

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

No. _____

農 薬 抄 録

M I P C

(殺虫剤)

平成31年 2月20日 改訂

(作成会社名) 日本農薬株式会社

(作成責任者・所属)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

目 次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	14
IV. 適用及び使用上の注意	15
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	16
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	19
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	27
VIII. 毒 性	28
1. 原体	35
(1). 急性毒性	35
(2). 皮膚及び眼に対する刺激性	46
(3). 皮膚感作性	53
(4). 急性神経毒性	55
(5). 急性遅発性神経毒性	60
(6). 90日間反復経口投与毒性	61
(7). 21日間反復経皮投与毒性	79
(8). 90日間反復吸入毒性	80
(9). 反復経口投与神経毒性	81
(10). 28日間反復投与遅発性神経毒性	86
(11). 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	87
(12). 繁殖毒性及び催奇形性	118
(13). 変異原性	135
(14). 生体機能影響	144
(15). 解毒及び治療	150
2. 原体混在物及び代謝物	152
3. 製剤	165
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	178
<代謝分解試験一覧表>	178
<代謝分解物一覧表>	182
1. 動物代謝	183
2. 土壌中動態	198
3. 水中動態	201
4. 土壌吸着性	208
<代謝分解のまとめ>	210
[附] MIPCの開発年表	214

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

I. 開発の経緯

MIPCは三菱化成工業株式会社が開発したカーバメート系殺虫剤であり、昆虫のコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫効果を発現する。

本剤の効果確認試験は、日本植物防疫協会の委託試験を通じより実施され、ツマグロヨコバイ、ウンカ類に効果を示し、に国内の農薬登録を取得している。現在の登録は芝専用剤の45%水和剤（みみんず水和剤）のみである。

MIPC剤の安全性は国内において、残留農薬安全性評価委員会、使用時安全性委員会等で評価され、そのADIはの食品衛生調査会において、0.004 mg/kg/dayと設定されている。その他、海外の主要な規制当局による安全性評価ならびに国際的な安全性評価はなされていない。

にMIPC剤の登録は三菱化学株式会社から日本農薬株式会社に継承された。日本農薬株式会社における海外でのMIPCの登録状況は次表の通りである。

国	製剤	作物
Bangladesh	MIPC 75%WP	Rice
Thailand	MIPC 50%WP	Rice
	MIPC 3% + Padan 3% G	Rice
	Buprofezin 5% + MIPC 20% WP	Rice, Citrus, Mango, Sugar apple
Malaysia	MIPC 50%WP	Rice
	Buprofezin 5% + MIPC 20% WP	
	Buprofezin 1% + MIPC 2%	
Philippines	MIPC 50%WP	Rice
	Buprofezin 5% + MIPC 20% WP	Rice, Mango
Taiwan	Padan 3.5% + MIPC 3% G	Rice

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

M I P C

和名： イソプロカルブ

英名： isoprocarb (ISO名)

2) 別 名

ミプシン

Mipcin

3) 化学名

2-イソプロピルフェニル-Nメチルカーバメート (MAFF名)

2-isopropylphenyl-N-methylcarbamate (MAFF名)

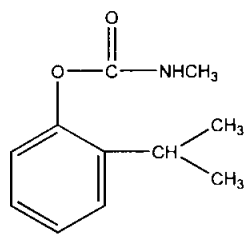
2-イソプロピルフェニル-Nメチルカルバマート (IUPAC 名)

2-isopropylphenyl methylcarbamate (IUPAC 名)

2-(1-メチルエチル)フェニル-Nメチルカルバマート (CAS 名)

2-(1-methylethyl)phenyl N-methylcarbamate (CAS 名)

4) 構造式



5) 分子式 $C_{11}H_{15}NO_2$

6) 分子量 193.2

7) CAS No. 2631-40-5

2. 有効成分の物理的・化学的性状

資料 No.	項目		測定値 (測定条件)	測定方法 試験機関 GLP	
PC-1	色調		白色 (26℃)	色調：JIS Z 8723 形状：官能法 臭気：官能法 2000年	
	形状		固体・結晶 (26.1℃)		
	臭気		樟脳臭 (26.1℃)		
PC-2	密度		1.170 g/cm ³ (20℃)	OECD TG 109, 比重瓶法 2000年、GLP	
PC-3	融点		92.2 °C	OECD TG 102, 融点 OECD TG 103, 沸点 示差熱重量分析法 (TG-DTA) 2000年、GLP	
	沸点		177 °Cで分解のため測定不能		
PC-4	蒸気圧		2.8×10 ⁻³ Pa (20℃) 3.5×10 ⁻² Pa (40℃)	EPA ガス飽和法 1987年	
PC-5	解離定数 (pKa)		解離しない	OECD TG 112, 電気伝導度法 2000年、GLP	
PC-6	水溶解度		270 mg/L (20℃)	OECD TG 105, フラスコ法に準ずる, 1983年	
PC-7	溶解度	有機溶媒	ヘキサン	1.50g/L (20℃)	OECD TG 105, フラスコ法 2000年、GLP
			トルエン	65 g/L (20℃)	
			ジクロロメタン	400g/L (20℃)	
			アセトン	290g/L (20℃)	
			メタノール	250g/L (20℃)	
			酢酸エチル	180g/L (20℃)	
PC-8	オクタノール/水分配係数 (log Pow)		2.32 (25℃)	EPA フラスコ振とう法 1978年	
—	生物濃縮係数		Log Pow < 3.5 のため、試験省略	—	
PC-9	土壌吸着係数		K _{adsF oc} 21~58 (平均値: 39) K _{adsF} 0.323~0.988(平均値:0.637) (25℃)	OECD TG 106 2001年	

資料 No.	項目	測定値 (測定条件)	測定方法 試験機関 GLP
PC-10	加水分解性 (半減期)	pH 4.0 1年以上 (25°C) pH 7.0 353日 (25°C) pH 9.0 5.3日 (25°C) 分解物として、OIPP。	OECD TG 111 2001年、GLP
PC-11	水中 光分解性	蒸留水 照射下： DT ₅₀ 46.8日、DT ₉₀ 156日。 遮光下：分解なし(30日後)。 北緯35°(東京)、 春(4~6月)太陽光換算： DT ₅₀ 362日、DT ₉₀ 1200日。	12農産第8147号 2001年、GLP
		試験条件 (温度；25°C，光強度；765 W/m ² ， 波長範囲；300~800 nm)	
M-7	水中 光分解性	自然水 DT ₅₀ 41.4日	12農産第8147号 2-6-2 2006年、GLP
		蒸留水 分解なし(6日後)	
		試験条件 (温度；25±2°C，光強度；634.4 W/m ² ， 波長範囲；300~800 nm)	
PC-12	安定性	対熱 室温では安定 177 °C以上で分解	OECD TG 113， 示差熱重量分析法 (TG-DTA) 示差走査熱量分析法 (DSC) 2000年、GLP
PC-13	スペクトル (次頁以降に スペクトル を示す。)	UV： 中 性 λ max 262.0nm 268.5nm ε 335 288 酸 性 λ max 262.0nm 268.5nm ε 330 283 塩 基 性 λ max 239.0nm 291.0nm ε 4510 1910 塩基性では分解する。	UV： OECD TG 101， 紫外可視分光光度計法 IR, MS： 9農産第5089号 2000年、GLP
		IR, MS	
PC-14		NMR	9農産第5089号 1998年

2-1) UV/VIS 吸収スペクトル

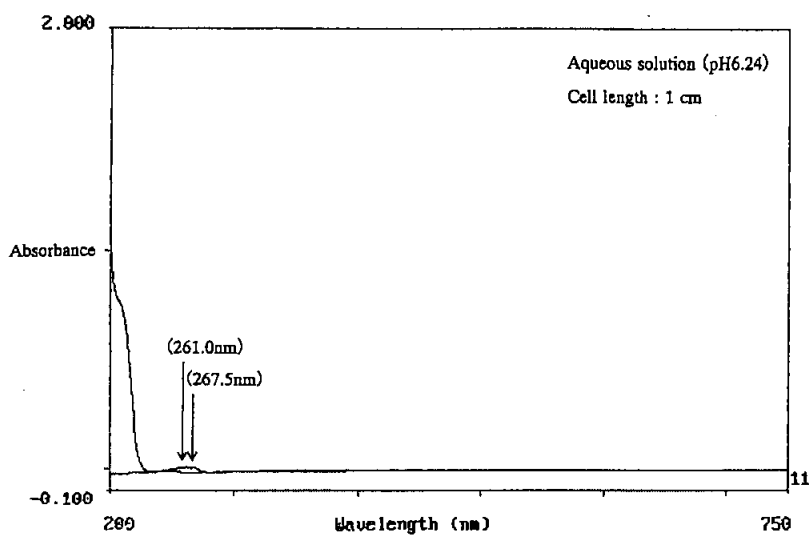
紫外可視分光光度計、V-530 型、日本分光（株）。

測定波長範囲：200～750 nm（水溶液）、210～750 nm（メタノール溶液）

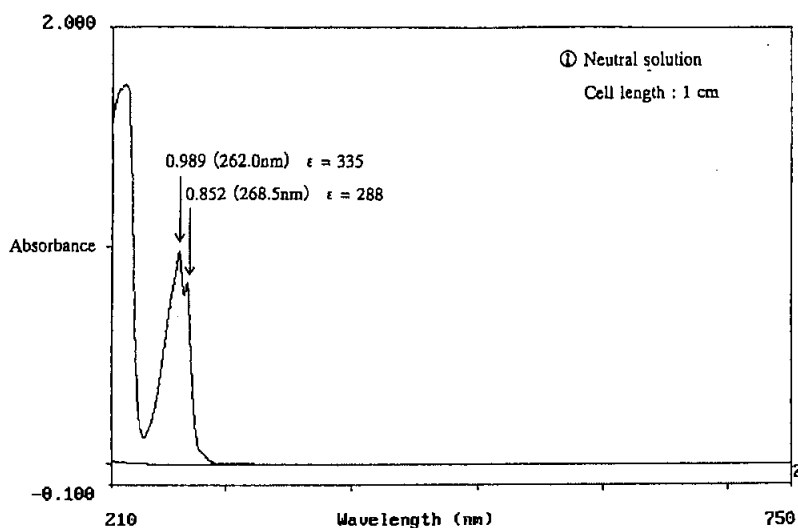
測定温度：24.1～25.8℃

スペクトル測定液	pH	極大吸収 (λ max)	モル吸光係数 (ϵ)
水溶液	6.24	—	8380 (210.0 nm)
		261.0 nm	—
		267.5 nm	—
中性液 (メタノール)	—	262.0 nm	335
		268.5 nm	288
酸性液 (メタノール)	0.76	262.0 nm	330
		268.5 nm	283
塩基性液 (メタノール)	13.25	239.0 nm	4510
		291.0 nm	1910

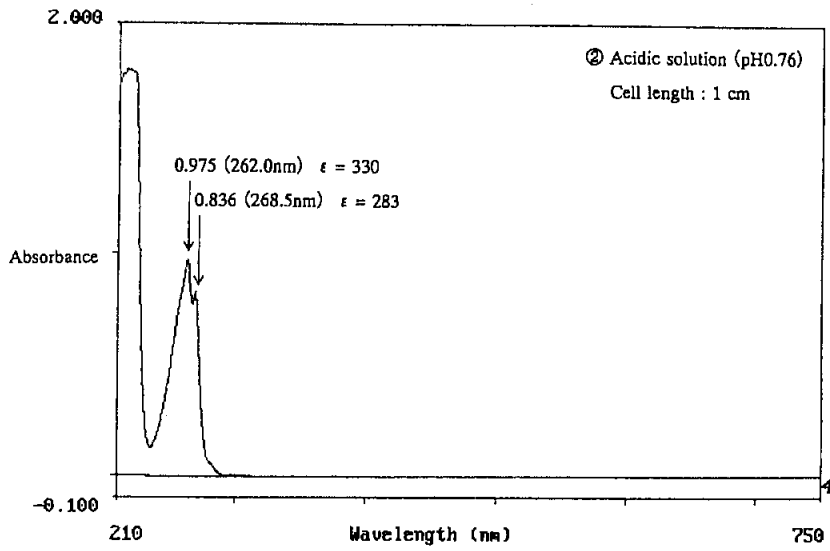
塩基性液：分解した。



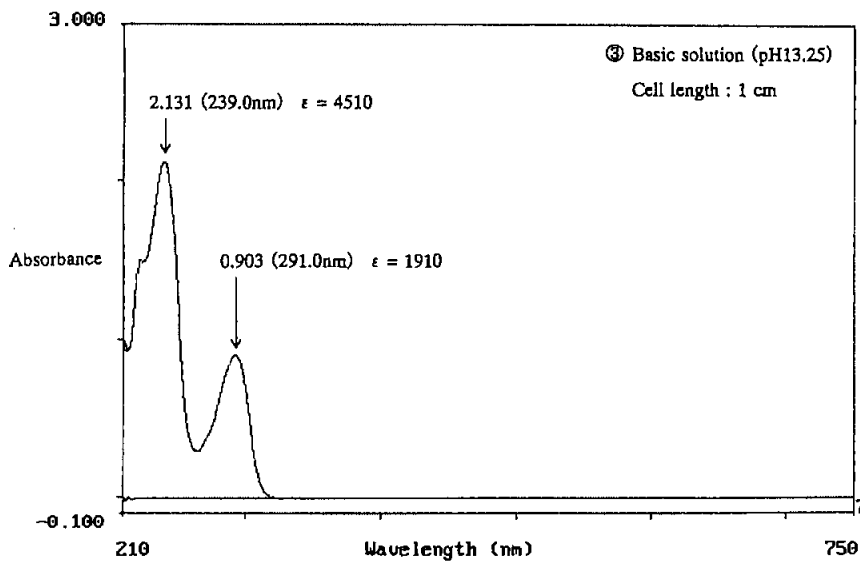
① UV/VIS 吸収スペクトル、水溶液



② UV/VIS 吸収スペクトル、中性液（メタノール）



③ UV/VIS 吸収スペクトル、酸性液 (メタノール)



④ UV/VIS 吸収スペクトル、塩基性液 (メタノール)

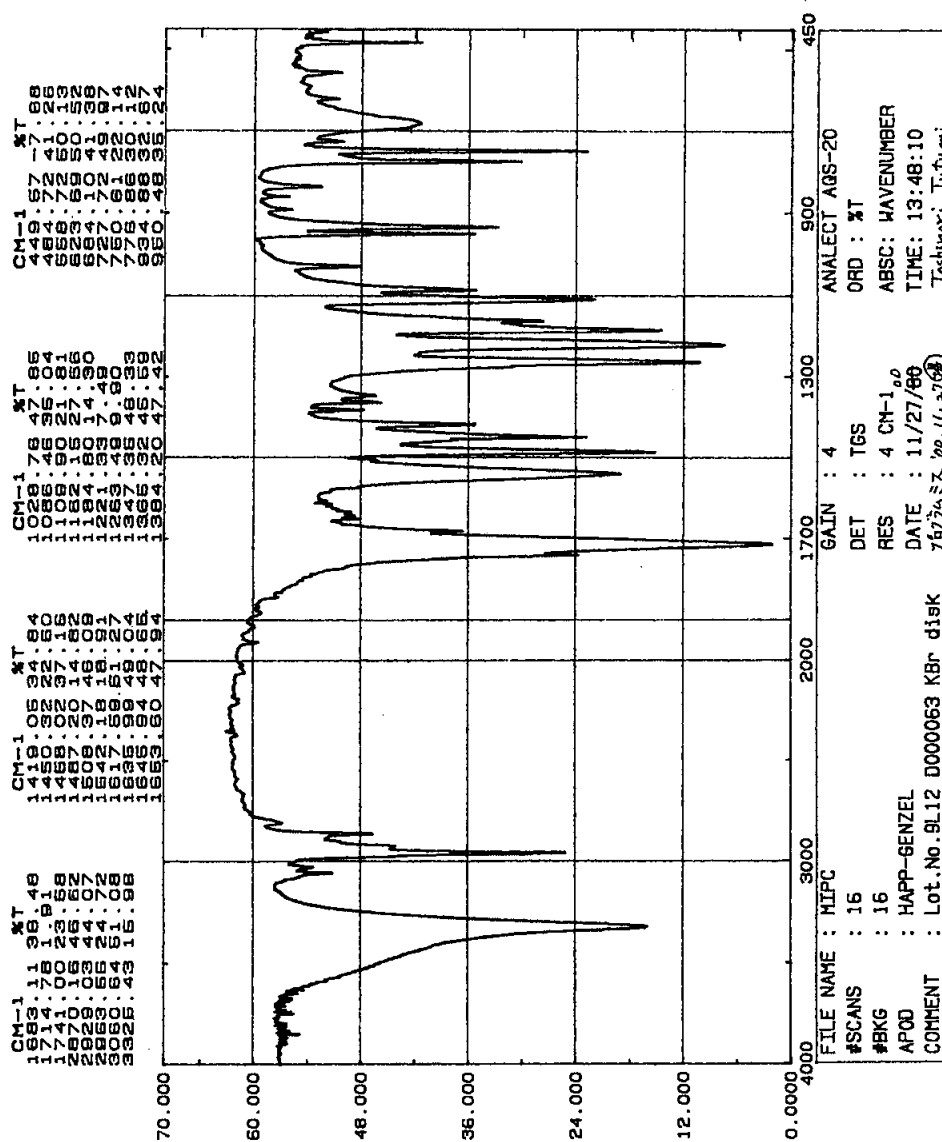
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-2) IR スペクトル

赤外分光光度計、AQS-20M 型、(株) アナレクトインストルメント。

測定波長範囲：4000～450 cm^{-1} 。

特性吸収帯 (波長 (cm^{-1}))	特性吸収帯の帰属
1221	=C-O-C、C-N 伸縮
1487	ベンゼン環
1715	C=O 伸縮
2964	C-H 伸縮
3325	N-H 伸縮



2-3) MS スペクトル

質量分析計、JMS-700 型、日本電子 (株)

電子衝撃法、10~300m/z の範囲で測定

M/Z	フラグメントイオン
121	$(M - (\text{CONHCH}_3 + \text{CH}_3) + \text{H})^+$
136	$(M - \text{CONHCH}_3 + \text{H})^+$
193	M^+

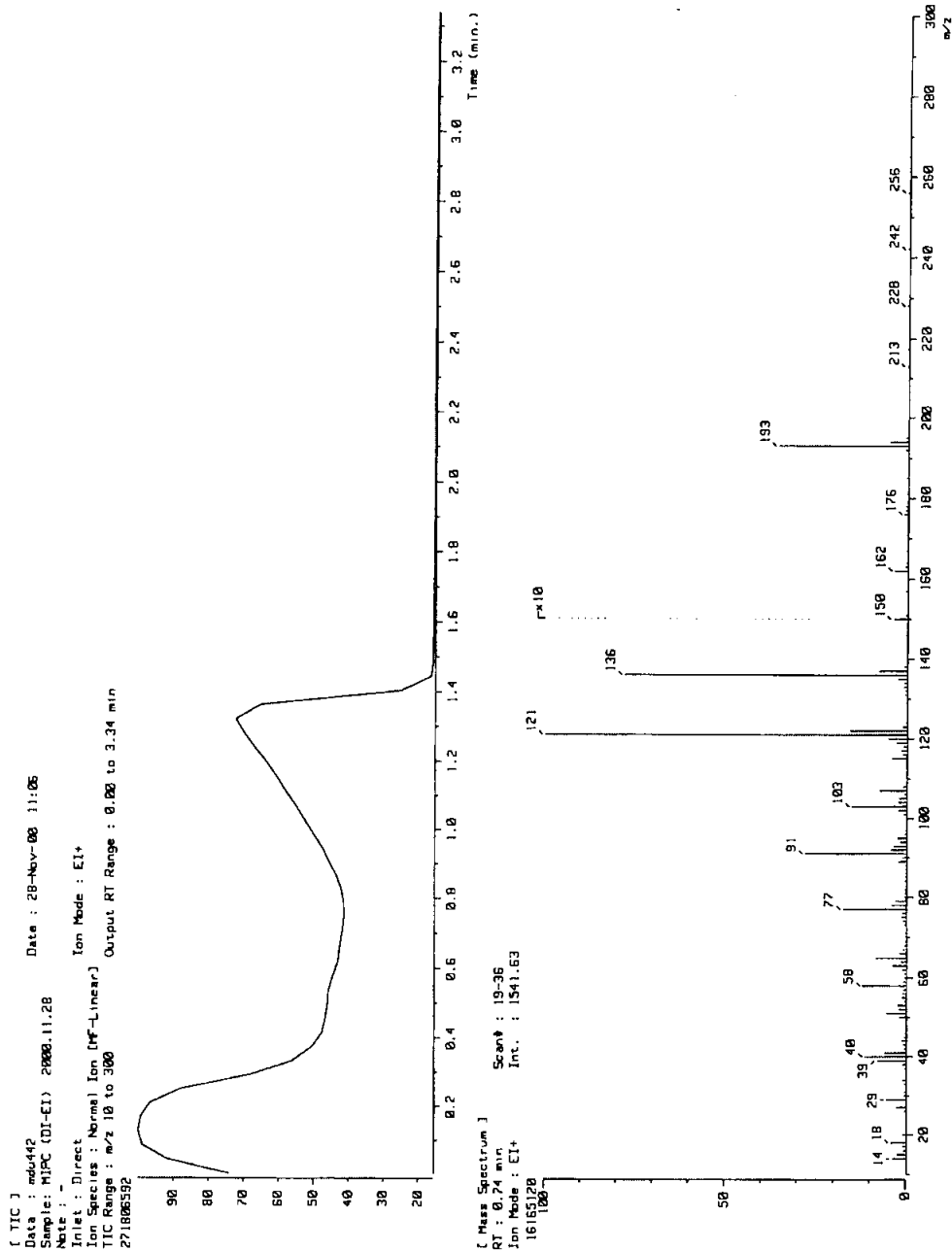


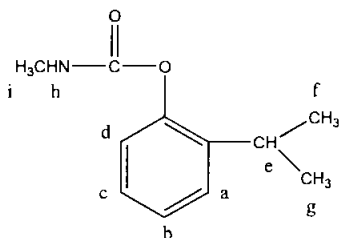
Figure 3 MS spectrum of the test substance

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-4) NMR スペクトル

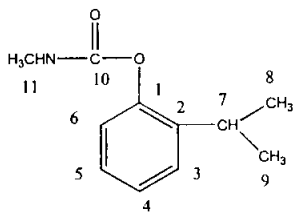
Varian UNITY-300、重クロホルム (0.03%テトラメチレン)

¹H NMR スペクトルの帰属



水素原子 No.	化学シフト (δ)	多重度	水素数
H _a , H _b , H _c , H _d	7.02~7.31	multiplet	4
H _e	3.12	septet	1
H _f , H _g	1.21	doublet	6
H _h	5.03	broad	1
H _i	2.88	doublet	3

¹³C NMR スペクトルの帰属



炭素原子 No.	化学シフト (δ)
C ₁	148.35
C ₂	140.62
C ₃ , C ₅	126.51
C ₄	125.85
C ₆	122.56
C ₇	27.79
C ₈ , C ₉	22.98
C ₁₀	155.47
C ₁₁	27.25

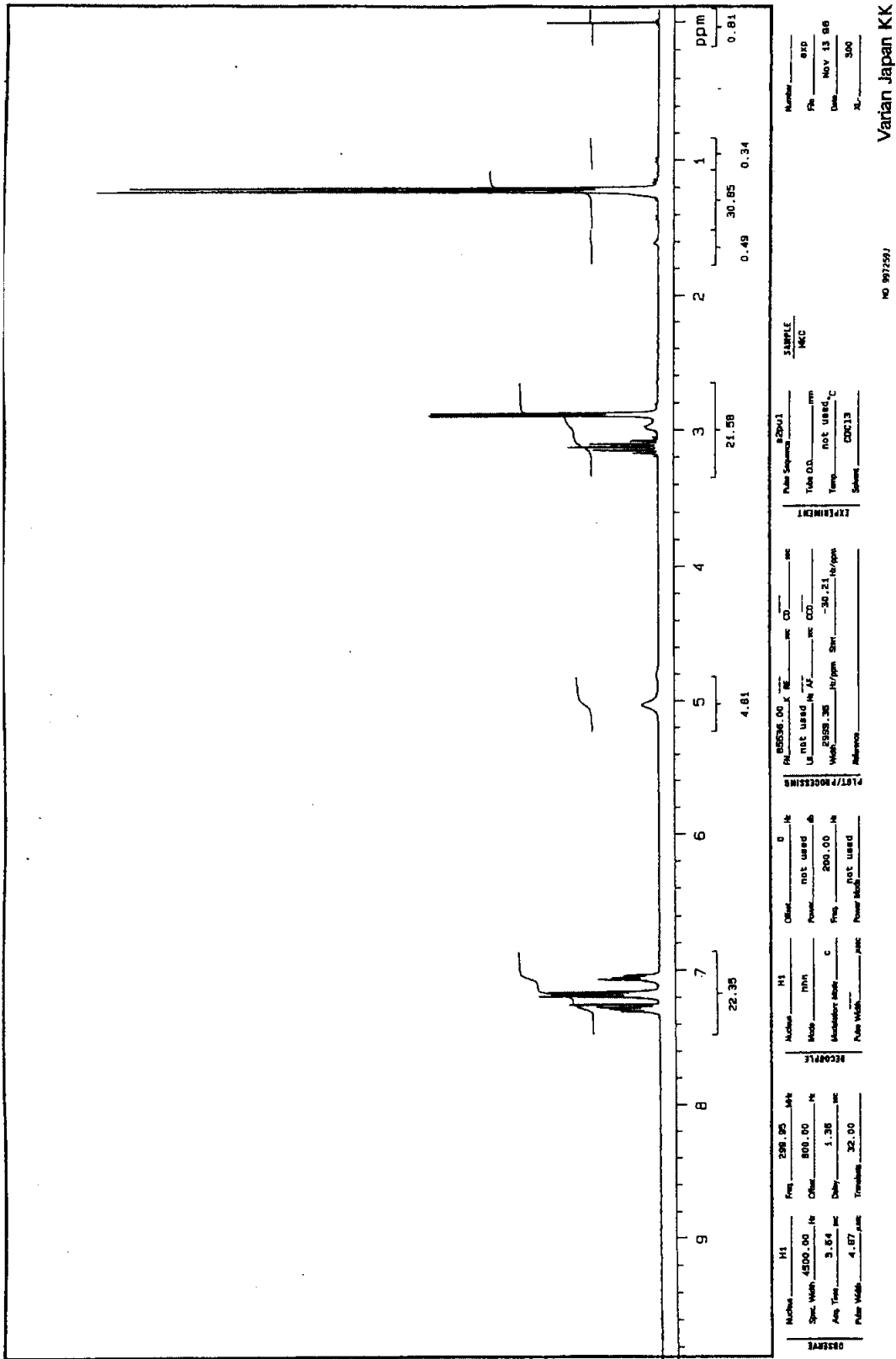
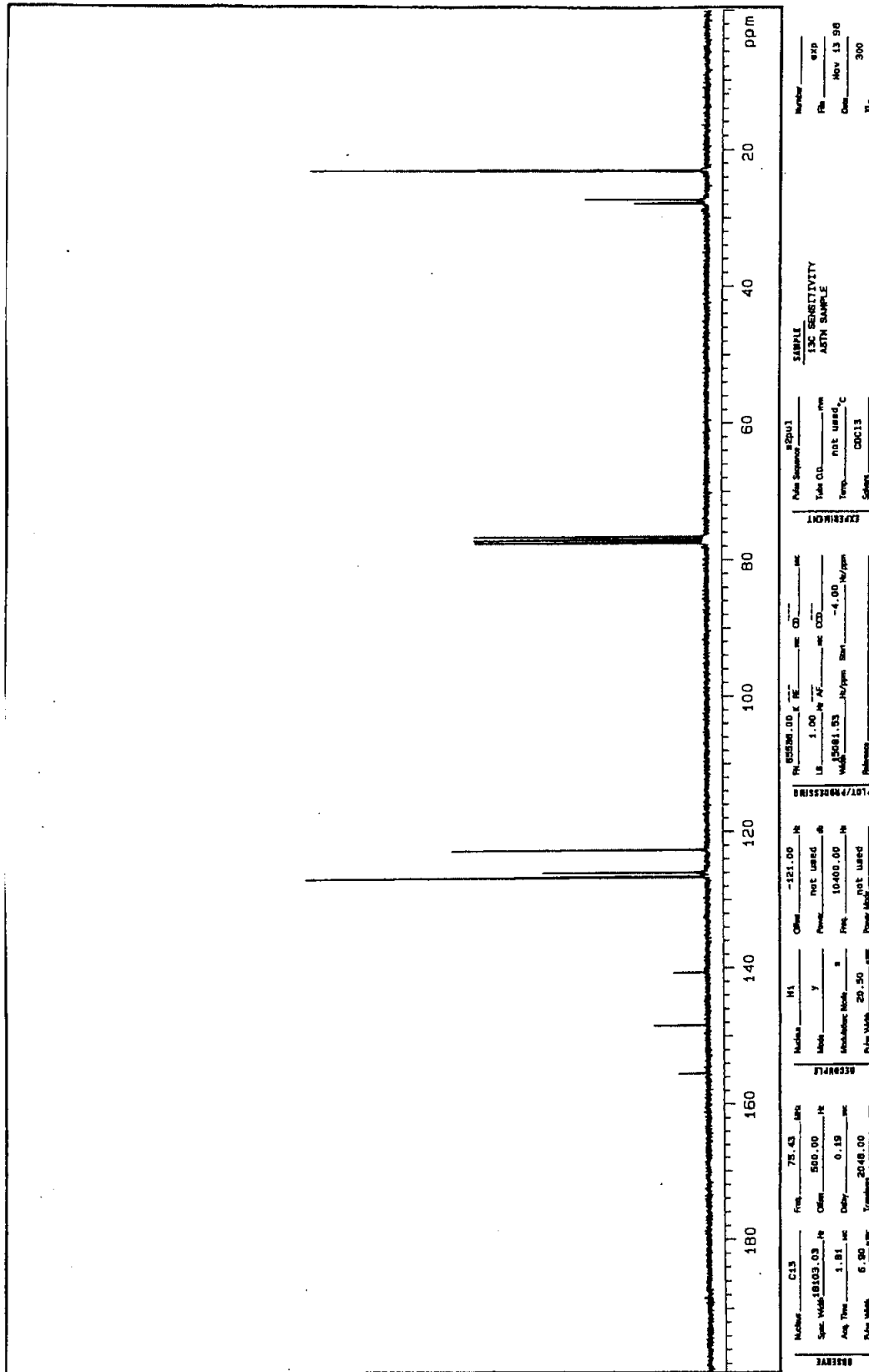


図-1 ¹H NMR スペクトル

MIPC (lot No. 8104-M)



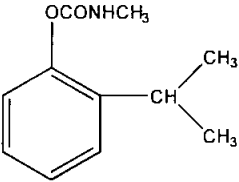
Varian Japan KK

NO 997259

図-2 13C NMR スペクトル

MIPC (lot No. 8104-M)

3. 原体の成分資料

区分	名称		構造式	分子式 分子量	含有量 (%)	
	一般名 又は 名称	化学名			規格値	通常値
有効成分	MIPC	2-イソプロピルフェニル- N-メチルカルバマート		C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 193.2	>95	98.2 ~ 98.6
原体混在物						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 45%水和剤

MIPC	45.0%
鉍物質微粉、界面活性剤 等	55.0%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

ミミズの糞塚形成防止

2. 作用機構

MI PCはコリンエステラーゼ阻害作用を有する。

3. 作用特性と防除上の利点

- ・糞塚発生初期から最盛期まで優れた効果を発揮する。
- ・接触効果が優れているので、速効的に効く。
- ・浸透活性がある。
- ・ガス効果がある。
- ・天敵であるクモ類に対する影響が比較的少ない。
- ・有機リン剤との同時施用が可能である。

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

種類 MIPC水和剤
 名称 みみんず水和剤

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	MIPCを含む農薬の総使用回数
日本芝 芝 (パーミュダグラス)	ミミズの糞塚形成防止	1000倍	20/m ²	糞塚形成時	4回以内	散布	4回以内

2. 使用上の注意事項

種類 MIPC水和剤
 名称 みみんず水和剤

- (1) 使用量に合わせ、薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 本剤はミミズの活動が活発となる時期の降雨後または朝か夕方に糞塚の周辺に所定の薬量を処理すること。
- (3) ミミズによる糞塚形成の盛期は、4月～梅雨明けと9月～10月である。
- (4) ベントグラスには葉先が変色することがあるので使用を避けること。
- (5) DCPA剤との同時施用及び近接散布は、薬害を生ずるおそれがあるのでさけること。
- (6) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にかからないようにすること。
- (7) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ①ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ②養蜂が行なわれている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

種類 MIPC水和剤
 名称 みみんず水和剤

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

アセトン、水で振とう抽出後、カラムクロマトグラフィーで精製後 T F A 化し、ガスクロマトグラフィー (N P D) を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

親化合物 (M I P C)

2-isopropylphenyl-*N*-methylcarbamate

$C_{11}H_{15}NO_2$ MW ; 193.2

代謝経路図中での記号 : A

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 残留分析結果

1) 容器内試験 (畑地状態)

推定半減期：親化合物 火山灰軽埴土 5.4日
 沖積埴壤土 4.6日
 洪積砂壤土 42日

分析機関：三菱化成株式会社

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日 数	測定値 (mg/kg)	
		濃度	回数		M I P C	
					最高値	平均値
1	日植防研研究所 (火山灰軽埴土) 平成1年度	純品 9 ppm 28℃	0	-	<0.05	<0.05
			1	0	9.67	9.58
			1	3	7.99	7.94
			1	7	3.87	3.58
			1	17	0.44	0.42
			1	28	0.20	0.20
2	日植防研高知 (沖積埴壤土) 平成1年度		0	-	<0.05	<0.05
			1	0	9.66	9.61
			1	3	6.06	5.98
			1	7	0.35	0.34
			1	14	0.07	0.07
			1	28	0.05	0.05
3	西日本グリーン研 (洪積砂壤土) 平成1年度		0	-	<0.05	<0.05
			1	0	9.84	9.55
			1	3	8.06	8.05
			1	7	8.64	8.58
			1	14	8.86	8.50
			1	28	8.40	8.23
		1	42	4.79	4.70	
		1	58	4.37	4.20	
		1	108	2.31	2.19	
		1	135	1.55	1.52	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 圃場試験 (畑地状態)

推定半減期：親化合物 火山灰軽埴土 1.2日
 洪積砂壤土 2.8日

分析機関：三菱化成株式会社

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日 数	測定値 (mg/kg)	
		濃度	回数		MIPC	
					最高値	平均値
1	日植防研研究所 (火山灰軽埴土) 平成1年度	45%水和剤 1000倍希釈	0	—	<0.05	<0.05
			2	0	1.85	1.84
			2	3	0.31	0.30
			2	7	0.37	0.36
			2	14	0.23	0.23
			2	30	0.11	0.11
2	西日本グリーン研 (洪積砂壤土) 平成1年度	2000 1/10a	0	—	<0.05	<0.05
			2	0	0.19	0.19
			2	3	0.09	0.09
			2	7	0.08	0.08
			2	14	0.05	0.05
			2	30	<0.05	<0.05

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) { () 内は有効成分換算値 }				試験機関 (報告年)	頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体	コイ	10	止水式	21.2 ～ 23.8	33	33	27	22	c) (2004年)	20
2 GLP	ジノコ類急性遊泳阻害試験 原体	材ジノコ	20	止水式	20.0	0.037	0.024	—	—	c) (2004年)	21
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振とう培養法	24.0	ErC ₅₀ (0-72 h) : 52 ^{a)} NOECr(0-72 h) : 10.1 ^{a)}				c) (2004年)	22
4	魚類急性毒性試験 水和剤 (45%)	コイ	10匹	止水式	25.0 ～ 26.6	24	24	24	24	(1989年)	23
5 GLP	ジノコ類急性遊泳阻害試験 水和剤 (45%)	材ジノコ	20匹	止水式	20.0 ～ 20.4	0.0307	0.0246	—	—	(2006年)	24
6 GLP	藻類生長阻害試験 水和剤 (45%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	10,225 cells/mL	振とう培養法	23.0	ErC ₅₀ (0-72 h) : 133.0 ^{b)} NOECr(0-72 h) : 6 ^{b)}				(2006年)	25

a) 平均実測濃度 (0-96 h) に基づき算出した値、b) 申請者による算出

— : 実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) 魚類急性毒性試験

(資料 1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: MIPC 原体

供試生物: コイ (学名: *Cyprinus carpio*)
 一群各 10 匹、全長: 平均 5.4 cm (5.0~5.8 cm)、
 体重: 平均 2.00 g (1.62~2.44 g)

方法: 活性炭濾過した水道水に被験物質を溶解し、設定濃度 0.954、3.05、9.77、31.3 及び 100 mg/L の試験液を調製した。対照区には希釈水のみを用いた。試験水量は 20L (2L/匹) とし、暴露中の pH は 7.4~7.8、溶存酸素濃度は飽和濃度の 69~95%、水温は 21.2~23.8℃であった。試験液にコイを 96 時間暴露し、生死及び症状を暴露 0、24、48、72 及び 96 時間後に観察した。試験は止水式で行った。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.954、3.05、9.77、31.3、100		
	実測濃度 ^{a)}	0.850、2.92、9.97、31.3、102		
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	33	[20.3~62.8]	
	48h	33	[20.3~62.8]	
	72h	27	[16.0~49.4]	
	96h	22	[12.6~39.3]	
NOEC (mg/L)	96h	0.954		

a) 暴露 0 及び 96 時間の時間加重平均濃度、申請者による算出

試験液中の被験物質濃度の測定結果は暴露開始で 0.784~102 mg/L、暴露終了時で 0.922~103 mg/L であった。平均実測濃度は 0.850~102 mg/L であり設定濃度の 89.1~102% であった。実測濃度が ±20% 以内なので、試験結果は設定濃度より算出した。

設定濃度 3.05 mg/L 以上の試験区において異常呼吸及び異常遊泳、設定濃度 9.77 mg/L 以上の試験区において遊泳不能の症状が観察された。設定濃度 100 mg/L では暴露 24 時間後までに全て死亡した。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： MIPC原体

供試生物： オオミジンコ (学名：*Daphnia magna*)
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 実験前に十分にばっ気した ASTM 硬水 (American Society for Testing and Materials Standards hard water) に被験物質を溶解し、設定濃度 0.0150、0.0194、0.0254、0.0330 及び 0.0428 mg/L の試験液を調製した。対照区には ASTM 硬水のみを用いた。試験水量は 100 mL (20 mL/頭) とし、暴露中の pH は 8.3~8.5、溶存酸素濃度は 8.5~8.7 mg/L、水温は 20.0°C であった。試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 3、24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0150、0.0194、0.0254、0.0330、0.0428		
	実測濃度 ^{a)}	0.0135、0.0177、0.0238、0.0318、0.0428		
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24h	0.037	[0.033~0.046]	
	48h	0.024	[0.022~0.026]	
NOEC (mg/L)	48h	0.015		

a) 暴露 0 及び 48 時間の時間加重平均濃度、申請者による算出

試験液中の被験物質濃度の測定結果は暴露開始で 0.0130~0.0420 mg/L、暴露終了時 0.0141~0.0436 mg/L であった。平均実測濃度は 0.0135~0.0428 mg/L で設定濃度の 90.3~100% であった。実測濃度が ±20% 以内なので、試験結果は設定濃度より算出した。

暴露 48 時間後において、設定濃度 0.0194 mg/L 以上の濃度区で遊泳阻害が濃度依存的に認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： MIPC 原体

供試生物： 緑藻（学名：*Pseudokirchneriella subcapitata*） ATCC22662 株
初期濃度 1.0×10^4 cells/mL

方 法： 滅菌した 0.1 mL/L のアセトン/OECD 培地に被験物質を加え超音波洗浄器を用いて溶解し、設定濃度 10.0、15.0、22.6、33.8、50.6 及び 76.0 mg/L の試験液を調製した。助剤(アセトン)の最終濃度は 0.1 mL/L とした。試験水量は 100 mL とし、暴露中の pH は 7.7~11.0、水温は 24.0°C であった。試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48、72 及び 96 時間後に測定した。照明は 4030~4060 Lux（フラスコ液面付近）で連続照射した。

培養温度： 24.0°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	10.0、15.0、22.6、33.8、50.6、76.0	
	実測濃度 ^{a)}	5.64、10.1、16.7、25.9、45.3、73.7	
ErC ₅₀ (mg/L) ^{b)} [95%信頼限界]		0-72 h	52 [42~73]
NOECr (mg/L) ^{b)}		0-72 h	10.1

a) 暴露 0 及び 96 時間の時間加重平均濃度

b) 実測濃度に基づき算出

試験液中の被験物質濃度の測定結果は暴露開始で 8.99~78.9 mg/L、暴露終了時 0.166~71.8mg/L であった。平均実測濃度は 5.64~73.7 mg/L で設定濃度の 56~97%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) 魚類急性毒性試験

(資料 4)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年： 1989 年

被験物質： 水和剤 (45%)

供試生物： コイ (学名： *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均全長： 6.4 cm、平均体重： 3.0 g

方 法： 被験物質を活性炭濾過した水道水（希釈水）と混合して設定濃度 12、19、31、49 及び 79 mg/L の試験液を調製した。試験水量は 50L (5L/匹) とし、暴露中の pH は 7.0~8.1、溶存酸素濃度は飽和濃度の 6.3~7.9 mg/L、水温は 25.0~26.6℃であった。試験液にコイを 96 時間暴露し、生死及び症状を暴露 4、24、48、72 及び 96 時間後に観察した。試験は止水式で行った。

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	12、19、31、49、79	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	24
	48 h	24
	72 h	24
	96 h	24

31 mg/L 以上の濃度区では 24 時間以内に全例が死亡した。

毒性症状として、全ての被験物質区で協調動作喪失、12~31 mg/L で鼻上げ及び底層遊泳、31 mg/L 以上の濃度区の 4 時間以内に旋回・横転遊泳、横臥あるいは仮死が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2006 年

被験物質： 水和剤 (45%)

供試生物： オオミジンコ (学名： *Daphnia magna*)
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 被験物質を Elendt M4 培地と混合して設定濃度 0.010、0.018、0.032、0.056 及び 0.100 mg/L の試験液を調製した。試験水量は 100 mL (20 mL/頭) とし、暴露中の pH は 7.8~8.0、溶存酸素濃度は 7.4~7.9 mg/L、水温は 20.0~20.4°C であった。試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0.010、0.018、0.032、0.056、0.100	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	0.0307 [0.0264~0.0357]
	48 h	0.0246 [0.0209~0.0290]
NOEC (mg/L)	0.010	

暴露期間中全ての試験区の試験水は透明であり、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2006 年

被験物質： 水和剤 (45%)

供試生物： 緑藻 (学名： *Pseudokirchneriella subcapitata*) ATCC22662 株
初期濃度 10,225 cells/mL

方 法： 被験物質を OECD 培地と混合して設定濃度 2、6、20、60、200 及び 600 mg/L の試験液を調製した。試験水量は 100 mL とし、暴露中の pH は 8.2～9.8、水温は 23.0℃であった。
試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。培養は連続照明下 (照度；4,048～4,140 Lx) で行った。

結 果：

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	2、6、20、60、200、600	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72 h	133 [109.7～162.7] ^{a)}
NOECr (mg/L)	0-72 h	6 ^{a)}

a) 申請者による算出

暴露終了時における藻類の形態観察の結果、200 mg/L で藻類細胞の膨張が認められ、600 mg/L では、暴露期間中に増殖した藻類細胞は極僅かであり、細胞の形態等に明確な変化は認められなかった。

暴露期間中、6 mg/L 以上の試験区の試験水で被験物質成分の沈殿が、60 mg/L 以上の試験区で試験水の白濁が認められた。2 mg/L の試験水は透明であり、被験物質成分の析出、沈殿等も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ、蚕、天敵昆虫等に対する影響

No.	試験名称 検体	供試生物	一試験区 当たりの 供試虫数	試験方法 (投与方法・投与量・試 験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)
1	ミツバチ急性 経口毒性試験 原体	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	11~13頭 3連制	経口毒性 0, 0.02, 0.2, 2, 20, 200 μ g/bee	96時間 LD ₅₀ 1.11 μ g/bee	(2006年)
2	蚕急性 経口毒性試験 原体	カイコ (<i>Bombyx mori</i> , 錦秋×鐘和) (4令)	20頭 4連制	160g a.i./10aの薬液を散 布したクワ葉を給餌し、1 日後に生存、異常、死亡数 を調査した。	死虫率(1日後):100% (無処理区:0%)	(2006年)
3	天敵昆虫等 影響試験 原体	キツキモリガモ (<i>Lycosa</i> <i>pseudoannulata</i>) (幼生)	1頭 16連制	160, 900g a.i./10a の薬 液を散布したイネ実生に供 試飼料(トビイロウカ)ととも に接種し、接種後3時間、 1日、2日に生存、異常、 死亡数を調査した。	2日後の死亡率: 160g a.i./10a : 38% 900g a.i./10a : 56%	(2003年)
	天敵昆虫等 影響試験 原体	ショウカクマハエ (<i>Aphidoletes</i> <i>aphidimyza</i>) (F1 中令幼虫)	10頭 2連制	160, 900g a.i./10a の薬 液を散布したリーフディスクに 接種し、接種後1日、2日 に生存、異常、死亡数を 調査した。	2日後の死亡率: 160g a.i./10a : 70% 900g a.i./10a : 100%	(2003年)
	天敵昆虫等 影響試験 原体	タイリクヒメハカメシ (<i>Orius similis</i>) (幼虫)	2頭 5連制	160, 900g a.i./10a の薬 液を散布したリーフディスクに 接種し、接種後1日、2日 に生存、異常、死亡数を 調査した。	2日後の死亡率: 160g a.i./10a : 100% 900g a.i./10a : 100%	(2003年)

MIPC の適用の投下量は 900 g ai/10 a

2) 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ ・LC ₅₀ 一般症状・徴候	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験 原体	マガモ (<i>Anas</i> <i>platyrhynchos</i>)	♂5羽 ♀5羽	強制経口投与 (コンオイル懸 濁)	0, 75, 150, 300, 600, 1200 (mg/kg)	LD ₅₀ : 834 (mg/kg) 活動低下、起立 不能、震え、嘔 吐	(1987年)
2 GLP	亜急性混餌 毒性試験 5日間 原体	マガモ (<i>Anas</i> <i>platyrhynchos</i>)	10羽	混餌投与	0, 56, 141, 352, 880, 2200, 5500 (ppm)	LC ₅₀ : >5500 (ppm)	(1987年)
3 GLP	亜急性混餌 毒性試験 5日間 原体	コリンウスラ (<i>Colinus</i> <i>virginianus</i>)	10羽	混餌投与	0, 250, 463, 856, 1583, 2928, 5417 (ppm)	LC ₅₀ : 4470 (ppm)	(1987年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

VII. 使用時安全性の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

種類 MIPC水和剤

名称 みみんず水和剤

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当てを受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当てを受けること。

(2) 本剤による中毒に対しては、動物実験で硫酸アトロピン製剤の投与が有効であると報告されている。

(3) 本剤は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合は直ちに水洗いし、眼科医の手当てを受けること。

(4) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。

作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 解毒法及び治療法

解毒法としては、硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

Ⅷ. 毒 性

<原体の毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌 3	経口	雌 50、300	雌 50~300	(2010)	35
2	急性毒性 7日間観察	ラット	雌雄 各 10	経口	雄 115、150、195、254、330 雌 118、154、200、228、260	雄 188 雌 178	(1972)	36
		マウス			雄 90、117、152、198、257、334 雌 76.9、100、130、169、220、286	雄 193 雌 128		
		ラット		皮下	雄 250、375、583、844、1000、1270、1900、2850 雌 133、200、300、450、675、1013	雄 1080 雌 393		
		マウス			雄 555、666、799、958、1150、1380、1660 雌 375、500、700、980、1380、1920、2690	雄 1020 雌 890		
		ラット		腹腔	雄 29.6、38.5、43.9、50、65 雌 38.5、50、65、74.1、84.5	雄 46.2 雌 67.5		
		マウス			雄 20.3、24.3、29.1、35、42、50.4、60.5 雌 24.3、29.1、35、42、50.4、60.5、72.6	雄 38.2 雌 43.4		
3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各 5	経皮	雄雌 2000	雌雄 >2000	(2010)	40
4	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各 10	経皮	雄雌 0、400、1200、2000	雄雌 >2000	(1977)	41
5 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各 5	吸入	雄雌 0、1.128 mg/L	雄雌 LC ₅₀ > 1.128 mg/L	(2011)	42
6	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各 10	吸入	雄雌 0、1.07、1.43、2.09 mg/L	雄雌 LC ₅₀ > 2.09 mg/L	(1982)	44

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
7 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	塗布	0.5g/匹	刺激性なし	(2010)	46
8	皮膚刺激性 6日間観察	ウサギ	雄 6	塗布	0.5g/匹	刺激性なし (擦過皮膚に 対しては軽 度の刺激性)	(1982)	47
9 GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 6 (非洗眼:3 洗眼:3)	点眼	0.1g/眼	軽度の刺激 性、洗眼効 果あり	(2010)	49
10	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	雄 9 (非洗眼:6 洗眼:3)	点眼	0.1g/眼	わずかな刺 激性、洗眼 効果あり	(1982)	51
11 GLP	皮膚感作性 48時間観察 Maximization	モルモット	雌 20 対照群 雌 10	感作:皮内、塗布 惹起:塗布		感作性なし	(1986)	53
12 GLP	急性神経 毒性 14日間観察	ラット	雄雌 各 10	経口	雄雌 0、1、10、50	雄雌 10	(2005)	55
13	急性遅発性 神経毒性							60
14	90日間 反復経口投 与毒性	ラット	雄雌 各 10	飼料 混入	雄雌 0、30、90、270、810 ppm	雄雌 270 ppm*	(1969)	61
					雄 0、2.29、7.25、24.23、76.02 雌 0、2.43、8.17、25.90、84.96	雄 24.23 雌 25.90		
		マウス			雄雌 0、30、90、270、810、 1620 ppm	雄 270 ppm 雌 90 ppm		65
					雄 0、3.84、12.63、36.82、102.97、 233.28 雌 0、4.02、14.92、47.56、133.43、 227.34	雄 36.82 雌 14.92		
15	90日間 反復経口投 与毒性	ラット	雄雌 各 10	飼料 混入	雄雌 0、100、300、900、1800 ppm	雄雌 300 ppm*	(1970)	69
					雄雌 0、10、30、90、180	雄雌 30		
		マウス			雄雌 0、100、300、900、1800 ppm	雄 900 ppm 雌 1800 ppm		73
					雄雌 0、25、75、225、450	雄 225 雌 450		

*申請者による判断

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
16	90日間 反復経口投与 毒性	マウス			試験代替。			76
	28日間反復 経口投与毒性	マウス	雄雌各2	飼料混入	0、100、300、 900(~1週)+1800(2~4週)ppm 雄0、3.6、10.3、53.8 雌0、3.9、11.8、53.3	900+1800ppm 雄53.8 雌53.3	(1972)	77
17	21日間反復経 皮投与毒性	試験省略。						79
18	90日間反復 吸入毒性	試験省略。						80
19 GLP	反復投与神 経毒性 90日間	ラット	雄雌各10	飼料混入	0、100、350、1200 ppm 雄0、7.8、27.8、96.1 雌0、8.7、30.0、100.0	雄雌 100 ppm 雄7.8 雌8.7 神経毒性なし	(2005)	81
20	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	試験省略。						86
21	2年間反復経 口投与毒性	ラット	雄雌各30	飼料混入	雄雌 0、10、30、100 ppm 雄0、0.4、1.3、4.2 雌0、0.5、1.5、5.2	雄雌 10 ppm 雄0.4 雌0.5	(1975)	87
22	2年間反復経 口投与毒性	マウス	雄雌各4	飼料混入	雄雌 0、100、300、1000 ppm 雄0、3.0、9.1、33.3 雌0、3.3、10.1、38.1	雄雌 300 ppm 雄9.1 雌10.1	(1975)	96
23	発がん性 2年間	ラット	雄雌各50	飼料混入	雄雌 0、10、30、100 ppm 雄0、0.4、1.3、4.2 雌0、0.5、1.5、5.2	雄 100 ppm 雌 10 ppm 雄4.2 雌0.5 発がん性なし	(1975)	102
24	発がん性 2年間	マウス	雄雌各100	飼料混入	雄雌 0、405、810 ppm 雄0、44.90、99.09 雌0、41.41、109.92	雄雌 810ppm 雄99.90 雌109.92 発がん性なし	(1981)	107

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
25	繁殖毒性及び催奇形性 3 世代	ラット	雄 15 雌 30	飼料混入	雄雌 0、10、100 ppm	雄雌 100 ppm	(1975)	118	
					雄 0、0.83、8.69 雌 0、0.94、9.09	雄 8.69 雌 9.09 繁殖毒性及び催奇形性なし			
26	催奇形性 10 日間	ラット	雌 16~18	飼料混入	0、200、600、1800 ppm	母体・胎児 1800 ppm	(1973)	129	
					0、13.7、38.0、95.5	母体・胎児 95.5 催奇形性なし			
27 GLP	催奇形性 14 日間	ウサギ	雌 15~19	経口	0、5、20、80	母体 5 胎児 80 催奇形性なし	(1986)	132	
28	変異原性 復帰突然変異	サルネ細菌: TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2hcr ⁺ , WP2hcr ⁻		<i>in vitro</i>	(S9-); 0、200、1000、2500、5000 μ g/plate (S9+); 0、1000、5000 μ g/plate	S-9 Mix の有無にかかわらず陰性	(1975)	135	
	変異原性 宿主経路	マウス	雄 5	経口	0、12.1、24.1 (2 回反復投与)	陰性			
	変異原性 DNA 修復	枯草菌 H17、M45 (Rec Assay)		<i>in vitro</i>	0、200、1000、2000 μ g/disk	陰性			
29 GLP	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 肺 (Don) 細胞		<i>in vitro</i>	(S9-): 0、50、100、200 μ g/mL (S9+): 0、66、133、265 μ g/mL	S-9 Mix の有無にかかわらず陰性	(1986)	140	
30 GLP	変異原性 小核	マウス	雄 5	経口	0、50、100、200 (2 回投与)	陰性	(2005)	142	
31	生体機能影響	中枢神経系 一般状態	ラット	雄 4	経口	0、1、10、30、100、300	1	(1997)	144
			ウサギ			0、30、100、300	30		
		呼吸・循環器系	ウサギ		十二指腸内	0、30、100、300	300		
32	血漿・血球・脳 コリンエステラーゼ 活性	ラット	雄 2~8	経口	0、0.8、2.3、7.0、21、63	2.3	(1982)	147	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
33	アトロピンの 治療効果 解毒					検体投与に よる急性致 死に対する アトロピンの有 効性を確認	(1997)	150
34	アトロピン効 果の検討 (脳波への 影響)					解毒剤とし てアトロピンの 有効性を示 唆	(1978)	151

<原体混在物及び代謝物の毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
35 GLP	原体混在物・代 謝物 (I) 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経口	♂ : 539、700、910、1183、 1538、2000、2600、3380 ♀ : 319、414、539、700、910、 1183、1538、2000、2600	♂ 1955 ♀ 1035	(1986)	152
36 GLP	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経口	♂ ♀ : 1775、2308、3000、5000	♂ ♀ >5000	(1986)	153
37 GLP	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経口	♂ : 404、525、683、888、1154、 1500、1950、2535 ♀ : 888、1154、1500	♂ ♀ 1067	(1986)	154
38 GLP	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経口	♂ : 455、592、769、1000、 1300 ♀ : 350、455、592、769、1000	♂ 650 ♀ 712	(1986)	155
39 GLP	原体混在物・代 謝物 (I) 変異原性 復帰突然変 異	サルモネラ菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2 $uvrA^-$		<i>in vitro</i>	10、50、100、200、500、1000 µg/plate	S-9 Mixの 有無にか かわらず 陰性	(1986)	156
40 GLP	原体混在物 変異原性 復帰突然変 異	サルモネラ菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2 $uvrA^-$		<i>in vitro</i>	10、20、50、100、200、500、 1000、2000、5000 µg/plate	TA1535菌 株のS-9 Mix非存 在下のみ 弱い陽性	(1986)	158
41 GLP	原体混在物 変異原性 復帰突然変 異	サルモネラ菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2 $uvrA^-$		<i>in vitro</i>	10、50、100、500、1000、 5000 µg/plate	S-9 Mixの 有無にか かわらず 陰性	(1986)	161
42 GLP	原体混在物 変異原性 復帰突然変 異	サルモネラ菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2 $uvrA^{cc}$		<i>in vitro</i>	10、50、100、500、1000、 5000 µg/plate	S-9 Mixの 有無にか かわらず 陰性	(1986)	163

<製剤の毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
43 GLP	45%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経口	雄雌 500、640、800	雄 753 雌 687	(1989)	165
44 GLP	45%水和剤 急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経口	雄雌 400、640、1000	雄 623 雌 739	(1989)	166
45 GLP	45%水和剤 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経皮	雄雌 2000	雌雄 >2000	(1989)	167
46	45%水和剤 急性毒性 (吸入投与)	試験省略。						168
47 GLP	45%水和剤 皮膚刺激性 4日間観察	ウサギ	雄2 雌4	塗布	0.5g/匹	刺激性なし	(1989)	169
48 GLP	45%水和剤 眼刺激性 21日間観察	ウサギ	雄6 雌3 (非洗眼:6 洗眼:3)	点眼	0.1ml (40 mg)/眼	中等度の刺 激性	(1989)	170
49 GLP	45%水和剤の 1000倍 希釈液 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	雄2 雌4 (非洗眼:6)	点眼	0.1ml/眼	非常に軽度 の刺激性	(1990)	173
50 GLP	45%水和剤 皮膚感作性 3日間観察 Buehler 法	モルモット	検体: 雌20 陽性対 照:雌10	感作 惹起	塗布 50% 塗布 50%	感作性なし	(1990)	176

1. 原体

(1) 急性毒性 (急性経口、経皮、皮下、腹腔内投与毒性)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関

報告書作成年 2010 年[GLP 対応]

検体の純度

供試動物

Sprague-Dawley[CrI:CD(SD)]系ラット、1 群雌 3 匹、3 群
投与時 8 週齢 (体重：雌 172～180 g)

観察期間

14 日間

試験方法

毒性等級法

投与方法

検体を 0.5%メチルセルローズ水溶液に懸濁し、一晚絶食させた動物に単回強制経口投与した。投与量は第 1 段階は 300mg/kg、第 2、第 3 段階は 50mg/kg とした。

観察・検査項目

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌 50、300
LD ₅₀ (mg/kg)	50～300
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 30 分開始 投与後 2 時間終了
症状発現及び 消失時期	投与後 5 分発現 投与後 6 時間消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50

300mg/kg の投与では全例が死亡、50mg/kg の投与では死亡はみられなかった。中毒症状としては、いずれの投与量も自発運動の減少、振戦、流涎及び腹臥が認められた。剖検所見、及び 50mg/kg 群の体重については、検体投与による影響は認められなかった。

2) ラット及びマウスにおける急性毒性試験

(資料 2)

試験機関

報告書作成年 1972 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

Wistar 系ラット及び ddy 系マウス、1 群雌雄各 10 匹

投与時 4~5 週齢

ラット体重：雄 80~95 g、雌 75~90 g

マウス体重：雄 18~22 g、雌 17~21 g

観察期間

7 日間

投与方法

検体を 0.5%トラガントゴム液に懸濁し、経口、皮下または腹腔内の投与経路で単回投与した。

観察・検査項目

中毒症状及び生死を 7 日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

試験結果

<ラット・経口>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	115、150、195、254、330	118、154、200、228、260
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	188 (161~220)	178 (158~201)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 5 分開始* 投与後 24 時間終了	
症状発現及び 消失時期	投与後 2~3 分発現 投与後 7 日においても消失せず	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	115	118

*報告書中では死亡発生時期について具体的な記載はないが、“投与経路により(中毒症状の)発症の時間的差などがみられるが、いずれの場合も死亡は流涎などの急性症状発現期と一致し、死因は呼吸麻痺であろうと思われる。”との記載があるため、流涎の発症時期と判断した。

中毒症状としては、歩行失調、振戦、眼球突出、流涙、流涎、自発運動低下、眼瞼下垂、角膜白濁が認められた。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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<マウス・経口>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	90、117、152、198、257、334	76.9、100、130、169、220、286
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	193 (160~233)	128 (103~159)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 5 分開始 投与後 20 分終了	
症状発現及び消失時期	投与後 2~3 分発現、投与後 1 日消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	90	76.9

中毒症状としては、歩行失調、挙尾、振戦、流涎、眼球突出、流涙、自発運動低下、眼瞼下垂が認められた。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。

<ラット・皮下>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	250、375、583、844、1000、 1270、1900、2850	133、200、300、450、675、 1013
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1080 (871~1340)	393 (293~526)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 1 日開始 投与後 3 日終了	
症状発現及び消失時期	投与後 10 分発現、投与後 7 日においても消失せず	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	250	133

中毒症状については、歩行失調、振戦、眼球突出、流涎、流涙、眼出血、自発運動低下、眼瞼下垂、角膜白濁が認められた。

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。

<マウス・皮下>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	555、666、799、958、1150、 1380、1660	375、500、700、980、1380、 1920、2690
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1020 (857~1210)	890 (760~1170)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 2 時間 投与後 4 日	
症状発現及び消失時期	投与後 5 分発現 投与後 7 日においても消失せず	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	555	375

中毒症状については、歩行失調、挙尾、振戦、流涎、眼球突出、流涙、自発運動低下、眼瞼下垂が認められた。

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。

<ラット・腹腔内>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	29.6、38.5、43.9、50、65	38.5、50、65、74.1、84.5、 110
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	46.2 (42.8~49.9)	67.5 (59.2~77.0)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	死亡開始時間の記載なし 投与後 1 時間終了	
症状発現及び消失時期	投与後 3 分発現 投与後 1 日消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	29.6	38.5

中毒症状については、振戦、流涎、眼球突出、流涙、眼出血、角膜白濁が認められた。

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

<マウス・腹腔内>

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	20.3、24.3、29.1、35、42、50.4、60.5	24.3、29.1、35、42、50.4、60.5、72.6
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	38.2 (32.6~44.7)	43.4 (37.1~50.8)
死亡開始時間及び 死亡終了時間	投与後 5 分開始 投与後 20 分終了	
症状発現及び消失時期	投与後 3 分発現 投与後 2 時間消失	
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	報告書に記載がないため不明	
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	20.3	24.3

中毒症状については、挙尾、振戦、流涎、眼球突出、流涙が認められた。

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。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料3)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物

Sprague-Dawley[CrI:CD(SD)]系ラット、1群雌雄各5匹
投与時8週齢(体重:雄263~267g、雌202~216g)

観察期間

14日間

投与方法

蒸留水で湿らせた検体をリント布(4×5cm、20cm²)にのせ、刈毛した背部皮膚(5×6cm)に24時間閉塞貼付した。

観察・検査項目

中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生存動物について、組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雄雌2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現及び消失時期	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

一般状態に異常はなく、塗布部位にも変化は認められなかった。体重及び剖検結果については、異常は認められなかった。

4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 4)

試験機関

報告書作成年 1977 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

SD 系 (SPF) ラット、1 群雌雄各 10 匹

投与時 8 週齢 (体重: 雄 240~280 g、雌 170~210 g)

観察期間

14 日間

試験方法

検体を DMSO 及びポリエチレングリコールを用いて溶解し、400 mg/ml の投与液を調製した。400mg/kg を 1 回のみ、1 時間間隔で 3 回あるいは 5 回、刈毛した動物の背部中央 (4 cm×5 cm) に検体液を均一に塗布した。なお、対照動物には溶媒のみを同様に投与した。塗布時間は 24 時間とし、その間動物が塗布検体を経口摂取しないように固定器に装着し単独飼育した。24 時間塗布後は塗布部を中性洗剤で洗浄した。

観察・検査項目

中毒症状、皮膚症状及び生死を 14 日間観察し、観察終了時における全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果

投与経路	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌 0、400、1200、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡なし
症状発現及び消失時期	雌雄とも発現時間は不明 雄投与後 6 日消失 雌投与後 8 日消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌 400
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、少量の尿失禁、自発運動の低下が認められたが塗布 2 日後には消失した。塗布部位では発赤に引き続いて鱗屑が雄は 5 日後、雌は 7 日後まで認められた。また雌のみで塗布除去後 2 時間まで間代性痙攣が約半数に認められた。

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。

5) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 5)

試験機関

報告書作成年 2011 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物

SD 系ラット、1 群雌雄各 5 匹

9~10 週齢 (体重: 雄 321~373 g、雌 214~249 g)

観察期間

14 日間

暴露方法

検体をキャリアー (ホワイトカーボンとクレイを重量比で 6:4 に混合) と、重量比で 7:3 に混合し、微粉碎した原体 70% 含有粉体を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露した。投与濃度は当初ダスト発生可能な最高濃度である 1.128 mg/L、中間濃度の 0.56 mg/L を設定したが最高用量である 1.128 mg/L で死亡がみられなかったことから、対照群と 1.128 mg/L の 2 群とした。対照群にはキャリアーのみを暴露した。ダストをガラスフィルターを用いて捕集し、HPLC 分析により実際濃度を求めた。

暴露条件;

設定濃度 (mg/L)	0 (対照)	1.12*	
実測濃度 (mg/L) ¹⁾	0 (対照)	1.128	
粒子径累積分布 (%) ¹⁾	~4.60 (µm)	50.2	28.9
	~3.10	40.5	25.4
	~2.20	29.5	20.2
	~1.60	22.0	17.9
	~0.93	17.9	16.3
	~0.65	13.9	13.3
	~0.25	7.2	8.3
空気力学的質量中位径 (µm)	5.7	37.7	
呼吸可能な粒子 (≤4.0µm) の割合	不明 ²⁾		
チャンバー容積 (L)	不明 ³⁾		
チャンバー通気量 (L/分)	1 ³⁾		
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露		

*暴露に用いた粉体中の原体濃度から換算した、原体濃度。

¹⁾ 計 4 回ダストを Mercer カスケードインパクターで捕集し、重量法及び HPLC 分析により測定した。表中の数値は、対照群は重量法による、検体群は HPLC 分析による 4 回測定の平均値である。

²⁾ 正確な 4.0µm 未満の粒子の割合は報告書に記載されていないが、概ね 27%程度であると推察される。

³⁾ 使用された暴露システムにおいて、空気で適切な濃度に希釈されたエアロゾルが細管を通じて直接動物の暴露鼻部へ供給される。その際の動物の暴露鼻部へ供給速度は 1 L/分であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察・検査項目 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び観察終了後の全生存動物について肺重量を測定した後、肉眼的病理検査を実施した。体重測定は暴露前、暴露 1、3、7、14 日後に行った。

結 果

投与経路	吸入	
性別	雄	雌
実測濃度 (mg/L)	0、1.128	
LD ₅₀ 値 (mg/L)	1.128 以上	
死亡開始時間及び死亡終了時間	(死亡例なし)	
症状発現及び消失時期	暴露終了直後発現 暴露 1 日後消失	暴露終了直後発現 暴露 10 日後消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	1.128	

一般状態では、雌雄とも活動性の低下、流涎及び身震いが投与後 3 時間まで観察された。また、雌で振戦（暴露 2 日後のみ）、眼周囲の暗赤色物付着及び被毛の黄色化が投与後 9 日目まで観察された。体重、肺重量及び肉眼的病理検査について、検体投与に関連する変化は認められなかった。到達検体濃度は 4 時間の暴露を通じて安定しており、暴露した検体は呼吸器に全般的に沈着したと推測できる。

6) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 6)

試験機関

報告書作成年 1982 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹

6 週齢 (体重 : 雄 214~265 g、雌 150~179 g)

観察期間

14 日間観察

暴露方法

検体をキャリアー (クレーとホワイトカーボンを重量比で 1 : 1 に混合) と、重量比で 72.5 : 27.5 に混合し、微粉碎した粉体を粉塵化させ、4 時間全身暴露した。2000 mg/m³ はダスト発生可能な最高濃度である。対照群にはキャリアーのみ検体暴露最高濃度群のキャリアー濃度に相当する 1.2g/m³ を暴露した。

設定濃度 ; 0、1000、1400、2000 mg/m³

実測濃度 ; 0、1070、1430、2090 mg/m³ (吸光度分析による)

暴露空気をガラスフィルターを用い捕集し、重量測定法及び吸光度による分析により実測濃度を求めた。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/m ³)		1000	1400	2000
実測濃度 (mg/m ³)		1070	1430	2090
粒子径分布 (%)	≥9.0 (μm)	10.8	11.1	10.6
	5.8~9.0	25.6	23.5	24.9
	4.7~5.8	14.6	14.2	15.4
	3.3~4.7	24.5	19.6	21.1
	2.1~3.3	16.5	16.9	18.8
	≤2.1	8.0	14.8	9.3
呼吸可能な粒子 (≤9.0) の割合	約 89%			
チャンバー容積 (L)	340			
チャンバー通気量 (L/分)	68			
チャンバー内の換気回数	12 回/時			
暴露条件	ダスト 4 時間全身暴露			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察・検査項目 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了後の全生存動物につき肉眼的病理検査を実施した。体重測定は暴露前、直後及び 1、7、14 日後に行った。

結 果

	雄	雌
実測濃度 (mg/m ³)	1070、1430、2090	
LD ₅₀ 値 (mg/m ³)	>2090	
死亡開始時間及び死亡終了時間	(死亡例なし)	暴露 1 時間後開始 暴露 1 日後終了
症状発現及び消失時期	暴露開始後直ちに発現 暴露 4 日後消失	暴露開始後直ちに発現 暴露 5 日後消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/m ³)	2090	1070

死亡は雄では認められなかった。雌では 2090 mg/m³ 群で 3/10 例、1430 mg/m³ 群で 1/10 例認められた。雌雄とも対照群では認められなかった。中毒症状としては暴露直後に尿失禁、流涎、流涙、筋緊張の低下が、暴露 2～4 日に感応性の亢進が認められた。

検体暴露群の体重は暴露直後に暴露前の 10% 程度低下した。しかし、生存例では暴露 7 日後には全例で回復が認められた。

剖検所見では、死亡動物では全例に肺の赤紫色化、肝臓の退色と小葉明瞭化、脾臓及び腎臓の退色等が認められ、生存動物の数例に肺の散在性の白斑が認められた。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① 皮膚刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 7)

試験機関

報告書作成年 2010 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 日本白色種ウサギ雌 3 匹 (体重 3.15~3.40 kg)

観察期間 3 日間観察

投与方法 乳鉢で粉碎した検体 0.5 g をリント布 (2.5×2.5 cm) にのせ、0.5 mL の注射用水で均一に湿らせて、刈毛した 3 匹のウサギの背部皮膚に 4 時間貼付した。反対側も同様に刈毛し、2.5×2.5 cm のリント布に 0.5 mL の注射用水を湿らせて、対照部位として貼付した。

塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は、注射用水を湿らせた脱脂綿で投与部位を清拭した。

観察項目 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後の皮膚反応を経時的に観察し、Draize 法に従って判定した。

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。

動物 番号	項目	最高 評点	塗布終了後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
1103	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

いずれの部位でも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から MIPC 原体はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと思われる。

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 8)

試験機関

報告書作成年 1982年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 日本白色種ウサギ雄 6 匹 (体重 2.6~2.9 kg)

観察期間 6 日間

投与方法 検体 0.5 g を刈毛した動物の背部皮膚 (2.5 cm 四方) の 2 ヲ所 (1 ヲ所は健全な皮膚 : Intact skin、1 ヲ所は表皮の角質層に 21G の注射針で格子状に傷を付けた擦過皮膚 : Abraded skin) にそれぞれ塗布した。塗布時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は、含水脱脂綿で清拭した。

観察項目 塗布終了 1 時間後及び 24、48 時間、6 日後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、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通りである。

動物 番号	項目	最高 評点	塗布終了後時間				
			1時間	24時間	48時間	6日	
健全な 皮膚	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
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	6	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	
擦過皮膚 Abraded skin (6 匹平均)	紅斑	4	0.33	0.33	0.17	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
	平均	8	0.33	0.33	0.17	0	

健全な皮膚では何らの刺激性変化も認められなかった。擦過皮膚ではいずれも軽度(評点 1)の紅斑が塗布終了 1 時間後に 2 例認められたが、1 例は 1 日後に、他の 1 例も 6 日後には消失した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から MIPC 原体はウサギの健全皮膚に対して刺激性なし、また擦過皮膚に対しては軽度の刺激性を有するものと思われる。

② 眼粘膜刺激性

1) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 9)

試験機関

報告書作成年 2010年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 日本白色種ウサギ雌 6 匹 (非洗眼群 3 匹及び洗眼群 3 匹)、体重 2.40~2.70 kg

観察期間 72 時間

投与方法 検体 0.1 g を下眼瞼の粘膜面に投与し、3 匹は 30 秒後に 100 mL の注射用水で 30 秒間洗眼し洗眼群とした。他の 3 匹については 24 時間後に洗眼し非洗眼群とした。

観察項目 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。投与 24 時間後には 2% フルオレセインナトリウム水溶液を一滴点眼し、速やかに注射用水で洗眼した後、角膜の染色斑の有無を観察した。

結果 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

角膜及び虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群とも認められなかった。

非洗眼群では、投与 1 時間後に結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例で認められた。その後、投与 24 時間後に結膜浮腫が、投与 48 時間後に分泌物が、投与 72 時間後に結膜発赤が、それぞれ全て消失した。

洗眼群では、投与 1 時間後に結膜発赤及び結膜浮腫が全例で、分泌物が 2/3 例で認められた。その後、投与 24 時間後に結膜浮腫と分泌物が、投与 48 時間後に結膜発赤が、それぞれ全て消失した。

以上の結果から、本試験条件下において、MIPC 原体はウサギの眼に対して「軽度の刺激性あり」に分類される刺激性を呈したが、その刺激性は洗眼により軽減した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			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	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	1	1	0	
			浮腫	4	2	0	0	0	
			分泌物	3	2	1	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	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	
	合計			330	22	4	2	0	
平均			110	7.3	1.3	0.7	0		
洗 眼 群 (3 匹平均)	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	0.3	0	0		
		浮腫	4	1	0	0	0		
		分泌物	3	1	0	0	0		
	平均			110	6.0	0.7	0	0	

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 10)

試験機関

報告書作成年

1982 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 日本白色種ウサギ雄 9 匹 (体重 2.3~3.4 kg)

観察期間 7 日間

投与方法 検体 0.1 g を下眼瞼の粘膜面に投与し、3 匹は 1 分後に洗眼 (洗眼群) した。6 匹については 24 時間後に洗眼 (非洗眼群) した。

観察項目 投与 1、4 時間後及び 1、2、3、4、7 日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群とも認められなかった。洗眼群では角膜の混濁が投与 1 時間後に認められたが、4 時間後には消失した。また結膜の発赤及び浮腫が投与 1 時間後に認められたが、これらの変化は投与 4 日後には消失した。

非洗眼群では角膜の混濁が、投与 3 日後認められたが 7 日後には消失した。また結膜の発赤、浮腫及び分泌物が投与 1 時間後より認められたが、これらの変化は、投与 4 日後には消失した。

申請者注：洗眼効果が認められた。

以上の結果から、MIPC 原体はウサギの眼粘膜に対してわずかな刺激性を有するものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目			最高 評点	適用後時間							
				1hr	4hr	24hr	48hr	72hr	96hr	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	1	0	0
			面積	4	※	※	0	0	1	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	※	※	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	※	※	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	※	※	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	1	0	
		面積	4	※	※	0	0	0	1	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	※	※	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0	
合計			660	-	-	10	2	7	5	0	
平均			110	-	-	1.7	0.3	1.2	0.8	0	
洗 眼 群 (3匹の 平均)	角膜 混濁	程度	4	0.3	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0.3	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	1.0	0.7	0.3	0	0	
		浮腫	4	1.0	0.7	0.7	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	
	平均			110	5.7	4.0	3.3	1.3	0.7	0	0

※：角膜の混濁の範囲が観察不可。－：算出せず。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 11)

試験機関

報告書作成年

1986 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 ハートレイ系モルモット (雌) 1 群 20 匹又は 10 匹
5~6 週齢 (体重 302~397 g)

観察期間 惹起後の観察期間 48 時間

試験操作 Maximization 法

投与量設定根拠

感作 背部を刈毛し、1 日後、①フロイントの完全アジュバント+蒸留水 (1 : 1) 0.05 mL
②薬剤 0.05 mL、③薬剤 (②の 3 倍濃度溶液) +フロイントの完全アジュバント+
蒸留水 (1 : 1 : 1) 0.05 mL を皮内注射し、皮内注射 6 日後、同部位に 10%ラウリ
ル硫酸ナトリウム水溶液 0.5 mL を塗布し、1 日後、薬剤 0.5 mL を塗布し、48 時間
閉塞貼布した。

惹起 感作貼布除去 11 日後、各動物の両腹側部を刈毛し、1 日後、第 1 回惹起暴露の薬
剤 0.5 mL を左側に塗布し、右側にはトリ-n-カプリリン及びオリーブ油を塗布し、
24 時間閉塞貼布した。暴露終了 3 日後に刈毛し、1 日後、第 1 回目と同様な方法に
おいて第 2 回惹起暴露を行った。
陰性対照群及び陽性対照群の DNCB については第 2 回目の惹起暴露は行わなかつ
た。

観察項目 惹起貼布除去 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に
観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

			供試動物数	感作反応動物数										陽性率(%)
				24時間					48時間					
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	
				0	1	2	3		0	1	2	3		
感作	惹起													
検体 1回目	0.5%検体	0.5%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 ¹⁾	0.5%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/
検体 2回目	0.5%検体	0.5%検体	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 ¹⁾	0.5%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/
陽性 対照	0.05% DNCB	0.05% DNCB	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10	100
	溶媒 ²⁾	0.05% DNCB	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/

1) トリ-n-カプリリン、2) オリーブ油

検体投与群、陰性対照群及び、トリ-n-カプリリン及びオリーブ油投与部位には全く皮膚反応は認められなかった。

一方陽性対照群においては、紅斑及び浮腫が全例に認められた（陽性率 100%）。

以上の結果から、MIPC 原体のモルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性は陰性であると判断される。

(4) 急性神経毒性

ラットにおける急性経口投与神経毒性試験

(資料 12)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 Alpk:AP_FSD (Wistar 由来) 系ラット、10 匹/性/群、投与開始時 42 日齢、
体重 雄 185~238 g、雌 142~180g

観察期間 14 日間

投与方法 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースと 0.1% Tween®80 混合水溶液に懸濁し、
1、10 または 50mg/kg の投与量で一晩絶食させた動物にカテーテルを用いて強制的に胃内に単回投与した。投与容量は 10mL/kg とした。対照群の動物には、同様に溶媒のみを単回投与した。なお、投与液は事前に均一性及び安定性が確認され、
妥当性が確認されている範囲内で調製、使用された。

用量及び投与当日の検査時期に関する設定根拠

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。投与後 1 時間に実施された機能観察バッテリーによる検査において多数の変化がみられた (後述)。それ以外、一般状態の変化は観察されなかった。

体重変化 すべての動物の体重を投与 1 週前、投与前日、投与後約 1 時間 (1 日)、8 日及び 15 日に測定した。

投与前日の体重値で補正した補正体重について、50 mg/kg 群の雌雄で投与後 1 時間に対照群値に比べて低値がみられた。しかし、投与後 8 及び 15 日では対照群と同程度であった。一方、1 及び 10 mg/kg 群では雌雄とも検体投与による影響はなかった。10mg/kg 群の雄の投与後 8 日に対照群に比べて有意な低値がみられたが、用量相関性が認められないことから、偶発的な変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後 1 時間の群平均体重 (g)

性 別	雄				雌			
	0	1	10	50	0	1	10	50
投与量 (mg/kg)	0	1	10	50	0	1	10	50
絶対値	208.9	215.2	212.9	202.1	165.2	167.7	161.0	158.1
補正值 ¹⁾	212.2	213.3	211.2	202.4**	164.0	167.5	161.8	158.7**

1) 共分散分析法により投与前日の体重値を用いて初期体重の群間差異を補正した。

** : $p < 0.01$ (Student's t-test)

摂餌量 投与後 14 日間にわたって全動物の摂餌量を測定し、1 日平均摂餌量 (g/匹/日) を 1 週間間隔で算出した。

検体の投与による摂餌量の変化はいずれの性、いずれの投与群にもみられなかった。

機能観察バッテリー及び自発運動量

①機能観察バッテリー (FOB)

【方法】

詳細な観察、着地開脚幅、握力、知覚の検査を投与 1 週前、投与後約 1 時間、8 及び 15 日にすべての動物について行った。各検査では次の項目が検査された。

ホームケージ内観察 : 異常行動、発声

ケージからの取り出す時の観察 : 接近反応、接触反応、発声

アリーナ内観察 : 自発運動、昏睡、不活発、異常行動、痙攣、発声、運動失調、振戦、不穩、異常歩行、開脚歩行、爪先歩行、四肢機能の低下、脊柱上部彎曲、脊柱下部彎曲、立毛、苦悶、身づくろいの減少、尿失禁、下痢

ハンドリング中の観察 : 接触反応、痙攣、発声、振戦、立毛、皮膚の色調、身づくろいの減少、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥入、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、削瘦、苦悶、脱水、腹部音、尿失禁、下痢

反射試験 : 立ち直り反射、音に対する反射、開脚反射、視覚性置き直し反応、光に対する瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、屈曲反射

定量的検査 : 前肢及び後肢の握力、着地開脚幅、テールフリック発現時間

【結果】

50mg/kg 群の雌雄において投与後約 1 時間の観察で次の変化が観察された。それらの変化は雌で 10 匹中 9 匹、雄では 10 匹中 5 匹でみられたが、投与翌日には消失し、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

それ以降異常は観察されなかった。1及び10mg/kg群では雌雄とも異常は観察されなかった。

50mg/kg群で投与後約1時間に観察された異常

苦悶、円背位、振戦、爪先歩行、自発運動の低下、不穏、鼻周囲の汚れ、尿による汚れ(湿潤)、低体温、流涙

投与後約1時間に測定された定量的検査の群別平均値を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1	10	50	0	1	10	50
投与量(mg/kg)	0	1	10	50	0	1	10	50
着地開脚幅(mm)	69.0	66.8	76.0	69.8	60.1	56.5	59.1	73.9**
テールフリック 発現時間(秒)	5.6	7.8	9.5*	5.8	8.1	8.9	8.6	9.7
前肢握力(g)	923	898	863	775	738	745	693	640
後肢握力(g)	335	358	353	328	275	290	308	223

**：p<0.01 (Student's t-test)

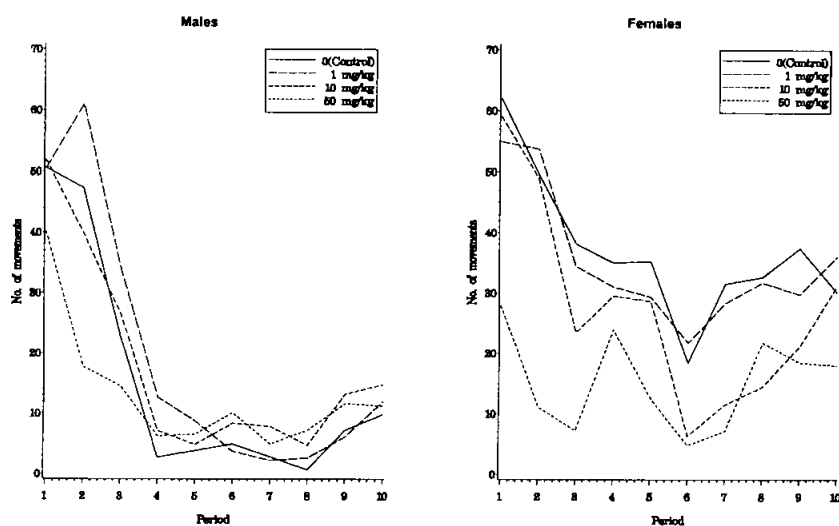
着地開脚幅の増大が投与後約1時間に50mg/kg群の雌に観察された。その他、いずれの動物にも定量的検査において検体投与に関連した変化は認められなかった。

②自発運動量

自発運動量自動測定装置を用いて、投与1週前、投与後約1時間、8及び15日にすべての動物について行った。各検査では1日のほぼ同じ時刻に同じ装置を用いて、各測定は5分間毎10回とした。

投与後約1時間に測定された自発運動量の群別平均値を次図に示す。

50mg/kg群の雌において測定開始後1~35分及び全測定時間(1~50分)で対照群より低値を示した。これらの低値は検体投与に関連する変化と考えられた。一方、50mg/kg群の雄では測定開始後6~10分のみわずかな低値がみられたものの、測定時間を通じて継続的な変化ではなかった。その他、投与後8及び15日の測定で統計学的に有意な変動がみられることもあったが、それらは背景値の範囲内、または用量相関性に乏しいことから偶発的な変化と判断された。



病理学的検査

第15日の観察終了時に1群雌雄各5匹の動物を対象に過剰量のペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して深麻酔し、ホルマリン生理食塩水で灌流固定し、安楽死させた。灌流固定後、動物は一晩4℃で保存し、翌日組織を摘出して神経病理学的検査に供した。灌流固定した動物は、肉眼的検査として外表検査のみ行った。なお、残りの1群雌雄各5匹の動物は、安楽死させ廃棄した。

①脳重量：灌流固定した翌日に全動物（1群雌雄各5匹）の脳重量を測定した。検体投与に関連する異常はみられなかった。

②神経組織学的検査：対照群及び50 mg/kg群の全動物（1群雌雄各5匹）を対象に以下の組織について病理標本を作製し、顕微鏡検査した。

脳（7レベル）、骨格筋（腓腹筋）、眼球（視神経、網膜を含む）、脊髄（頸膨大部、腰膨大部）、脊髄頸膨大の脊髄神経根（後根、前根神経線維）、脊髄腰膨大の脊髄神経根（後根、前根神経線維）、脊髄頸膨大の後根神経節、脊髄腰膨大の後根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経、坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検査した神経系組織において、検体投与に関連した変化はみられなかった。

以上、MIPC原体のラットに対する単回強制経口投与による急性神経毒性試験における影響とし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

て、50 mg/kg 群の雌雄において低体重及び毒性兆候が認められ、さらに同群の雌で自発運動量の減少と着地開脚幅の増大が認められた。しかし、それらの影響は投与当日のみであった。中枢神経系及び末梢神経系組織の病理組織検査において検体投与に関連した変化はみられなかった。したがって、この試験の無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 13)

試験省略

試験省略理由：

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 14)

試験機関

報告書作成年 1969 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 ドンリュウ系ラット、1 群雌雄各 10 匹

開始時 (体重 80~100 g)

投与期間 90 日間

投与方法 検体をシリカゲルホワイトカーボン No.80 に混合して原体を 10%含有するプレミックスを調製し、これに標準飼料を混和して、0、30、90、270 及び 810 ppm の原体濃度の混餌飼料を調製した。これを 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 1 週間に 1 回調製した。

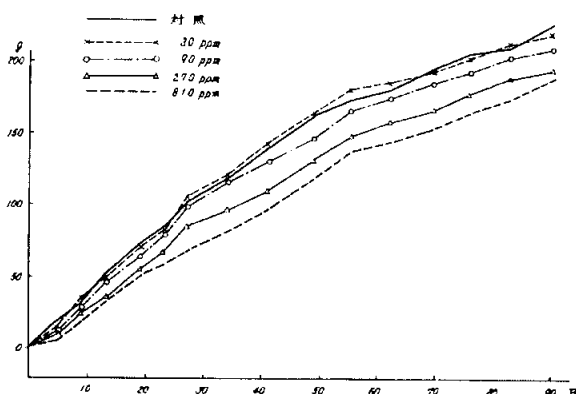
観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

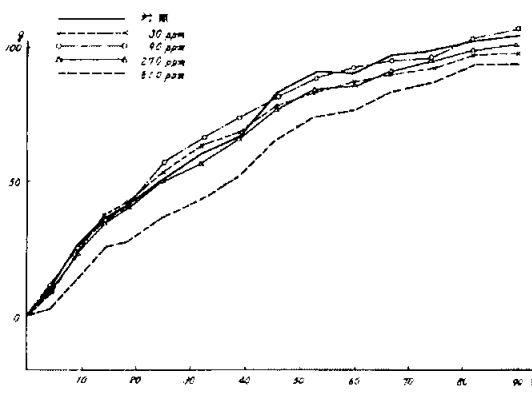
死亡は対照群も含め全試験群において認められなかった。一般症状としては 810 ppm 以上の投与群の一部の動物に軟便が認められたのみであった (報告書に例数及び頻度の記載なし)。

体重変化 投与開始から毎週 1 回体重を測定した。

対照群に比較して検体投与群にやや体重増加抑制が認められ、雄の 810 ppm 投与群の増体重抑制に統計的有意差が認められた。雌では有意な差は認められなかった。



雄の増体重の推移



雌の増体重の推移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量 全動物の摂餌量を2～3日毎に測定した。

各測定時の群平均値には変動がみられた。雌の90 ppm以上の投与群の総摂取量が対照群に比較して増加(106～111%)したが、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。雄の総摂餌量に影響は認められなかった。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から算出した1日平均検体摂取量を次に示す。

投与群 (ppm)		30	90	270	810
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	2.29	7.25	24.23	76.02
	雌	2.43	8.17	25.90	84.96

血液学的検査 投与終了時、各群の全生存動物をエーテル麻酔下にて開胸し、心臓穿刺により全採血し、全血の比重、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値を測定し、その後遠心分離して血漿を得、血漿比重を測定した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
投与群 (ppm)								
ヘモグロビン								↓92
赤血球数								↓89
白血球数		↑141	↑126	↑123		↑117	↑114	(100)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

↓↑: P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため不明

雌の810 ppm投与群で軽度のヘモグロビン及び赤血球数の低下がみられ、雄の90 ppm以上、雌の90及び270ppm群において軽度であるが白血球が増加した。申請者注；雌雄の白血球数増加はいずれも用量との関連性がなく、この項目の変化としては軽度であり、また骨髄の病理組織学所見に変化がないことから毒性影響とは考えない。

血液生化学検査 上記の血液学的検査で得た血漿を用いてグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (ASAT)、チモール混濁反応 (TTT)、及び硫酸亜鉛混濁反応 (ZTT) を測定した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
投与群 (ppm)								
ASAT		↑134	↑135			↓78	↓68	↓66
ALAT						↓84	↓74	↓61

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

↓↑: P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

ASAT については雌雄で相反する変化が、ALAT では雌の 90 ppm 以上の投与群で低下が認められた。以下に記載したように、肝臓重量では検体投与による変化が認められず、また病理組織学的検査でも肝細胞の変化が認められなかった。また、TTT 及び ZTT に変化はないことから、肝機能障害はないと判断され、これらの ASAT 及び ALAT の変化は偶発的なものと考えられた。

コリンエステラーゼ活性測定；投与終了時に血漿、血球及び脳内コリンエステラーゼ活性を上田-Michel 法にて測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
投与群 (ppm)	30	90	270	810	30	90	270	810
血漿コリンエステラーゼ活性							↓84	↓89

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

↓↑：P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため不明

雌の 270 ppm 以上の投与群の血漿コリンエステラーゼの阻害が認められ、検体投与による影響と考えられた。

申請者注：本所見は用量との関連性が明白ではないが、検体投与に関連した変化と考える。しかし、脳及び血球コリンエステラーゼ活性の変化を伴わないことから毒性学的に意味のない変化と考えられた。

臓器重量 試験終了後の全生存動物を対象として、剖検ののち肝臓、肺、腎臓、脳、脾臓、心臓、副腎、さらに雄では精巣、雌では卵巣の重量を測定し対体重比を算出した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		30	90	270	810	30	90	270	810
臓器重量 対体重比	肝臓							↓	
	腎臓				↑			↑	↑
	脳				↑				↑
	脾臓				↑				↑
	心臓							↑	↑

臓器重量については対体重比の図及び有意差の記載が報告書本文にあるのみで、数値は不明。最終体重も不明である。

↓↑：P<0.05 統計方法についても報告書に記載がない。

雌の 270 ppm 投与群における肝臓重量の対体重比の減少については用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

申請者注：その他の変化については実重量値及び対体重比値がなく、毒性学的な判断はできなかった。

病理組織学的検査

各群 10 匹中 6 匹について肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、骨髄、精巣及び卵巣について病理標本を作成し検鏡した。

肝臓におけるグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤、腎臓における腎盂粘膜下細胞浸潤、心臓の筋層内出血、心外膜下筋層内の線維化巣すなわち肉芽組織、及び脳に小脳白質小出血が対照群を含む試験群に認められた。また、腎臓の間質におけるリンパ球、好中球等の円形細胞浸潤、肺の出血及び大脳血管周囲の Gliosis が検体投与群に認められた。これらの変化はいずれも用量との関連性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	30	90	270	810	0	30	90	270	810
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
肝臓	グリソン氏鞘細胞浸潤*	4	5	6	4	5	5	4	6	5	6
腎臓	腎盂粘膜下細胞浸潤*	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	間質の細胞浸潤*	0	1	0	0	1	1	1	2	0	1
心臓	筋層内出血	4	3	2	3	4	0	0	1	1	0
	心外膜下筋層内線維化巣	2	3	2	1	1	0	0	1	0	0
	心外膜下細胞浸潤*	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0
肺	気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	小脳白質小出血	1	0	1	0	0	0	1	0	2	0
	神経膠症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*申請者注；これらの細胞浸潤は報告書中の写真からいずれもリンパ球浸潤を示すと考えられる。

以上の結果から、MIPC原体のラットにおける 90 日間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、雄の 810 ppm 群に体重増加の抑制、雌雄の 90 ppm 以上の群に白血球の増加、雌の 270ppm 以上の群に血漿コリンエステラーゼ活性の低下、雌の 810ppm 群でヘモグロビン及び赤血球数の低下が認められたので、最大無作用量は 30 ppm（雄 2.29 mg/kg/日、雌 2.43 mg/kg/日）であると判断される。

申請者注：検体投与に関連する毒性変化は、雄の 810 ppm 群の体重増加の抑制、雌の 810ppm 群のヘモグロビン及び赤血球数の低下であると申請者は考える。したがって、無毒性量は雄雌とも 270 ppm（雄 24.23mg/kg/日）、雌 25.90 mg/kg/日）であると判断する。

2) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 14)

試験機関

報告書作成年 1969 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 ICR 系マウス 1 群雌雄各 10 匹

開始時 (体重 18~20 g) 1 ケージに同性同一群 5 匹を収容した。

投与期間 90 日間

投与方法 検体をシリカゲルホワイトカーボン No.80 に混合して原体を 10%含有するプレミックスを調製し、これに標準飼料を混和して、0、30、90、270、810 及び 1620 ppm の原体濃度の混餌飼料を調製した。これを 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 1 週間に 1 回調製した。

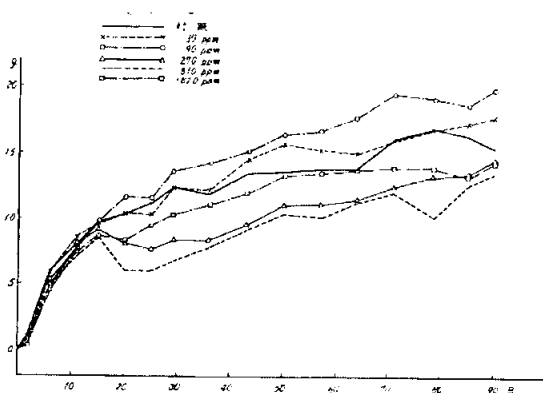
観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

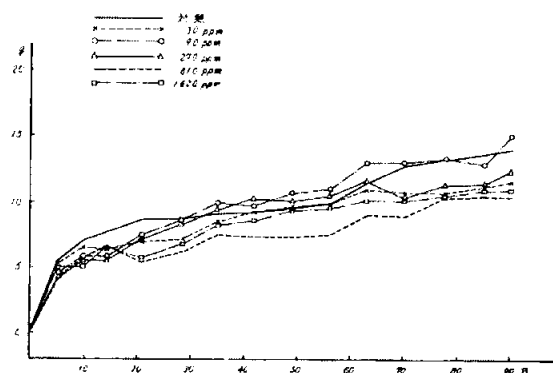
一般症状としては 810 ppm 以上の投与群の一部の動物に軟便が認められたのみであった(例数及び頻度の記載なし)。死亡動物が対照群の雄で 1 匹(71 日目)、30 ppm 投与群の雄 1 匹(70 日目)、90 ppm 投与群の雌 2 匹(52 日、63 日目)認められたが、用量との関連もなく、これらの動物の死因は飼育管理上の不手際により共喰いしたものと考えられた。

体重変化 投与開始から毎週 1 回生存動物の体重を測定した。

対照群に比較して、雌の 810 ppm 及び 1620 ppm 投与群に有意な減少が認められ検体投与による影響と考えられる。以下に体重増加量の推移を示す。



雄の増体重の推移



雌の増体重の推移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂取量 全動物の摂取量を2~3日毎に測定した。

検体投与に伴う変化は認められなかった。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から算出した1日平均検体摂取量を下記に示す。

投与群 (ppm)		30	90	270	810	1620
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	3.84	12.63	36.82	102.97	233.28
	雌	4.02	14.92	47.56	133.43	227.34

血液学的検査 投与終了時、各群の全生存動物をエーテル麻酔下に開胸し、心臓穿刺により全採血し、赤血球数、白血球数、血色素量及びヘマトクリット値を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
白血球数				↑125	↑133	↑127			↑140	↑147

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

↓↑: P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため不明

白血球数の増加が雌雄の810 ppm以上の投与群に認められ投与に関連した変化と考えられた。雌の30 ppm投与群の白血球数の増加は90及び270 ppm投与群で増加が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられる。

血液生化学検査 上記の血液学的検査で得た血漿を用いてアスパラギン酸トランスアミナーゼ (ASAT) のみを測定した。

その結果、雄の1620ppmのみでASATが対照群の64%にまで低下した。しかし肝臓重量では検体投与による変化が認められず、また病理組織学的検査でも肝細胞の変化が認められなかったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

コリンエステラーゼ活性: 投与終了時に血漿、血球及び脳内コリンエステラーゼ活性を上田-Michel法にて測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
血漿コリンエステラーゼ活性									↓74	↓84
脳内コリンエステラーゼ活性					↓89			↓88	(92)	↓90

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

↓↑: P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雌の 810 ppm 以上の投与群において血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が認められ、雄の 1620 ppm 投与群及び雌の 270、1620 ppm 投与群に脳内コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められ、検体投与による変化と考えられた。

臓器重量 試験終了後の全生存動物を対象として、解剖ののち肝臓、腎臓、脳、脾臓、肺、心臓、副腎、さらに雄では精巣、雌では卵巣の重量を測定し対体重比も算出した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
臓器重量 対体重比	肝臓			↓	↓						
	腎臓					↑					

臓器重量については対体重比の図及び有意差の記載が報告書本文にあるのみで、数値は不明。最終体重も不明である。

↓↑：P<0.05 統計方法についても報告書に記載がない。

雄の 270 及び 810 ppm 群の肝臓重量対体重比の減少には用量との関連が認められず、検体投与による影響とは考えられない。雄の 1620ppm 投与群において腎臓重量の対体重比に有意な増加が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

病理組織学的検査 各群 10 匹中 6 匹について肝臓、腎臓、心臓、肺、脳、脾臓、骨髄、精巣及び卵巣について病理標本を作成し検鏡した。

いずれの変化も用量との関連性が認められず、投与による変化とは考えられない。

性別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	30	90	270	810	1620	0	30	90	270	810	1620
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
肝臓	グリッソ氏鞘細胞浸潤*	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
腎臓	腎盂粘膜下細胞浸潤*	3	2	3	3	3	1	2	2	2	1	3	1
	間質の細胞浸潤*	0	1	1	1	1	2	0	0	0	2	2	0
肺	肺胞内肉芽形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	気管支肺炎	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
脳	小脳白質小出血	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経膠症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質網状帯空胞形成	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3	3	1

*申請者注；これらの細胞浸潤は報告書中の写真からいずれもリンパ球浸潤を示すと考えられる。

以上の結果から、MIPC 原体のマウスにおける 90 日間飼料混入投与の影響として、雌の 810 及び 1620 ppm 群で体重増加の抑制が認められ、脳内コリンエステラーゼ活性の阻害が雄の 1620ppm、雌の 270 ppm 以上の群に認められ、血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雌の 810 ppm 以上の群で認められた。また、雌雄の 810 ppm 以上の投与群に白血球数の増加が認められた。腎重量の対体重比の増加が雄の 1620 ppm 群で認められた。したがって、最大無作用量は雄では 270 ppm (36.82 mg/kg/日)、雌では 90 ppm (14.92 mg/kg/日)であると判断される。

申請者注：無毒性量も、同様に雄 270 ppm (36.82 mg/kg/日)、雌 90 ppm (14.92 mg/kg/日)と考える。

3) 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 15)

試験機関

報告書作成年 1970 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 ドンリュウ系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢

投与期間 約 90 日間

投与方法 検体を 0、100、300、900 及び 1800 ppm の濃度で飼料に混入した固形飼料を別途調製し、動物当たり一日 20g の制限給餌で 90 日間連続経口投与した。

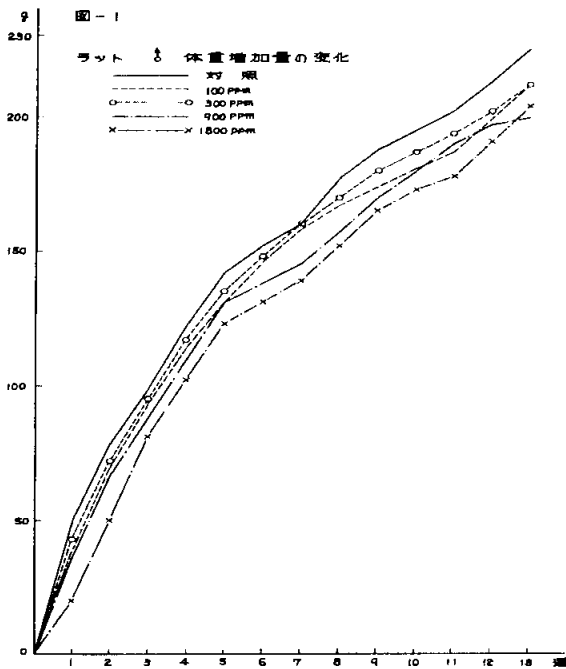
観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

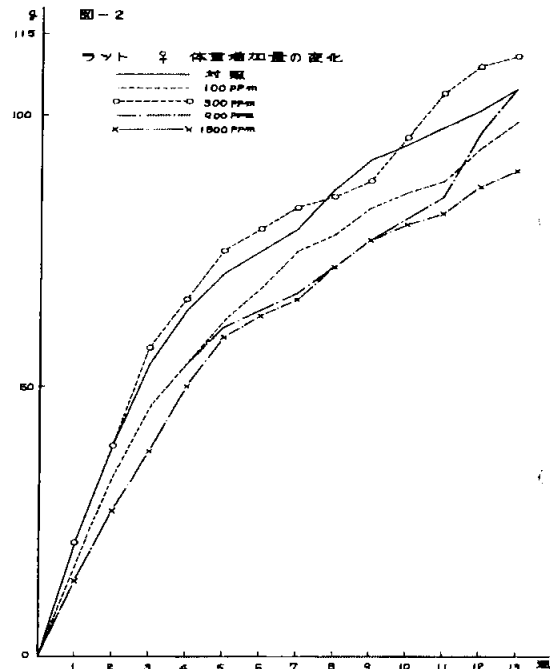
検体投与に伴う臨床症状は認められなかった。

雌の対照群に死亡が 1 例認められ、死亡時の症状ならびに肺の解剖所見から肺炎による死亡と考えられた。

体重変化 投与開始から毎週 1 回生存動物の体重を測定した。雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。



雄の増体重の推移



雌の増体重の推移

検体摂取量 動物の平均体重を 200 g、1 日摂餌量を 20 g として算出した 1 日当りの検体摂取量は以下の通りである。尚、本試験では摂餌量及び飲水量は測定しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群 (ppm)		100	300	900	1800
検体摂取量 (mg/kg)	雄	10	30	90	180
	雌	10	30	90	180

血液学的検査 投与終了時、各群の全生存動物を、エーテル麻酔下にて心臓穿刺により 1mL 採血し、全血比重、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	100	300	900	1800	100	300	900	1800
赤血球数								↓85

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↓ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

雌の 1800 ppm 投与群の赤血球数の減少は検体投与による影響と考えられた。

血液生化学検査 上記の血液学的検査で得た血漿を用いて、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (ALP) を測定した。

いずれの項目にも投与の影響はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性 血漿、血球及び脳内コリンエステラーゼ活性を上田-Michel 法にて測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	100	300	900	1800	100	300	900	1800
血球コリンエステラーゼ活性			↓74	↓78				

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↓ : P<0.05 Wilcoxon の順位和検定

雄の 900 ppm 以上の投与群において血球コリンエステラーゼ活性の障害が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

臓器重量 試験終了後の全生存動物を対象として、解剖ののち肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、卵巣または精巣、副腎の重量を測定し、対体重比も算出した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。いずれも雌で肝臓及び脳の実重量及び対体重比の上昇が 1800ppm 群で、心臓及び脾臓の実重量及び対体重比の上昇が 900ppm 以上の群で、腎臓の実重量及び対体重比の上

昇が雌の全ての投与群で認められた。それ以外の変化は実重量には変化がなく、対体重比のみの変化であり、毒性学的に重要な変化とは考えなかった。

申請者注：雌の腎重量の上昇は用量相関性に乏しい変化であり、関連する病理組織学的変化も認められないことから、検体投与とは無関係の偶発的な変動であると考ええる。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		100	300	900	1800	100	300	900	1800
肝臓	実重量								↑113
	対体重比				↑110				↑117
腎臓	実重量	↑112				↑111	↑113	↑111	↑114
	対体重比	↑114			↑113	↑113	↑114	↑111	↑119
脳	実重量								↑103
	対体重比								↑109
心臓	実重量							↑113	
	対体重比	↑113	↑109		↑109	↑109	↑106	↑115	↑112
脾臓	実重量							↑121	↑140
	対体重比						↑110	↑125	↑145
副腎	実重量	↑130		↑130	↑128		↑110		

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。
最終体重は報告書に記載がない。

↓↑ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

病理組織学的検査：各群 10 匹中 7 匹について肝臓、腎臓、脾臓、脳、副腎、精巣または卵巣、心臓、肺、甲状腺、骨髄について病理標本を作成し、検鏡した。

雄では、検体投与群に心臓の間質細胞浸潤、心外膜下細胞浸潤が 300ppm 以上の群で認められた。肝臓のグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤は対照群にも認められたが、900 ppm 以上の群において程度が著しかった。

雌では 300 ppm 以上の投与群において腎臓の間質細胞浸潤が認められた。肝臓のグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤が対照群にも認められたものの、100 ppm 以上の投与群において出現頻度及び変化の程度も著しかった。

申請者注：肝臓のグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤（リンパ球の浸潤と思われる）の発生は雌雄とも対照群にも認められ、検体投与群の発生頻度は用量相関性に乏しい変動を示していることから、検体投与に関連しない変化であると考ええる。同様に、腎臓及び心臓に観察された細胞浸潤についても検体投与に関連しない変化と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄					雌					
投与量(ppm)		0	100	300	900	1800	0	100	300	900	1800	
臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
肝臓	グリソン氏鞘小 円形細胞浸 潤*	軽度	3	6	2	2	2	2	1	2	4	5
		中等度			1	4	2		4	3	2	
		計	3	6	3	6	4	2	5	5	6	5
	脂肪沈着 軽度	1	3		1			1				
	肉芽腫形成				1							
腎臓	腎盂粘膜下細胞浸潤*			1								
	間質の細胞浸潤*	1	1			1			1	2	1	
肺	肺炎				1	1						
	肺胞内出血	1		1			2	2	4	3	4	
	膿瘍形成	1		1		1#						
心臓	間質の細胞浸潤*			1	1	1						
	心内膜下筋繊維限局性壊死			1								
	心外膜下細胞浸潤*		1	1								
	出血	1				1			1			

#気管支拡大を伴う。

*申請者注；これらの細胞浸潤は報告書中の写真からいずれもリンパ球浸潤を示すと考えられる。

以上の結果から、MIPC原体の90日間飼料混入投与によるラットを用いた亜急性毒性試験における影響として、雌の1800ppm群に赤血球数低下、雄の900ppm以上の群で血球コリンエステラーゼ活性の低下、肝臓及び脳の実重量及び対体重比の上昇が雌1800ppm群で、心臓及び脾臓の実重量及び対体重比の上昇が雌900ppm以上の群で、腎臓の実重量及び対体重比の上昇が雌の全ての投与群で認められた。また、肝臓のグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤の増加が雌雄の投与群で認められた。従って、最大無作用量は雌雄とも<100ppm (<10mg/kg/日)であると判断される。

申請者注：検体投与に関連する毒性変化は、雄では900ppm以上で認められた血球コリンエステラーゼ活性の低下であり、雌では1800ppm群に赤血球数低下、肝臓及び脳重量の上昇、900ppm以上の心臓及び脾臓重量の上昇と考える。したがって、無毒性量は雌雄とも300ppm (30mg/kg/日) であると考える。

4) マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料15)

試験機関

報告書作成年 1970年[非GLP]

検体の純度

供試動物 ICR系マウス、1群雌雄各10匹、開始時5週齢

投与期間 約90日間

投与方法 検体を0、100、300、900及び1800ppmの濃度で飼料に混入した固形飼料を別途調製し、動物当たり一日5gの制限給餌で90日間連続経口投与した。

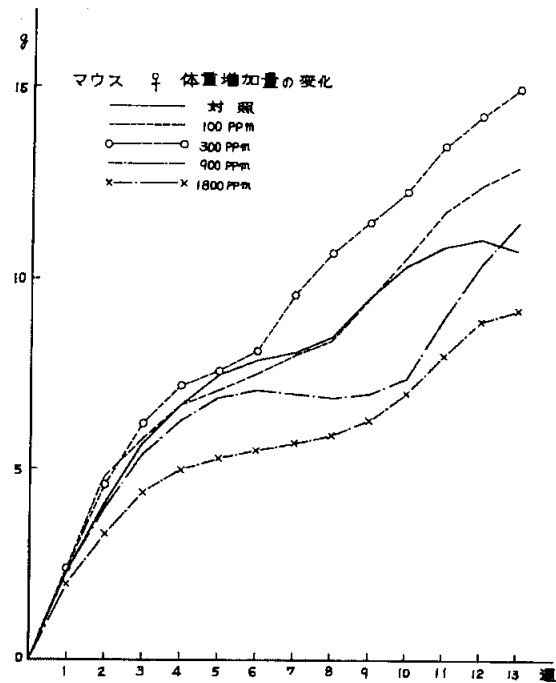
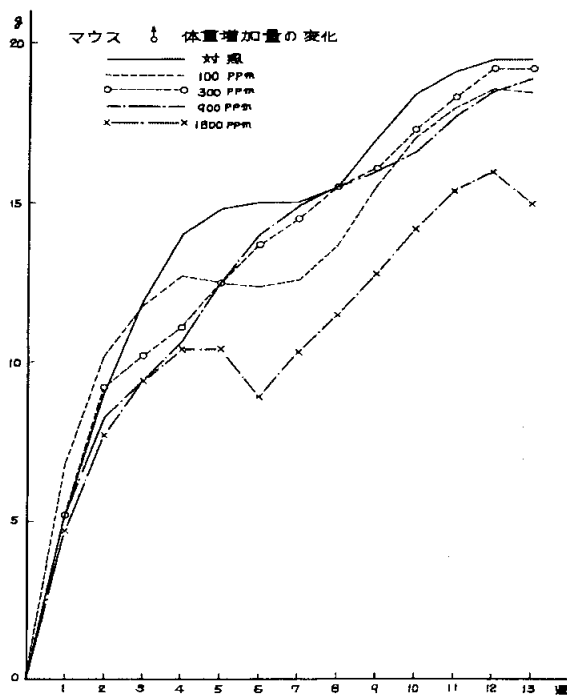
観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡及び検体投与による臨床症状の変化は認められなかった。

体重変化 投与開始から毎週1回生存動物の体重を測定した。

対照群に比較して、雌雄の1800ppm投与群の体重は低値で推移した。雄の1800ppm群のみで増体重が対照群と比べ有意に低値であった。



検体摂取量 動物の平均体重を20g、1日摂餌量を5gとして算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りである。尚、本試験では摂餌量及び飲水量は測定しなかった。

投与群 (ppm)		100	300	900	1800
検体摂取量 (mg/kg)	雄	25	75	225	450
	雌	25	75	225	450

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査 投与終了時、各群の全生存動物をエーテル麻酔下にて心臓穿刺により 1mL 採血し、全血比重、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	100	300	900	1800	100	300	900	1800
投与群 (ppm)								
ヘモグロビン量						↑108		

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↑ : P<0.05 Wilcoxon の順位和検定

雌の 300 ppm 投与群のヘモグロビン量の増加は用量との関連性が認められず、検体投与による影響とは考えられない。

血液生化学的検査 上記の血液学的検査で得た血漿を用いて、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (ALP) を測定した。

いずれの項目にも投与の影響はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性 血漿、血球及び脳内コリンエステラーゼ活性を上田-Michel 法にて測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別	雄				雌			
	100	300	900	1800	100	300	900	1800
投与群 (ppm)								
脳コリンエステラーゼ活性	↓86							

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↓↑ : P<0.05 Wilcoxon の順位和検定

雄の 100 ppm 投与群の脳コリンエステラーゼ活性の阻害は用量との関連性が認められず、検体投与による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量：試験終了後の全生存動物を対象として、解剖ののち肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、卵巣または精巣、副腎の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		100	300	900	1800	100	300	900	1800
体重増加量*					↓75	↑127	↑136		
肝臓	対体重比						↓87		↑119
脳	対体重比				↑118				

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

*報告書に最終体重値の記載がなく、最終時点での体重増加量が掲載されていたので、その数値を掲載した。

↓↑ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

雄の 1800 ppm 群で脳の対体重比、及び雌の 1800 ppm 群で肝臓の対体重比に増加が認められたが、いずれも体重の減少に伴う 2 次的な変化であり、実重量には変化はなく投与による影響とは考えられない。

病理組織学的検査 各群 10 匹中 7 匹について肝臓、腎臓、脾臓、脳、副腎、精巣または卵巣、心臓、肺臓、甲状腺、骨髄について病理標本を作成し、検鏡した。

病理組織所見では検体投与との関連が示唆されるような知見は得られなかった。

以上の結果から、MIPC 原体のマウスにおける 90 日間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、雄の 1800 ppm 群において体重増加の抑制が認められた以外、検体投与との関連が示唆されるような知見は得られなかった。従って、最大無作用量は、雄では 900 ppm (225 mg/kg/日)、雌では 1800 ppm (450 mg/kg/日) と判断される。

申請者注：無毒性量も、雄では 900 ppm(225 mg/kg/日)、雌では 1800 ppm(450 mg/kg/日)と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 16)

試験代替

試験省略理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

イヌを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与毒性試験

試験機関

報告書作成年 1972 年 [非 GLP]

【=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の代替試験】

検体の純度 *

供試動物 ビーグル犬、1 群雌雄各 2 匹、

約 5 ヶ月齢 (投与開始時体重 雄 9.0~14.3 kg、雌 7.9~12.5 kg)

投与期間 28 日間

投与方法 検体を飼料に 100、300 または 900ppm の濃度で混入し、それぞれ雌雄各 2 匹に投与を開始した。100 及び 300ppm 群はそれぞれの一定濃度の検体混入飼料を 28 日間にわたって投与した。全投与群で第 2 週時までになんら毒性症状が認められなかったことから、900ppm 群の検体混入濃度を 900ppm から 1800ppm に増量させ、残り 2 週間投与した。また、検体を含まない飼料のみを給餌する雌雄各 2 匹よりなる対照群も設けた。

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡 一般状態及び生死を観察した。

投与期間を通じて死亡及び一般状態の変化はみられなかった。

体重 投与期間を通じてすべての動物の体重を週 1 回測定した。

投与期間を通じてすべての動物で異常はみられなかった。

摂餌量 毎日全動物の摂餌量を毎週算出した。

投与期間を通じてすべての動物で差はみられなかった。

投与期間中の体重の平均及び平均摂餌量から算出した検体摂取量を以下に示す。

投与群 (ppm)		100	300	900 1~2 週	1800 3~4 週	1800 平均
検体摂取量 (mg/kg)	雄	3.6	10.3	33.3	70.8	53.8
	雌	3.9	11.8	37.5	69.8	53.3

申請者計算

*申請者注：24 ヶ月間イヌ慢性毒性試験（資料No.22）と同一の検体を用いて実施されたことから、純度は と推定される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査 投与開始前及び投与4週時に全動物から血液を採取し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数を測定した。

いずれの動物においても検体投与による変化はみられなかった。

血液生化学的検査 血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いてグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(ASAT)、アルカリフォスファターゼ (ALP) を測定した。

いずれの動物においても投与による変化はみられなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性の測定 すべての動物を対象に投与開始5日前及び投与開始直前、投与1週時、2週時、4週時に採取した血液を用いて血漿及び赤血球のChE活性を測定した。また、投与終了時に脳を摘出し、脳ChEを測定した。測定はDTNBを用いたEllman法により行った。

いずれの動物においても、また、いずれの試料のChE活性にも検体の投与による変化はみられなかった。

臓器重量 投与4週間後に全動物を対象として、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、胸腺、甲状腺、副腎の実重量を測定し、対体重比も算出した。

投与による変化はみられなかった。

剖検 投与4週間後に全動物を対象として剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化はいずれの動物にもみられなかった。

病理組織学的検査:すべての動物を対象として、重量を測定した器官の染色標本を作製し、鏡検した。

その結果、検体の投与による組織変化はみられなかった。

以上、検体を混餌法でビーグル犬に4週間投与したが、最高投与量の1800ppmにおいても何ら毒性変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料17)

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料 18)

試験省略

試験省略理由：

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 19)

試験機関

報告書作成年 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度

供試動物 Alpk:Ap_rSD (Wistar 由来) 系ラット、12 匹/性/群、投与開始時 42 日齢、
体重 雄 209~270 g、雌 162~228g

投与期間 13 週間

投与方法 検体を 0、100、350 または 1200 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって連続的に自由摂取させた。検体を混入した飼料は保存安定性が保証されている期間内で使用された。

用量設定根拠

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はなかった。また、検体による一般状態の変化もみられなかった。

体重変化 投与開始 1 週前、投与開始日の投与直前、及び投与期間中は週 1 回すべての動物の体重を毎週測定した。さらに、機能観察バッテリー (FOB) 及び自発運動量の検査時にも体重を測定した。

投与期間における各群の平均体重を次表 (次頁) に示す。

1200 ppm 群の雌雄において投与開始時の体重で調整した補正体重が投与期間を通じて低値を示した (雄で最高 11%、雌で最高 6%)。350ppm 群の雌雄においても対照群値よりやや低値であった。100ppm 群は雌雄とも対照群と同程度であった。

群別平均補正体重¹⁾

性 別	雄				雌			
	0	100	350	1200	0	100	350	1200
投与量(ppm)	0	100	350	1200	0	100	350	1200
投与 2 週	293.5	288.3	284.7*	273.6**	203.2	202.7	198.1	190.3**
投与 3 週	336.8	325.7	321.4*	311.5**	223.8	222.9	213.6**	214.7**
投与 4 週	372.0	360.1	350.2*	335.3**	237.3	234.4	228.3*	228.7*
投与 5 週	398.3	384.8	374.2*	360.4**	248.8	246.0	238.3*	232.8**
投与 6 週	425.1	406.8	393.5**	377.9**	255.8	254.0	243.2*	241.0**
投与 7 週	443.4	424.2	408.9*	395.3**	262.1	259.7	252.2**	247.2**
投与 8 週	466.2	444.5	432.2*	415.3**	270.9	271.3	260.1**	255.9**
投与 9 週	482.1	463.3	446.4*	429.7**	271.3	271.0	261.8*	255.5**
投与 10 週	495.4	475.9	461.1*	443.0**	276.9	278.3	266.1**	261.9**
投与 11 週	501.2	481.5	468.6	451.7**	277.9	280.9	270.0	265.0**
投与 12 週	513.5	494.9	475.7*	462.7**	281.0	284.5	272.3	270.5
投与 13 週	524.5	503.3	486.2*	473.1**	284.5	286.7	276.8	271.2**
投与 14 週	532.0	508.2	493.1*	479.4**	282.6	285.3	277.3	272.8*

¹⁾ 共分散分析法により投与開始時の体重値を用いて初期体重の群間差異を補正した。
*: p<0.05、**: p<0.01 (Student's t-test)

摂餌量及び食餌効率 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群に比べて、摂餌量の低値が雌雄の 1200 ppm 群で見られ、また、食餌効率の低値も同群の雌雄で見られた。食餌効率の低値は 350ppm 群の雌雄でもみられた。その他の変化は、用量相関性に乏しいなどの理由から偶発的な変動と判断された。

検体摂取量 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(ppm)		100	350	1200
検体摂取量 (mg/kg)	雄	7.8	27.8	96.1
	雌	8.7	30.0	100.0

機能観察バッテリー及び自発運動量：

① 機能観察バッテリー (FOB)

【方法】

詳細な観察、着地開脚幅、握力、知覚の検査を投与開始 1 週前、投与開始後 2、5、9、14 週にすべての動物を対象に行った。各検査では次の事項が検査された。

ホームケージ内観察：異常行動、発声

ケージからの取り出す時の観察：接近反応、接触反応、発声

アリーナ内観察：自発運動、昏睡、不活発、異常行動、痙攣、発声、運動失調、振戦、不穩、異常歩行、開脚歩行、爪先歩行、四肢機能の低下、脊柱上部彎曲、脊柱下部彎曲、立毛、苦悶、身づくろいの減少、尿失禁、下痢

ハンドリング中の観察：接触反応、痙攣、発声、振戦、立毛、皮膚の色調、身

づくろいの減少、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥入、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、削瘦、苦悶、脱水、腹部音、尿失禁、下痢

反射試験：立ち直り反射、音に対する反射、開脚反射、視覚性置き直し反応、光に対する瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、屈曲反射

定量的検査：前肢及び後肢の握力、着地開脚幅、テールフリック発現時間

【結果】

接触反応の増加が 1200ppm 群の雄 1 例で 9 及び 14 週、同群の雌 1 例で 9～11 週にみられた。同様の変化が 350ppm 群の雌 1 例で 8 週、他の雌 1 例で 14 週に観察された。発生頻度に用量相関性が認められたが低頻度であり且つ継続性に乏しいこと、感覚機能に対する影響を示唆する他の変化がみられないことから、上記の接触反応の増加は毒性学的な意義のない変化と判断された。

テールフリック発現時間に関する各群の平均値を次表に示す。

テールフリック発現時間 (秒)の群別平均値

性 別	雄				雌			
	0	100	350	1200	0	100	350	1200
投与量(ppm)								
投与-1 週	5.1	3.8	5.1	7.4	4.3	4.0	5.0	6.6
投与 2 週	4.7	4.3	4.7	4.7	3.1	4.3	4.2	3.6
投与 5 週	8.4	6.8	5.9	9.1	6.8	4.6	7.5	8.0
投与 9 週	7.6	5.6	9.2	7.1	7.1	5.7	6.5	7.3
投与 14 週	3.5	8.1**	6.6*	7.4**	6.3	3.9	5.3	6.4

*: p<0.05、 **:p<0.01 (Student's t-test)

テールフリック発現時間の高値が投与開始 14 週時に雄の検体投与群にみられた。しかし、同変化には一貫した用量相関性がみられないこと、同時期の対照群値は他の時期に比べて低いこと、ならびに全検体投与群の平均値は背景データの範囲内であった。したがって、投与開始 14 週時に認められた検体投与群の雄の変化は投与に関連しない偶発的な変動であると判断された。その他の定量的な検査において検体の投与に関連した変化は観察されなかった。

試験機関の背景値：第 14 週時のテールフリック発現時間：雄

Males Time to Tail Flick (seconds) - Week 14

Start Date	Mean ± SD	N	Range
1997/01	7.46 ± 2.46	12	4.24 -13.19
2000/01	9.72 ± 3.36	12	5.94 -17.77
2000/04	6.93 ± 2.29	12	4.67 -11.48
2000/06	3.33 ± 0.36	12	2.73 -3.84
2000/07	5.78 ± 3.5	12	1.42 -12.15
2000/12	9.27 ± 5.69	12	4.47 -20
2001/09	8.87 ± 6.86	12	3.18 -20
2002/01	7.84 ± 4.79	12	3.86 -20
2002/05	7.74 ± 3.02	12	2.21 -14.12
2003/07	6.59 ± 4.46	12	2.53 -20

②自発運動量

自発運動量自動測定装置を用いて、投与開始1週前、投与開始後2、5、9、14週にすべての動物を対象に行った。各検査では1日のほぼ同じ時刻に同じ装置を用いて、各測定は5分間毎10回とした。

自発運動量総量（1～50分の累積値）の高値が350及び1200ppm群の雄で投与開始5及び14週時、1200ppm群の雌で同9週時にみられた（次表を参照）。しかし、対照群値との差異はわずかであり、投与群の平均値は背景データの範囲内であるため、毒性影響ではないと考えられた。

自発運動量総量（1～50分の累積値）の群別平均値

性別	雄				雌			
	0	100	350	1200	0	100	350	1200
投与量(ppm)								
投与5週	306.2	401.1	434.2*	470.3**	491.4	577.1	554.8	534.5
投与9週	266.0	329.3	375.7**	321.9	489.5	587.5*	530.9	576.6*
投与14週	227.9	270.9	327.3*	328.2*	481.9	529.2	560.6	523.0

*: p<0.05、 **:p<0.01 (Student's t-test)

試験機関の背景値：第5週及び第14週時の自発運動量総量：雄

Males Overall (1-50 minutes)

Week 5				Week 14			
Start Date	Mean ± SD	N	Range	Start Date	Mean ± SD	N	Range
1997/01	352 ± 169	12	74 -571	1997/01	270 ± 145	12	125 -569
2000/01	614 ± 171	12	304 -815	2000/01	420 ± 159	12	167 -697
2000/04	517 ± 148	12	260 -763	2000/04	438 ± 166	12	214 -747
2000/07	198 ± 98	12	35 -420	2000/06	254 ± 116	12	64 -451
2000/12	255 ± 77	12	130 -369	2000/07	234 ± 154	12	15 -553
2001/09	411 ± 154	12	139 -667	2000/12	224 ± 97	12	85 -376
2002/01	379 ± 91	12	217 -540	2001/09	229 ± 139	12	30 -469
2002/05	432 ± 160	12	236 -667	2002/01	388 ± 156	12	191 -642
2003/07	423 ± 182	12	195 -738	2002/05	492 ± 146	12	168 -729
				2003/07	416 ± 174	12	212-761

試験機関の背景値：第9週時の自発運動量総量：雌

Females Overall (1-50 minutes) - Week 9

Start Date	Mean ± SD	N	Range
1997/01	420 ± 167	12	152 -633
2000/01	740 ± 100	12	495 -855
2000/04	676 ± 51	12	574 -753
2000/06	601 ± 117	11	274 -699
2000/07	587 ± 168	12	151 -789
2000/12	481 ± 151	12	169 -693
2001/09	477 ± 138	12	253 -680
2002/01	464 ± 77	11	368 -595
2002/05	599 ± 119	12	391 -801
2003/07	514 ± 186	12	216 -727

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査 投与開始前に全動物、投与終了1週前に対照群と1200ppm群の全動物を対象に以下の項目を検査した。検体投与に関連する異常はみられなかった。

病理学的検査 投与期間終了時に1群雌雄各5匹の動物を対象に過剰量のペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して深麻酔し、ホルマリン生理食塩水で灌流固定し、安楽死させた。灌流固定後、動物は一晩4℃で保存し、翌日組織を摘出して神経病理学的検査に供した。灌流固定した動物は、肉眼的検査として外表検査のみ行った。なお、残りの1群雌雄各5匹の動物は、安楽死させ廃棄した。

①脳重量：灌流固定した翌日に全動物（1群雌雄各5匹）の脳重量を測定した。

各群の脳重量の平均値を次表に示す。

脳重量の群別平均値

性 別	雄				雌			
	0	100	350	1200	0	100	350	1200
投与量(ppm)	0	100	350	1200	0	100	350	1200
最終体重(g)	531.0	500.2	491.6	494.2	277.6	286.6	275.4	274.4
絶対重量(g)	2.15	2.17	2.17	2.23	1.96	2.01	2.05	2.09*
対体重比 ¹⁾	0.41	0.43	0.45	0.46	0.71	0.70	0.75	0.77
体重補正值 ²⁾	2.14	2.16	2.16	2.22	1.95	2.00	2.04	2.09*

対体重比(%)=脳重量(g)÷最終体重(g)×100

体重補正值：共分散分析法により最終体重値を用いて体重の群間差異を補正した。

*: p<0.05, **: p<0.01 (Student's t-test)

1200ppm群の雌で脳重量の高値がみられたが、関連する病理組織変化がみられないことから毒性学的意義の乏しい変動と考えられた。

②神経組織学的検査：対照群及び1200ppm群の全動物（1群雌雄各5匹）を対象に以下の組織について病理標本作製し、顕微鏡検査した。

脳（7レベル）、骨格筋（腓腹筋）、眼球（視神経、網膜を含む）、脊髄（頸膨大部、腰膨大部）、脊髄頸膨大の脊髄神経根（後根、前根神経線維）、脊髄腰膨大の脊髄神経根（後根、前根神経線維）、脊髄頸膨大の後根神経節、脊髄腰膨大の後根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経
坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検査した神経系組織において、検体投与に関連した変化はみられなかった。

以上、MIPC原体のラットに対する90日間混餌投与による神経毒性試験における影響として、体重、摂餌量、食餌効率の低値が雌雄の1200ppm群で認められ、350ppm群の雌雄では体重の低値及び食餌効率の低値がみられた。したがって、無毒性量は雌雄とも100ppm（雄：7.8mg/kg/日、雌：8.7mg/kg/日）と考えられた。一方、神経行動学的検査及び神経病理学的検査において検体投与に関連する変化は観察されず、神経毒性に関する無影響量は雌雄とも1200ppm（雄：96.1mg/kg/日、雌：100.0mg/kg/日）と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 20)

試験省略

試験省略理由：

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験

(資料 21)

試験機関

報告書作成年 1975年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

ウイスター系ラット、1群雌雄各30匹

開始時体重 (雄 58~93 g、雌 52~79 g)

投与期間

24ヵ月

投与方法

検体を0、10、30及び100 ppmの濃度で飼料に混合し、24ヵ月にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定根拠

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と検体投与群の間には一般状態及び行動には差が認められず、投与による影響は認められなかった。

死亡例の発生状況を以下(次頁)に示す。

死亡例の発生状況

性別	投与群 (ppm)	累積死亡数 (1群 30匹中)									累計死亡率	平均生存期間
		12週	24週	36週	48週	60週	72週	84週	96週	104週		
雄	対照	0	0	0	0	4	8	9	18	24	80%	96.6週
	10	0	0	0	0	0	1	3	12	15*	50%	97.7週*
	30	0	0	0	1	2	6	12	14	20	67%	88.3週
	100	0	0	0	0	0	4	8	19	21	70%	90.2週
雌	対照	0	0	0	1	1	2	5	9	13	43%	97.1週
	10	0	0	0	0	0	2	5	12	13	43%	95.1週
	30	0	0	0	0	0	2	7	16	19	63%	93.1週
	100	0	0	0	0	0	1	9	17	22*	73%	92.5週

* P<0.05 χ^2 検定

投与開始より 60 週までは、死亡例は時折見られたのみであったが、その後死亡数は急速に増加し、これらは老化に伴う腫瘍または他の病変に因るところが大きかった。雄の最終死亡数は 10 ppm 投与群では対照群よりわずかに低かったが 30 ppm 及び 100 ppm 投与群では対照群とほぼ同じであり、死亡例の発現に投与の影響はみられなかった。

雌の死亡数は 72 週まではかなり低かったが、その後急速に増加し、30 ppm と 100 ppm の投与群でわずかに上昇し、投与終了時に雌の 100 ppm 投与群では統計学的に有意な増加が認められた。

体重変化

投与開始から 12 週までについては隔週に、その後は 4 週間ごとに個別別に体重を測定した。

報告書に掲載された投与期間の平均体重の推移を次表に示す。

ppm MIPC in the diet	body weight (g) at end of week												
	0	2	4	12	20	28	36	44	52	64	72	88	104
males													
0	71	128	189	304	352	366	380	392	391	408	427	407	429
10	71	128	187	302	354	375	383	393	404	423	432	443	455
30	72	130	188	302	352	374	378	387	398	405	404	422	428
100	71	128	182	294	345	367	371	379	392	403	399	395	395
females													
0	66	106	130	184	217	225	228	235	234	253	264	285	274
10	66	104	128	179	212	223	220	225	228	237*	251	265	277
30	65	105	131	181	212	218	218*	224*	226	237**	250	260*	294
100	65	101	127	177	211	219	217*	223*	221*	234**	239**	240***	239

Values marked with asterisks differ significantly (Student's t-test) from the controls: *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

雄の体重では検体投与群と対照群がほぼ同程度に推移した。一方、雌では 100ppm の体重がやや低値であり、30 ppm 以上の群で投与 36 週から同 88 週まで統計学的有意差が認められた。投与最終時点の 104 週ではいずれの検体群においても有意な体重の低値は認められなかったが、対照群平均体重値を 100 とすると、100 ppm 群の雄では 92、100 ppm 群の雌では 87 であった。

摂餌量 摂餌量は 2 週間毎に測定した。

対照群と検体投与群の間に差は認められなかった。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は以下の通りである。

投与群 (ppm)		10	30	100
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	0.4	1.3	4.2
	雌	0.5	1.5	5.2

申請者が計算

血液学的検査 投与 13、26、52、78 及び 102 週後に各群の雌雄各 10 匹（雌 100 ppm 群を除く）の尾静脈から採血し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数及び白血球数及び白血球百分比を測定した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄		雌				
	30	100	10	30	100		
投与量 (ppm)	30	100	10	30	100		
検査時期	52	13	13	26	102	13	102
赤血球数					↑109		↑118
ヘモグロビン量	↓93			↓97			↑113
ヘマトクリット値	↓94			↓95			
血小板数		↓89	↑118				
白血球数					↓76	↓80	

↓↑ : P<0.05 ↓↑ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

102 週の雌の 100 ppm 投与群のヘモグロビン濃度と赤血球数がわずかに増加したが、これらの項目の増加は一般に毒性学的に重要とは考えられない。

血液生化学検査 28 週と 52 週に、各群につき雌雄 5 匹ずつ眼窩洞から、試験終了時には各群の雌雄 10 匹（雌 100 ppm 群を除く）ずつから断頭法により採血し以下の項目を測定した。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(ASAT)、アルカリフォスファターゼ活性、総蛋白、アルブミン

また、26、52 及び 102 週に、絶食下で雌雄 10 匹ずつ（雌 100 ppm 群を除く）の動物の尾静脈から採血し次の項目を測定した；グルコースと尿素窒素

さらに試験終了時に各群雌雄各 5 匹について血清電気泳動を、各群雌雄 10 匹の血清を用いてコレステロールの定量は行った。

性別	雄				雌
	10		30	100	
投与量 (ppm)	10		30	100	10
検査時期	26	104	52	26	104
ALAT			↓64		
総蛋白		↑114			↑123
グルコース	↑109		↑109		
尿素窒素				↑125	

↓↑ : P<0.05 ↓↓↑ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

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

いずれの変化についても一貫して認められないか、用量との関連性が認められず検体投与による影響とは考えられない。

コリンエステラーゼ活性 (Ellmans, 1961 による DTNB 法)

全血液のコリンエステラーゼ (ChE) 活性を投与開始時、13、26、52、78 及び 102 週後の各群の雌雄 10 匹ずつ（雌 100 ppm 群を除く）の尾静脈から採血し測定した。78 週と 102 週においては、血漿と赤血球に分け ChE 活性を測定した。脳の ChE 活性については各群の雌雄 5 匹ずつから集めた脳サンプルを用いて試験終了時に測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄		雌	
	30	100	10	
投与量 (ppm)	30	100	10	
検査時期	102	102	26	78
全血液コリンエステラーゼ活性			↓89	
血漿コリンエステラーゼ活性				↑109
赤血球コリンエステラーゼ活性	↓91	↓86		

↓↑ : P<0.05 ↓↓↑ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

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

雄の 30 及び 100 ppm 投与群において 102 週に赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が認められ、検体投与に関連した変化と考えられた。雌の 10ppm でみられた全血液及び血漿コリンエステラーゼ活性の低下は雌のこれより高い用量では認められないことから、投与による影響とは考えられない。

肝機能検査 (BSP 試験及び肝臓酵素)

BSP 103 週時に対照群及び 100 ppm 投与群の雌雄 5 匹を対象にプロモスルフトレイン(BSP)を 25 mg/kg 体重の用量で静脈内注射し、10 分後、眼窩洞より採血し血中 BSP を測定した。

その結果、雄の 100 ppm 投与群の BSP の吸光度が対照群に比較して 40% まで減少したが、これは対照群の値が高かったことによる相対的な変化であり、また BSP の吸光度の減少という変化はそれ自体何ら毒性を示すものではないことから、毒性影響とは考えなかった。

肝臓グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性 解剖時に、肝臓重量測定後、各群の雌雄 5 匹ずつの肝臓サンプルのグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 活性を測定した。

G6PD 活性に投与の影響はみられなかった。

尿検査

尿検査 (外観、pH、グルコース、蛋白、潜血、ケトン体及び顕微鏡検査) は、13、26、52、78 及び 102 週の各群の雌雄 10 匹ずつ (雌 100 ppm 群を除く) から 16 時間蓄尿し行った。比重及び尿中 GOT も測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

腎機能検査(フェノールレッド排泄テスト)

13 週と 102 週の各群の雌雄 10 匹ずつ (雌 100 ppm 群を除く) の動物につき、フェノールレッドを 0.1 mg/kg 体重の用量で筋肉に注射し、1 時間後膀胱をカラにし、尿の中に排泄されたフェノールレッドの全量を測定した。

投与の影響はみられなかった。

臓器重量

試験終了時の全生存動物を解剖し、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、精巣、卵巣、甲状腺及び副腎の重量を測定し、また対体重比も算出した。

以下に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

項 目	雄				雌			
	対照	10	30	100	対照	10	30	100
投 与 群 (ppm)								
最終体重 (g)	428	455	428	395	276	279	294	241
心臓 対体重比								↑119
肝臓 対体重比				↑111				
甲状腺 対体重比						↓79		

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↓↑ : P<0.05 統計方法については報告書に記載がないため、不明。

雌の 100 ppm 投与群の心臓重量の対体重比、及び雄の 100 ppm 投与群の肝臓重量の対体重比がわずかに増加した。雌 10 ppm 投与群の甲状腺重量の対体重比の減少は用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられない。

申請者注：原報では 100ppm 投与群の雄で検体投与に起因する心臓対体重比の増加が認められたと記載されている（対照群値を 100 とした場合、110）。しかし、同変化には統計学的有意差が認められていないことから申請者は検体投与による変化とは判断せず、抄録には同変化を記載していない。

肉眼的病理検査 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

解剖時において、ほとんど全ての動物に慢性的な呼吸障害の徴候が認められた。病変の程度は小さなものでは、肺の灰色の小凹窩から大きなものでは多量の膿を含む気管支拡張症性小結節までの種々のものを包含していた。これらの炎症による変化に加えて、灰白色の組織塊を伴う肺が散見されたが、これは顕微鏡下では細網リンパ系悪性腫瘍であると判断された。肺における重度の炎症の変化が、この試験における全体的にかなり高い死亡率の主な原因になっていた。

その他に種々の病変が観察されたが、いずれも検体投与とは関連のない変化であった。

病理組織学的検査 全ての動物の肝臓及び各群につき雌雄それぞれ 20 匹ずつの動物(全ての生存動物、試験最後の数ヵ月の間に死亡又は死亡直前に屠殺した動物からなる)について、重量を測定した臓器を含め、肺、胸腺、気管、下垂体、食道、胃、腸管(4 部位)、膵臓、膀胱、骨格筋、脊髄、大腿部の神経、皮膚、腋窩あるいは腸間膜のリンパ節、大動脈、乳腺、子宮、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

前立腺、包皮腺、上皮小体、胸骨（骨髄を含む）、眼窩涙腺、及び肉眼的異常部位について病理標本を作成し、検鏡した。

非腫瘍性病変について発生頻度の高かったものは、以下の通りである。検体投与による影響は認められなかった。

雌の30及び100 ppmの投与群において肺の悪性細網リンパ腫瘍が対照群より僅かに増加したが、統計学的な有意差はなく、検体投与による影響とは考えられない。

以上の結果から、本剤の24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として雌の30 ppm以上の群に軽度の死亡率の増加と増体重抑制、また雄の30 ppm以上の群に赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害、雌の100ppm群に心臓対体重比の増加がみられたので、最大無作用量は雌雄とも10 ppm（雄0.4 mg/kg/日、雌0.5 mg/kg/日）であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

申請者注：無毒性量も同様に雌雄とも10 ppm（雄0.4 mg/kg/日、雌0.5 mg/kg/日）であるとする。

主な非腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
		対照	10	30	100	対照	10	30	100
投 与 群 (ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100
検 査 動 物 数*		25	28	26	27	26	26	26	26
肝：細網内皮系細胞の増数（少数の微小病巣）		4	3	1	1	4	3	3	6
腎	進行性ネフローゼ（軽度）	3	8	8	4	0	2	3	3
	石灰症	1	0	0	1	7	8	4	7
	円形細胞浸潤	6	4	5	3	1	1	5	1
肺：慢性呼吸器疾患		19	13	17	13	19	14	19	13
甲状腺：明細胞び慢性増殖		6	6	7	8	8	8	9	5
脾：著しい造血亢進		7	6	7	7	7	10	6	11
外涙腺：腺上皮のハーダー型腺房への移行		5	5	8	10	1	1	1	1
舌下腺：導管の扁平上皮化生		7	2	4	2	6	5	4	2
骨格筋：巣状筋肉変性／筋炎		2	6	4	5	0	5	1	1
子宮：内膜炎						4	8	7	2

（統計処理について報告書の記載が不明確であるが、 χ^2 検定が行われたと推察される。）

*検査動物数は肝臓についてはこの数であったが、その他の臓器の非腫瘍性病変は各群雌雄20匹(全生存動物、試験最後の数ヵ月間に死亡又は死亡直前に屠殺した動物からなる)を対象とした。

腫瘍性病変の発生頻度は以下の通りである。(全動物)

投与群 (ppm)		雄				雌				
		対照	10	30	100	対照	10	30	100	
検査動物数		26	30	27	28	27	27	27	26	
良 性	副腎：好クロム性細胞腫 (小型)	9	4	5	6	4	1	0	0	
	副腎：好クロム性細胞腫 (中型)	3	4	5	6	3	0	1	1	
	副腎：好クロム性細胞腫 (大型)	3	2	3	2	0	0	1	0	
	副腎：皮膚腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
	副腎：神経節神経腫	0	0	0	1	0	0	0	0	
	甲状腺：明細胞腫瘍 (小型)	3	0	1	0	0	2	1	0	
	甲状腺：明細胞腫瘍 (中型)	0	2	0	1	5	1	3	1	
	甲状腺：明細胞腫瘍 (大型)	0	1	1	1	1	0	0	0	
	甲状腺：乳頭状腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体：前葉腺腫 (嫌色素腺腫)	1	0	2	1	4	4	3	1	
	下垂体：好エオジン性腺腫	1	0	0	0	0	0	1	0	
	乳腺：腺腫	0	0	0	0	0	1	1	0	
	乳腺：線維腺腫	0	0	0	1	3	3	3	3	
	乳腺：線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	胸腺：胸腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	
	皮膚：基底細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脾臓：島細胞腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	
	子宮：ポリープ					0	1	1	0	
	悪 性	肺：悪性細網リンパ腫瘍	2	6	8	4	5	7	9	9
		肺：類表皮癌	0	0	0	0	0	0	1	0
肺：肉腫		0	1	0	0	0	0	0	0	
下垂体：前葉癌		2	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺：腺癌		0	0	1	0	2	0	2	0	
腹部：悪性細網リンパ腫瘍		0	0	1	1	0	0	1	1	
心臓：腫瘍 (未分類)		1	0	0	0	0	0	0	0	
卵巣：肉腫						0	0	0	1	
肝臓：肝臓癌		0	1	0	0	0	0	0	0	
縦隔：腫瘍 (未分類)		0	1	0	0	0	0	0	0	
小腸：悪性細網リンパ腫瘍		0	1	0	0	0	0	0	0	
小腸：平滑筋肉腫		0	0	0	0	0	1	0	0	
小腸：腺癌		0	0	0	0	0	0	1	0	
前足：骨肉腫		0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓：悪性細網リンパ腫瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	
子宮頸部：間葉腫瘍						0	1	1	0	
白血病	1	4	0	2	0	0	1	0		

(統計処理について報告書の記載が不明確であるが、 χ^2 検定が行われたと推察される。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

腫瘍総数

性 別		雄				雌			
		対照	10	30	100	対照	10	30	100
投与群 (ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100
検査動物数		26	30	27	28	27	27	27	26
腫瘍数	良性	20	14	19	20	21	15	15	6
	悪性	6	14	12	7	7	9	16	11
腫瘍総数		26	28	31	27	28	24	31	17
腫瘍動物数		19	22	18	19	16	15	18	15

(統計処理について報告書の記載が不明確であるが、 χ^2 検定が行われたと推察される。)

2) イヌを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性試験

(資料 22)

試験機関

報告書作成年 1975年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

純系ビーグル犬、1群 雌雄各4匹

開始時3~5カ月齢(雄 6.1~10.7 kg、雌 6.8~9.6 kg)

投与期間

24ヵ月

投与方法

検体を0、100、300、1000 ppmの濃度で、飼料に混合し、24ヵ月にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠

観察・検査項目及び結果 報告書に従い、基本的に雌雄合わせた結果を示す。

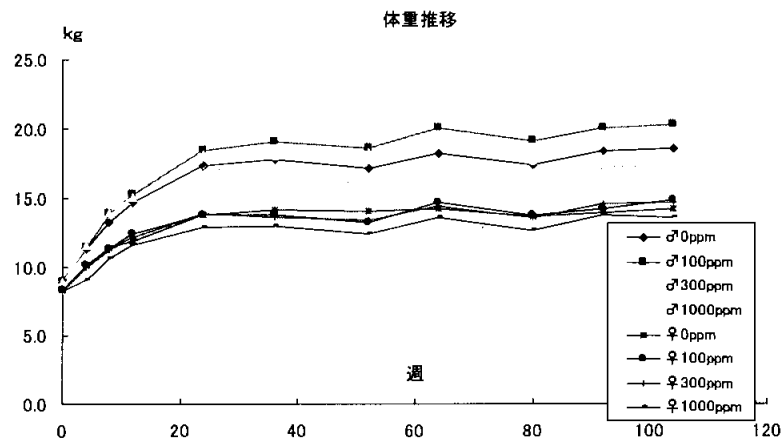
一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡個体はなかった。検体投与による影響は認められなかった。

体重変化

投与開始から12週までは週1回、その後は4週間に1回体重を測定した。

1000 ppm投与群の雌雄の増体重が対照群に比較してわずかに低値(雄91%、雌90%)が認められたこと以外、検体投与に伴う変化はなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量 摂餌量は投与開始から12週までは週1回、その後は4週間に1回測定した。

1000 ppm 投与群の雌の摂餌量が対照群に比較して軽度の増加(107%)が認められたが、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の通りである。

投与群 (ppm)		100	300	1000
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	3.0	9.1	33.3
	雌	3.3	10.1	38.1

申請者計算

血液学的検査 投与開始時、12、26、52、78 及び 103 週後に全動物について頭部静脈より採血し、血沈、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数及び塗抹標本観察による白血球百分比測定を行った。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。なお、報告書には雌雄を合わせた群別平均値のみ掲載されていることから、次表の数値も雌雄合算の群別平均値に基づいた（以降も同様）。

投与群 (ppm)		100	300	1000
項 目	週	雌雄	雌雄	雌雄
リンパ球数	26			↓80
好中球数	26			↑117

↓↑：P<0.05 Wilcoxon の順位和検定

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

26週に1000 ppm 投与群のリンパ球数が若干減少し、好中球数は増加したが12週では逆の現象、52週以降は対照群と同等であり、偶発的な変化と考えられた。

血液生化学検査 以下の項目を投与開始時、12、26、52、78 及び 103 週目に測定した。グルコース、尿素窒素、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALAT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(ASAT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白、アルブミン、電気泳動像

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す(次頁)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群(ppm) 雌雄	100	300	1000			
検査時期	103	103	12	26	52	78
GOT	↓62	↓67				
ALP				↑213	↑143	↑169
総蛋白			↓85			
アルブミン			↓87			
αグロブリン						↑106
γグロブリン			↓71	↑120		

↓↑ : P<0.05 ↓↓ : P<0.01 ↓↓ : P<0.001 Wilcoxon の順位和検定
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの（雌雄合算）。

アルカリフォスファターゼ活性の増加が 1000 ppm 投与群で認められた。
 コリンエステラーゼ活性（Ellmans, 1961 による DTNB 法） 血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性について、試験開始前に 2 回と 12、26、52、78 及び 103 週目に、脳については剖検時に採取したもので行った。いずれも全動物を対象に行った。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm) 雌雄	100	300			1000	
検査時期(週)	52	52	78	103	52	103
血漿コリンエステラーゼ活性	↑145	↑143	↑118	↑127	↑138	↑122

↓↑ : P<0.05 ↓↓ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの（雌雄合算）。

血漿コリンエステラーゼ活性の増加は、阻害でないこと、血球及び脳では同様の所見が認められないことから偶発的な変化と判断した。

肝機能（BSP 及び肝臓酵素測定）

BSP 試験 26 及び 52 週目に対照群及び 1000 ppm 投与群について及び 103 週目に全群について測定した。いずれも 12.5 mg/kg 体重の用量でブロモスルホフタレイン(BSP)を静脈内投与し、その直後 1 分及び 30 分の血液を動物の頭部静脈より採取し、30 分後の残存率は 1 分及び 30 分の消失から計算した。

投与の影響はみられなかった。

肝臓酵素測定 剖検時、肝臓重量測定後に肝臓の P-ニトロアニソール-O-デメチレース活性の測定を行った。

投与の影響はみられなかった。

尿検査

尿検査（外観、比重、pH、グルコース、蛋白、潜血、ケトン体及び顕微鏡検査）を、投与開始時、12、26、52、78 及び 103 週目に全動物を対象にカテーテルで採尿して行った。尿中 GOT も測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

腎機能検査(フェノールレッド排泄テスト)

対照群及び 1000 ppm 投与群の全ての動物について 26、52 及び 103 週目に、フェノールレッドを 0.1 mg/kg 体重の用量で筋肉に注射し、1 時間後膀胱を空にし、尿中の全排泄フェノールレッド量を測定した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm) 雌雄	100	300			1000
検査時期(週)		12	26	103	52
比重		↑101	↑101		↓99
GOT				↓56	↓44

↓↑ : P<0.05 ↓↓ : P<0.01 Wilcoxon の順位和検定

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

投与の影響はみられなかった。

比重の変動及び GOT は個体別値にばらつきが大きく、検体投与による影響とは認められなかった。

臓器重量

試験終了時の全生存動物を解剖し、心臓、腎臓、肝臓、肺、精巣又は卵巣、下垂体、甲状腺、副腎及び脳の重量を測定し、また対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	100	300	1000
項目	雌雄	雌雄	雌雄
最終体重			
肝臓 (対体重比)			↑109

↓↑ : P<0.05 Wilcoxon の順位和検定

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

1000 ppm 投与群の肝臓の対体重比の増加は検体投与に関連した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査 試験終了時の全生存動物を対象に、肉眼的病理検査を行った。

対照群及び検体投与群の多くの動物に肺及び脾臓の寄生虫による灰白色の小結節が認められた。対照群及び検体投与群に種々の病変が認められたが、それらの病変は種類や発生頻度が対照群と検体投与群で類似しているか、又は発生が全試験群で1例のみの病変であるので、検体投与による変化ではないと考えられる。

病理組織学的検査 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として重量測定臓器及び脊髄、坐骨神経、唾液腺、骨格筋、胸部大動脈、皮膚、扁桃腺、腋窩及び頸部体表及び腸間膜のリンパ節、膀胱、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、膵臓、気管、肛門周囲腺、眼、精巣上体、前立腺、子宮、胆嚢、舌、胸腺、及び骨髄について病理標本を作成し、検鏡した。非腫瘍性病変にて発生頻度の高かったものは、以下の通りである。

性 別	雄				雌			
	対照	100	300	1000	対照	100	300	1000
投与群 (ppm)								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓：リンパ球又は細網内皮系細胞小集簇（時折、肝細胞壊死を伴う）	3	2	1	1	1	1	2	2
腎臓：腎盂の軽度から重度の炎症（腎盂炎）	3	1	3	2	1	2	2	3
腎乳頭間質における石灰沈着	1	1	2	3	2	0	1	1
肺：巣状増殖性肺炎	1	1	2	1	3	1	1	1
小腸：粘膜における細胞残屑を含んだのう胞	1	2	1	2	1	0	0	1
前立腺：軽度から重度の炎症	1	2	4	1				

(Wilcoxon の順位和検定が実施された)

対照群を含む全群において高頻度の腎盂炎が認められ、雄の数例ではこの病変は前立腺炎を伴っていた。この病因は明らかではないが、犬の前立腺炎は一般に腎盂炎や尿道低位部の感染症に付随して二次的に起こるものであることから検体投与による影響とは考えられない。又、その他の非腫瘍性病変も対照群と検体投与群の間にほぼ同等に分布しており、又これらの病変は供試動物に一般的にみられるものであり、検体投与による影響とは考えられない。

腫瘍性病変はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、MIPC原体の24ヵ月飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として1000 ppm投与群の雌雄において体重増加抑制、肝臓重量の対体重比の増加、及び血清アルカリフォスファターゼ活性の増加が認められたので、最大無作用量は300 ppm（雄9.1 mg/kg/日、雌10.1 mg/kg/日）であると判断される。また催腫瘍性はないものと考えられる。

申請者注：無毒性量も同様に雌雄とも300 ppm（雄9.1 mg/kg/日、雌10.1 mg/kg/日）であるとする。

3) ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 23)

試験機関

報告書作成年 1975 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物 ウィスター系ラット、1 群 雌雄各 50 匹

開始時 (雄 44~69 g、雌 43~65 g)

投与期間 2 年間

投与方法 検体を 0、10、30 及び 100 ppm の濃度で飼料に混合し、2 年間にわたって
随時摂取させた。飼料は 2 週間に一度調製した。

用量設定根拠

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と検体投与群の間には、一般状態及び行動には差が認められな
かった。

性別	投与群 (ppm)	累積死亡数 (1群50匹中)									平均生存期間
		12週	24週	36週	48週	60週	72週	84週	96週	104週	
雄	対照	0	0	0	1	1	10	22	29	31	614日
	10	0	0	0	0	4	15	24	35	38	583日
	30	0	0	0	1	3	8	21	35	40	596日
	100	0	0	1	1	5	14	20	32	36	591日
雌	対照	0	0	0	0	0	4	7	18	29	670日
	10	0	0	0	0	1	8	14	20	23	652日
	30	0	1	1	1	2	10	17*	25	33	631日*
	100	0	0	1	1	5*	9	18*	25	32	617日*

* P<0.05 χ^2 検定

雄は各群の死亡数がほぼ一定であったが、雌の死亡数は投与 60 週の 100 ppm 投与群、投与 84 週の 30 及び 100 ppm 投与群に有意な増加が認められた。

体重変化 投与開始から 4 週間は週 1 回、5 週目から 12 週目までは 2 週間に 1 回、それ以後は 4 週間に 1 回体重を測定した。
検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物について、検査を行った。
検体投与に関連する非腫瘍性の病変は認められず、腫瘍もしくは腫瘍の疑いのある肉眼的病変と検体投与の間には、いかなる関係も見出されないと判断された。
多くの動物で加齢に関連した病変が明らかであり、慢性の呼吸器系の疾患等が観察された。

病理組織学的検査 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、脳、精巣、卵巣、副腎、胸腺、肺、気管、唾液腺、胃腸管系 (5 部位)、食道、膵臓、膀胱、骨格筋、脊髄、皮膚、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、大動脈、乳腺、下垂体、甲状腺、眼窩、涙腺、包皮腺、子宮、前立腺、精囊について、病理標本を作成し検鏡した。

雌の 100 ppm 投与群において副腎の好クロム性細胞腫 (小型) が有意に増加したが、同様な試験においてこの型の腫瘍の発生頻度が大きく変動することが認められているので、この結果も偶発性のものであり、検体投与による影響とは認められない。肺細網細胞肉腫については雌の検体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群において、対照群より僅かに高かったが有意差はなく、又この型の腫瘍はこの系統の動物に最も頻繁に“自然発生的”に生ずる腫瘍であり、検体投与による影響とは考えられない。

申請者注：同一試験機関、同時期に同一用量で実施されたラットの慢性毒性試験（資料 21）において、副腎の好クロム性細胞腫（小型）の発生頻度に本試験と同様な変動は認められなかった。したがって、本試験の雌の 100 ppm 群でみられた副腎の好クロム性細胞腫（小型）の発生頻度の増加は検体投与とは関連のない偶発性の変化と考える。

以上の結果から、MIPC 原体のラットの 24 ヶ月間飼料混入投与による発癌性試験において最高投与濃度 100 ppm においても発癌性は認められなかった。

申請者注：報告書では無毒性量については評価されていないが、申請者は雌の 30 及び 100 ppm 群で死亡数の増加が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（4.2 mg/kg/日）及び雌で 10 ppm（0.5 mg/kg/日）と判断する。また、本試験では摂餌量を測定していないが、検体摂取量は同時期に同試験機関で実施されたラット慢性毒性試験（No.21）の結果から類推した。

腫瘍性病変の発生頻度は以下の通りである。

性 別		雄				雌			
		対照	10	30	100	対照	10	30	100
良 性	投 与 群 (ppm)								
	副腎：好クロム性細胞腫 (小型)	4	3	4	3	1	3	1	8*
	副腎：好クロム性細胞腫 (中型)	6	2	5	8	2	1	2	2
	副腎：好クロム性細胞腫 (大型)	1	0	3	0	0	0	1	0
	副腎：皮質腺腫	1	1	1	1	2	0	3	0
	下垂体：色素嫌性細胞腺腫	4	2	1	1	3	4	4	4
	下垂体：のう胞性腺腫	0	0	0	0	2	2	5	1
	肝臓：肝細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：のう胞性腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織：線維腫	0	0	0	0	1	0	0	1
	膀胱：移行上皮性乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺：腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣：顆粒膜細胞腫	/				0	1	0	0
	卵巣：黄体腫	/				1	0	0	0
	子宮：線維性ポリープ	/				0	1	0	1
子宮：腺腫性ポリープ	/				1	1	0	0	
悪 性	肺：細網細胞肉腫	24	19	27	21	12	17	21	21
	肺：リンパ肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎：悪性好クロム細胞腫	1	0	0	0	0	2	0	0
	甲状腺：小胞癌	1	1	2	3	4	3	2	3
	結腸：平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸：細網細胞肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺：リンパ肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺：細網細胞肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節：細網細胞肉腫	1	0	0	0	2	0	1	0
	腸間膜リンパ節：リンパ肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	血液：リンパ性白血病	0	1	1	0	1	0	1	0
	血液：単球性白血病	1	3	0	1	1	0	1	0
	皮下組織：線維肉腫	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾臓：細網細胞肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓：外分泌腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺：腺癌	0	0	0	0	6	5	3	6	
乳腺：線維性腺癌	0	0	0	0	5	3	1	3	
子宮：異型性扁平上皮癌	/				0	0	0	1	

* P<0.05 (χ²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日本農薬株式会社にある。

腫瘍総数

性 別		雄				雌			
		対照	10	30	100	対照	10	30	100
投与群 (ppm)		対照	10	30	100	対照	10	30	100
検査動物数		47	45	46	46	46	47	46	44
腫瘍数	良性	17	8	14	13	14	14	16	18
	悪性	31	25	31	27	32	31	31	34
腫瘍総数		48	33	45	40	46	45	47	52
腫瘍動物数		36	30	35	31	31	34	34	33

4) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 24)

試験機関

報告書作成年 1981 年[非 GLP]

検体の純度

供試動物

B₆C₃F₁系マウス、1群 雌雄各 100 匹

開始時 6 週齢 (雄 21.7~26.9 g、雌 16.8~20.7 g)、1 ケージは同性 5 匹飼
いとした。

投与期間

24 ヶ月

投与方法

検体を 0、405 及び 810/1620ppm の濃度で、飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。最高投与群は当初 1620 ppm を投与したが、飼育 3 カ月目の時点で体重増加量が対照群に比較して 10%程度の抑制が認められた為、混餌濃度を雄では 84 日目、雌では 86 日目に 810 ppm に変更した。飼料は 3 ヶ月に一度調製した。

飼料中の MIPC 濃度の分析は、ガスクロマトグラフ法で行った。

用量設定根拠

観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

累計死亡数は下表 (次頁) の通りである。

性別	投与群 (ppm)	累 積 死 亡 数 (週)																				平均寿命 (日)
		1 12	13 24	25 40	41 48	49 52	53 56	57 60	61 64	65 68	69 72	73 76	77 80	81 84	85 88	89 92	93 96	97 100	101 104	105 108	109 112	
雄	対照	0	0	0	1	1	2	4	5	7	9	13	18	19	27	28	36	47	54			602
	405	0	1	2	3	4	*** 16	*** 31	*** 33	*** 33	*** 38	*** 47	*** 51	*** 52	*** 56	*** 57	*** 60	** 62	* 66			### 482
	810/1620△	0	1	1	4	*** 65	*** 78	*** 93	*** 98☆													### 366
雌	対照	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	7	8	9	11	19	25	33	38	46	58	667
	405	0	0	1	1	1	2	3	4	4	5	8	10	11	17	22	27	33	41	52	66	667
	810/1620△	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	6	9	10	16	27	31	39	49	682

△12週時に1620 ppm から 805 ppm に変更 (体重増加抑制が10%程度認められたため)、☆1年を経過した時点で死亡例が98/100 となったため投与中止、生存例も屠殺。

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001 (Fisher の直接確率法)

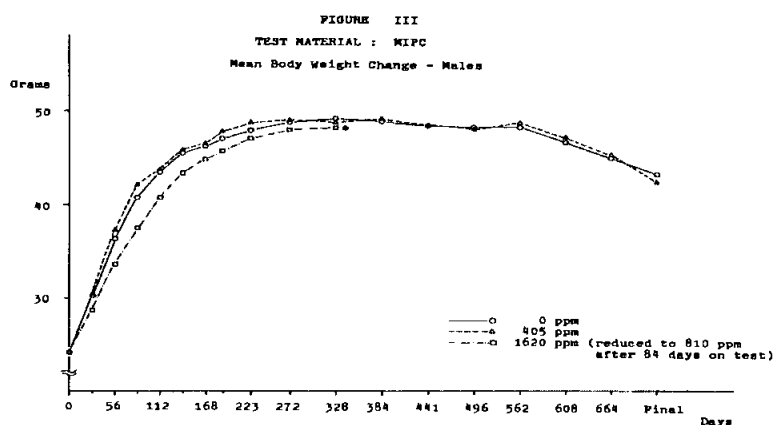
: P<0.001 (Student の t 検定)

雄の 405 及び 810/1620 ppm 投与群では累積死亡数の増加及び平均寿命の短縮が見られたが、これらの死因は多くは検体投与とは関係のない感染症に起因すると考えられた。このうち 810/1620 ppm 投与群では約 1 年を経過した時点で死亡数が 98 例に達し、試験を中止した。

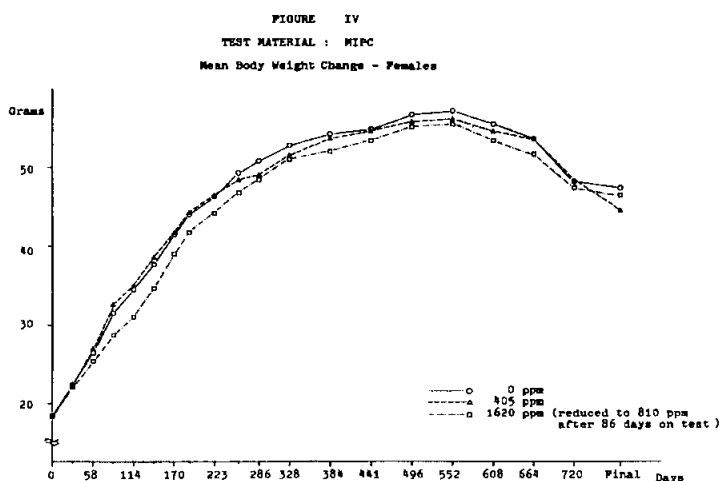
体重変化 投与開始から 30 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

体重の推移を以下に示す。投与 2 カ月目において 1620 ppm 投与群の雌雄に増体重抑制が、対照群に比較して 10% 程度認められた為、雄では 84 日目、雌では 86 日目より投与濃度を 810 ppm に変更した。その後体重は回復傾向を示した。

雄の体重推移



雌の体重推移



摂餌量 全動物の摂餌量をケージ毎に投与開始から 30 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。

対照群と検体投与群の間に差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の通りである。

投 与 群 (ppm)		405	810/1620
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	44.90	99.09
	雌	41.41	109.92

飲水量 投与開始から30週間は週1回、その後は4週間に1回、ケージ毎に測定した。

対照群と検体投与群の間に差は認められなかった。

血液学的検査 雄では投与102週目、雌では112週目に全生存動物の心臓より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数、ヘマトクリット値、MCV、MCH及びMCHCを測定し、又、白血球分画としてリンパ球、好中球、好酸球及び単球の割合を求めた。尚、雄の810ppm投与群は感染症による死亡多発のため61週で試験を中止した為、血液学的検査を行わなかった。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与群 (ppm)	405		810/1620
項 目	雄	雌	雌
MCV	↓96		
MCHC	↑103		
リンパ球	↓91		
好中球 (分節核)	↑135		
好中球 (杆状核)		↓61	↓64

↓↑ : P<0.05 ↓↓↑↑ : P<0.01 Student の t 検定

いずれの変化も正常範囲内*であり、検体投与による変化とは考えられない。

申請者注：報告書には正常範囲のデータが記載されていない。雄の405ppm群でみられた変化は810/1620ppm群でみられないこと、また、好中球（杆状核）の割合の低下については、用量相関性が認められないことから、偶発的な変動であると考えられる。

肉眼的病理検査 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

感染症に関連したと考えられる心筋の出血及び心筋炎が雄の検体投与群に多数認められた。検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、脳、下垂体、甲状腺、舌下腺、顎下腺、顎下リンパ節、気管、肺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、食道、胃、十二指腸、結腸、生殖器（精巣、卵巣）、膀胱、前立腺、子宮、胸骨（骨髄を含む）、及び肉眼的病変部について、病理標本を作成して検鏡した。

雌の 810 ppm 投与群において、対照群に比較して血管内皮腫に有意な発生数の増加が認められるが、血管内皮腫と血管肉腫とを合わせた血管内腫瘍においては有意な差は認められず、検体投与による影響とは考えられない。

肝細胞癌の発生数は、対照群に比較して雌の 810 ppm 投与群で有意に減少したが、雄の 405 ppm 投与群では増加傾向であった。肝臓の増生性結節の発生数は雌の 810 ppm 投与群では増加し、雄の 405 ppm 投与群では減少した。このように肝臓腫瘍の発生数に関して、雄と雌で全く逆の傾向が認められた。この様な事実から肝細胞に由来する腫瘍という大きな分類にて解析すると雌雄いずれの場合も有意差は認められなかった。

なお、非腫瘍性病変について投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、MIPC 原体のマウスを用いた 24 ヶ月間飼料混入投与による発癌性試験において、最高投与濃度 810 ppm（雄 99.09 mg/kg、雌 109.92 mg/kg）においても発癌性を示さなかった。

申請者注：報告書には無毒性量の記載がなかった。検体投与による毒性変化として、1620 ppm 群の雌雄において体重増加抑制が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 810 ppm（雄：99.09 mg/kg/日、雌：109.92 mg/kg/日）と申請者は判断する。

主な非腫瘍性病変の発生頻度表

		性別		雌			
		雄		0	405	810	
投与量 (ppm)		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
有効動物数		90	84	61	99	97	95
[臓器]	[非腫瘍性病変]						
副腎	Hyperplasia、cortex 過形成、皮質	2	9	0	3	1	2
心臓	Hemorrhage ²⁾ 出血	9	14	52	0	0	0
	Myocarditis ²⁾ 心筋炎	12	14	52	0	0	1
肝臓	Hepatitis 肝炎	0	0	0	1	5	1
	Necrosis 壊死	0	0	5	0	0	0
リンパ節	Enlargement of follicle 濾胞腫大	4	2	1	4	2	5
脾臓	Extramedullary hematopoiesis 髄外造血	2	9	10	10	10	14
胸腺	Hyperplasia 過形成	0	0	0	1	0	2
子宮	Pyometra 子宮蓄膿症	-	-	-	5	4	4
膀胱	Hyperplasia 過形成	2	0	0	1	0	0

(統計処理未実施)

¹⁾ 雄 810 ppm 群は 61 週で試験中止。

²⁾ 雄で感染症のため増加。

主要な腫瘍性病変の発生頻度は以下の通りである。

性 別		雄			雌			
投 与 群 (ppm)		対照	405	810	対照	405	810	
有効動物数		90	84	61	99	97	95	
良 性	ハーダ腺：腺腫	4	0	1	1	3	2	
	卵巣：腺腫				1	0	2	
	脾臓：腺腫	0	0	0	1	2	0	
	下垂体：嫌色素性腺腫	0	1	0	23	14	16	
	肺：腺腫	14	12	0	6	5	6	
	皮膚：線維腫	2	1	0	1	0	0	
	血管内皮腫*	7	3	0	4	6	11↑	
	肝：血管周囲細胞腫	5	9	0	2	4	7	
	肝：増生性結節	31	12↓	11	20	11	37↑	
	副腎：好クロム細胞腫	1	1	0	2	3	3	
	胸腺：胸腺腫	1	0	0	5	0	3	
悪 性	子宮：腺癌				1	2	1	
	肺：腺癌	11	5	0	10	8	12	
	乳腺：腺癌				4	2	3	
	線維肉腫	4	2	0	5	8	10	
	血管肉腫*	0	2	0	3	2	1	
	肝：肝細胞癌	41	50	16	43	33	25↓	
	悪性リンパ腫（下記4例の合計値）	7	13	0	38	49	38	
	(内訳)	組織球型	3	9	0	16	17	12
		リンパ球型	3	1	0	21	27	23
		悪性線維性組織球腫	1	3	0	1	4	2
		分類不可	0	0	0	0	1	1
		リンパ性白血病	1	0	0	2	0	1
	平滑筋肉腫	0	1	0	1	0	2	
	胸腺：悪性胸腺腫	0	0	0	2	2	1	
	血管内腫瘍（*の合計値）	7	5	0	7	8	12	

↓↑：P<0.05 ↑↓：P<0.01（Fisherの直接確率法）

1) 雄 810 ppm 群は 61 週で試験中止。

腫瘍性病変の発生頻度表

1. 良性腫瘍

性別		発生数 (%)					
		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
臓器	所見/有効動物数	90	84	61	99	97	95
皮膚	Adenoacanthoma 腺棘細胞腫	0	1(1.2)	0	0	0	1(1.1)
	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	1(1.1)	0	0	1(1.0)	0	3(3.2)
	Fibroma 線維腫	2(2.2)	1(1.2)	0	1(1.0)	0	0
	Papilloma 乳頭腫	0	0	0	1(1.0)	0	0
肺	Adenoma 腺腫	14(15.6)	12(14.3)	0	6(6.1)	5(5.2)	6(6.3)
肝臓	Hyperplastic nodule 増生性結節	31(34.4)	12(14.3)	11(18.0)	20(20.2)	10(10.3)	37(38.9)
	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	3(3.3)	2(2.4)	0	2(2.0)	3(3.1)	2(2.1)
	Hemangiopericytoma 血管周囲細胞腫	5(5.6)	9(10.7)	0	2(2.0)	4(4.1)	7(7.4)
脾臓	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	3(3.3)	0	0	1(1.0)	1(1.0)	2(2.1)
胸腺	Thymoma 胸腺腫	1(1.1)	0	0	5(5.1)	0	3(3.2)
腎臓	Adenoma 腺腫	0	1(1.2)	0	0	0	0
精囊	Adenoma 腺腫	1(1.1)	1(1.2)	1(1.6)	-	-	-
子宮	Adenoma 腺腫	-	-	-	0	1(1.0)	0
	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	-	-	-	0	1(1.0)	3(3.2)
卵巣	Adenoma 腺腫	-	-	-	1(1.0)	0	2(2.1)
	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	-	-	-	0	1(1.0)	1(1.1)
	Granulosa cell tumor 顆粒膜細胞腫	-	-	-	0	0	1(1.1)
乳腺	Adenoma 腺腫	-	-	-	0	1(1.0)	0
卵管	Adenoma 腺腫	-	-	-	0	1(1.0)	0
副腎	Pheochromocytoma 好クロム細胞腫	1(1.1)	1(1.2)	0	2(2.0)	3(3.1)	3(3.2)
下垂体	Chromophobe adenoma 嫌色素性腺腫	0	1(1.2)	0	23(23.2)	14(14.4)	16(16.8)
甲状腺	Adenoma 腺腫	0	1(1.2)	0	1(1.0)	0	0
上皮小体	Adenoma 腺腫	0	0	1(1.6)	0	1(1.0)	0
膵島	Adenoma 腺腫	0	0	0	1(1.0)	2(2.1)	0
ハーダー腺	Adenoma 腺腫	4(4.4)	0	1(1.6)	1(1.0)	3(3.1)	2(2.1)
脂肪組織	Lipoma 脂肪腫	0	0	0	1(1.0)	0	0
特定不可	Hemangioendothelioma 血管内皮腫	0	1(1.2)	0	0	0	0
総良性腫瘍数		66	43	14	69	51	89

1) 雄 810 ppm 群は 61 週で試験を中止した。

2. 悪性腫瘍

		発生数 (%)					
		雄			雌		
性別		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
投与量 (ppm)		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
皮膚	Fibrosarcoma 線維肉腫	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (3.0)	7 (7.2)	9 (9.5)
	Hemangioendothelial sarcoma 血管肉腫	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
	Squamous cell carcinoma 扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (1.0)	0
肺	Adenocarcinoma 腺癌	11 (12.2)	5 (6.0)	0	10 (10.1)	8 (8.2)	12 (12.6)
	Squamous cell carcinoma 扁平上皮癌	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝臓	Hepatocellular carcinoma 肝細胞癌	41 (45.6)	50 (59.5)	16 (26.2)	43 (43.4)	33 (34.0)	25 (26.3)
	Hemangioendothelial sarcoma 血管肉腫	0	2 (2.4)	0	0	0	0
	Malignant lymphoma (H-type) ²⁾ 悪性リンパ腫 (組織球型)	1 (1.1)	0	0	0	0	0
腸	Leiomyosarcoma 平滑筋肉腫	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.1)
	Adenocarcinoma 腺癌	0	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0
	Malignant lymphoma (L-type) ³⁾ 悪性リンパ腫 (リンパ球型)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
脾臓	Malignant lymphoma (H-type) 悪性リンパ腫 (組織球型)	0	3 (3.6)	0	13 (13.1)	9 (9.3)	8 (8.4)
	Malignant lymphoma (L-type) 悪性リンパ腫 (リンパ球型)	1 (1.1)	0	0	12 (12.1)	13 (13.4)	10 (10.5)
	Lymphocytic leukemia リンパ性白血病	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)	0	0
	Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0
	Hemangioendothelial sarcoma 血管肉腫	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
リンパ節	Malignant lymphoma (H-type) 悪性リンパ腫 (組織球型)	1 (1.1)	6 (7.1)	0	2 (2.0)	8 (8.2)	4 (4.2)
	Malignant lymphoma (L-type) 悪性リンパ腫 (リンパ球型)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	5 (5.1)	7 (7.2)	9 (9.5)
	Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
	Lymphocytic leukemia リンパ性白血病	0	0	0	0	0	1 (1.1)
	Malignant lymphoma (n.i.) ⁴⁾ 悪性リンパ腫 (分類不可)	0	0	0	0	0	1 (1.1)

1) 雄 810 ppm 群は 61 週で試験を中止した。

2) H-type : Histiocytic type

3) L-type : Lymphocytic type

4) n.i. : Not identified

2. 悪性腫瘍 (続)

		発生数 (%)					
		雄			雌		
性別		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
投与量 (ppm)		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
<u>胸腺</u>	Malignant thymoma 悪性胸腺腫	0	0	0	2 (2.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
<u>パイエル氏板</u>	Malignant lymphoma (H-type) 悪性リンパ腫 (組織球型)	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)	0	0
	Malignant lymphoma (L-type) 悪性リンパ腫 (リンパ球型)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)
<u>複数臓器</u>	Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)
	Malignant lymphoma (L-type) 悪性リンパ腫 (リンパ球型)	0	0	0	2 (2.0)	6 (6.2)	3 (3.2)
	Malignant lymphoma (n.i.) 悪性リンパ腫 (分類不可)	0	0	0	0	1 (1.0)	0
	Lymphocytic leukemia リンパ性白血病	0	0	0	1 (1.0)	0	0
	Hemangioendothelial sarcoma 血管肉腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)
	Myeloid leukemia 骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.0)	0	0
<u>腎臓</u>	Transitional cell carcinoma 移行上皮癌	0	1 (1.2)	0	0	0	0
<u>前立腺</u>	Adenocarcinoma 腺癌	1 (1.1)	0	0	-	-	-
<u>子宮</u>	Adenocarcinoma 腺癌	-	-	-	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
	Leiomyosarcoma 平滑筋肉腫	-	-	-	1 (1.0)	0	1 (1.1)
<u>乳腺</u>	Adenocarcinoma 腺癌	-	-	-	4 (4.0)	2 (2.1)	3 (3.2)
<u>副腎</u>	Malignant pheochromocytoma 悪性好クロム細胞腫	1 (1.1)	0	0	0	0	0
<u>甲状腺</u>	Adenocarcinoma 腺癌	0	0	0	0	0	1 (1.1)
<u>ハーダー腺</u>	Adenocarcinoma 腺癌	0	0	0	0	0	1 (1.1)
<u>腸間膜</u>	fibrosarcoma 線維肉腫	1	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
	Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
<u>腹筋</u>	fibrosarcoma 線維肉腫	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)

1) 雄 810 ppm 群は 61 週で試験を中止した。

2. 悪性腫瘍（続）

性		発生数 (%)					
		雄			雌		
投与量 (ppm)		0	405	810 ¹⁾	0	405	810
特定不可	Fibrosarcoma 線維肉腫	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0
	Malignant fibrous histiocytoma 悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0
	Hemangioendothelial sarcoma 血管肉腫	0	0	0	1 (1.0)	0	0
総悪性腫瘍数		67	75	16	111	107	96

1) 雄 810 ppm 群は 61 週で試験を中止した。

腫瘍総数

性 別		雄			雌		
投与群 (ppm)		対照	405	810	対照	405	810
検査動物数		90	84	61	99	97	95
腫 瘍 数	良 性	66	43	14	69	51	89
	悪 性	67	75	16	111	107	96
腫瘍総数		133	118	30	180	158	185