作業後は手足、顔などを石けんで良く洗い、うがいをすること。
- (3) 使用中に異常を感じたときは、直ちに医師の手当を受けること。

2. 解毒法および治療法

- 嚥下した場合は胃洗浄を行う。

3. 製造時、使用時等における事故例

- 特になし

Ⅷ. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒 1 (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-8
毒 2 (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	2000mg/kg	LD50: >2000mg/kg	残留農薬 研究所 (2003年)	VIII-9
毒 3 (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	マウス	♂:5 ♀:5	経口	5000mg/kg	LD50: >5000mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-10
毒 4 (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ウサギ	♂:5 ♀:5	経皮	2000mg/kg	LD50: >2000mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-11
毒 5 (GLP)	原体・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5/10 ♀:5/10	吸入 (ダスト)	♂♀:3300,5400 ♀:450,2300,4000 mg/m ³	LC50: ♂;>5400 ♀; 4200 mg/m ³	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-12
毒 6 (GLP)	原体・皮膚刺激性 6日間観察	ウサギ	♀:6	塗布	0.5g	微～軽度の刺激性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-14
毒 7 (GLP)	原体・眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:6	結膜 囊内	約 47mg	軽度の刺激性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-15
毒 8 (GLP)	原体・皮膚感作性 48時間観察 [Maximization法]	モルモット	♂:20 陽性 対照 ♂:6	感作:皮内;0.05mL 5% ホリエレンク [®] リコール溶液 経皮;0.4mL 100% ホリエレンク [®] リコール溶液 惹起:経皮;0.1mL 100% ホリエレンク [®] リコール溶液	陰性	米国 バイサチ (1995年)	VIII-16	
毒 9-1 (GLP)	急性神経毒性 15日間観察	ラット	♂:12 ♀:12	経口	0,500,1000,2000 mg/kg	NOAEL:(一般・ 神経毒性) ♂;>2000 ♀;<500 mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VIII-19
毒 9-2 (GLP)	急性神経毒性 15日間観察	ラット	♀:12	経口	0,25,100,250, 1000 mg/kg	NOAEL: (一般毒性) ♀:100 mg/kg (神経毒性) ♀:250 mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-29
毒 10 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂:10 ♀:10	混餌	♂:0,30,60,125, 250 ♀:0,15,30,60, 125 ppm ♂:1.9,3.9,8.0, 16 ♀:0.99,2.3,4.6, 9.5 mg/kg/日	NOAEL ¹⁾ : ♂; 60 ♀; 60 ppm NOAEL ²⁾ : ♂;3.9 ♀;4.6 mg/kg/日	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-36

1): 申請者は NOAEL を雄:60ppm(3.9mg/kg/日)、雌:60ppm(4.6mg/kg/日)と提案したが、残留農薬安全性評価委員会による審議の結果、NOAEL は雄:30ppm(1.9mg/kg/日)、雌:30ppm(2.3mg/kg/日)と判断された。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒 11 (GLP)								VIII-44
毒 12 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	マウス	♂:10 ♀:10	混餌	♂♀:0, 35, 75, 150, 10/300*ppm (*:42日目に変更) ♂:5.5, 12, 23, 1.7/44* ♀:7.0, 16, 30, 2.1/51* mg/kg/日 (*:42日目に変更)	NOAEL ² : ♂:150 ♀:75 ppm NOAEL ³ : ♂:23 ♀:16 mg/kg/日	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-53
毒 13 (GLP)	90日間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂:4 ♀:4	混餌	♀:0, 40, 80, 160, 640 ppm ♂:1.0, 2.0, 5.0, 18 ♀:1.0, 3.0, 5.0, 17 mg/kg/日	NOAEL ² : ♂:80 ♀:160 ppm NOAEL ³ : ♂:2.0 ♀:5.0 mg/kg/日	米国 WIL 研究所 (1997年)	VIII-60
90日間反復 経口投与 神経毒性		ラット	インドキサカルブを用いた試験成績で代替					
毒 14 (GLP)	反復経口 投与・ 発がん性 24カ月	ラット	♂:72 ♀:72	混餌	♂:0, 20, 40, 60, 125, 250 ♀:0, 10, 20, 40, 60, 125 ppm ♂:0.798, 1.59, 2.40, 5.03, 10.0 ♀:0.554, 1.04, 2.13, 3.60, 7.83 mg/kg/日	NOAEL: ♂:60 ♀:40 ppm NOAEL: ♂:2.40 ♀:2.13 mg/kg/日 発がん性なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-68

- 2) : 申請者は NOAEL を雄:150ppm(23mg/kg/日)、雌:75ppm(16mg/kg/日)と提案したが、残留農薬安全性評価委員会による審議の結果、NOAEL は雄:75ppm(12mg/kg/日)、雌:75ppm(16mg/kg/日)と判断された。
- 3) : 申請者は NOAEL を雄:80ppm(2.0mg/kg/日)、雌:160ppm(5.0mg/kg/日)と提案したが、残留農薬安全性評価委員会による審議の結果、NOAEL は雄:40ppm(1.0mg/kg/日)、雌:「なし」と判断された。(尚、申請者は最終的に雌の NOAEL を 40ppm (1.0mg/kg/日) 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デュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒 15 (GLP)	発がん性 18 カ月	マウス	♂:70 ♀:70	混餌	♂♀:0, 20, 100, 200/150/125* ppm (*:126 及び 287 日 月に変更) ♂:2.63, 13.8, 22.1 ♀:3.99, 20.3, 30.8 mg/kg/日	NOAEL: ♂:20 ♀:20 ppm NOAEL: ♂:2.63 ♀:3.99 mg/kg/日 発がん性なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997 年)	VII-103
毒 16 (GLP)	反復経口 投与 12 カ月	イヌ	♂:5 ♀:5	混餌	♂♀:0, 40, 80, 640, 1280 ppm ♂:1.1, 2.3, 17.5, 33.6 ♀:1.3, 2.4, 18.9, 36.1 mg/kg/日	NOAEL: ♂:40 ♀:40 ppm NOAEL: ♂:1.1 ♀:1.3 mg/kg/日	米国 WIL 研究所 (1997 年)	VII-124
毒 17								VII-134
毒 18 (GLP)	繁殖試験 2 世代	ラット	♂:26 ♀:26	混餌	♂♀:0, 20, 60, 100 ppm P 世代: ♂:1.32, 3.92, 6.46 ♀:1.54, 4.44, 6.91 F ₁ 世代: ♂:1.07, 2.66, 4.21 ♀:1.28, 3.21, 5.26 mg/kg/日	NOAEL: 親動物:20 児動物:20 ppm NOAEL: P 世代: ♂:1.32 ♀:1.54 F ₁ 世代: ♂:1.07 ♀:1.28 mg/kg/日 繁殖に対する NOAEL: 100ppm P 世代: ♂:6.46 ♀:6.91 F ₁ 世代: ♂:4.21 ♀:5.26 mg/kg/日	米国 MPI リサーチ (1997 年)	VII-138

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒 19 (GLP)	催奇形性	ラット	♀:25	経口	0、10、100、500、1000 mg/kg/日	NOAEL: 母体:10 胎児:10 ...mg/kg/日... 催奇形性 なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VIII-146
毒 20 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀:23	経口	0、250、500、1000 mg/kg/日	NOAEL: 母胎:500 胎児:500 ...mg/kg/日... 催奇形性 なし	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-150
毒 21 (GLP)	変異原性 復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌; TA100、TA1535、 TA97a、TA98 大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		<i>in vitro</i>	0、10、50、100、500、 1000、2500、5000 ug/plate	陰性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-154
毒 22 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒトリンパ細胞		<i>in vitro</i>	① 19、38、75、150 ② 38、75、150、300 ug/ml	陰性	マイクロバイオロジカ ルソシエツ Inc. (1995年)	VIII-157
毒 23 (GLP)	変異原性 小核	マウス 骨髄細胞		経口	0、2500、5000 mg/kg	陰性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1995年)	VIII-160
毒 24 (GLP)								VIII-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デュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間		供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量	結果 (無作用量)	試験機関 (報告年)	記載頁	
毒 25 (GLP)	生 体 の 機 能 に 及 ぼ す 影 響	中枢 神経系 [Irwin 法]	一般 症状	マウス	♂:3 ♀:3	腹腔内	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	320 mg/kg	(財)残留 農業 研究所 (1997年)	VII-163
				ラット	♀:6	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	2000 mg/kg		
			睡眠 延長	ラット	♂:8	腹腔内	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	2000 mg/kg		
		循環 器系	血圧・ 心拍数	ラット	♀:6	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	5000 mg/kg		
		自律 神経系	瞳孔径	ラット	♀:6	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	5000 mg/kg		
		消化 器系	小腸炭 末輸送	マウス	♂:8	腹腔内	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	2000 mg/kg		
			摘出 回腸	モルモット	4例	<i>in vitro</i>	~10 ⁻⁶ mg/ml.	10 ⁻⁶ mg/ml.		
		骨格筋	握力	ラット	♀:6	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	5000 mg/kg		
			横隔膜 神経筋	ラット	4例	<i>in vitro</i>	~10 ⁻⁶ mg/ml.	10 ⁻⁶ mg/ml.		
		溶血		ラット	4例	<i>in vitro</i>	~10 ⁻⁶ mg/ml.	10 ⁻⁶ mg/ml.		
血液凝固		ラット	♀:6	経口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	2000 mg/kg				

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

資料 No.	検体	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
毒 26 (GLP)	代謝物	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	10, 30, 50, 100, 200 mg/kg	LD50: ♂:52 ♀:39 ♂♀:47 mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VII-172
毒 27 (GLP)	代謝物	変異原性 復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97a, TA98 大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		<i>in vitro</i>	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000 ug/plate	陰性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1996年)	VII-173
毒 28 (GLP)	原体 混在物	急性毒性 14日間観察	マウス	♂:5 ♀:5	経口	5000 mg/kg	LD50: >5000 mg/kg	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-176
毒 29 (GLP)	原体 混在物	変異原性 復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌; TA100, TA1535, TA97a, TA98 大腸菌; WP2uvrA(pKM101)		<i>in vitro</i>	0, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 ug/plate	陰性	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1997年)	VII-177
毒 30 (GLP)	異性体 KN127	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂♀:255, 500, 1820, 3077, 4000 mg/kg	LD50: ♂:444 ♀:480 mg/kg	米国 WIL 研究所 (1997年)	VII-180
毒 31 (GLP)	異性体 KN127	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂♀:2000mg/kg	LD50: >2000 mg/kg	(財)残留農薬 研究所 (2003年)	VII-181
毒 32 (GLP)	異性体 KN128	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:400, 640, 1000, 1953 ♀:123, 192, 300, 400 mg/kg	LD50: ♂:843 ♀:179 mg/kg	米国 WIL 研究所 (1997年)	VII-182
毒 33 (GLP)	異性体 KN128	急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:1500mg/kg ♀:667, 1000, 1500 mg/kg	LD50: ♂: >1070 ♀:1070 mg/kg	(財)残留農薬 研究所 (2003年)	VII-183

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量	結果	試験機関(報告年)	記載頁
製毒1 (GLP)	10%フアフル・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経口	5000 mg/kg	LD50: >5000 mg/kg	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-185
製毒2 (GLP)	10%フアフル・急性毒性 14日間観察	マウス	♂:5 ♀:5	経口	5000 mg/kg	LD50: >5000 mg/kg	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-186
製毒3 (GLP)	10%フアフル・急性毒性 14日間観察	ラット	♂:5 ♀:5	経皮	2000 mg/kg	LD50: >2000 mg/kg	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-187
製毒4 (GLP)	10%フアフル・皮膚刺激性 6日間観察	ウサギ	♀:6	塗布	0.5mL	刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-188
製毒5 (GLP)	10%フアフル・眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀:6	点眼	0.1mL	刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-189
製毒6 (GLP)	10%フアフル・皮膚感作性 48時間観察 [Buehler法]	モルモット	♀:20	感作:10%製剤・原液0.2mL 経皮 惹起:10%製剤・原液0.2mL 経皮		陰性	ボゾリサーチセンター (1996年)	VII-190

1. 原体

(1) 急性毒性

① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒1)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： SD(Cr1:CD)系ラット、8週齢、1群雌雄各5匹、
体重：雄 220.9~252.6g、雌 162.8~193.3g

観察期間： 14日間

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させて単回経口投与した。投与前18時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を14日間観察し、この間、体重測定も行った。死亡動物
および試験終了時の全生存動物について剖検した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀：5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀：>5000
死亡開始時間 および終了時間	投与後9日目に 雌の1個体のみ死亡
症状発現および 消失時間	投与後2日目から 終了時まで
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂：5000 ♀：なし

中毒症状としては、雌のみに被毛の汚れ、うずくまり姿勢、後肢の投げ出し姿勢、運動失調、虚脱、側臥、会陰部の湿潤/黄色の汚れ、過敏な反応、顔面・下半身または前肢の赤色の汚れが観察された。剖検所見では、主要な組織器官に変化は認められなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒2)

試験機関：(財)残留農薬研究所
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： Fischer系ラット(Crj:F334)、9週齢、1群雌雄各5匹、
体重；雄183～188g、雌121～127g

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、単回経口投与した。ラットは投与前日の夕方から投与後3時間後まで絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。体重測定は投与直前、投与7日および14日後に行った。死亡ラットおよび試験終了時の全生存ラットについて剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀：>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	投与6時間後から1日後まで
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀：2000

雌雄ともに死亡は認められなかった。雄ラットにおいて投与6時間後と1日後に軟便および肛門周囲部被毛の汚れが1例ずつ認められた。雌ラットに臨床症状の異常は認められなかった。検体投与7日後および14日後の体重は投与前と比較して全動物において増加しており、一般状態が良好であったことを反映していた。観察期間終了後の剖検においては雌雄ともに異常は認められなかった。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 3)

試験期間：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ICR(Cr1:CD-1)系マウス (8週齢)、1群雌雄各5匹
体重；雄 29.3~33.2g、雌 20.3~25.1g

観察期間： 14日間

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させて単回経口投与した。投与前4時間絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を14日間観察し、3および5日目を除く毎日体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、剖検した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀：5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀：>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	症状発現例なし
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂♀：5000

中毒症状は、雌雄ともに認められなかった。
剖検所見では、主要な組織器官に変化は認められなかった。

②急性経皮毒性

ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒4)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1群雌雄各5匹
体重；雄 2140～2455g、 雌 2124～2495g

観察期間： 14日間

投与方法： ウサギの背部を刈毛・剃毛し、検体を脱イオン水に懸濁させて背部に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目： 臨床症状および生死を14日間観察し、この間、体重測定も行った。また、死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含めて剖検した。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀：2000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂♀：>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消 失 時 間	投与後1日目発現 投与後5日目消失
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、特に認められなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、軽度の発赤が認められたものの、投与5日後には消失した。刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

③急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒5)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： SD(CrI:CD)系ラット、7~8週齢、1群雌雄各5匹又は1群10匹、
体重；雄260~290g、雌168~230g

観察期間： 14日間

暴露方法： ハンマーミルで微粉碎した検体をエアームルを用いてダストを発生させ、4時間
鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により
実際濃度を求めた。

暴露条件；

群		♂♀		♀		
設定濃度 (mg/m ³)		2700	5500	1300	2300	3700
実際濃度 (mg/m ³)		3300	5400	450	2300	4000
粒子径分布 (%) ¹⁾	< 1 μm	14	8	22	15	17
	< 3 μm	61	47	77	69	63
	< 10 μm	96	91	99	99	96
空気力学的質量中位径 (μm)		2.4	3.2	1.7	2.1	2.2
呼吸可能な粒子 (<10 μm) (%)		96	91	99	99	96
チャンパー容積 (L)		34				
チャンパー内通気量 (L/分)		38				
暴露条件		ダスト4時間鼻部暴露				

¹⁾重量法により8回測定した平均

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、体重測定した。
死亡動物および試験終了時の全生存動物を剖検した。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	♂：3300、5400 ♀：450、2300、3300、 4000、5400
LC ₅₀ (mg/m ³)	♂：>5400 ♀：4200
死亡開始時間 および終了時間	暴露後6日から開始 暴露後14日まで発現 (雄には死亡例なし)
症状発現および 消 失 時 間	暴露終了後から 試験終了まで発現
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/m ³)	♂：5400 ♀：450

中毒症状としては、雌雄に関係なく、鼻/眼の分泌物、会陰部および腹部の汚れ/湿潤、被毛の汚れ(背部)であった。また、雌ラットにおいて、脱毛、うずくまり姿勢、異常歩行/行動、嗜眠、痙攣、瀕死、衰弱、被毛の汚れ(顔、後軀)、傾頭、運動低下/亢進および異常な嘔みつき行動が認められた。

剖検所見では、主要な組織・器官に変化は認められなかった。

(2)皮膚および眼に対する刺激性

①皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒6)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1群雌6匹 (体重:2349~2723g)

観察期間： 6日間観察

投与方法： 検体(0.5g)を脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(6cm 四方)に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は石けんおよび温水を用いて拭き取った。

観察項目： 検体除去後1、24、48、72時間および6日目に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、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とおりである。

項目	最高評点*	適用後時間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	6日
紅斑	4	1.17	0.67	0.67	0.17	0
浮腫	4	0.17	0	0	0	0
合計	8	1.34	0.67	0.67	0.17	0

注) 表の点数は6匹の平均値

* : 判定基準の最高評点

検体除去後1時間目に軽度の浮腫が1例に認められたが、その後の観察時においては消失した。紅斑は、1時間後で5例に、24および48時間後で2例に認められたが、6日後には消失していた。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、微~軽度の刺激性を有するものと判断される。

②眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒7)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1995年[GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体-50/50)

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1群雌雄各3匹、
体重；雄 2674～2840g、雌 2760～2904g

観察期間： 72 時間

投与方法： 微粉碎した検体約 47mg(0.1ml)を右眼結膜嚢に投与した。右眼は洗眼しなかった。

観察項目： 投与後 1、24、48 および 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。結果は、EEC Directive 93/21 および EPA の分類 (PB89-124572 ; 40CFR Part162;PR Notice 81-3)に従って解釈した。

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 (6 匹の平均値)。

項 目		最高 評点	投与後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
角膜の混濁	程 度	4	0	0	0	0
	面 積	4	0	0	0	0
虹 彩		2	0.17	0	0	0
結 膜	発 赤	3	1.0	0.17	0.17	0
	浮 腫	4	0.5	0	0	0
	分泌物	3	1.7	0	0	0
合 計*		110	7.25	0.34	0.34	0

*：角膜混濁(程度×面積×5)+虹彩(評点×5)+結膜{(発赤+浮腫+分泌物)×2}

角膜の刺激性変化はいずれの個体にも認められなかった。虹彩の刺激性変化が投与1時間後に認められたが、24時間後に消失した。結膜の刺激性変化として、投与1時間後に軽度の発赤、浮腫および分泌物が認められたが、浮腫および分泌物は24時間後に、また発赤も72時間後には消失した。

以上の結果から本検体はウサギの眼粘膜に対し、EEC の分類では刺激性なし、EPA の分類ではカテゴリーIV 相当 (微～軽度の刺激性) と判断される。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒 8)

試験機関：米国バイオサーチ

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ハートレー系アルビノモルモット、体重：376～549g、1群雄 20匹

観察期間： 48時間

試験操作： Maximization 法

投与量設定根拠：

- (皮内投与) 検体の1、3、5%ポリエチレングリコール溶液および検体の1、3、5%フロイント完全アジュバント 1:1 乳化溶液 0.05ml を皮内投与した。供試動物は5%ポリエチレングリコール溶液に耐容したことから、これを皮内投与溶液とした。
- (塗布投与) 100%および50%検体を塗布したところ、刺激性反応は認められなかった。従って100%検体を塗布感作濃度および惹起濃度とした。

感 作：

- (皮内投与) 肩甲骨上を刈毛・剃毛し、この部位に以下の通り、皮内感作溶液 0.05ml をそれぞれ皮内投与した。
- (塗布投与) 皮内投与6日後に処理部位を刈毛し、3%ラウリル硫酸ナトリウムパラフィン溶液を前処理した。その約24時間後に、以下の通り塗布感作溶液 0.4ml を投与した。

惹 起； 感作塗布22日後に以下の通り惹起用試料 0.1ml を局所塗布した。

群	感作			塗布投与	塗布投与
	皮内投与				
	部位1(前方)	部位2(中間)	部位3(後方)		
検体処理	脱イソ水+アジュバント 乳化溶液	5%検体 PEG 溶液	5%検体 PEG 溶液 +アジュバント 乳化溶液(1/1)	100%検体 PEG 溶液	100%検体 PEG 溶液 33.3%検体 PEG 溶液 PEG
溶媒 対照	脱イソ水+アジュバント 乳化溶液	PEG	PEG +アジュバント 乳化溶液	PEG	100%検体 PEG 溶液 33.3%検体 PEG 溶液 PEG
陽性 対照	脱イソ水+アジュバント 乳化溶液	1%DNCB EtOH 溶液	1%DNCB EtOH 溶液 +アジュバント 乳化溶液	0.1%DNCB EtOH 溶液	0.10%DNC アセトン溶液 0.03%DNC アセトン溶液 アセトン
陽性溶 媒対照	脱イソ水+アジュバント 乳化溶液	50%EtOH PEG 溶液	EtOH+アジュバント 乳化溶液	EtOH	0.10%DNC アセトン溶液 0.03%DNC アセトン溶液 アセトン

PEG：ポリエチレングリコール アジュバント：フロイント完全アジュバント

50%EtOH：エタノール/生理食塩水(1/1)溶液

観察項目：惹起 24 および 48 時間後に適用部位の観察を行った。
皮膚反応は以下の基準に従い採点した。

皮膚反応	評 点
皮膚反応なし	0
軽度な散在性紅斑	1
軽度の紅斑	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑	3

評点+の非常に軽度な紅斑は陽性反応ではない。

結 果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	観察時間	感作反応動物数/供試動物数						感作陽性率(%)
				皮膚反応評点						
				0	+	1	2	3	E	
検体処理	検体+PEG	100%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG 溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		33.3%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG 溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
溶媒対照	PEG	100%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG 溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		33.3%検体	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG 溶液	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG	24	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
		PEG	48	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0
陽性対照	DNCB+EtOH	0.1%DNCB	24	0/6	0/6	0/6	4/6	1/6	1/6	100
		アセトン溶液	48	0/6	0/6	0/6	4/6	0/6	2/6	100
		0.03%DNCB	24	0/6	1/6	2/6	3/6	0/6	0/6	100
		アセトン溶液	48	0/6	2/6	2/6	2/6	0/6	0/6	100
		アセトン	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン	48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
陽性溶媒対照	EtOH	0.1%DNCB	24	4/6	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6	33
		アセトン溶液	48	3/6	3/6	0/6	0/6	0/6	0/6	50
		0.03%DNCB	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン溶液	48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン	24	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0
		アセトン	48	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0

E：焼痂

PEG：ポリエチレングリコール

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

検体処理群において、陽性反応の認められた個体はなかった。

一方、陽性対照群において0.1%DNCB 惹起処理後、24 および 48 時間目に中程度の発赤および焼痂が認められた。また、0.03%DNCB 惹起処理後、24 および 48 時間日にごく軽度から中程度の発赤が認められた。溶媒（アセトン）による惹起処理後 24 および 48 時間目に発赤は認められなかった。

陽性溶媒対照群においては、0.1%DNCB 惹起処理後、24 時間目に 2/6 匹に、48 時間日には 3/6 匹に軽度の散在性の発赤が認められた。陽性対照群の 0.03%DNCB 処理部位または溶媒（アセトン）処理部位において惹起処理後 24 および 48 時間日に発赤は認められなかった。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(4)急性神経毒性試験

①雌雄ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 毒9-1)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物：Cr1: CD BR ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時約48日齢、
投与開始時の体重範囲 (雄：245.5~328.2 g、雌：165.5~213.9 g)

観察期間：15日間

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁させ、0、500、1000 および 2000 mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死について毎日1回観察を行った。
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	500	1000	2000
死亡率	雄	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)
	雌	0/12(0)	0/12(0)	2/12(17)	2/12(17)

死亡数/動物数 () 内は死亡率%

Cocharn-Armitage 検定 (雌雄)、Fisher の直接検定 (申請者実施)

雄ラットでは死亡はみられなかった。

雌ラットでは1000 および 2000mg/kg 群の12例中2例が試験7-14日目に切迫屠殺されたが、統計学的に有意ではなかった。

一般状態；一般状態について神経行動学的検査日を除く毎日観察を行った。
認められた所見を次表に示す。

雄ラットでは検体投与に関連する一般状態の異常は認められなかった。

雌ラットでは、2000 および 1000 mg/kg 群の各2匹ずつが顕著な体重減少に加え、喘ぎ呼吸、協調運動失調、そけい部の汚れ、嗜眠、異常な歩行あるいは移動、衰弱、頭部反転動作、横臥などを示し、切迫屠殺された。

500、1000および2000 mg/kg群雌の各1/12匹に試験6日から7日に屈曲姿勢が観察された。試験9~15日には、500、1000および2000 mg/kg群の雌で、それぞれ2/12、5/12及び3/12匹に屈曲姿勢が観察された。生存雌ラットでは、検体投与に関連するその他の症状はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験 期間	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
1-2	症状	12	12	12	12	12	12	12	12
	脱毛	0	1	0	0	0	2	4	0
	眼脂	0	0	0	1	-	-	-	-
	鼻部の汚れ	0	0	1	0	-	-	-	-
3-8	そけい部の汚れ	-	-	-	-	0	1	1	0
	脱毛	0	5	1	1	0	4	5	1
	眼脂	0	0	1	1	-	-	-	-
	頭部反転動作	-	-	-	-	0	0	0	1
	屈曲姿勢	-	-	-	-	0	1	1	1
	活動性低下	-	-	-	-	0	0	0	1
	嗜眠	-	-	-	-	0	0	1	1
	衰弱	-	-	-	-	0	0	0	1
	喘ぎ呼吸	-	-	-	-	0	0	0	1
	異常な歩行あるいは移動	-	-	-	-	0	0	0	1
	横臥	-	-	-	-	0	0	0	1
	協調運動失調	-	-	-	-	0	0	0	1
	そけい部の汚れ	-	-	-	-	0	0	0	1
9-15	脱毛	1	5	1	1	0	4	5	1
	ただれ	0	0	0	1	-	-	-	-
	異常な歩行あるいは移動	-	-	-	-	0	0	1	1
	眼脂	-	-	-	-	0	0	0	1
	屈曲姿勢	-	-	-	-	0	2	5	3
	活動性低下	-	-	-	-	0	0	1	0
	不動	-	-	-	-	0	0	0	1
	嗜眠	-	-	-	-	0	0	1	1
	被毛粗剛	-	-	-	-	0	0	0	1
	下顎部の汚れ	-	-	-	-	0	0	0	1
	そけい部の汚れ	-	-	-	-	0	0	1	1
	会陰部の汚れ	-	-	-	-	0	0	1	1
	衰弱	-	-	-	-	0	0	1	1
	流涎	-	-	-	-	0	0	0	1
左側横臥	-	-	-	-	0	0	0	1	

-: なし(申請者記載)

Cochran-Armitage の傾向検定 (雌雄)、カイニ乗適合度検定と Fisher の直接検定 (雄の一部)

体重変化; 試験 1 日目 (投与日) ならびに試験 2, 8, 15 日目に体重を測定した。試験 1~2 日、試験 2~8 日、試験 8~15 日の体重増加量を比較した。

雄ラットでは検体に関連した体重および体重変化に対する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌ラットでは試験8日目の1000 mg/kg群の体重が対照群の値に対して有意に減少した (13%)。この期間の2000 mg/kg群雌の体重は対照群の値から7%減少したが有意差は認められなかった。他のすべての測定時期において雌の体重は全用量群間で同様であった。

1000および2000 mg/kg群雌の試験2~8日の期間、体重増加量は対照群より統計学的に有意に減少した。試験2~8日の期間の500 mg/kg群雌の体重増加量もやや少なかったが有意差はみられなかった。1000 mg/kg群雌の体重増加量は試験8~15日の期間に有意な増加がみられたが、これは回復現象が起こっていることを示している。同じ現象が500および2000 mg/kg群の雌にもみられたが統計学的有意差は認められなかった。

雌ラットの体重 (g)

投与量 (mg/kg)	試験 1 日目	試験 2 日目	試験 8 日目	試験 15 日目 ^a
0	193.0±13.3	191.8±10.2	207.7±14.3	219.0±14.5
500	197.0±10.1	194.0±8.6	198.5±17.6	224.1±14.8
1000	196.3±10.5	191.7±8.3	180.1±21.4*	213.4±16.6
2000	198.3±13.7	195.3±15.3	192.5±27.7	218.6±17.5

平均±標準偏差、動物数は 12 (*を除く)

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の動物数は 10

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

雌ラットの体重増加量 (g)

投与量 (mg/kg)	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日 ^a
0	-1.2±4.7	15.9±8.3	11.3±8.7
500	-3.0±4.7	4.6±14.2	25.6±18.1
1000	-4.5±7.3	-11.7±22.5*	26.5±12.8*
2000	-3.0±2.9	-2.9±17.9*	16.3±14.0

平均±標準偏差、動物数は 12 (*を除く)

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の動物数は 10

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

摂餌量；試験 1~2 日、試験 2~8 日および試験 8~15 日の期間の 1 日当たりの摂餌量を測定した。

雄ラットでは検体に関連した摂餌量に対する影響はみられなかった。

雌ラットでは500、1000および2000 mg/kg群の試験2-8日の間での摂餌量は対照群に比べ有意に減少した。他の測定時期において雌の摂餌量は全群間で同様であった。

雄ラットの1日当たりの摂餌量(g)

投与量 (mg/kg)	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日
0	17.0±2.6	26.9±2.4	26.0±2.0
500	15.9±3.5	27.1±3.1	28.9±7.0
1000	15.6±3.1	26.6±4.3	28.1±2.6
2000	17.1±2.8	25.8±4.5	27.0±2.3

平均±標準偏差、動物数は12
一元配置分散分析、Dunnett 検定

雌ラットの1日当たりの摂餌量(g)

投与量 (mg/kg)	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日 ^a
0	11.0±2.6	19.6±1.9	18.2±1.9
500	9.6±2.7	13.5±3.2*	20.2±1.5
1000	8.4±3.7	9.4±4.1*	18.9±8.0
2000	10.9±3.4	12.2±4.3*	18.0±4.4

平均±標準偏差、動物数は12 (^aを除く)

^a 1000と2000 mg/kg 群の動物数は10

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

機能検査；投与前（基準ライン）および試験1、8、15日目に、全動物を対象として以下の項目について観察し、程度付けまたは測定をした。

<機能観察総合検査(FOB)>

ホームケージ内評価項目；姿勢、眼瞼閉鎖、身もだえ、旋回、噛み付き

ハンドリング評価項目；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングのし易さ、筋緊張、発声、立毛、尾や足の咬傷、眼瞼閉鎖、被毛状態、流涙、流涎

オープンフィールド内評価項目；正向反射、努力性呼吸、けいれん、協調性、身づくろい、歩様、活動性、覚醒状態、発声、眠瞼閉鎖、排糞、排尿

オープンフィールド内評価によって判定する操作；接近反応と触覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前肢握力、後肢握力、開脚幅

自発運動量測定時評価項目；排糞、排尿、瞳孔反応

<自発運動量検査>

自発運動量は自動計測装置を用いて、移動時間と移動回数を10分間隔の連続する6分画の合計60分間で評価した。

以下に、対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を中心に記述する。

前肢握力

雌ラットでは投与前の基準ライン評価時に2000 mg/kg群で前肢握力が有意に増加したが、投与前にみられたことから検体による影響ではないと判断された。試験15日目の検査で、500 mg/kg群雌ラットで有意な減少が観察されたが、より高用量

群で有意差がみられていないことおよびその平均値 (0.57 kg) は試験実施施設の背景的対照群データ (0.47~0.82 kg, 中央値 0.56 kg) の範囲内に入っていることから検体による影響ではないと考えられた。

雌ラットの前肢握力 (kg)

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目 ^a	試験 15 日目 ^b
0	0.55±0.11	0.64±0.13	0.69±0.10	0.74±0.11
500	0.52±0.07	0.64±0.13	0.63±0.14	0.57±0.13*
1000	0.56±0.07	0.63±0.16	0.65±0.15	0.61±0.15
2000	0.65±0.09*	0.66±0.10	0.67±0.08	0.64±0.16

3 回試験の平均±標準偏差、検査動物数は 12 (^bと^cを除く)

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数は 11

^b 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数はそれぞれ 10 と 9

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnnett 検定)

後肢握力

雌ラットでは試験 1 日目に 1000 および 2000 mg/kg 群で有意な増加が観察された。これらの用量群では試験 8-15 日において複数の動物が神経毒性症状 (例えば正向反射の遅れ、歩行異常、協調運動失調) を示したので、この後肢握力増加の所見は検体による作用であると思われた。

雌ラットの後肢握力 (kg)

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目 ^b	試験 15 日目 ^a
0	0.45±0.08	0.46±0.10	0.55±0.10	0.52±0.12
500	0.53±0.08	0.49±0.13	0.53±0.11	0.48±0.11
1000	0.51±0.13	0.57±0.10*	0.60±0.08	0.53±0.13
2000	0.43±0.09	0.57±0.07*	0.56±0.13	0.52±0.12

3 回試験の平均±標準偏差、検査動物数は 12 (^aと^bを除く)

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数は 10

^b 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数は 11

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnnett 検定)

その他のFOB

雄ラットでは投与前に 2000 mg/kg 群で丸まり姿勢および睡眠行動 (眼瞼閉鎖) を示すラットの発生頻度が有意に減少したが、投与前にみられたことから検体投与に関連した影響ではないと判断された。試験 1 日目の検査で、オープンフィールドで排糞するラット数の有意な増加が 2000 mg/kg 群に認められた。しかし、この発生頻度には投与前の値との差がみられなかったので検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

雌ラットでは、丸まり姿勢及び睡眠行動 (眼瞼閉鎖) の有意な減少が、2000 mg/kg 群の投与前及び試験 1 日目ならびに 1000 mg/kg 群の試験 1 日目に観察された。1000 mg/kg 群の発生頻度は投与前の値と差がないので検体に関連した影響ではないと考えられる。2000 mg/kg 群の減少についても投与前でも同じ減少がみられていることから、検体投与に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<ホームケージ内>

雄ラットの丸まり姿勢

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目	試験 15 日目
	(12)	(12)	(12)	(12)
0	9	8	2	1
500	10	7	3	3
1000	7	7	1	1
2000	5*	6	4	5

異常と判断された動物数、 (n) 検査動物数

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

雄ラットの睡眠行動 (眼瞼閉鎖)

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目	試験 15 日目
	(12)	(12)	(12)	(12)
0	9	8	2	0
500	9	5	3	2
1000	5	7	1	0
2000	5*	5	4	3

異常と判断された動物数、 (n) 検査動物数

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

雌ラットの丸まり姿勢

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目 ^b	試験 15 日目 ^a
	(12)	(12)	(12)	(12)
0	4	8	2	2
500	4	5	3	2
1000	1	1*	2	1
2000	0*	2*	2	4

異常と判断された動物数、 (n) 検査動物数

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数は 10

^b 2000 mg/kg 群の検査動物数は 11

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

雌ラットの睡眠行動 (眼瞼閉鎖)

投与量 (mg/kg)	投与前	試験 1 日目	試験 8 日目 ^b	試験 15 日目 ^a
	(12)	(12)	(12)	(12)
0	3	7	2	0
500	4	4	2	1
1000	1	0*	1	0
2000	0*	2*	2	2

異常と判断された動物数、 (n) 検査動物数

^a 1000 と 2000 mg/kg 群の検査動物数は 10

^b 2000 mg/kg 群の検査動物数は 11

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

<オープンフィールド>

雄ラットの排糞

投与量 (mg/kg)	投与前 (12)	試験1日目 (12)	試験8日目 (12)	試験15日目 (12)
0	4	4	3	7
500	6	3	6	3
1000	4	6	4	4
2000	8	8*	6	5

異常と判断された動物数、 (n) 検査動物数

* $p < 0.05$ (Cochran-Armitage の傾向検定)

その他の所見として、試験8日目の検査で、1000 mg/kg群の雌ラット1匹が旋回、ホームケージからの取り出し困難、ハンドリング困難、筋緊張、協調運動失調、異常歩行、移動行動減少およびオープンフィールド域での意識高揚を示した。このラットには激しい体重減少もみられ、試験8日目に切迫屠殺された。同じ試験8日目に1000 mg/kg群の他の雌ラット1匹が正向反射の遅れ、異常歩行、オープンフィールド域での意識低下を示し、試験10日目に切迫屠殺された。

また、雌ラット数匹に正向反射の遅れ (500、1000及び2000 mg/kg) および異常歩行 (500及び2000 mg/kg) が観察された。さらに500 mg/kg群では、1匹の雌ラットが協調運動失調を、2匹の雌ラットが移動行動減少を示した。これらの所見には、対照群値 (0) と比べ統計学的有意差はみられなかったが、対照群動物がこれらの症状を示すことはまれなので検体の影響と考えられた。

自発運動量

雄ラットでは、試験1日目の2000 mg/kg群の移動時間および移動回数において、第3分画の10分間の値が有意に低かったが、ただ1回のみ10分間分画でみられ一貫して減少することはなかったため、検体の影響ではないと考えられた。さらに、2000 mg/kg群の雄では投与前の同じ分画において対照群より低い値を示していたことから、試験1日目の減少は投与前にみられたパターンと同じだと思われる。

雌ラットでは、試験1日目の合計移動回数が500、1000 および2000 mg/kgでそれぞれ対照群値の20%、28%及び44%の増加を示した。500及び1000 mg/kg群でみられた増加はこの項目での期待変動範囲内に収まるが、2000 mg/kgの44%増は統計学的に有意ではないものの正常変動範囲外であり、検体に関連した影響であろう。移動回数でみられた統計学的に有意な増加は2000 mg/kg群雌ラットでの第5分画の10分間においてのみであった。

試験1日目の雌ラットの合計移動時間は500、1000および2000 mg/kg群でそれぞれ対照群値の17%、16%及び45%の増加であった。いずれにも統計学的有意差は認められなかったが、2000 mg/kg群の45%の増加は検体に関連した影響と思われる。

雌ラットでは、試験8日と15日目のいずれの自発運動量測定項目においても検体に関連した有意な影響は認められなかった。それ故、検体投与により雌ラットに何らかの活動高揚作用を起こすと思われるが、この作用は一過性であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雄ラットの平均移動時間 (sec)

	投与量 (mg/kg)	動物数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投 与 前	0	12	379 ±41	313 ±47	203 ±95	95 ±105	38 ±63	10 ±17	1038 ±273
	500	12	377 ±29	288 ±52	159 ±58	79 ±105	23 ±34	4 ±8	931 ±147
	1000	12	363 ±50	273 +74	180 ±126	83 ±99	41 ±66	18 ±33	957 ±311
	2000	12	355 ±59	261 ±97	139 ±125	94 ±106	14 ±28	5 ±6	868 ±339
試 験 1 日	0	12	346 ±39	222 ±98	116 ±83	12 +19	13 ±33	65 ±134	774 ±255
	500	12	316 ±55	181 +92	53 ±54	21 ±45	9 ±16	7 ±13	586 ±164
	1000	12	352 +42	167 ±75	46 ±39	52 ±72	28 ±60	13 ±23	658 ±197
	2000	12	315 ±84	163 ±90	53 ±95*	9 ±14	5 +5	28 ±68	571 ±200

平均±標準偏差

* p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定、Dunn 検定)

雄ラットの平均移動回数

	投与量 (mg/kg)	動物数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投 与 前	0	12	132 ±12	129 ±16	110 ±44	60 ±50	29 ±41	10 ±17	470 ±126
	500	12	136 ±14	125 +19	103 ±26	49 ±53	22 ±28	6 ±6	440 ±90
	1000	12	133 ±15	124 ±19	84 ±48	53 ±46	24 ±38	15 ±18	432 ±112
	2000	12	138 ±13	130 ±20	78 ±52	51 ±53	13 ±24	7 ±6	417 ±119
試 験 1 日	0	12	137 ±15	105 ±22	74 ±41	13 ±14	7 ±12	31 ±52	366 ±101
	500	12	138 ±19	100 ±41	40 ±40	15 ±24	8 ±11	7 ±10	307 +87
	1000	12	137 ±15	100 ±40	35 ±25	31 ±40	22 ±41	9 ±12	335 ±88
	2000	12	135 ±24	96 ±43	35 ±48*	11 ±15	7 ±5	20 ±40	303 ±84

平均±標準偏差

* p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定、Dunn 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

雌ラットの平均移動時間 (sec)

	投与量 (mg/kg)	動物数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投 与 前	0	12	357 ±58	256 ±80	177 ±124	124 ±134	98 ±113	44 ±71	1056 ±488
	500	12	356 ±52	279 ±68	207 ±80	136 ±111	70 ±81	24 ±48	1073 ±296
	1000	12	340 ±31	267 ±67	231 ±72	174 ±90	78 ±91	29 ±44	1120 ±241
	2000	12	362 ±50	311 ±65	176 ±116	85 ±86	58 ±94	40 ±71	1033 ±375
試 験 1 日	0	12	317 ±70	168 ±94	82 ±105	40 ±54	6 ±9	16 ±31	630 ±263
	500	12	326 ±28	189 ±114	100 ±95	60 ±92	26 ±47	34 ±51	735 ±290
	1000	12	304 ±67	180 ±65	104 ±81	42 ±62	55 ±83	47 ±60	732 ±243
	2000	12	349 ±47	224 ±88	109 ±92	88 ±90	76 ±88	68 ±80	913 ±302

平均±標準偏差
(Kruskal-Wallis 検定、Dunn 検定)

雌ラットの平均移動回数

	投与量 (mg/kg)	動物数	10 分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投 与 前	0	12	138 +16	114 ±25	91 ±46	62 ±52	50 ±50	32 ±44	488 ±166
	500	12	129 ±13	128 ±28	106 ±31	77 ±41	42 ±36	21 ±27	503 ±79
	1000	12	137 ±10	129 ±22	116 ±32	101 ±37	51 ±47	25 ±35	560 ±110
	2000	12	136 ±13	129 ±15	94 ±46	61 ±52	39 ±55	26 ±36	484 ±174
試 験 1 日	0	12	131 +13	92 ±38	50 ±45	30 ±36	6 ±8	13 ±16	323 ±103
	500	12	142 ±17	101 ±39	60 ±45	37 ±49	20 ±29	29 ±32	388 ±133
	1000	12	138 ±19	102 ±35	71 ±46	29 ±35	38 ±46	38 ±44	415 ±116
	2000	12	136 ±15	109 ±22	64 ±47	58 ±53	50 ±50*	50 ±50	466 ±161

平均±標準偏差
* p<0.05 (Kruskal-Wallis 検定、Dunn 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

肉眼的病理検査；各群から無作為に選抜した 6 匹ずつの動物を対象とした。

検体投与に関連する肉眼的病変は観察されなかった。

病理組織学的検査；最終計画殺時まで生き残った動物から各群 6 匹ずつの動物が無作為に選抜された。これらを対象に、pentobarbital の腹腔内注射による麻酔後、放血により安楽死させ、全身灌流固定を行った。以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。0 mg/kg 群と 2000 mg/kg 群の組織鏡検で検体投与に関連した病変がみられなかったため、500 と 1000 mg/kg 群については検査を実施しなかった。

脳（前脳、大脳、中脳、橋、延髄、小脳）、脊髄（頸部および腰部）、坐骨神経、脛骨神経、ガッセル神経節、頸部及び腰部の背根神経線維および神経節、頸部および腰部の腹根神経線維および腓腹筋

脳、脊髄及び筋肉はパラフィン包埋後、常法に従ってヘマトキシリンエオジン染色を施し、脳と脊髄はルクソールファーストブルー・PAS 染色も実施した。坐骨神経、脛骨神経及びガッセル神経節はグリコールメタアクリレートに包埋後、ヘマトキシリンエオジン染色を施した。背根神経線維と神経節及び腹根神経線維は、1%オスミウムテトラオキシドで後固定し、エポキシ包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

検体投与に関連する組織学的病変は観察されなかった。

以上、雄ラットでは検体投与に関連した影響は観察されなかったため、雄ラットにおける無毒性量は 2000 mg/kg を超える値であると判断される。雌ラットでは 500 mg/kg 以上の群で一般毒性兆候（体重、体重増加量、または飼料摂取量の減少）および行動における神経毒性兆候（正向反射の遅れ、異常歩行、協調運動失調、移動行動減少）が観察された。したがって、雌ラットにおける無毒性量は 500 mg/kg を下回る値であると判断される。

②雌ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 毒 9-2)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体純度： % (S 体/R 体=50/50)

供試動物： Cr1: CD BR ラット、1群雌 12匹、投与開始時約 48日齢、
投与開始時の体重範囲 166.2~198.0 g

観察期間： 15日間

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、25、100、250 および 1000 mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。

用量設定根拠および試験目的；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死について毎日 1回観察を行った。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	25	100	250	1000
死亡率 (%)	雌	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)	0/12(0)	2/12(17)

死亡数/動物数 ()内は死亡率 (申請者が計算)

Cochran-Armitage 検定 (雌)、Fisher の直接検定 (申請者実施)

1000 mg/kg 群の 1匹に、顕著な体重減少、嗜眠、左側臥位、歩行・移動の異常ならびに衰弱等の症状が認められたため、試験 8日目に切迫屠殺した。また同群の 1匹が試験 11日目に死亡した。このラットは、死亡する前に嗜眠、衰弱、屈曲姿勢、散瞳等の症状を示した。これら 2匹のラットの剖検で、肉眼的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デュポン株式会社にある。

一般状態；一般状態について神経行動学的検査日を除く毎日観察を行った。
認められた所見を次表に示す。

性別	雌				
	0	25	100	250	1000
投与量 (mg/kg)					
検査動物数	12	12	12	12	12
症状					
異常な歩行あるいは移動	0	0	0	0	2* (9)
脱毛	1 (4)	0	0	1 (4)	5* (4)
尾部末端の欠落	1 (4)	0	0	0	0
活動亢進	0	0	0	0	1 (11)
屈曲姿勢	0	0	0	0	3* (10)
左瞳孔の不均衡	1 (5)	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	3* (10)
左側臥位	0	0	0	0	1 (7)
歪曲した耳	0	0	0	1 (3)	0
散瞳	0	0	0	0	1 (10)
小さな左眼	1 (5)	0	0	0	0
会陰部の汚れ	0	0	0	0	1 (10)
衰弱	0	0	0	0	2* (9)
会陰部の濡れ	-	0	0	0	2* (4)

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定) () 内は初めて所見が観察された日の中間値
- 検査せず

1000 mg/kg 群では、歩行・移動の異常、屈曲姿勢、嗜眠、衰弱および会陰部の濡れの発現頻度は、対照群と比較して統計学的有意差を伴って増加し、毒性学的意義のある増加と判断された。なお、1000 mg/kg 群で脱毛の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められたが、先に実施した試験（資料 毒 9-1）の 1000 および 2000mg/kg 群においては同様の所見の増加が認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与とは関連がないものと考えられた。

250mg/kg 以下の群に関しては、検体に関連した変化は認められなかった。

体重変化；投与前ならびに試験 2, 8, 15 日目に体重を測定した。試験 1~2 日、試験 2~8 日、試験 8~15 日の体重増加量を比較した。

1000 mg/kg 群の平均体重が、試験 8 日目に対照群と比較して有意に低下(14%)した。しかし、試験 15 日目には、同群の体重は対照群と比較して 5.7%の低下に過ぎなかったもので、回復したものと考えられる。
その他の群の体重は、対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌ラットの体重(g)

用量	試験 1 日目	試験 2 日目	試験 8 日目	試験 15 日目 ^a
0 mg/kg	177.6±6.4	182.1±6.6	200.8±13.6	222.9±13.6
25 mg/kg	177.7±8.6	181.7±8.7	199.7±10.2	219.6±11.5
100 mg/kg	177.2±7.4	177.6±11.6	197.0±11.6	217.0±11.1
250 mg/kg	177.7±9.1	177.5±9.0	191.1±19.8	214.9±12.8
1000 mg/kg	179.7±7.3	178.9±6.3	172.8±26.2*	210.2±19.2

平均±標準偏差、動物数は 12 (*を除く)

^a 1000mg/kg 群の動物数は 10

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

雌ラットの体重増加量(g)

用量	試験 1-2 日	試験 2-8 日	試験 8-15 日 ^a
0 mg/kg	4.6±2.3	18.7±6.2	22.1±5.2
25 mg/kg	4.0±2.6	18.1±3.9	19.9±8.4
100 mg/kg	0.4±5.0	19.4±7.1	20.0±5.7
250 mg/kg	-0.2±5.2*	13.6±14.9	23.8±12.6
1000 mg/kg	-0.8±4.1*	-6.0±24.4*	29.5±9.9

平均±標準偏差、動物数は 12 (*を除く)

^a 1000mg/kg 群の動物数は 10

* p<0.05 (一元配置分散分析、Dunnett 検定)

摂餌量；試験 1～2 日、試験 2～8 日及び試験 8～15 日の期間の 1 日当りの摂餌量を測定した。

250 および 1000 mg/kg 群においては試験 1～2 日の期間に、また 1000mg/kg 群においてはさらに試験 2～8 日の期間に、統計学的に有意な摂餌量の減少が認められた。この摂餌量の減少は、同群において認められた体重の減少と一致した。試験 8～15 日の摂餌量は、対照群と同じ程度に回復した。

25 mg/kg 群の試験 1～2 日の期間における摂餌量の増加は、同時期の、より高用量群で観察された摂餌量の減少傾向と一致しなかったため、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係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌ラットの1日当たりの摂餌量(g)

用量	試験 1~2 日	試験 2~8 日	試験 8~15 日 ^a
0 mg/kg	13.2±3.4	18.7±1.5	20.1±1.3
25 mg/kg	15.9±1.5*	18.5±0.9	19.3±1.3
100 mg/kg	13.4±2.5	18.9±1.3	20.2±1.5
250 mg/kg	10.4±2.5*	15.9±3.9	19.6±1.3
1000 mg/kg	8.8±1.8*	10.2±4.8*	18.8±4.2

平均±標準偏差、動物数は12（^aを除く）

^a 1000mg/kg 群の動物数は10

* p<0.05（一元配置分散分析、Dunnett 検定）

機能検査；投与前（基準ライン）および試験1、8、15日目に、全動物を対象として以下の項目について観察し、程度付けまたは測定をした。

<機能観察総合検査(FOB)>

ホームケージ内評価項目；姿勢、眼瞼閉鎖、身もだえ、旋回、噛み付き

ハンドリング評価項目；ケージからの取り出し易さ、ハンドリングのし易さ、筋緊張、発声、立毛、尾や足の咬傷、眼瞼閉鎖、被毛状態、流涙、流涎、眼球突出

オープンフィールド内評価項目；正向反射、努力性呼吸、痙攣、運動強調、毛づくろい、歩行、運動性、覚醒、発声、眼瞼閉鎖、排糞、排尿

オープンフィールド内評価によって判定する操作；接近反応と触覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前肢握力、後肢握力、開脚幅

自発運動能測定時評価項目；排糞、排尿、瞳孔反応

<自発運動量検査>

自発運動能は、自動計測装置を用いて、移動時間と移動回数を10分間隔の連続する6分画の合計60分間で評価した。

以下に、検査結果について、対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を中心に記載する。

FOB

前肢・後肢の握力、着地開脚幅については、いずれの用量群および検査時期とも、検体による影響は認められなかった。

その他の項目に関して、試験8日目の検査で、1000mg/kg 群の2/11匹で、取り上げに対する無抵抗および筋緊張の変化が認められた。その発現頻度は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群の 0/12 匹と比較して有意に増加した。

さらに、試験 8 日目の検査で 1000mg/kg 群の 1/10 匹中と 250mg/kg 群の 1/11 匹で歩行の異常が認められた。また、試験 15 日目の検査では 250mg/kg 群の 1 匹で歩行の異常が記録された。これらの変化には対照群と比較して統計学的に有意差を伴う増加が認められなかった。

25 および 100 mg/kg 群では、いずれの検査時期の FOB パラメータにも、検体に関連する変化は認められなかった。

雌ラットの取上げに対する無抵抗

用量	投与前	試験 1 日目	試験 2 日目	試験 8 日目 ^a	試験 15 日目 ^b
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
0 mg/kg	0	0	0	0	0
25 mg/kg	0	0	0	0	0
100 mg/kg	0	0	0	0	0
250 mg/kg	0	0	0	1	0
1000 mg/kg	0	0	0	2*	0

数値は異常と判断された動物数、(n) 検査動物数

^a 検査動物数は 11 ^b 検査動物数は 10

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

雌ラットの筋緊張の変化

用量	投与前	試験 1 日目	試験 2 日目	試験 8 日目 ^a	試験 15 日目 ^b
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
0 mg/kg	0	0	0	0	1
25 mg/kg	0	0	0	0	0
100 mg/kg	0	0	0	0	0
250 mg/kg	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	0	0	0	2*	0

数値は異常と判断された動物数、(n) 検査動物数

^a 検査動物数は 11 ^b 検査動物数は 10

* p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

自発運動量

いずれの検査時期および用量群とも、10 分間の移動持続時間および総移動持続時間には統計学的有意差が認められなかった。

250mg/kg 群では、試験 1 日目に対照群と比較して最初の 10 分間の移動回数に統計学的に有意な低値が認められた。その他の投与群の雌ラットではこの間の移動回数が対照群と同等であり、用量依存性が認められなかったため、この移動回数の減少は検体の影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1000mg/kg 群では、統計学的有意差を伴う移動回数の減少が数回認められた（試験 2 日目・2 回目計測の移動回数の減少。試験 8 日目・3 回目計測の移動回数および総移動回数の減少。試験 15 日目・4 回目計測の移動回数の減少）。これらの統計学的有意差は、10 分間 6 回の観察で、上記の各検査日にそれぞれ 1 回のみ認められた。6 回の合計でも差が認められたのは、上記の検査日のうち 1 日に過ぎず、移動持続時間には変化が認められなかった。したがって、これらの影響は検体に関連したものとは考えられなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、250 および 1000mg/kg 群において体重増加量および摂餌量の減少が認められ、1000mg/kg 群においては一般状態の変化が認められたことから、雌ラットの一般毒性に対する無毒性量は 100mg/kg、神経毒性に対する無毒性量は 250mg/kg であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌ラットの平均移動回数

検査日	用量 (mg/kg)	動物数	10分間分画						合計
			1	2	3	4	5	6	
投与前	0	12	141 ±6	132 ±19	114 ±47	94 ±42	60 ±38	48 ±64	589 ±114
	25	12	142 ±15	146 +25	114 ±39	90 ±65	59 ±58	57 ±73	609 ±185
	100	12	139 ±15	137 ±18	105 ±39	89 ±59	62 ±53	45 ±45	577 +172
	250	12	128 ±17	127 ±20	107 ±43	87 ±50	52 ±46	21 ±32	523 ±142
	1000	12	131 ±9	125 ±15	101 +41	67 ±49	54 ±55	28 ±34	505 ±142
試験1日目	0	12	146 ±13	137 ±21	90 ±46	34 ±38	46 ±47	62 ±53	514 ±130
	25	12	149 ±13	141 +12	109 ±42	70 ±59	46 ±52	50 ±50	565 ±159
	100	12	141 ±15	127 ±19	91 ±37	62 ±46	46 ±54	64 ±57	531 ±141
	250	12	129 ±11*	115 ±20	71 ±44	52 ±48	52 ±48	50 ±33	469 ±116
	1000	12	140 +22	116 ±26	57 ±46	34 ±37	37 ±49	34 ±39	418 ±134
試験2日目	0	12	142 ±17	125 ±15	64 ±52	36 ±45	30 ±31	47 ±51	444 ±131
	25	12	137 ±15	123 ±25	57 ±45	40 ±55	29 ±40	41 ±40	427 ±182
	100	12	137 ±26	114 ±46	67 ±48	44 ±61	26 ±34	25 ±39	413 +170
	250	12	131 ±14	110 ±14	81 ±42	37 ±39	40 ±45	28 ±38	427 ±110
	1000	12	135 ±19	82 ±33*	26 ±34	25 ±30	24 ±35	39 ±48	332 ±104
試験8日目	0	12	146 ±18	123 ±37	112 ±31	80 ±51	60 ±58	47 ±48	569 ±158
	25	12	141 ±14	136 ±24	71 ±57	71 ±55	78 ±61	79 ±68	576 ±204
	100	12	134 ±17	107 ±24	100 ±27	73 ±45	54 +48	36 +52	503 +94
	250	12	133 ±15	114 ±28	97 ±38	77 ±48	65 ±53	28 ±26	514 ±111
	1000	11	129 ±19	102 ±38	67 ±29*	43 ±46	23 ±40	20 ±32	383 ±108*
試験15日目	0	12	138 ±15	109 ±39	119 ±25	106 ±34	70 +47	42 +54	584 +147
	25	12	143 ±12	116 ±32	110 ±27	106 ±39	91 ±51	60 ±60	626 ±161
	100	12	137 ±13	117 ±33	93 ±38	72 ±41	59 ±46	73 ±53	551 ±134
	250	12	130 ±15	106 ±38	108 ±42	89 ±38	73 ±54	47 ±57	552 ±156
	1000	10	126 ±15	97 ±29	68 ±52	52 ±47*	53 ±50	17 ±26	414 ±163

平均±標準偏差 * : p<0.05 (Kruskal-Wallis検定とDunn検定)

(5) 90日間反復経口投与毒性

①ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒10)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： Cr1:CD系ラット、1群雌雄各10匹

開始時体重： 雄215.5g、雌165.9g (試験開始時49日齢)

投与期間： 90日間 (1993年6月15日～1993年9月15日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、雄に対しては0、30、60、125、250ppmの濃度で、雌に対しては0、15、30、60、125ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって、随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間毎に調製し、用時まで冷蔵保存した。

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毎日観察した。

検体投与に関連した死亡および異常は認められなかった。

125ppm群の雌1匹が試験26日目に死亡したが、検体の投与に関連したことを示唆する肉眼的または病理組織学的変化は認められなかった。

体重変化；

試験期間中、毎週1回、全動物の体重を測定した。

雌雄の最高用量群において、ほとんどの試験期間中を通じて平均体重および平均体重増加量に抑制傾向が認められた。

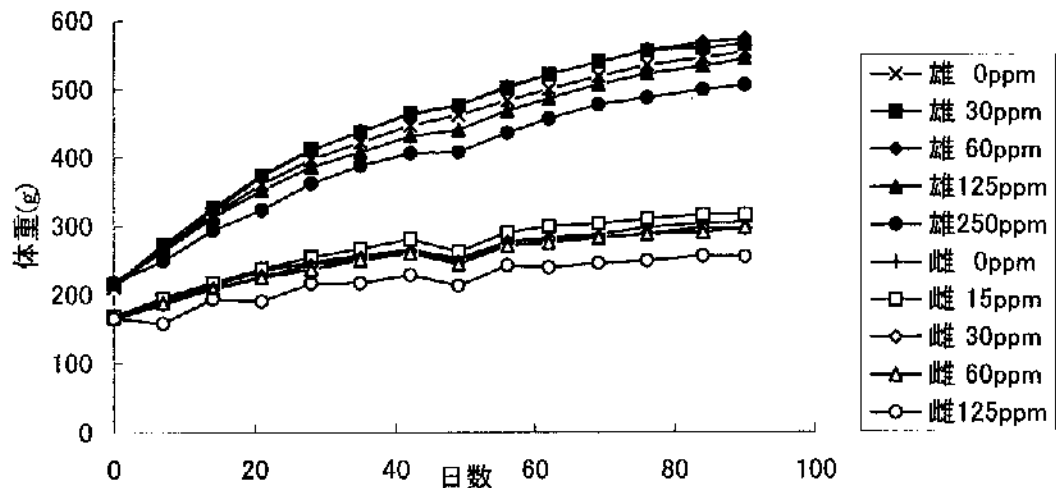
雄の最高用量群において平均最終体重および試験期間全体の体重増加量は、対照

群と比較してそれぞれ 8.7%(統計学的有意差なし)および 16%(統計学的に有意)低かった。

雌の最高用量群においては平均最終体重および試験期間全体の体重増加量は、対照群と比較してそれぞれ 16%(統計学的に有意)および 35%(統計学的に有意)低かった。

これら雌雄の最高用量群において認められた体重に対する影響は検体に関連した変化であり、毒性学的に意義のある変化であると考えられた。(統計検定、片側分散分析および Dunnet の検定、 $p < 0.05$)

次図に各群雌雄の平均体重変化を示す。



摂餌量および食餌効率；

全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄の最高用量群において、体重に対する影響と一致した平均摂餌量および食餌効率の減少が認められた。

雄の最高用量群において平均摂餌量および食餌効率は、対照群と比較してそれぞれ 8.7%(統計学的に有意)および 7.9%(統計学的有意差なし)低かった。

雌の最高用量群においては平均摂餌量および食餌効率は対照群と比較してそれぞれ 19%および 20%低く、統計学的有意差が認められた。

これらの影響は検体に関連した影響であり、毒性学的に意義があると考えられる。

(統計検定：片側分散分析および Dunnet の検定、 $P < 0.05$)

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群 (ppm)		15	30	60	125	250
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	—	1.9	3.9	8.0	16
	雌	0.99	2.3	4.6	9.5	—

血液学的検査；

投与 45 および 90 日時に、眼窩静脈叢より血液を採取し以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比(好中球(Neut)、好中球桿状核(Band)、リンパ球(Lymph)、非定型リンパ球(Alym)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso))

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	検査時期 (日)	用量群(ppm)							
		雄				雌			
		30	60	125	250	15	30	60	125
RBC	45	↓93	↓91	↓90	↓85			↓93	↓83
	90			↓88	↓84		↓93	↓90	↓85
Hb	45	↓93	↓92	↓92	↓90				↓89
	90		↓92	↓91	↓89		↓91	↓93	↓89
Ht	45	↓93	↓91	↓93	↓91				↓89
	90		↓93	↓93	↓91				↓93
MCV	45				↑107			↑103	↑105
	90				↑108			↑107	↑109
MCH	45								↑105
	90				↑111				
MCHC	45					↓97			
	90						↓95	↓97	↓95
Retic	45				↑276				↑213
	90				↑224			↑306	↑272
Neut	45								
	90	↑196	↑176	↑169					
Lymph	45				↑137				
	90								
Alym	45						↑830		
	90								
Mono	45								↓38
	90			↓48	↓47				
Eosin	45		↑481						
	90				↓31				

↑ ↓ : Dunnet の検定または Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率(%)

雌雄の高用量群(雄:250ppm群、雌:125ppm群)において、赤血球質量指標(RBC、Hb および Ht) が、両検査時において減少した。これは後述のとおり、検体による赤血球に対する溶血性の影響を反映するものであると考えられる。

高用量群以外にも、赤血球質量指標のいくつかは、有意差が認められる場合があ

った。このため、個体別に貧血の有無を判断した。貧血の判断基準には、ハスケル研究所の歴史的背景対照データを用い、2つ以上の赤血球質量指標がこの歴史的背景対照データを下回る場合（正常範囲を平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差とした）に、貧血であると判断した。下表に結果を示す。

貧血と判断されたラットの出現頻度

検査時期	用量群 (ppm)									
	雄					雌				
	0	30	60	125	250	0	15	30	60	125
45 日	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	1/10	1/10	0/10	1/10	8/9
90 日	0/10	1/10	2/10	6/10	6/9	0/10	0/10	0/10	1/10	2/9

前述のとおり、雌雄の高用量群（雄：250ppm 群、雌：125ppm 群）において、赤血球質量指標（RBC、Hb および Ht）が、両検査時において減少した。加えて、同群では数匹の個体が軽度ではあるものの、貧血と判断された。従って、これらの雌雄の高用量群における血液に対する影響は生物学的に有意であると考えられた。

このとき、これらの群には網赤血球の出現、MCV の増加、ならびに脾臓および骨髓における造血亢進が認められた。これらの所見は、溶血性の貧血に対する再生性反応と一致しており、赤血球に対する影響は休薬することにより回復するであろうことを示している。また、二次的な病理学的変化として肝臓および脾臓においてヘモシデリン沈着の頻度が増加したことから、この赤血球に対する影響が溶血性であることが支持された。

赤血球に対する影響に、検体または代謝物による赤血球への酸化的ストレスが関与していることは、イヌ慢性毒性試験（資料 毒 16）においてハインツ小体が認められたことから示唆される。ハインツ小体はオキシダントによりヘモグロビンが変性がすることにより生ずる。また、このことは、動物代謝試験（資料 代 1）において、標識化合物を投与後、放射能活性が速やかに赤血球に移動し、結合していた結果からも支持される。

雄 125ppm 群においても赤血球に対する影響が認められた。この群における赤血球質量指標の減少の程度は小さく、MCV または網赤血球数の増加が認められなかった。従って、同群においては、検体の赤血球に対する影響は、代償性の反応を引き起こすほど大きくはなかったと考えられる。しかし、同群の数個体が軽度の貧血であると判断されたことから、125ppm は雄のラットに対し影響を及ぼすレベルであると考えられた。

雌雄の 30 および 60ppm 群においても、循環赤血球質量指標に軽度ではあるが統計学的に有意な減少が認められた。また、赤血球がオキシダントによるストレスを受けていることを示す所見、即ち、脾臓での髓外造血亢進および色素沈着が、これらの群で認められた。しかし、赤血球質量指標の低下の程度は小さく、網赤血球数の増加も認められなかった。さらに、これらの群においては、貧血

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

と判断された個体は殆ど認められなかった。

従って、これらの群においては、検体の投与により赤血球がストレスを受けてはいるものの、これは生理学的反応（造血反応）により完全に代償されていると考えられる。従って、これらの群における血液に対する影響は生物学的に有意な影響ではないと判断された。

その他の赤血球質量指標（平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度）で認められた統計学的に有意な変化はきわめて小さく、生物学的意義はないと考えられる。

雄（好中球、リンパ球、単球および好酸球）および雌（非定型リンパ球および単球）で認められた統計学的に有意な白血球変化は、検体に関連した変化ではないと考えられる。これらの変化はきわめて小さく、正常な生物学的変動の範囲内にあり、両検査時期で同じような変化が認められなかった。

血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ活性 (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性 (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性 (AST)、ソルビトール デヒドロゲナーゼ活性 (SDH)、血中尿素態窒素 (BUN)、総蛋白 (TPROT)、アルブミン (ALBMN)、クレアチニン (CREAT)、ビリルビン (BILRN)、コレステロール (CHOL)、グルコース (GLUCO)、カルシウム (CALC)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、無機リン (PHOS)、塩素 (Cl)、血清グロブリン (GLOBN)（総蛋白およびアルブミン濃度から算出）。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

用量群 (ppm)	雄							
	30	60	125	250	30	60	125	250
検査時期(日)	45				90			
BILRN								↑ 131
ALBMN		↓ 94	↓ 94					
GLOBN	↑ 114				↑ 117			
GLUCO	↑ 108							
BUN								↑ 119
CREAT				↑ 117				
PHOS								↑ 118
Na	↑ 102		↑ 102	↑ 102				
K				↑ 108	↓ 91			
Cl	↑ 103	↑ 104	↑ 103	↑ 104	↑ 102	↑ 104	↑ 104	↑ 103

用量群 (ppm)	雌							
	15	30	60	125	15	30	60	125
検査時期(日)	45				90			
ALP				↑ 146				
ALT							↓ 71	↓ 73
SDH				↓ 70				
TPROT	↓ 93		↓ 90	↓ 88				↓ 90
ALEMN			↓ 92	↓ 91				
GLOBN	↓ 86		↓ 86	↓ 76	↓ 91			↓ 86
GLUCO		↑ 112						↓ 89
PHOS	↓ 94	↓ 94		↓ 95				↑ 132
CALC	↓ 96		↓ 96	↓ 95				
Na				↑ 110				
Cl		↑ 102	↑ 103	↑ 104		↑ 103	↑ 105	↑ 105

↑ ↓ : Dunnet の検定または Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率(%)

125ppm 群の雌では、試験 45 日目および 90 日目の検査時に血清総蛋白およびグロブリン濃度に統計学的に有意な減少が認められた。125ppm 群の雌における血清蛋白の変化は両検査時期で認められ、従ってこの変化は検体に関連した変化であると考えられる。これらの変化はグロブリン合成の減少によるものであり、生物学的に意義があると考えられる。雄には 2 倍量の検体を投与したにもかかわらず、このような変化は認められなかった。

雌および雄ラットで認められたその他の統計学的に有意な変化は、変化の程度が小さいこと、両検査時期で同じような変化が認められないこと、用量に関連した変化が認められないこと、また組織病理学的な所見が認められないことから、生物学的に有意な影響ではないと判断した。

尿 検 査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

量(VOL)、オスモル濃度(OSMOL)、pH、ウロビリノーゲン(UROBL)、ヘモグロビンまたは潜血(BLOOD)、グルコース、蛋白、ビリルビン、ケトン体(アセト酢酸)、尿の外観(色調および透明度)、沈渣。

雌雄とも検体に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査 ;

投与開始前および投与 86 日目に全生存動物を対象として検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓 器 重 量 ;

全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

副腎、脳、肝、腎および精巣重量。

雌雄とも検体に関連した影響は認められなかった。

肉眼病理学的検査；

全動物を対象に剖検を行った。

雌雄とも検体に関連した影響は認められなかった。

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、以下の組織について病理標本を製作し、高用量群および対照群のラットから採取した組織について検鏡した。

皮膚、骨髓(胸骨および大腿骨)、リンパ節(腸間膜および下顎)、脾、胸腺、大動脈、心、気管、肺、唾液腺、食道、胃、肝、膵、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、腎、膀胱、下垂体、甲状腺-副甲状腺、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、精嚢、乳腺、卵巣、子宮、陰、脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、骨格筋、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨、眼、外眼窩涙腺、ハーダー腺、その他の肉眼的病変部

また、低用量群、低-中用量群、高-中用量群のラットについては、肝、腎、肺、脾、骨髓および肉眼的病変部について検鏡した。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

所見	用量群 (ppm)		雄				雌		
	30	60	125	250	30	60	125		
肝クッパー細胞色素沈着				4/10				7/10	
脾マクロファージ色素沈着	7/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	
脾赤血球髄外造血充進		4/10	10/10	10/10		3/10	4/10		
骨髓過形成				4/10				5/9	

表中の値は(発現頻度)/(検査動物数)

Cochran-Armitage の傾向検定または Fisher の直接確率法 (P<0.05)

肝のクッパー細胞における色素沈着の発現頻度は、雌雄の最高用量群において統計学的に有意に増加した。雌雄それぞれの最高用量群の肝を perls 鉄染色したところ、色素沈着クッパー細胞でヘモシデリンの存在が確認された。クッパー細胞の色素は、雌雄ともヘモグロビン分解物の蓄積によるものであった。

脾のマクロファージにおける色素沈着の発現頻度および沈着量の増加は、雄の 30、60、125 および 250ppm 群、雌の 30、60 および 125ppm 群で統計学的有意に増加した。対照群および高用量群の代表的雌雄の脾の perls 鉄染色で、マクロファージに含まれる色素にヘモシデリンの存在が確認された。脾のマクロファージにおける色素沈着の増加は、雌雄ともにヘモグロビンの分解物の蓄積によるものであると考えられる。

脾における赤血球髄外造血充進の発現頻度は、雄の 60、125 および 250ppm 群、雌の 60 および 125ppm 群で統計学的に有意に増加した。雌雄で認められた脾における赤血球増生は、赤血球量指標の減少に対する反応であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

骨髓過形成の発現頻度は、雌雄の最高用量群において統計学的に有意に増加した。

これらの肝臓、脾臓および骨髓における病理組織的所見は、検体により引き起こされた、赤血球に対する影響への二次的な反応の結果であり、これらの臓器が一次的な標的臓器であることを示すものではない。

脾臓における色素沈着は、血液学的影響がないと判断された用量においても認められた。これは、脾臓は通常の赤血球の破壊に関しては重要な働きをしていないものの、何らかの影響を受けた赤血球の破壊については効率的に機能するため、検体の影響を受けた赤血球が脾臓により盛んに破壊されたことを示唆するものである。同様に、脾臓において髄外造血亢進が認められたことは、赤血球に対する影響への生理学的反応が起きていることを示すものである。

以上の結果から、本検体のラットにおける 90 日間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、雄においては 125ppm 群において血液に対する影響が認められたこと、雌については 125ppm の用量で体重、体重増加量、摂餌量、食餌効率の減少ならびに血液に対する影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60ppm (雄:3.9mg/kg/日、雌:4.6mg/kg/日) であると判断される*。

* 申請者注：残留農薬安全性評価委員会における審議の結果、無毒性量は雌雄とも 30ppm (雄:1.9mg/kg/日、雌:2.3mg/kg/日) とされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

②

(資料 毒 11)

試験機関：
報告書作成年：

試験目的：

試験項目：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒12)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所
報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： Cr1:CD-1(ICR)系マウス1群雌雄各10匹

開始時体重： 雄32.2g、雌23.9g (試験開始51日齢)

投与期間： 90日間 (1993年6月16日～1993年9月22日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解して、0、35、75、150、10/300 ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって、随時摂食させた。なお、当初、低用量群として10ppm群を設けていたが、150ppm群においても十分な毒性が認められないと判断されたため、試験第42日以降、10ppm群に対する混餌投与濃度を300ppmとした。

検体を混入した飼料は2週間毎に調製し、用時まで冷蔵保存した。

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毎日観察した。

300ppmの雄ならびに150および300ppmの雌で、片側への寄りかかりおよび/または異常歩行の発現頻度に有意な増加が認められた。また、試験第85日目に300ppm群の雄1匹が死亡した。これらの所見は検体投与に起因すると考えられた。また、脱毛、皮膚の潰瘍および眼球陥没等が対照群を含む全群で散見されたが、検体投与に起因するとは考えられなかった。

次表に有意差の認められた項目を示す。

所見	群 (ppm)	雌	
	10/300	150	10/300
寄りかかり	5	4	9
歩行・行動異常			3
うずくまり		3	

Chochran-Armitage の傾向検定 (P<0.05)

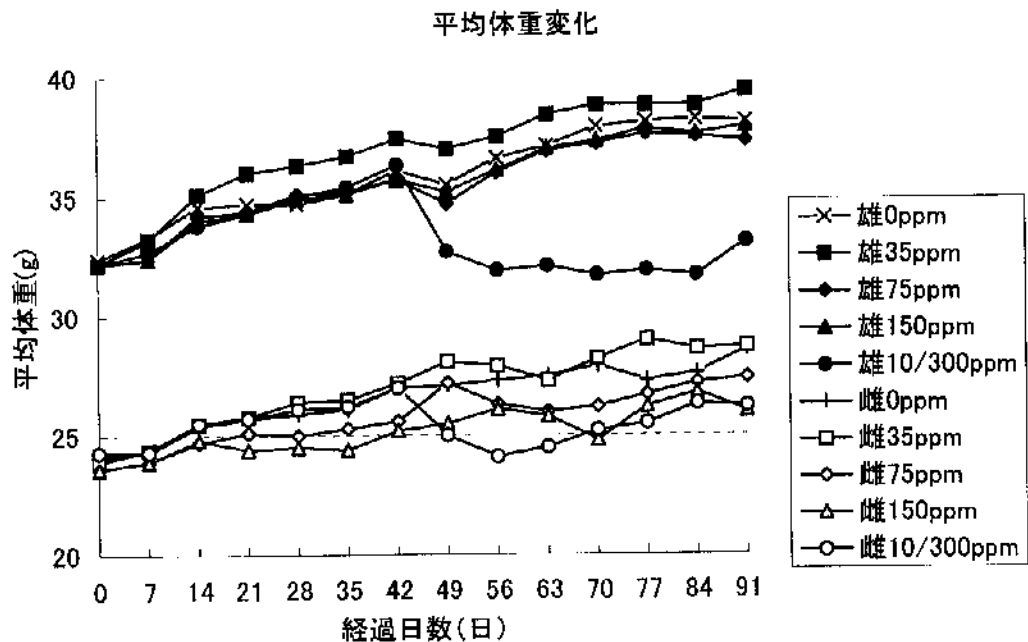
体重変化：

試験期間中、毎週1回全動物の体重を測定した。

雄の10ppm群については、試験第42日日以降、投与用量を300ppmに変更したところ、変更後から試験終了までの期間、体重および体重増加量の有意な減少が認められた。これらは、検体に関連した変化であり毒性学的にも意義があると判断された。

雌に関しては、150ppm群において体重および体重増加量が対照群に対しそれぞれ9.1%および45%抑制されたが、有意な差ではなかった。300ppm群においては、試験後半に体重の減少が認められたが、例外的に認められた有意差を除き、有意な差は認められなかった。以上のように150および300ppm群の雌においては、体重に対する影響に有意差は認められなかったが、後述のように摂餌量の減少および食餌効率の減少が認められていることから、これらの変化は、検体に関連した変化であり、毒性学的にも意義があると判断された。

次図に雌雄各群の平均体重変化を示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

摂餌量および食餌効率；

全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

雄の300ppm群では、体重に対する影響と一致した平均摂餌量および平均食餌効率の統計学的有意な減少が認められた。

雌の150および300ppm群では、平均摂餌量および平均食餌効率の減少が認められた。雄の300ppm群ならびに雌の150および300ppm群におけるこれら栄養学的変化は、検体に関連した影響であり、毒性学的に意義があると判断された。

次表に、摂餌量および食餌効率のうち統計的有意差の認められた項目について、その値および対照群の値を示す。

<平均摂餌量(g)>

用量群 (ppm)	雄		雌		
	0	10/300	0	150	10/300
0-42週			5.3	4.7*	
42-91週	5.7	4.7*	6.1	5.3*	4.3*
0-91週	5.6	5.1*	5.7	5.0*	4.8*

片側分散分析 (*:P<0.05)

<食餌効率>

用量群(ppm、雄)	0	10/300
42-91週	0.007	-0.013*
0-91週	0.011	0.002*

片側分散分析 (*:P<0.05)

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群(ppm)		35	75	150	10/300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.5	12	23	1.7/44
	雌	7.0	16	30	2.1/51

血液学的検査；

投与7および13週時に、眼窩静脈叢より血液を採取し以下の項目の測定を行った。
赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic、最終検査のみ)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比(好中球(Neut)、好中球桿状核(Band)、リンパ球(Lymph)、非定型リンパ球(Alym)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso))
また、13週時の採血時にはハインツ小体の有無を検査した。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	検査 時期 (週)	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		35	75	150	10/300	35	75	150	10/300
Hb	7						↑ 103		↑ 108
	13				↑ 104				
MCV	7								
	13				↑ 107			↑ 104	↑ 104
MCH	7								
	13			↑ 106	↑ 113				↑ 113
MCHC	7								
	13		↑ 103		↑ 106				
PLAT	7	↓ 74		↓ 80			↓ 76		↓ 75
	13				↓ 66				
Retic	7								
	13		↑ 132		↑ 301				
WBC	7								
	13				↑ 228		↓ 58	↓ 57	↑ 170
Neut	7								
	13			↓ 57	↑ 343		↓ 18	↓ 20	
Lymph	7				↓ 61				
	13				↑ 196		↓ 62	↓ 61	↑ 176
Mono	7	↓ 53	↓ 60	↓ 53	↓ 81				
	13								

表中の値は対照群に対する変動率(%)

↑ ↓ : DunnetまたはMann-WhitneyのU検定 (P<0.05)

また、次表にハインツ小体の出現率を示す。

用量群 (ppm)		0	35	75	150	10/300
ハインツ小体 出現率	雄	0/10	-	0/10	8/8*	9/9*
	雌	0/9	-	0/10	3/9	7/9*

* : Fisherの直接確率法 (P<0.05)

表中の値は (所見の認められた動物数) / (検査動物数)

雌雄の300ppm群で、軽度ではあるが、検体に関連し毒性学的意義のあるハインツ小体の出現が認められた。この変化は、骨髄の再生反応を示唆する網赤血球の増加を伴っており、毒性学的な意義があると考えられる。また、これらの変化は統計学的に有意な平均赤血球容積の増加を伴っていた。一方、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度が増加したが、これはハインツ小体がスペクトロフォトメータによるヘモグロビン濃度の測定を妨害し、これらのパラメータが見かけ上増加したためであると考えられる。

本試験で認められたハインツ小体の形成は、検体またはその代謝物による酸化的ストレスの亢進によるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

雌雄の150ppm群においても、ハインツ小体発現頻度の増加が認められた（雄のみ統計学的に有意）。しかし、網赤血球数に統計学的有意な増加は認められなかったこと、循環赤血球量の減少に対する生理学的反応が認められなかったことから、この群で認められたハインツ小体の発現頻度の増加には生物学的に意義はないと考えられる。

また、同群での平均赤血球血色素量（雄）および平均赤血球容積（雌）における統計学的有意な変化は、上記と同様にハインツ小体による分析妨害に起因していると考えられる。

13週時に雌雄の300ppm群において、好中球数（雄のみ）およびリンパ球数の統計学的有意な増加による、総白血球数の有意な増加が認められた。これらの白血球の変化は、上記のハインツ小体の出現に関連した、軽度な前炎症反応に対する二次的变化であると考えられる。

上記の所見以外にも、統計学的有意な血液学的変化が散見されたが、正常な生物学的変動の範囲内にあること、両検査時期で一貫した変化が認められなかったこと、用量相関性が認められなかったこと、または対応する病理所見が認められなかったことから、毒性学的意義があるとは考えられなかった。

眼科学的検査；

投与開始前および投与85日目に全生存動物を対象として検査した。
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；

全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、体重比および対脳重比を算出した。
肝臓、腎臓、副腎、精巣および脳

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

用量群 (ppm)	雄		雌	
	10/300	150	10/300	10/300
体重	↓ 86	↓ 87		↓ 83
対体 重比	肝臓 ↑ 111			
	脳 ↑ 119			↑ 123

↑ ↓ : Dunnetの検定 (P<0.05)

臓器重量に検体投与による特異的な変化は認められなかった。雄の300ppm群における肝臓の対体重比および雌雄の300ppm群における対体重比の統計学的有意な増加は、体重に対する影響の二次的变化であると判断される。

肉眼病理学的検査；

全動物を対象に剖検を行った。

統計学的に有意差のある所見は認められなかった。

雌の300ppm群で認められた脾の萎縮の発現頻度の増加(3/10)は、統計学的な有意差は認められなかったものの、病理組織学的検査で認められたリンパ球減少と関連があると考えられることから、検体に関連した変化であると考えられる。

一方、300ppm群の雄3匹において認められた脾の変化は、対応する病理組織学的変化が認められなかったことから、検体に関連した変化ではないと考えられる。

病理組織学的検査；

高用量群および対照群の全動物、および死亡/切迫屠殺動物から採取した下記の組織について、病理標本を作製し、組織学的検査を行った。

皮膚、骨髄(胸骨および大腿骨)、リンパ節(腸間膜および下顎)、脾、胸腺、大動脈、心、気管、肺、唾液腺、食道、胃、肝、膵、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、腎、膀胱、下垂体、甲状腺-副甲状腺、副腎、前立腺、精巢、精巢上体、精囊、乳腺、卵巣、子宮、膈、脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、骨格筋、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨、眼、外眼窩涙腺、ハーダー腺、その他の肉眼的病変部

また、低用量群、低-中用量群、高-中用量群のマウスについては、肝、胆嚢、腎、肺、脾および肉眼的病変部について病理組織学的検査を行った。

次表に統計学的に有意差の認められた項目を示す。

所見	用量群 (ppm)			性別		
	75	150	300	雄	雌	
肝クッパー細胞色素沈着			10/10			5/10
脾マクロファージ色素沈着	4/10	9/10	7/10	8/10	9/10	9/10
脾赤血球髄外造血亢進		7/10	7/10		4/10	6/10
脾リンパ球減少						4/10

統計検定：Cochran-Armitageの傾向検定($p < 0.05$)

雌雄の75ppm以上の群において、脾および肝における色素沈着ならびに脾における赤血球髄外造血亢進が認められた。

肝のクッパー細胞および脾のマクロファージに認められた色素沈着は、ヘモシデリンおよびその他のヘモグロビン分解物によるものであり、ハイツ小体の発現頻度と一致していた。色素は肝のクッパー細胞および脾のマクロファージに分布しており、正常な赤血球のターンオーバーを反映していた。また、雌雄の150および300ppm群においては、脾での赤血球髄外造血亢進も認められた。

これら、雌雄の150および300ppm群における色素沈着および赤血球髄外造血亢進は、検体による二次的影響であると判断される。

一方、75ppm群において認められた脾の色素沈着は、髄外造血反応を伴っていないことから、毒性学的意義はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

雌の300ppm群におけるリンパ球減少の発現頻度は、この群における脾の萎縮の発現頻度と一致した。この変化は検体投与に関連した全身毒性による非特異的变化であると解釈された。雄ではこのような影響が認められなかった。

以上の結果から、本検体のマウスにおける90日間飼料混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、雄では300ppm、雌では150ppm以上の用量で、体重、体重増加量、摂餌量および食餌効率の低下、一般状態の変化、ならびに脾での赤血球髄外造血亢進を伴う肝および脾での色素沈着が認められたことから、無毒性量は、雄で150ppm(23mg/kg/日)、雌で75ppm(16mg/kg/日)であると判断される*。

*申請者注：残留農薬安全性評価委員会における審議の結果、無毒性量は雄で75ppm(12 mg/kg/日)、雌で75ppm(16 mg/kg/日)とされた。

④イヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒13)

試験機関：米国W I L研究所

報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、

開始時体重： 雄10.8kg、雌11.1kg (試験開始時約7ヶ月齢)

投与期間： 90日間 (1995年2月16日～1995年5月19日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、0、40、80、160および640ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって摂食させた。なお、給餌時間は1日1時間とした。検体を混入した飼料は毎日調製した。

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毎日観察した。

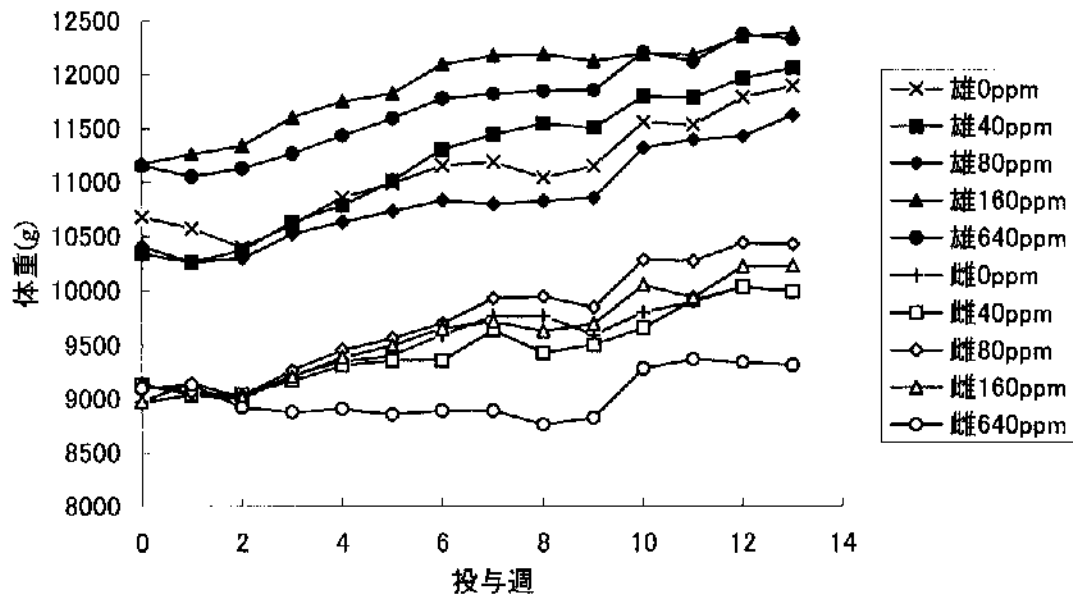
死亡および検体投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；試験期間中、毎週1回、全動物の体重を測定した。

雌の640ppm群において平均体重が3週目以降、対照群と比較して減少した（統計学的有意差なし）。これは、この群の1個体のみ認められた摂餌量および体重増加量の顕著な減少に起因していた。この個体の値を除外した場合には、この群の平均値に対照群との差は認められなかったが、この個体においては血液学的検査項目に検体に関連した影響が認められたことから、雌の640ppm群の摂餌量および体重増加量の減少が検体に関連した影響であることを否定することはできない。

その他の群については、平均体重および平均体重増加量に検体に関連した影響は認められなかった。

次図に各群雌雄の平均体重変化を示す。



摂餌量および食餌効率：

全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

雌の640ppm群において摂餌量が8週目まで対照群と比較して減少した（統計学的有意差なし）。これは、上記の体重変化の項で述べたとおり、この群の1個体のみ認められた摂餌量および体重増加量の顕著な減少に起因していた。

これ以外には、いずれの群においても摂餌量および食餌効率に影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検体摂取量；

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群 (ppm)		40	80	160	640
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1	2	5	18
	雌	1	3	5	17

血液学的検査；

投与3, 8および12週時に、頸静脈より血液を採取し以下の項目の測定を行った。赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比(好中性分葉核球(Seg)、非好中性分葉核球(Unseg)、リンパ球(Lymph)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso))、プロトロンビン時間(ProT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、ハイイツ小体出現率(Heinz)

次表に統計学的有意差の認められた項目のみを示す。

用量群 (ppm)		雄				雌			
		40	80	160	640	40	80	160	640
RBC	3週	↓86		↓80	↓81				
	8週								↓76
	12週			↓81	↓81				↓79
Hb	3週			↓84	↓83				
	8週								↓78
	12週			↓84	↓84				↓78
MCV	3週	↑108	↑107	↑112	↑114	↑108	↑111	↑116	
	8週	↑107		↑109	↑112	↑106	↑103	↑114	
	12週			↑107	↑110	↑105	↑109	↑113	
MCH	8週				↑105				
MCHC	3週			↓93	↓90				
	8週	↓96			↓94	↓91	↓92	↓90	
	12週							↓87	
Plat	3週	↑140	↑140	↑168	↑149	↑137		↑145	
	8週			↑159		↑144	↑138	↑151	
	12週	↑151	↑164	↑183	↑163			↑164	
Pro T	3週		↑112						
	8週		↑112						
Retic	3週			↑667			↑700	↑750	
	8週				↑850			↑767	
	12週				↑1200			↑2300	
Heinz	3週				↑0.3		↑0.2		
	8週			↑0.3	↑0.4		↑0.4	↑0.4	
Lymp	3週							↑138	
Seg	3週							↓67	

↑↓：一元分散分析またはDunnetの検定(P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率。但し、ハイイツ小体は出現率(%、対照群は0%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

640ppm 群の雌雄および 160ppm 群の雄では、平均 RBC、Hb および Ht が減少し、統計学的有意差も散見された。平均 RBC および Hb は 3 検査時のいずれにおいても減少し、その程度はそれぞれの平均に対し概ね 10%以上であった。これらの群では平均 Ht も減少したが、この変化に統計学的有意差は認められず、10%以上減少することもほとんどなかった。

ここで、群平均の評価に加えて、個体別に貧血の有無を評価した。貧血の有無は、参考値（全個体に関して性別に、試験開始前（試験前第 1 週）の RBC、Hb および Ht の平均値 $\pm 2 \times$ 標準偏差）を算出し、3 パラメータのいずれか 2 種類が参考値を下回った場合を貧血であると判断した。結果を下表に示す。

貧血と判断されたイヌの出現頻度

検査時期	雄 (ppm)					雌 (ppm)				
	0	40	80	160	640	0	40	80	160	640
-1 週	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
3 週	1/4	3/4	3/4	4/4	4/4	0/4	0/4	2/4	2/4	3/4
8 週	1/4	1/4	1/4	3/4	3/4	0/4	0/4	1/4	1/4	3/4
12 週	0/4	2/4	1/4	4/4	4/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4

その結果、640ppm 群の雌雄および 160ppm 群の雄では、軽度の貧血の発現頻度が増加していた。

この変化に関連して、640 および 160ppm 群の雄において認められた MCV、MCH および MCHC の変化（MCV および MCH の増加ならびに MCHC の減少）は、再生性の溶血が起きていることを示唆していた。また、平均絶対網赤血球数のごくわずかに増加（640ppm 群の雌で統計学的に有意）したこと、骨髄による再生性反応が亢進していることが示唆された。さらに、これらの群においてハイנטツ小体の増加が認められたことから、ヘモグロビンの酸化変性が溶血の原因であることが示唆された。このことは、動物代謝試験（資料 代 1）において、標識化合物を投与後、放射活性が速やかに赤血球に移動し、結合していた結果からも支持される。このように、これらの群において認められた赤血球の変化は、赤血球オキシダントの投与が原因であることから、一般的に、休薬することにより回復すると考えられる。

雄の 40 および 80ppm 群ならびに雌の 80 および 160ppm 群において、貧血の出現頻度が試験 3 週時の検査において増加したが、8 および 12 週時の検査では増加していなかった。これらの影響は一時的であり、統計学的有意差も散見されただけであり、変化の程度も小さかったので毒性学的に重要であるとは考えられなかった。また、これらの群の赤血球質量指標は投与期間の終了時までには正常値（参考値）の範囲に入っていたことから（換言すれば貧血と判断された個体は殆ど認められなかったことから）、完全に代償されていたと考えられる。なお、その他の赤血球オキシダントが投与された場合にも、赤血球質量指標が一時的に減少し、その後、正常に回復する（血液学的変化が完全に代償される）事例が報告されている。

これ以外にも、雌雄の 40 および 80ppm 群ならびに雄の 160ppm 群において、種々の赤血球パラメータに統計学的に有意な変化が散見された。しかし、これらの所見は以下の理由から毒性学的には重要ではないと考えられた。

- 循環赤血球質量指標 (RBC、Ht および Hb) には統計学的有意差はほとんど認められず、平均値の減少の程度は小さかった。
- MCV、MCH および MCHC ならびに網赤血球数は、貧血の種類を分類するには有用であるが、貧血の診断を行うには有用ではない。従って、これらのパラメータの変化は、循環赤血球質量指標 (RBC、Hb または Ht) の明確な減少を伴っていない限り、重要ではないと考えられる。

血小板数の増加が 40ppm 群の雌を除く全ての群において、試験 3、8 および 12 週時の検査で認められた。この増加には一般的に統計学的有意差 ($P < 0.05$ または $P < 0.01$) が認められた。血小板数の増加は赤血球数の減少に対する二次的な生理学的反応であり、これらの変化が毒性学的に有意な影響であるとは考えられなかった。

血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ活性 (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性 (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性 (AST)、血中尿素態窒素 (BUN)、総蛋白 (TPROT)、アルブミン (ALBMN)、クレアチニン (CREAT)、ビリルビン (BILRN)、コレステロール (CHOL)、グルコース (GLUCO)、カルシウム (CALC)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、無機リン (PHOS)、塩素 (Cl)、血清グロブリン (GLOBN) (総蛋白およびアルブミン濃度から算出)、アルブミン・グロブリン比 (A/G)。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	用量群 (ppm)	雄				雌			
		40	80	160	640	40	80	160	640
ALP	8週								↑ 179
	12週							↑ 194	↑ 188
PHOS	12週				↑ 121				
CREAT	12週				↑ 117				
BILRN	3週		↑ 200	↑ 300	↑ 200				
	8週			↑ 300	↑ 400		↑ 150	↑ 200	↑ 200
	12週			↑ 150	↑ 200				↑ 200
GLUCO	12週			↓ 92					
TPROT	12週			↓ 92	↓ 87				
A/G	投与前			↑ 132	↑ 131				
	8週		↑ 126	↑ 129	↑ 139				
	12週				↑ 134				
GLOBN	投与前			↓ 84	↓ 80				
	3週			↓ 86	↓ 82				
	8週		↓ 83	↓ 80	↓ 73				
	12週			↓ 79	↓ 72				
Na	12週				↓ 99				
K	3週				↑ 113			↑ 113	

統計検定：一元分散分析またはDunnetの検定 (↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01)
 表中の値は対照群に対する変動率(%)

雌雄の80、160および640ppm群においてビリルビン値に有意な増加が認められた。この変化は前述のヘモグロビンの酸化の変質による二次的作用と考えるのが最も妥当であり、毒性学的に有意であるとは考えられなかった。また、血清ビリルビン値の増加は、尿中ビリルビンでの陽性反応を伴っていなかったことから(60および640ppm群雌試験12週時検査を除く)、胆汁分泌の停止が原因であるとは考えられず、胆汁分泌の停止を示唆する病理組織学的所見も認められなかった。

雌の160および640ppm群において、全ての検査時期でアルカリホスファターゼ値の増加が認められた。この増加に用量相関性は認められなかったものの、この変化は検体投与に関連した影響であると考えられた。しかし、雄についてはいずれの用量群においてもアルカリホスファターゼ値に増加が認められなかったこと、ならびに有意差の認められた群においても対応する病理組織学的病変が認められなかったことから、この変化が毒性学的に意義があるとは考えられなかった。

その他の血液生化学的検査項目に統計学的有意差が散見されたが、いずれも試験開始前の値または対照群の値と比較した場合、顕著な差は認められず、各検査時期で一貫して差が認められたこともなかったことから、これらの変化が検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

尿 検 査；

血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。
量(VOL)、色調(CLOR)、外観(APP)、比重(SG)、pH、蛋白(PRO)、グルコース(GLU)、ケトン体(KET)、ビリルビン(BIL)、潜血(BLD)、亜硝酸塩(NIT)、白血球数(WBC)、沈渣。

量、比重およびpHに統計学的有意差が散見されたが、いずれも検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；

投与開始前および投与12週目に全生存動物を対象として検査した。
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；

全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。
副腎、肝臓、脳、卵巣、精巣上体、精巣、腎、甲状腺および副甲状腺。

雌の640ppm群のみに相対肝臓重量に有意な増加が認められた (Dunnetの検定、 $P < 0.01$ 、対照群に対し118%)。また、統計学的有意差は認められなかったものの、雌の160ppm群において肝臓重量の増加傾向が認められた。しかし、病理組織学的検査において対応する所見が認められなかったことから、この変化は毒性学的に意義があるとは考えられなかった。

肉眼病理学的検査；

全動物を対象に剖検を行った。
雌雄とも検体に関連した影響は認められなかった。

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、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

副腎、肺、大動脈、右肺尖、左横隔膜、リンパ節、骨髄を含む骨、乳腺、脳、卵巣、両眼および視神経、脾臓、大腿骨、末梢神経、胆嚢、下垂体、消化管、前立腺、食道、肋骨、胃、唾液腺、十二指腸、骨格筋、空腸、皮膚、回腸、脊髓、盲腸、脾臓、結腸、精巣および精巣上体、心臓、甲状腺および副甲状腺、腎臓、気管、肝臓、膀胱、子宮および腔、肉眼的病変部

次表に検体投与に関連した変化の認められた項目を示す。

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0	40	80	160	640	0	40	80	160	640
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝クッパー細胞色素沈着		1	1	4	4		1	4	4	4
腎上皮細胞色素沈着		1	2	3	4			1	3	3
脾マクロファージ色素沈着		4	4	4	4		2	4	3	4
脾髄外造血亢進			2	4	4		3	1	3	3
骨髄マクロファージ色素沈着			2	4	4		3	4	4	4
骨髄過形成			3	4	4		4	4	4	4

(0の場合は記入せず。)

雄の80ppm以上および雌の40ppm以上の用量群において、検体投与に関連した、脾臓における髄外造血亢進ならびに骨髄における赤血球増生（骨髄過形成）が認められた。また雌雄の40ppm以上の用量群において、肝臓、腎臓、脾臓または骨髄における色素（ヘモシデリン）沈着が認められた。これらの変化は、赤血球ターンオーバーに対する二次的な生理学的反応であり、これらの臓器における一次的毒性を示す所見を伴っていなかった。従って、これらの変化は、赤血球オキシダントに暴露されたことを示しはするものの、一次標的臓器に対する毒性または生物学的に有意な影響を示すものではないと考えられる。

なお、これらの二次的影響は、貧血の認められなかった用量群においても認められた。これは、機能的にはほとんど影響のないほどの些細な変化しか受けていない赤血球でも、脾臓は特に効率的に排除してしまうためであると考えられる。

その他に組織学的検査において認められた病変は、自然発生および/または偶発性であると考えられる。

以上の結果から、本検体のイヌにおける90日間反復経口投与による影響として、雌の640ppm群で体重、体重増加量および食餌効率の減少が認められたこと、ならびに雄については160ppm以上、雌においては640ppmの用量群で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値に影響が認められたことから、無毒性量は雄については80ppm (2.0mg/kg/日)、雌については160ppm (5.0mg/kg/日) であると判断される*。

* 申請者注：残留農薬安全性委員会における審議の結果、無毒性量は雄；40ppm (1.0 mg/kg/日)、雌；「なし」とされた。

申請者は、雌の無毒性量を40ppm (1.0mg/kg/日) と判断した。