

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

① 1.0%乳剤

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

② 1.0%水和剤（フロアブル）

特になし。

2. 解毒方法及び治療方法

一般的な対症療法に準じる。

3. 製造時、使用時等における事故例

現在までに製造時、試験時ともに事故例は報告されていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 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	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 536, 803, 1205 ♀ 889, 1333, 2000	♂ 984 ♀ 1205	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	94
2 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 889, 1333, 2000 ♀ 1869	♂ 1869	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	95
3 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ ♀ >2000	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	96
4 (GLP)	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	♂ 5. 15 ♀ 0. 1, 0. 06, 2. 52, 5. 15 mg/L	♀ >5. 15 mg/L	(財) 残留 農薬研究所 (2003 年)	97
5 (GLP)	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀ 3	貼付	0. 5g/約 6cm ²	刺激性なし	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	99
6 (GLP)	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀ 3	点眼	0. 1g/左眼	軽度の 刺激性	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	100
7 (GLP)	皮膚感作性 [Maximiza- tion 法] 48 時間観察	EMモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	感作: 1% 0. 1mL×2 皮内注射 25% 0. 4g 経皮 惹起: 25% 0. 2g 経皮		感作性なし	(財) 残留 農薬研究所 (2002 年)	101
8 省略	急性神経毒性	反復経口投与神経毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						103
9 省略	急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						104
10 (GLP)	90 日間反復 経口投与毒性 13 週間	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0, 20, 60, 170, 500ppm ♂ 0, 1, 150, 3, 47, 9, 81, 28, 6 ♀ 0, 1, 272, 3, 88, 10, 75, 32, 6	♂ ♀ 60ppm ♂ 3, 47 ♀ 3, 88	(財) 残留 農薬研究所 (2004 年)	105
11 (GLP)	90 日間反復 経口投与毒性 13 週間	マウス	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0, 50, 200, 700ppm ♂ 0, 1, 37, 5, 52, 17, 5 ♀ 0, 1, 37, 5, 40, 18, 7	♂ 50ppm ♀ 200ppm ♂ 1, 37 ♀ 5, 40	(財) 残留 農薬研究所 (2004 年)	111
12 (GLP)	90 日間反復 経口投与毒性 13 週間	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	0, 50, 100, 250, 550ppm ♂ 0, 5, 94, 12, 1, 30, 8, 67, 7 ♀ 0, 7, 16, 14, 3, 37, 5, 76, 6	♂ ♀ 100ppm ♂ 12, 1 ♀ 14, 3	(財) 残留 農薬研究所 (2004 年)	116
13 省略	21 日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						120
14 省略	90 日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						121

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当 り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
15 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 13 週間	ラット	♂10 ♀10	飼料混入	0, 60, 170, 500ppm ♂ 0, 3.49, 10.0, 29.3 ♀ 0, 4.04, 11.6, 35.0	♂♀ 500ppm ♂ 29.3 ♀ 35.0 神経毒性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2004 年)	122
16 省略	28 日間反復 投与遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、 遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						126
17 (GLP)	1 年間反復 経口投与毒性 52 週間	ラット	♂25 ♀25	飼料混入	0, 20, 60, 170, 500ppm ♂ 0, 0.791, 2.38, 6.69, 19.5 ♀ 0, 0.976, 2.87, 8.16, 24.8	♂♀ 60ppm ♂ 2.38 ♀ 2.87	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	127
18 (GLP)	1 年間反復 経口投与毒性 52 週間	マウス	♂4 ♀4	飼料混入	0, 20, 100, 500ppm ♂ 0, 0.500, 2.51, 12.2 ♀ 0, 0.508, 2.58, 12.5	♂♀ 100ppm ♂ 2.51 ♀ 2.58	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	136
19 (GLP)	発がん性 104 週間	ラット	♂50 ♀50	飼料混入	0, 60, 170, 500ppm ♂ 0, 2.02, 5.73, 16.9 ♀ 0, 2.57, 7.28, 22.7	♂♀ 60ppm ♂ 2.02 ♀ 2.57 催腫瘍性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	141
20 (GLP)	発がん性 78 週間	マウス	♂52 ♀52	飼料混入	0, 50, 150, 450/300ppm (♂35週 ♀34週以降 450 ppm から 300ppm に変更) ♂ 0, 4.99, 14.7, 37.5 ♀ 0, 4.69, 13.9, 36.5	♂♀ 150ppm ♂ 14.7 ♀ 13.9 催腫瘍性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	153
21 (GLP)	繁殖毒性 2 世代	ラット	♂24 ♀24	飼料混入	0, 25, 50, 100ppm P ♂ 0, 1.56, 3.09, 6.16 ♀ 0, 2.45, 4.96, 9.87 F1 ♂ 0, 1.71, 3.40, 6.86 ♀ 0, 2.51, 4.98, 9.85	親・児動物: 100ppm P ♂ 6.16 ♀ 9.87 F1 ♂ 6.86 ♀ 9.85 繁殖に対す る影響なし	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	163
22 (GLP)	催奇形性 14 日間	ラット	妊娠 ♀ 24	経口	0, 30, 100, 300	母動物: 30 胎児: 100 催奇形性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	169
23 (GLP)	催奇形性 22 日間	ウサギ	妊娠 ♀ 25	経口	0, 40, 100, 250	母動物: 100 胎児: 250 催奇形性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2005 年)	172

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当 り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
24 (GLP)	変異原性 復帰変異	ネisseria菌 : TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	[試験 I] 0, 20, 6, 61, 7, 185, 556, 1667, 5000 [試験 II] 0, 78, 1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	変異原性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2002年)	175	
25 (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL 細胞 (チャイニーズハムスター)		<i>in vitro</i>	[短時間処理法] -S9: 0, 12, 5, 25, 50, 100 +S9: 0, 18, 75, 37, 5, 75, 150 [連続処理法] 0, 10, 20, 30, 40, 50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	変異原性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2002年)	178	
26 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5 ♀ 5	<i>in vivo</i>	0, 100, 200, 400	変異原性 なし	(財) 残留 農薬研究所 (2002年)	181	
27 (GLP)	生体機能への影響	一般状態 [Irwin法]	マウス	♂ 3 ♀ 3	経口	0, 200, 600, 2000	600	(株) 環境 バイリス 研究所 (2004年)	183
		一般状態 [機能観察総合評価法]	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	200		
		中枢神経系 [ヘキサフルビタール誘発睡眠]	マウス	♂ 8	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
		循環器系 [血圧・心拍数]	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
		消化器系 [炭末輸送能]	マウス	♂ 8	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
		腎機能 [尿量・電解質]	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
		血液凝固 溶血試験	ラット	♂ 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当 り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種 類・期間	供試 動物	1 群 当 り 供 試 数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 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三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
74 (GLP)	1.0%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000, 2000	♀ >2000	(財) 残留 農業研究所 (2005年)	281
75 (GLP)	1.0%水和剤 (7077P) 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	2000, 2000	♀ >2000		282
76 (GLP)	1.0%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ 5 ♀ 5 >2000		283
77 (GLP)	1.0%水和剤 (7077P) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂ 5 ♀ 5 >2000		284
78 (GLP)	1.0%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	5.9mg/L	♂ 5 ♀ 5 >5.9mg/L		285

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1 群 当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
79 (GLP)	1.0%乳剤 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	貼付	0.5mL/約6cm ²	刺激性 なし	(財)残留 農薬研究所 (2005年)	287
80 (GLP)	1.0%水和剤 皮膚刺激性 72時間観察	(70777)M ウサギ	♀3	貼付	0.5mL/約6cm ²	刺激性 なし		288
81 (GLP)	1.0%乳剤 眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL/左眼	軽度の 刺激性		289
82 (GLP)	1.0%水和剤 眼刺激性 72時間観察	(70777)M ウサギ	♀3	点眼	0.1mL/左眼	刺激性 なし		290
83 (GLP)	1.0%乳剤 皮膚感作性 [Buehler法] 48時間観察	エルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作：原液0.2mL×3貼付 惹起：原液0.2mL貼付	感作性 なし	291		
84 (GLP)	1.0%水和剤 皮膚感作性 [Buehler法] 48時間観察	(70777)M エルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作：原液0.2mL×3貼付 惹起：原液0.2mL貼付	感作性 なし	293		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

○ 資料 No. 1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 系 SPF ラット (Crj:F344)、8 週齢、体重 雄 148~176g
雌 105~115g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁して経口投与した。動物を投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、14 日及び死亡発見時に体重を測定した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 536、803、1205 雌 889、1333、2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 984(算出不能) 雌 1205(861~1685)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 9 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 803 雌 <889

中毒症状としては、雌雄に関係なく円背位、鎮静、自発運動低下あるいは消失、よろめき歩行、呼吸緩徐及び体温低下等が観察された。

剖検所見では、死亡例で肺、胸腺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び被毛の汚れが観察されたが、生存例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、生存例の体重は順調に増加していた。

雌雄の LD50 値の差は僅かで、雄の LD50 値は雌の 95% 信頼限界の範囲内であることから、検体に対する感受性に性差は認められないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 2 マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度:

供試動物: ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、6 週齢、体重 雄 27.4~35.4g 雌 25.2~26.9g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁して経口投与した。動物を投与約 3 時間前より
約 3 時間後まで絶食させた。雄の 3 用量での試験後に、感受性の性差を確認す
るため雄の LD50 値相当量を雌に投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動
物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7、14 日
及び死亡発見時に体重を測定した。

結 果:

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄 889、1333、2000 雌 1869
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1869 (1275~2741)
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	投与後 1 日から発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄 <889 雌 <1869

中毒症状としては、雌雄に関係なく円背位、鎮静、自発運動低下等が観察され
た。

剖検所見では、死亡例で肺及び消化管の変化、膀胱の尿うっ滞及び外陰部被毛
の汚れが観察されたが、生存例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、生存例の体重は投与後 14 日には順調に増加していた。

雄の LD50 値相当量を雌に投与した結果、死亡例は 1 例のみで半数に満たなかつ
たことから、著しい性差は認められないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

○ 資料 No. 3 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度 :

供試動物: Fischer 系 SPF ラット (Crj: F344)、11 週齢、体重 雄 231~244g 雌 143~150g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: パッドを湿らせて検体を均一にのせ、剪毛した背部中央に 24 時間貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について
適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7
及び 14 日に体重を測定した。

結果 :

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD50 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 6 日から発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 <2000
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄ともに死亡は認められなかった。

雌 1 例で認められた外陰部被毛の湿潤は、発現時期が投与後 6 日と遅く、検
体投与に起因する症状であるかは不明であった。

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、雄で 7 日後に体重減少がみられたが、14 日後には全例で順調な増加が
認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

○ 資料 No. 4 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 4)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2003 年

検体の純度 :

供試動物: Fischer 系 (F344/DuCrj) SPF ラット、8 週齢、体重 雄 186~196g 雌 121~137g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 検体と担体としてホワイトカーボンを 9:1 の重量比 (検体含有率 82.59%) で混合、粉碎し、ターンテーブル型ダストフィーダー DF-3 を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。

LC50 値を求めるため、雌を用いて暴露群 I、II を終了した時点で死亡例が認められなかったため、暴露群 III は限界濃度である 5mg/L を超える濃度とし、感受性の性差を確認するため雌雄を同時に暴露した。

暴露濃度 ;

暴露群	名目濃度 (mg/L)	実測濃度 (mg/L)		
	検体	検体+担体 ¹⁾	検体 ¹⁾	担体 ²⁾
I	3.17	1.19	1.06	0.13
II	7.67	2.82	2.52	0.30
III	19.60	5.77	5.15	0.62
担体対照群	13.83 ³⁾	—	—	0.83 ⁴⁾

¹⁾ 化学分析により測定

²⁾ 検体+担体濃度及び検体濃度より算出

³⁾ 担体濃度

⁴⁾ 重量分析により測定

暴露条件 ;

暴露群	I	II	III	担体対照群
検体実測濃度 (mg/L)	1.06	2.52	5.15	0.83
粒子径分布 (%) ⁵⁾				
7.07 ~ (μm)	21.7	28.1	34.0	8.2
3.85 ~ 7.07	32.1	33.8	31.5	10.7
2.15 ~ 3.85	28.3	24.7	22.5	12.4
1.17 ~ 2.15	12.9	10.0	8.6	12.3
0.61 ~ 1.17	3.7	2.6	2.5	13.0
0 ~ 0.61	1.2	0.7	0.9	43.5
空気力学的質量中位径 (μm)	4.0	4.8	5.3	0.9
チャンパー容積 (L)	31.2			
チャンパー内通気量 (L/分)	20			
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露			

⁵⁾ アンダーセン式パナカルサンプラーにより 3 回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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。暴露直前、暴露後 7、14 日及び死亡発見時に体重を測定した。また、死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	雄 5.15 雌 0, 1.06, 2.52, 5.15
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	雌 >5.15
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	暴露終了時から開始 暴露後 4 日に終了
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露開始 2 時間から発現 暴露後 8 日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雄 <5.15 雌 2.52

Ⅲ群 (5.15mg/L) の雄 2 例が暴露終了時に、雌 1 例が暴露後 4 日に死亡した。

中毒症状としては、暴露開始 2 時間にⅢ群の雌雄全例で呼吸緩徐がみられ、暴露後には担体対照群を含む各群で呼吸緩徐、呼吸異常音、鼻吻部赤色物付着、外陰部被毛湿潤等が観察された。

体重変化では、暴露後 7 日にⅡ群 (2.52mg/L) の 1 例に増加抑制が認められたが、14 日には全例で増加が認められた。

また、生存例の剖検では雌雄ともに異常は観察されなかった。

死亡例の剖検では、雄 2 例で口腔舌表面及び気管内への白色粉末付着、肺の黒色斑散在、肺の暗調化が、雌 1 例で顎下リンパ節の腫大、胃及び小・大腸内容物空虚、膀胱尿うっ滞及び鼻吻部赤色物付着が観察された。雌の死亡は検体投与に起因するものと考えられたが、雄では非特異的呼吸障害が死因と推察された。従って、雄 2 例の死亡は検体の吸入毒性によるものではないと考えられた。

検体のラットにおける急性吸入毒性は極めて弱く、半数致死濃度は 5.15mg/L 以上であり、また、雌雄ラットの感受性に著しい性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三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

○ 資料 No. 5 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 5)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kb1: NZW)、11 週齢、
体重 2268~2707g、1 群雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 微粉末化した検体 0.5g を剪毛・剃毛した動物の背部皮膚 (約 6cm²) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流した。

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

また、毎日臨床症状を観察し、暴露直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

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

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

観察期間中を通して、刺激性変化及び臨床症状は認められず、体重も全例で増加していた。

以上の結果から、レピメクチン原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 眼刺激性

○ 資料 No. 6 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 6)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、12 週齢、

体重 2416~2769g、1 群雌 3 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 微粉末化した検体 0.1g を左眼に適用し、30 秒後に 3 匹を洗眼した。

他の 3 匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。また、毎日臨床症状を観察し、適用直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項目	最高 評点	適用後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	0.7	0.3	0
	結膜浮腫	4	1.3	0.3	0	0
	合計	13	2.3	1.0	0.3	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	0	0	0
	結膜浮腫	4	1.0	0	0	0
	合計	13	2.0	0	0	0

非洗眼群では評点 1 ないし 2 の結膜の刺激性変化が認められたが、72 時間後には消失した。一方、洗眼群では評点 1 の結膜の刺激性変化が認められ、24 時間後には消失し、洗眼効果が認められた。

また、臨床症状及び体重に変化は認められなかった。

以上の結果から、レピメクチン原体はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

○ 資料 No. 7 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 7)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度：

供試動物：ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、6 週齢、体重 339~390g、
1 群雌 20 匹

観察期間：48 時間

試験操作：[Maximization 法]

用量設定の根拠；

感作皮内投与：肩部皮膚を剪毛し、左右 2 カ所の剪毛部位に以下の 3 液を皮内投与 (1 カ所につき 0.1mL) した。

[1] 滅菌生理的食塩水と FCA の 1 : 1 (v/v) 乳化物

[2] 検体 (1%) / DNCB (0.1%) の流動パラフィン懸濁液

[3] 検体 (1%) / DNCB (0.1%) の FCA 懸濁液と滅菌生理的食塩水の
1 : 1 (v/v) 乳化物

検体及び DNCB 対照群には、検体及び DNCB を用いずに同様の処置を行った。

感作経皮貼付：感作 7 日後に剪毛した肩部皮膚に、検体 (25%) / DNCB (1%) の白色ワリシ混合物 0.4g を均一に塗布したリト布を 48 時間閉塞貼付した。

検体及び DNCB 対照群には、検体及び DNCB を用いずに同様の処置を行った。

惹起経皮貼付：再感作 14 日後に剪毛した左側腹部に、検体投与群及び検体対照群には検体 (25%) の白色ワリシ混合物、DNCB 投与群及び DNCB 対照群には DNCB (0.5%) の白色ワリシ混合物各 0.2g を均一に塗布したリト布を 24 時間閉塞貼付した。各群の右側腹部には白色ワリシ 0.2g を、左側腹部と同様の処置を行った。

観察項目：惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の判定基準に従い採点した。また、毎日臨床症状を観察し、感作皮内投与前及び観察終了時に体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

判定基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑	1
中等度びまん性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫	3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数						陽性率				
				24 時間後			48 時間後			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						
検体	1%皮内 25%経皮	25%経皮	20	20				0/20	20			0/20	0	0
	溶媒	25%経皮	10	10				0/10	10			0/10	-	-
陽性 対照 (DNCB)	0.1%皮内 1%経皮	0.5%経皮	10			10		10/10		10		10/10	100	100
	溶媒	0.5%経皮	5	1	4			4/5	5			5/5	-	-

検体投与群、検体対照群ともに皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照の DNCB 投与群においては、全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。また、臨床症状及び体重増加に異常は認められなかった。

以上の結果から、レピメクチン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

- 資料 No. 8 急性神経毒性試験

試験未実施

反復経口投与神経毒性試験成績(資料 No. 15)からの考察で対応。

本原体については、ラットにおける13週間反復経口投与神経毒性試験を実施しており、その試験成績から下記のとおり急性神経毒性試験の提出は、不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

○ 資料 No. 9 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

○ 資料 No. 10 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 10)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与期間：13 週間 (2002 年 5 月 9 日～8 月 15 日)

投与方法：検体を 0、20、60、170 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄ともに死亡はみられず、また、一般状態に検体投与に関連した影響は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、その後は週 1 回、全動物を対象として以下の項目について観察し、スコアを記録した。

ケージ内； 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

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

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；投与 11 週時に、全動物を対象として以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	60	170	500	0	20	60	170	500

500ppm 投与群の雄 2/10 例、雌 4/10 例で空中立ち直り反射における着地姿勢の軽微な乱れが認められ、検体投与に関連した所見と考えられた。

60ppm 投与群の雌で 40 分から 50 分にかけての運動量の減少がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。

体重変化；投与開始前、その後は週 1 回、全動物の体重を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；週 1 回、全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

検体投与に関連した変動は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		20	60	170	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.150	3.47	9.81	28.6
	雌	1.272	3.88	10.75	32.6

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与 13 週時に対照群及び 500ppm 投与群の全動物を対象として、以下の部位について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体／硝子体、眼底
検体投与に関連した異常は認められなかった。

尿 検 査；投与終了後に全動物の尿を採取し、以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	60	170	500	20	60	170	500

170 及び 500ppm 投与群雄で pH に有意差がみられたので、個別別データを下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			
	0	20	60	170

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

雌雄でみられた GPT の増加は、用量設定試験では観察されなかったが、雌雄に共通して認められ、変動幅も比較的大きいことから検体投与に起因した所見と考えられた。

60ppm 投与群雄で A/G 比、トリウム及び塩素の減少、雌で無機リンの増加がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。500ppm 投与群雄のクレアチニン増加は、用量設定試験では反対に減少しており、偶発所見と解釈された。500ppm 投与群雌の GGTP の増加及び塩素の減少は、統計学的には有意であっても軽微な変動であり、用量設定試験でも認められなかったため、偶発所見と考えられた。

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

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	20	60	170	500	20	60	170	500

500ppm 投与群の雄で腎臓対体重比の増加、雌で副腎の重量ならびに対体重比の増加及び胸腺対体重比の減少がみられ、これらは用量設定試験でも認められており、検体投与に関連した変動と考えられた。500ppm 投与群の卵巣重量の増加は、対体重比に変動がない点及び用量設定試験では観察されていない点より偶発所見とみなされた。

20ppm 投与群の子宮重量の減少は、用量相関性のある変動ではなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後の全動物を対象として、剖検を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後の対照群及び 500ppm 投与群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。また、20、60 及び 170ppm 投与群の全動物の副腎及び肉眼的異常部位についても検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハダ腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	60	170	500	0	20	60	170	500
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

500ppm 投与群雌雄全例で認められた副腎の皮質束状帯細胞の軽度の肥大は、用量設定試験でもみられており、検体投与に関連した変化と考えられた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、500ppm 投与群では雌雄で空中立ち直り反射における着地姿勢の軽微な乱れ、雌で尿量の増加、雌雄で低色素性小球性貧血(雌雄で平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少を伴うヘマトクリット値及び血色素量の減少、雌で赤血球数の増加、平均赤血球血色素濃度の減少)及び好中球数、好酸球数の減少、雌でリンパ球数増加に伴う白血球数の増加、雄で骨髄中の好酸球百分比の減少、雌雄で総ビリルビン、GOT、GPT の増加、アルカリホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライドの減少及び雄でカリウムの増加、雄で腎臓重量の増加、雌で副腎重量の増加及び胸腺重量の減少、雌雄で副腎の皮質束状帯細胞の軽度の肥大が認められた。また、170ppm 投与群では雌で平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少、雌雄で好酸球数及び雄で好中球数の減少、雌雄で総コレステロールの減少、雌で総ビリルビンの増加及びトリグリセライドの減少が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 60ppm(雄 3.47mg/kg/day、雌 3.88 mg/kg/day)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三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 11 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 No. 11)

試験機関 (財) 残留農薬研究所
[GLP 対応]
報告書作成年 2004 年

検体の純度 :

供試動物 : ビーグル犬、開始時 4~5 月齢、1 群雌雄各 4 匹

投与期間 : 13 週間 (2003 年 8 月 13 日~11 月 20 日)

投与方法 : 検体を 0、50、200 及び 700ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄ともに死亡は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臨床症状を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	200	700	0	50	200	700
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4

検体投与に起因して認められた臨床症状として、700ppm 投与群雌雄で全身状態の変化 [消瘦、自発運動量低下、眼球結膜充血、飼料嘔吐、歯肉退色 (雄)]、分泌の変化 [流涎、流涙 (雄)、眼脂 (雄)]、異常姿勢 [円背位 (雄)、側臥位 (雄)]、歩様異常 [歩様蹣跚、四肢の引きずり歩行]、神経機能障害性変化 [振戦、筋緊張の低下] が観察され、大部分の所見は 2 週以降に発生し、試験終了時まで継続して観察された。また、雄 2 例は投与期間中何度か明瞭な自発運動量の低下を示し、衰弱した状態に陥った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前、その後は週1回、全動物を対象として以下の項目について観察し、スコアを記録した。

ケージ内； 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取出す時； 社交性

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

触診： 外皮、筋肉

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査項目及び時期を下表に示す。

性別	投与量	検査場所	検査項目	有意差がみられた時期

一般状態の観察時にみられたと同所見が認められ、詳細な状態の観察時のみの所見として 700ppm 投与群雄でオープンフィールドにおける検査中に排尿する動物の増加が認められた。

体重変化；投与開始前、その後は週1回、全動物の体重を測定した。

700ppm 投与群雌雄で体重増加量の低い動物がみられ、統計学的に有意ではないが雄では全投与期間、雌では2~5週時に平均体重の低下が認められた。

摂餌量；毎日全動物の摂餌量を測定した。

700ppm 投与群雌雄で、平均摂餌量の低下が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		50	200	700
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.37	5.52	17.5
	雌	1.37	5.40	18.7

眼科学的検査；投与開始前及び投与13週時に全動物を対象として、以下の部位について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
検体投与に関連した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三井化学アグロ株式会社にある。

尿検査；投与開始前、投与7、13週時に全動物の尿を採取し、以下の項目を検査した。

比重、ウレターゼン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、外観、尿量、尿沈渣

700ppm投与群では、雄で投与7、13週時に各1例、雌で7週時に1例、13週時に3例で潜血反応及び沈渣中への赤血球の出現が観察され、検体投与に関連した変化と判断された。50ppm投与群雌の1例で同様の変化が観察されたが、性周期に基づく膣排出物の尿中への混入によるものであった。

血液学的検査；投与開始前、投与7、13週時に全動物を対象として撓側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄						雌						
	7週			13週			7週			13週			
	50	200	700	50	200	700	50	200	700	50	200	700	
検査時期													
投与量 (ppm)													

700ppm投与群で平均赤血球容積及び平均赤血球血色素濃度の変動が観察されたが、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数には注目すべき変化がみられていないため、毒性的意義はないと考えられた。また、雄で単球数の増加がみられたが、雄のみの一時的な変動のため、偶発的变化と考えられた。

700ppm投与群雌雄及び200ppm投与群雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度の短縮が観察され、雌雄に共通し、異なる時期にまたがってみられたことから、検体投与に関連した変化と考えられたが、一般的に軽度の活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮には毒性的意義はないと考えられており、本試験でも同様に解釈した。

50ppm投与群雌で大型非染色球数の減少が観察されたが、用量相関性のある変動ではなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスピプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、700ppm 投与群では雌雄で自発運動量低下、四肢の引きずり歩行、振戦及び流涎等の一般状態の変化、体重及び摂餌量の低下、尿検査では雄で潜血反応及び沈渣中への赤血球の出現が観察され、雌雄で間接ビリルビンの増加に基づく総ビリルビンの増加、グロブリンの減少に基づく総蛋白の減少と A/G 比の上昇、雄で GPT、無機リンの増加、雌で総コレステロールの減少及び血糖の増加、雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、200ppm 投与群では雄で間接ビリルビンの増加に基づく総ビリルビンの増加が認められたので、無毒性量は雄では 50ppm (1.37mg/kg/day)、雌では 200ppm (5.40mg/kg/day) 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三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 1 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 No. 1 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

供試動物：ICR系SPFマウス(Cri:CD-1)、開始時5週齢、1群雌雄各10匹

投与期間：13週間(2002年4月23日～7月25日)

投与方法：検体を0、50、100、250及び550ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠：

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。

550ppm投与群では投与3週時に雌雄各1例が死亡し、4週時に雄2例が切迫殺された。切迫殺動物で自発運動量の低下、呼吸緩徐化、腹臥位姿勢、外陰部被毛の湿潤化、痙攣、低体温及び流涙が認められ、死亡と共に検体投与に起因した変化と考えられた。また、550ppm投与群の雄3例、雌2例で投与2～6週時に切歯の伸長が観察されたが、組織学的検査では異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前、その後は週1回、全生存動物の体重を測定した。

550ppm投与群雄では、投与期間中を通じて対照群より低い体重値が観察された。統計学的有意差はみられなかったが、食餌効率も低かったことから検体投与に関連した変動と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；週1回、全生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週の摂餌量を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投 与 週												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

雄の全投与群で統計学的に有意な摂餌量の増加が散見されたが、検体投与に関連性のある有意な低下は認められなかった。550ppm投与群雄で食餌効率の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		50	100	250	550
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.94	12.1	30.8	67.7
	雌	7.16	14.3	37.5	76.6

血液学的検査；投与終了後に全生存動物を対象として後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	100	250	550	50	100	250	550

550ppm 投与群雄で、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少がみられたが、赤血球検査項目自体に注目すべき変化が認められなかったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	100	250	550	50	100	250	550

250 及び 550ppm 投与群雌雄で総ビリルビンの増加、550ppm 投与群雄で GOT の増加、雌で総コレステロールの減少がみられ、この変動は用量設定試験でも観察されており、検体投与に起因した変化と考えられた。

250ppm 投与群雌でアルカリホスファターゼの減少がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	50	100	250	550	50	100	250	550

雄の100ppm以上の投与群及び550ppm投与群雌で統計学的に有意な腎臓重量の増加が観察された。550ppm投与群の雄では対体重比にも有意な増加が観察されたことから、同群の腎臓重量の増加は検体投与に関連した変動と考えられた。さらに、550ppm投与群雌では脾臓対体重比の有意な増加が観察され、検体投与に関連した可能性が高いと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺及び投与終了後の全生存動物を対象として、剖検を行った。

550ppm投与群雄の死亡動物3例全例に尿による膀胱膨満が認められた。

病理組織学的検査；途中死亡、切迫殺及び投与終了後の対照群及び550ppm投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。また、50、100及び250ppm投与群の肉眼的異常部位についても検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球、ハダ腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)	0	50	100	250	550	0	50	100	250	550

550ppm投与群雌で副腎の被膜下細胞過形成の増加が観察されたが、本病変は無処置マウスでも普通に認められるものであり、また、病変の程度はいずれも軽微であったことから、偶発性であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、550ppm 投与群では投与 3 週時に雌雄各 1 例が死亡し、4 週時に雄 2 例が切迫殺され、切迫殺動物では自発運動量低下、呼吸緩徐化及び腹臥位姿勢等が観察された。雄では体重及び食餌効率の低下がみられ、雌雄で総ビリルビンの増加、雄で GOT の増加、雌で総コレステロールの減少、雄で腎臓及び脾臓重量の増加が認められた。また、250ppm 投与群では雌雄で総ビリルビンの増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 100ppm (雄 12.1mg/kg/day、雌 14.3mg/kg/day) 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三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

○ 資料 No. 13 21日間反復経皮投与毒性試験

試験未実施

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないことから試験は実施しなかった。

急性経皮毒性試験成績では、半数致死量は雌雄とも限界用量である 2000mg/kg 以上であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

- 資料 No. 14 90日間反復吸入毒性試験

試験未実施

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことから試験は実施しなかった。

急性吸入毒性試験成績では、検体のラットにおける急性吸入毒性は極めて弱く、半数致死濃度は5.15mg/L以上であり、また、雌雄ラットの感受性に著しい性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三井化学アグロ株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

○ 資料 No. 15 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 15)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時 6~7 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与期間：13 週間 (2003 年 4 月 1 日~7 月 4 日)

投与方法：検体を 0、60、170 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

詳細な症状観察；投与開始前、2、4、8 及び 13 週に全動物を対象として、以下の詳細な症状観察をケージ内あるいはオープンフィールドで行った。

体位/姿勢、呼吸状態、攣縮、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性、眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物/付着物、筋緊張、取り扱いに対する反応、運動協調性、瞳孔径、瞳孔機能、常同行動、被毛粗剛、立毛、皮膚色、活動性、探索行動、異常歩行、立ち上り回数、糞の個数、糞の状態、尿の状態 (活動性はフォトビ-センサーにより測定)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄											
	2 週			4 週			8 週			13 週		
検査時期 投与量 (ppm)	60	170	500	60	170	500	60	170	500	60	170	500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

500ppm 投与群雄で探索行動のスコアが投与 4 週に、活動性のカウントが投与 13 週に有意に減少したが、継続性はなく偶発的変動と考えられた。

機能検査；投与開始前、2、4、8 及び 13 週の詳細な症状観察と同時に、全動物を対象として以下の項目を検査した。

感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射)、体温、握力、着地時間脚幅、自発運動量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄											
	2 週			4 週			8 週			13 週		
検査時期												
投与量 (ppm)	60	170	500	60	170	500	60	170	500	60	170	500

性 別	雌											
	2 週			4 週			8 週			13 週		
検査時期												
投与量 (ppm)	60	170	500	60	170	500	60	170	500	60	170	500

500ppm 投与群雌で投与 13 週に自発運動量の有意な増加が認められたが、本試験に先行あるいは併行して実施された[ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験]及び[ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験]では、自発運動量に有意差は認められず、偶発的な変化と考えられた。

170ppm 投与群雄で投与 2、4 及び 8 週の後肢握力の有意な低下がみられたが、用量相関性は認められず、前肢握力を含めた筋力あるいは運動機能の低下を示す他の項目には何ら変化がみられなかったことから、偶発的変動と考えられた。

なお、[ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験]で 500ppm 投与群雌雄に認められた空中立ち直り反射における着地姿勢の軽微な乱れは、本試験では認められず、運動協調性及び筋力に対する影響を示唆する他の項目にも特記すべき変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与開始日、その後は毎週 1 回全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週の体重を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投 与 週												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

500ppm 投与群雌で、投与 10~13 週の体重に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週1回測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週の摂餌量を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	投 与 週												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13

500ppm 投与群では、雄で投与 4~13 週、雌で投与 6、8~13 週に摂餌量の有意な増加がみられ、雌では投与 10 週以降の体重変化に有意な増加が認められた。

170ppm 投与群雄で投与 3、5、8~11 週、60ppm 投与群雄で投与 5 週に摂餌量の有意な増加がみられたが、体重変化に有意な増加はみられず、検体投与に関連した変動とは考えられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		60	170	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.49	10.0	29.3
	雌	4.04	11.6	35.0

眼科学的検査；本試験に先行して実施された[ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 10)]で同一の用量群について眼科学的検査を実施した結果、検体投与に関連した異常は認められなかったことから、本試験における眼科学的検査は省略した。

肉眼的病理検査；投与終了後に各群雌雄各 5 匹の動物を対象として検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に対照群及び 500ppm 投与群の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作製し、鏡検した。

前脳(大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む)、中脳、小脳、橋、延髄、眼球(網膜を含む)、視神経、脊髄、脊髄神経節、脊髄神経の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋

500ppm 投与群で検体投与に起因する病理組織学的変化は観察されなかったため、60 及び 170ppm 投与群の検査は実施しなかった。

認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別	雄		雌	
投 与 量 (ppm)	0	500	0	500
所見\検査動物数	5	5	5	5

認められたこれらの変化はいずれも軽微であり、発生頻度にも対照群及び 500ppm 投与群間で意味のある差は認められなかった。

従って、500ppm 投与群雌雄で検体投与に関連した神経病変の発生はなかったとみなすことができた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験における神経系に対する影響は 500ppm までの用量では認められず、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 500ppm (雄 29.3mg/kg/day、雌 35.0mg/kg/day) 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三井化学アグロ株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

- 資料 No. 16 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験未実施

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(1) 1) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

○ 資料 No. 17 ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 17)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時 5 週齢、1 群雌雄各 25 匹

投与期間：52 週間 (2003 年 2 月 24 日～2004 年 3 月 2 日)

投与方法：検体を 0、20、60、170 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠；

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。

雄の 20、60ppm 投与群で各 1 例の死亡が認められた。

死亡及び一般状態に検体投与に関連した影響は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、その後は毎週 1 回、全生存動物を対象として以下の項目について観察し、スコアを記録した。

ケージ内； 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

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

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別	雄					雌				
	0	20	60	170	500	0	20	60	170	500
投与量 (ppm)										
検査動物数	25	25/24	25/24	25	25	25	25	25	25	25

雄の全投与群で散見された立ち上がり姿勢の頻度の減少は、各時期の対照群においてむしろ高く、見かけ上の所見と考えられた。雌の 500ppm 投与群でみられた立ち上がり姿勢の頻度の増加は、雌のみに一時期認められた所見であることから偶発所見と考えられた。その他の所見は、用量相関性のある変動ではなかった。

機能検査；投与 11 及び 49 週時に、各群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄							
	11 週				49 週			
検査時期								
投与量 (ppm)	20	60	170	500	20	60	170	500

170ppm 投与群雄で自発運動量の増加がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。また、先に実施した 90 日間反復経口投与毒性試験で一部の動物に空中立ち直り反射における着地姿勢の軽微な乱れが観察されたが、本試験では再現されず、検体投与に関連性はなかったと考えられた。

体重変化；投与開始前、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、その後投与 16 週からは 4 週に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

500ppm 投与群雌で投与 6~20 週時に統計学的に有意な体重増加が認められたが、ほぼ同時期の摂餌量の増加によって生じたと考えられた。しかし、増加幅は大きくはなく、体重及び摂餌量の増加に毒性学的な意義がある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三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、その後投与 16 週からは 4 週に 1 回、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定し、平均摂餌量を算出した。また、投与 13 週までの平均食餌効率も算出した。

500ppm 投与群雌で統計学的に有意な摂餌量の増加が認められたが、増加幅は大きくはなく、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

20ppm 投与群で統計学的に有意な摂餌量の増加が雄では 40 及び 48 週時に、雌では 13 週時にみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。

食餌効率は、雌雄それぞれ全群において同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		20	60	170	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.791	2.38	6.69	19.5
	雌	0.976	2.87	8.16	24.8

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与 52 週時に対照群及び 500ppm 投与群の全生存動物を対象として、以下の部位について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体/硝子体、眼底
検体投与に関連した異常は認められなかった。

尿検査；投与 13、25 及び 51 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として尿を採取し、以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄											
	13 週				25 週				51 週			
	20	60	170	500	20	60	170	500	20	60	170	500
検査時期												
投与量 (ppm)												

性 別	雌											
	13 週				25 週				51 週			
	20	60	170	500	20	60	170	500	20	60	170	500
検査時期												
投与量 (ppm)												

500ppm 投与群では、腎臓機能の変化を疑わせる所見として雌で尿量の増加及び尿比重の低下が、溶血性貧血を疑わせる所見として血中直接ビリルビンの増加に随伴し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

500ppm 投与群雄でみられた血小板数の減少は、雌では観察されなかったこと、先に実施した 90 日間投与試験では観察されていないことから偶発所見である可能性が高いと考えられた。また、500ppm 投与群雄で 26 週にリンパ球数の増加がみられたが、増加量は 170ppm 投与群で認められた増加量より小さく、170ppm 投与群雄で 14 週及び 26 週にみられたリンパ球数の増加とともに用量相関性が認められなかった。雌では、52 週後に好中球数の減少が全投与群でみられたが、背景データとの比較で当該試験対照群値 (1.00) が背景データ (0.86) より高く、見かけ上の変動であった可能性が高いと考えられた。その他、500ppm 投与群雌で好塩基球数の増加がみられたが、一検査時期に雌のみで観察された所見であり、また、ばらついた値の出易い項目であることから、偶発所見とみなした。

プロトロン時間の短縮が雄の 60ppm 以上の投与群でみられたが、投与用量との間に明瞭な相関性がなく、偶発所見と思われた。500ppm 投与群雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられたが、毒性学的意義は明らかでなかった。

その他、170、60 及び 20ppm 投与群で認められた種々の変化は、用量相関性のある変動ではなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄												
	14 週後				26 週後				52 週後				
	20	60	170	500	20	60	170	500	20	60	170	500	
検査時期													
投与量 (ppm)													

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	60	170	500	20	60	170	500

500ppm 投与群では、雌雄で心臓及び腎臓重量の増加、雌で肝臓、脾臓及び副腎重量の増加が観察され、検体投与に関連した変動と考えられた。

170ppm 投与群雄で脾臓の対体重比の減少がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡及び投与終了後の全生存動物を対象として、剖検を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡及び投与終了後の対照群及び 500ppm 投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

また、20、60 及び 170ppm 投与群の全生存動物の副腎(雌雄)、肝臓(雌雄)、骨髓(雌)、脾臓(雌) 及び肉眼的異常部位についても検査を行った。

脳、脊髓、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハ-ダ-腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	60	170	500	0	20	60	170	500
臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(続き)

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	60	170	500	0	20	60	170	500
臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

溶血性貧血を疑わせる所見として、500ppm 投与群雌で骨髄(椎骨、胸骨、大腿骨)の赤血球系細胞造血亢進及び脾臓の重量増加を伴ううっ血/充血が認められた。肝臓機能の変化を示す所見として、500ppm 投与群雌雄及び 170ppm 投与群雄で肝臓の肝細胞脂肪化が認められた。また、500ppm 投与群雌雄で副腎の皮質束状帯細胞の肥大、雌で肝臓の好塩基性細胞型肝細胞小増殖巣が観察された。

以上の結果から、本剤のラットに対する 52 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、500ppm 投与群雌雄では溶血性貧血を疑わせる所見として低色素性小球性貧血(雌雄で平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少を伴うヘマトクリット値及び血色素量の減少、雌で赤血球数、網赤血球数の増加、平均赤血球血色素濃度の減少)及び骨髄の赤血球系造血亢進(雌雄で赤芽球数の増加による顆粒球系/赤芽球系の低下、雌で骨髄有核細胞数の増加)、雌雄で間接及び直接ビリルビンの増加による総ビリルビンの増加、尿検査では雄でビリルビン、雌でウビリゲンの増加、病理組織学的検査では雌で骨髄の赤血球系細胞造血亢進及び脾臓の重量増加を伴ううっ血/充血が、肝臓機能の変化を示す所見として雌雄で GOT、GPT、GGTP の増加、アルカリホスファターゼ、総コレステロール、トリグリライドの減少及び肝臓のび慢性肝細胞脂肪化、雌で血糖の減少及び肝臓重量の増加が、腎臓機能の変化を疑わせる所見として雌雄で血中カルシウムの減少、腎臓重量の増加、雌で尿量の増加と尿比重の低下が認められた。その他の変化として雄で尿潜血の増加、雌でリンパ球数の増加に伴う白血球数の増加、骨髄中のリンパ球数及び形質細胞数の増加、雌雄で好酸球数と好中球数の減少、雌雄で心臓重量の増加及び副腎の皮質束状帯細胞の肥大、雌で副腎重量の増加及び肝臓の好塩基性細胞型肝細胞小増殖巣が認められた。また、170ppm 投与群では雌で平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少、顆粒球系/赤芽球系の低下、雌雄で好酸球数及び雄で好中球数の減少、雌でリンパ球数の増加、雄で直接ビリルビン、雌で間接及び直接ビリルビンの増加による総ビリルビンの増加、雌雄で総コレステロール、トリグリライドの減少、雄でアルカリホスファターゼの減少、雌で GOT、GPT、GGTP の増加、血糖の減少、雄で肝臓の肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 60ppm(雄 2.38mg/kg/day、雌 2.87mg/kg/day)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三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 18 イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 18)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、開始時5ヵ月齢、1群雌雄各4匹

投与期間：52週間（2004年6月9日～2005年6月14日）

投与方法：検体を0、20、100及び500ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄ともに死亡は認められなかった。

検体投与に起因するとみられる臨床症状が、500ppm投与群雌雄各1例に観察された。雌雄で歩様蹠踉及び後肢引きずり歩行、更に雌で流涎及び自発運動量の低下が認められ、自発運動量の低下以外の症状は長期間にわたって観察された。

詳細な状態の観察；投与開始前、その後は毎週1回、全動物を対象として以下の項目について観察し、スコアを記録した。

ケージ内；活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦・痙攣

ケージから取り出す時；社交性

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

触診；外皮、筋肉

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見として、20ppm 投与群雌で投与 49 及び 50 週時に軽度な外皮の異常 (前肢ないし後肢指間の腫脹) の頻度の増加が認められたが、用量相関性のある変動ではなかった。

一般状態の観察時にみられたと同じ検体投与に起因するとみられる所見 (雌雄で歩行異常、雌で流涎及び自発運動量の低下) が 500ppm 投与群の雌雄各 1 例に観察された。

体重変化；投与開始前、投与 1～13 週時には毎週 1 回、その後 16 週以降は 4 週に 1 回全動物の体重を測定した。

ほぼ全投与期間を通じて、雄では全ての投与群の体重が対照群より高い値で、雌では全ての投与群の体重が対照群より低い値で推移したが、統計学的有意差はみられず、用量相関性も認められなかった。

摂餌量；毎日全動物の摂餌量を測定した。

500ppm 投与群雌 1 例で飼料を残す週がみられたが、その他の動物では投与期間中給与した飼料の全てを残さずに摂取した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.500	2.51	12.2
	雌	0.508	2.58	12.5

眼科学的検査；投与開始前及び投与 52 週時に全動物を対象として、以下の部位について検査した。

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

尿検査；投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に全動物の尿を採取し、以下の項目を検査した。

比重、ウレターゼン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、外観、
尿量、尿沈渣

52 週時に 20ppm 投与群雌で統計学的に有意な尿量の増加が認められたが、用量に関連した変動ではなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に全動物を対象として橈側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別	雄											
	-1 週			13 週			26 週			52 週		
検 査 時 期	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500
投与量 (ppm)												

性 別	雌											
	-1 週			13 週			26 週			52 週		
検 査 時 期	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500
投与量 (ppm)												

500ppm 投与群の雄では、全検査時期を通じて活性化部分トロンボプラスチンの短縮が観察された。この変化は先の 90 日間反復経口投与毒性試験でも 200ppm 以上の投与群で認められていることから、検体投与に関連した変化と考えられたが、一般的に軽度の活性化部分トロンボプラスチンの短縮には毒性学的意義はないと考えられ、本試験でも同様に解釈した。また、同群雄で 26 週時に好中球数の増加に基づく白血球数の増加が観察されたが、一時期のみ、片方の性のみで観察されたこと、また、先に実施した試験では認められていないことから、偶発所見と解釈された。

雄の全ての投与群で、全検査時を通じ平均赤血球容積及び平均赤血球色素量の減少あるいは減少傾向が観察されたが、両項目とも投与開始前にすでに変動が観察されており、また、投与期間中に観察された変動と用量との間に相関性は認められなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピロリン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別	雄											
	-1 週			13 週			26 週			52 週		
	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500

性 別	雌											
	-1 週			13 週			26 週			52 週		
	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500

100ppm 投与群雄の総蛋白及びグロブリンの再計算／再検定の結果から、100ppm 投与群雄で観察された統計学的に有意な総蛋白の低下は、この動物の値が投与に関連のない理由で低かったために生じていたことが判明した。

500ppm 投与群では、雌雄で間接ビリルビンの増加に基づく総ビリルビンの増加、雄でグロブリンの減少に基づく総蛋白の減少、雌で 52 週時にグロブリンの減少傾向に基づく A/G 比の上昇が観察され、これらの変化は先の 90 日間反復経口投与毒性試験でも観察されていることから検体投与に関連した変動と考えられた。

500ppm 投与群では、雄で 52 週時に塩素の増加がみられたが、一時期かつ雄のみに観察されたこと、先に実施した試験では認められていないことから偶発所見と解釈された、一方、雌で 26 週時に総コレステロールの減少がみられたが、先の 90 日間反復経口投与毒性試験でも認められていることより、検体投与に関連した変化と考えられた。

20ppm 投与群雌でカルシウム及びカリウムの増加がみられたが、用量相関性のある変動ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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

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

検体投与に関連した変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後の全動物を対象として、剖検を行った。

検体投与に関連した所見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作製し、鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、咽頭、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膺、眼球、涙腺、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 52 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、500ppm 投与群では雌雄で歩様踴躍及び後肢引きずり歩行、雌で流涎及び自発運動量低下等の一般状態の変化が観察され、雌雄で間接ビリルビンの増加に基づく総ビリルビンの増加、雄でグロブリンの減少に基づく総蛋白の減少、雌でグロブリンの減少傾向に基づく A/G 比の上昇及び総コレステロールの減少が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 100ppm (雄 2.51mg/kg/day、雌 2.58mg/kg/day) 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三井化学アグロ株式会社にある。

2) 発がん性

○ 資料 No. 19 ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 19)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005年・2007年

検体の純度：

供試動物：Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時5週齢、1群雌雄各50匹

投与期間：104週間 (2003年2月24日～2005年3月4日)

投与方法：検体を0、60、170及び500ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は2又は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠；

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。また、毎週1回、全生存動物
を対象として腫瘍の触診に加え、以下の項目について観察した。

ケージ内； 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

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

ケージ外； 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、
立毛、異常姿勢、異常行動

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	60	170	500	0	60	170	500

500ppm 投与群の雄で限局性の脱毛を示す動物数の増加がみられ、同所見は
肉眼的病理検査でも観察されたが、雄のみである上に増加数自体も少なく、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

脱毛部位に特定の組織学的変化はみられなかったため、偶発所見と考えられた。
 体重変化；投与開始前、投与1週から13週までは毎週1回、その後投与16週からは4週に1回、全生存動物の体重を測定した。

500及び170ppm投与群雌で投与6～20週時頃に軽度ながら統計学的に有意な体重増加が認められたが、ほぼ同時期の摂餌量の増加に起因すると考えられた。しかし、増加幅は大きくはなく、体重及び摂餌量の増加に毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

500ppm投与群の雌で72週以降に統計学的に有意な体重低下がみられ、検体投与に起因した変動と考えられた。

摂餌量；投与1週から13週までは毎週1回、その後投与16週からは4週に1回、連続3日分のケージ別摂餌量を測定し、平均摂餌量を算出した。

500ppm投与群では、雄で統計学的に有意な摂餌量の減少が投与期間前半にみられたが、全投与期間を通じた総平均摂餌量は対照群と差はなかった。また、雌では統計学的に有意な摂餌量の増加が散見され、総平均摂餌量の軽微な増加がみられたが、増加幅は大きくはなく、毒性学的な意義があるとは考えられなかった。

その他、統計学的に有意な摂餌量の増加が170ppm投与群雌雄で数回、60ppm投与群雌で投与1週時にみられたが、総平均摂餌量は対照群と差はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		60	170	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.02	5.73	16.9
	雌	2.57	7.28	22.7

血液学的検査；投与終了後の全生存動物を対象として、後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。また、参照する可能性を考慮して血液塗末標本を作製した。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント(リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

投与期間中の全切迫殺動物について血液塗末標本を作製し、白血球百分率(リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球、その他)を求めた。対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	60	170	500	60	170	500

500ppm投与群では雄で好中球数及び単球数の減少に伴う白血球数の減少、雌でリンパ球数の増加に伴う白血球数の増加、雌雄で好酸球数の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

500、170 及び 60ppm 投与群の雌の死亡・切迫殺動物で下垂体の点／斑の発生頻度の減少がみられたが、総発生頻度では 500ppm 投与群に減少傾向が認められたのみで、170 及び 60ppm 投与群では減少は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡及び投与終了後の対照群及び 500ppm 投与群の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

また、60 及び 170ppm 投与群の全生存動物の副腎（雌雄）、肝臓（雌雄）、眼球（雌雄）骨髄（雌）、脾臓（雌）、子宮角（雌）及び肉眼的異常部位についても検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハダ腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 (147～148) に示す。

500ppm 投与群では、雌雄で肝臓のび慢性肝細胞脂肪化及び眼球の網膜萎縮、雄で肝臓の肝細胞小増殖巣（好塩基性細胞型）、雌で骨髄の造血亢進、脾臓のうっ血／充血、肝臓の胆管過形成及び副腎の皮質束状帯細胞肥大の発生頻度の増加が認められた。更に、170ppm 投与群では、雌で副腎の皮質束状帯細胞肥大及び眼球の網膜萎縮の発生頻度の増加が認められ、検体投与に起因して発生したと考えられた。その他、500ppm 投与群では、雄で精巣間細胞過形成の発生増加及び精巣上体の乏精子症の発生減少、雌で子宮角腔拡張の発生増加及び乳腺の腺上皮過形成の発生減少が認められた。

500ppm 投与群雄で膵臓の外分泌細胞萎縮の発生減少がみられたが、先に実施した試験では観察されず、また、雄にしか認められなかったことより偶発所見と考えられた。また、雌で副腎の限局性皮質脂肪化の発生減少がみられたが、検体投与による皮質束状帯細胞肥大の発生に伴って、自然発生性病変である限局性皮質脂肪化の発生が抑制されたと考えられた。死亡・切迫殺動物において 170ppm 投与群雄で前胃のびらん／潰瘍の発生頻度の増加及び 60ppm 投与群の雌で同所見の発生頻度の減少がみられたが、用量との関連性は認められなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 (146～149) に示す。

下垂体の前葉腺腫、甲状腺の C-細胞腺腫、精巣の間細胞腫及び子宮角の内膜間質ポリープの発生頻度が本系統においては高かった。しかし、500ppm 投与群では、雌雄で下垂体の前葉腺腫、雄で精巣の間細胞腫の発生頻度の減少が認められた。また、170ppm 投与群の雄で単核細胞性白血病の発生頻度の減少がみられたが、用量相関性のある所見ではなかった。

雌雄いずれの投与群においても腫瘍性病変の発生頻度に統計学的あるいは生物学的に有意な増加は認められなかった。また、検体投与との関連性が疑われる特殊

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

な腫瘍性病変の発生、1臓器／組織における特定の腫瘍性病変の多発化、自然発生性腫瘍性病変の発生の早期化も観察されなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する104週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、500ppm投与群では雌で体重増加抑制、雌雄で好酸球数の減少、雄で好中球数の減少に伴う白血球数の減少、雌でリンパ球数の増加に伴う白血球数の増加、雌雄で肝臓のびまん性肝細胞脂肪化及び眼球の網膜萎縮、雄で肝臓の肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞型)、雌で骨髄の造血亢進、脾臓のうっ血／充血、肝臓の胆管過形成及び副腎の皮質束状帯細胞肥大の発生頻度の増加が認められ、雌で肝臓及び副腎重量の増加が観察された。また、雌雄で心臓、雄で腎臓重量の増加も認められた。170ppm投与群では雌雄で好酸球数、雄で白血球数の減少、雌で副腎重量の増加、副腎の皮質束状帯細胞肥大及び眼球の網膜萎縮の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに60ppm(雄2.02mg/kg/day、雌2.57mg/kg/day)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 20 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 20)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005・2007 年

検体の純度：

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、開始時 5 週齢、1 群雌雄各 52 匹

投与期間：78 週間 (2003 年 4 月 24 日～2004 年 11 月 1 日)

投与方法：検体を 0、50、150 及び 450/300ppm (450ppm 投与群では投与開始後間もない時期から雌雄で死亡率の増加がみられたため、雄では 35 週以降、雌では 34 週以降に投与量を 450ppm から 300ppm に変更した) の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠；

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。また、毎週 1 回、腫瘍の触診に加えて以下の項目について観察を行った。

ケージ内； 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

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

ケージ外； 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

13、26、39、52、65 週時及び試験終了時 (78 週) の死亡率を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	450/300	0	50	150	450/300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

450/300ppm 投与群雌雄で 450ppm 投与時期の高い死亡率が原因となって、投与期間中しばしば統計学的に有意な死亡率の増加が認められた。

150ppm 投与群雌で散発的に有意な死亡率の増加がみられたが、投与終了時には対照群と同率となった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臨床症状を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	50	150	450/300	0	50	150	450/300

450/300ppm 投与群の雌で、450ppm 投与時期の切迫殺動物に自発運動量低下や呼吸緩徐化の発生が多くみられ、統計学的に有意な総発生頻度の増加が認められた。発生数は多くはなかったが、それらの切迫殺動物の衰弱時には腹臥位姿勢も観察された。雄においても、総発生頻度は高くなかったが、450ppm 投与時の切迫殺動物に同様の所見が観察された。また、450/300ppm 投与群の雄 2 例、雌 1 例で切歯の伸長が観察された。

その他の統計学的に有意な変動は、用量相関性のない変動、または毒性学的意義のない減少であった。

体重変化；投与開始前、投与 1～13 週までは週 1 回、投与 16～76 週までは 4 週に 1 回また投与終了時 (78 週) に全生存動物の体重を測定した。

下表に体重増加量を示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	50	150	450/300	50	150	450/300

雄では、全投与群で投与期間中を通じて対照群とほぼ同等か、上回る値で推移した。78 週時の体重増加量に統計学的に有意な増加が認められたが、明瞭な用量相関性はみられず、偶発所見と考えられた。雌の 450/300ppm 投与群では投与後半に体重の低下傾向がみられたが、78 週時の体重増加量に統計学的有意差は認められなかったため、毒性所見とは考えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量；投与1～13週までは週1回、投与16～76週までは4週に1回、全生存動物の摂餌量を測定した。

投与期間を通じた総平均摂餌量は、雌雄ともに全用量群で同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		50	150	450/300
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.99	14.7	37.5
	雌	4.69	13.9	36.5

血液学的検査；投与終了後に全生存動物を対象として後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。また、血液塗末標本を作製し、大型非染色球が $0.3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ を超えていた場合は鏡検し、腫瘍性形態を示す血液細胞の有無を検査した。

白血球数、白血球ディファレンシャルカウント(リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)

また、切迫殺動物を対象として尾端切断により採血し、血液塗末標本を作製して白血球百分率を求めた。

雌雄ともに、白血球数及び白血球ディファレンシャルカウントに検体投与の影響は認められなかった。切迫殺動物で、リンパ系腫瘍細胞を有する個体が観察されたが、発生数に差は見られなかった。

臓器重量；投与終了後に各群雌雄各10匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓(胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	50	150	450/300	50	150	450/300
投与量 (ppm)						

雌の150ppm及び450/300ppm投与群で肝臓の対体重比に統計学的に有意な増加が観察されたが、増加幅は150ppm投与群において大きく、用量相関性は認められなかった。また、150ppm投与群の雌で心臓及び腎臓の対体重比に有意な増加が観察されたが、用量相関性のある変動ではなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫殺及び投与終了後の全生存動物を対象として、剖検を行った。対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄、リパ^o節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハ^oダ^o-腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 (155 頁) に示す。

450/300ppm 投与群雌でアミロイド腎症の発生頻度(対照群 0/52、450/300ppm 群 5/52)に統計学的に有意な増加が認められ、死亡・切迫殺動物での増加、特に 450ppm 投与時で顕著であった。

その他の変動は、用量相関性のない変動、または毒性学的意義のない減少であった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 (159~162 頁) に示す。

悪性リンパ腫等の全身性腫瘍及び肺臓の腺腫及び腺癌の発生頻度が本系統においては高かった。

450/300ppm 投与群では、雄の死亡・切迫殺動物及び全動物において肝細胞腺腫が、また、雌の死亡・切迫殺動物で肺臓の腺腫の発生に対照群に比して有意な減少がみられた。

本試験で用量群間で死亡率に差がみられたため、いずれかの群で 4 例以上の発生がみられた腫瘍性病変について、対照群と 450/300ppm 投与群を対象として Peto 検定を行ったが、生存時間を考慮した場合でも 450/300ppm 投与群の腫瘍性病変の発生頻度に統計学的に有意な変動はなかった。

雌雄いずれの投与群においても腫瘍性病変の発生頻度に統計学的あるいは生物学的に有意な増加は認められなかった。また、検体投与との関連性が疑われる特殊な腫瘍性病変の発生、特定の腫瘍性病変の多発化、自然発生性腫瘍性病変の発生の早期化も観察されなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、450/300ppm 投与群では雌雄で 450ppm 投与時に高い死亡率がみられ、切迫殺動物では自発運動量低下や呼吸緩徐化の発生が認められた。また、少数例で切歯の伸長が観察され、雌で肉眼的な腎臓の退色及び表面粗造の発生と対応したアミロイド腎症の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 150ppm(雄 14.7mg/kg/day、雌 13.9mg/kg/day)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 4 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	150	450/300	0	50	150	450/300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(1 2) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

○ 資料 No. 2 1 ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 2 1)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度 :

供試動物 : SPF Wistar Hannover (Br/Han:WIST@JcI [GALAS]) ラット、投与開始時 4 週齢、
1 群雌雄各 24 匹

投与期間 : P 世代 ; 投与開始から F1 児離乳時までの約 18 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの約 18 週間

(2004 年 8 月 12 日 ~ 2005 年 10 月 14 日)

投与方法 : 検体を 0、25、50 及び 100ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

用量設定の根拠 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間を通して一般状態及び生死を毎日観察した。

体重；雄親動物の体重は、投与開始時、育成及び繁殖期間中は毎週1回、及び剖検日に測定した。雌親動物では、投与開始時、育成期間中は毎週1回、その後は妊娠0、7、14、20日、哺育0、7、14、21日及び剖検日に測定した。更に、体重増加量を算出した。

摂餌量；体重測定日に1週間毎の摂餌量を測定し、1匹あたりの1日の平均摂餌量を算出した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌の発情を確かめ、雌雄1対1で同居させ、翌日膣栓又は膣垢中の精子の有無により交尾を確認した(妊娠0日)。妊娠の確認は、分娩及び剖検時の子宮内着床痕の有無によって行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び出産時期の観察により、次の指標を算出した。

・雄の交尾率(%) = (交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数) × 100

・雌の交尾率(%) = (交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数) × 100

・受胎率(%) = (妊娠雌数/交尾を認めた雌数) × 100

・出産率(%) = (正常出産雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間、着床数、精巢の精子頭部数及び精巢上体の精子数、運動性及び形態を測定した。F1世代について、性成熟に関して雄は包皮分離、雌は膣開口を指標として観察を行い、完了日齢及び体重を記録した。

肉眼的病理検査；哺育児の離乳後、全ての親動物の剖検を行った。

哺育4日に選抜されなかった哺育児、哺育期間中の死亡児、継代用以外のF1離乳児及び全てのF2離乳児についても剖検を行った。

臓器重量；剖検後、全ての親動物を対象として、脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮、精巢、精巢上体、精嚢及び前立腺の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

剖検したF1及びF2離乳児のうち、可能な限り各腹から雌雄各1匹ずつを対象として、脾臓、胸腺、副腎及び子宮の重量を測定し、対体重比も算出した。

病理組織学的検査；対照群及び100ppm投与群の親動物について、哺育児を離乳できた各群雌雄10組を対象として、生殖器官(卵巣、卵管、子宮、膣、精巢、精巢上体、精嚢、凝固腺、前立腺)、下垂体、副腎及び肉眼的異常部位の病理組織学的検査を行った。妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組についても同様に実施した。

P世代、100ppm投与群の雌親動物の腎臓重量対体重比に増加がみられたため、対照群及び100ppm投与群のP世代雌親動物のすべての腎臓について病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成(10週間)		体重、摂餌量を測定。 投与8週終了後少なくとも2週間発情周期を検査。
	交配(最長2日)	雌雄1対1で交配。交尾は膣栓又は膣垢中の精子で確認(妊娠0日)	交配状況の観察。
	妊娠(3週間)		妊娠0、7、14、20日に雌親動物の体重、摂餌量を測定。
	出産		出産状況の観察。 生存児数・死亡児数、性別検査。
	哺育(3週間)	哺育4日目に各同腹児数を雌雄各4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹、8匹以下の場合はそのまま)	哺育0、7、14、21日に雌親動物の体重、摂餌量を測定。 雌雄別生存児体重及び生存率を哺育0、4、7、14、21日に測定。 哺育4日目屠殺児及び途中死亡児を剖検。
F1	離乳	継代用として各群雌雄24匹ずつを選抜。	雌雄親動物について剖検、臓器重量を測定し、対照群と最高投与群について病理組織学的検査。継代用以外の離乳児を剖検し、一部の離乳児について臓器重量を測定。
	育成(10週間)		性成熟の観察。 (P世代に準ずる)
	交配(最長11日)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週間) 出産 哺育(3週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
F2	離乳		雌雄親動物について剖検、臓器重量を測定し、対照群と最高投与群について病理組織学的検査。全ての離乳児を剖検し、一部の離乳児について臓器重量を測定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果：概要を次頁の表に示した。

対照群の F1 雄親動物 1 匹に眼脂、切歯不正咬合及び顔面の変形が認められ、摂餌量の減少と体重低下が顕著なことから、投与 5 週後に安楽死させた。

50ppm 投与群の繁殖期の F1 雄親動物で脱毛の頻度の上昇がみられたが、100ppm 投与群では認められず、偶発的な変動と判断された。

100ppm 投与群の P 雌親動物で腎臓対体重比の増加がみられたが、病理組織学的検査結果に異常は認められず、また、F1 世代で再現されなかったことから、偶発的な変化と考えられた。その他、50ppm 投与群の P 雌親動物で脳重量の低下、25ppm 投与群の F1 雌親動物で卵巣重量及び下垂体対体重比の増加がみられたが、用量相関性が認められないことから、偶発的な変動と判断された。

児動物では、25ppm 投与群の F2 雄哺育児の哺育 0 及び 7 日に体重低下がみられたが、50 及び 100ppm 投与群ではみられないことから、検体投与に関連のない偶発的な変動と判断された。25、50 及び 100ppm 投与群の F1 雄離乳児、100ppm 投与群の F1 雌離乳児ならびに 25ppm 投与群の F2 雄離乳児に脳重量の低下が認められたが、選抜動物の平均体重はいずれも対照群より低く、脳対体重比には有意な差はみられないこと、さらに、児動物の体重に関しては、哺育期間中及び離乳後の育成期間中のいずれの測定においても検体投与の影響が認められないことから、選抜した離乳児の体重が偶発的に低値に偏った結果を反映したものであり、検体投与に関連のない変動と判断された。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、高用量である 100ppm まで親動物及び児動物に明らかな毒性を示さなかった。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して 100ppm (P : 雄 6.16mg/kg/day 雌 9.87mg/kg/day、F1 : 雄 6.86mg/kg/day 雌 9.85mg/kg/day) であると判断される。

繁殖能については最高投与量の 100ppm でも影響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三井化学アグロ株式会社にある。

2) 催奇形性

○ 資料 No. 2 2 ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 2 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：

供試動物：SPF Wistar Hannover (Br/Han:WIST@Jcl [GALAS]) 妊娠ラット、14 週齢、
1 群 24 匹

投与期間：器官形成期投与 14 日間（試験期間：2004 年 5 月 10 日～11 月 4 日）

投与方法：検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、30、100 及び 300mg/kg/day の投与レベル
で妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、1 日 1 回経口投与した。

また、対照群に 1%CMC 水溶液を同様に投与した。

なお、膣栓又は膣垢中に精子を認めた日を妊娠 0 日とした。

用量設定の根拠；

観察・検査項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18 及び 20 日に体重
を測定し、体重増加量も算出した。また、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量
を減じた重量を補正体重とした。摂餌量を妊娠 0～6、6～9、9～12、12～15、
15～18 及び 18～20 日の各期間について測定した。

妊娠 20 日目に帝王切開し、剖検の後、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎
児数を検査した。また、副腎重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

生存胎児；性別、体重、胎盤重量及び外表異常の観察を行った。

各同腹児に番号をつけ、偶数番号の胎児については内臓異常の有無を検査した。

奇数番号の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

対照群の1例が死亡し、努力性呼吸の原因と考えられる胸水の貯留及び肺の一部に肝変化が認められたことから、投与時に媒体を誤嚥した可能性が考えられた。

母動物の100及び300mg/kg/day投与群で検体投与の影響として、肉眼的病理検査で副腎の暗調化、副腎重量の増加、病理組織学的検査で副腎皮質束状帯及び網状帯の細胞肥大が認められた。

300mg/kg/day投与群の胎児で体重の低下が認められた。

胎児の奇形学的検査で、30mg/kg/day投与群で何らかの奇形を持つ胎児と局所性浮腫を示す胎児の頻度の増加がみられたが、奇形の出現頻度のほとんどを占める局所性浮腫は1腹の胎児に限定して発生したこと、他の投与群に同じ所見が全く観察されないことから、検体投与によって引き起こされたものではないと考えられた。

一方、変異に関しては、30mg/kg/day投与群で骨格変異胎児数の増加がみられたが、個々の骨格変異の出現頻度では有意差はみられず、また、100mg/kg/day投与群では有意な増加が認められないことから、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。300mg/kg/day投与群で何らかの骨格変異を持つ胎児の頻度の有意な増加がみられ、個別の所見として胸骨分節配列異常、過剰肋骨、仙椎前椎骨数27の出現頻度の増加が認められた。

300mg/kg/day投与群の胎児に検体投与の影響がみられたが、母動物に対する最小毒性量より高い用量においてのみ認められたことから、本試験条件下では検体に特異的な催奇形性及び発生毒性は認められないと判断される。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの無毒性量は、母動物においては30mg/kg/day、胎児動物においては100mg/kg/dayであった。また、最高投与量の300mg/kg/dayでも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

○ 資料 No. 23 ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 23)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2005 年

検体の純度：

供試動物：SPF 日本白色種妊娠ウサギ (Kbl:JW)、18 週齢、1 群 25 匹

投与期間：器官形成期投与 22 日間 (試験期間 2004 年 3 月 18 日～10 月 7 日)

投与方法：検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、40、100 及び 250mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間、1 日 1 回経口投与した。

また、対照群に 1%CMC 水溶液を同様に投与した。

なお、人工授精を行った日を妊娠 0 日とした。

用量設定の根拠：

観察・検査項目：

母動物：一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日に体重を測定し、体重増加量も算出した。また、妊娠 28 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量を補正体重とした。摂餌量を妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18、18～21、21～24、24～27 及び 27～28 日の各期間について測定した。妊娠 28 日目に帝王切開し、剖検の後、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査した。

生存胎児：性別、体重、胎盤重量及び外表異常の観察を行った。また、各胎児とも内臓異常の有無を検査した後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

250mg/kg/day 投与群で歩行不能に陥った母動物 1 例を安楽殺処分して剖検した結果、仙椎に骨折が認められたため、ケージ内での偶発的な事故によるものと判断された。

250mg/kg/day 投与群では、一部の個体に妊娠中期から後期にかけて摂餌量の著しい低下が観察され、平均摂餌量は妊娠 24 日から 28 日にかけて有意に低下した。また、摂餌量の著しい低下や摂餌の停止がみられた個体では排糞量や体重も著しく減少し、2 匹が流産した。また、肉眼的病理検査で盲腸において水溶性または黒色内容物の貯留の出現頻度の増加が認められた。

40 及び 100mg/kg/day 投与群では、検体の母動物に対する影響は認められなかった。本試験では、検体の胎児に対する影響はいずれの投与群でも観察されなかった。また、生存胎児の奇形学的検査では対照群を含む各群で種々の奇形や変異が観察されたが、これらの所見の出現頻度には統計学的に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母動物においては 100mg/kg/day、胎児動物においては 250mg/kg/day であった。また、最高投与量の 250mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与量 (mg/kg/day)		0	40	100	250
1 群 当 り 動 物 数		25	25	25	25

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 復帰突然変異性

○ 資料 No. 24 細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料 No. 24)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株)、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法による復帰突然変異性試験を行った。

検体を溶解させるため DMSO を用いた。

用量設定の根拠；

試験結果：結果を次頁の表に示した。

2 回の試験において検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、最高用量である 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ においても、いずれの菌株においても溶媒対照群に比して 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9-AA 及び 2-AA ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) 染色体異常

○ 資料 No. 25 チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 25)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、染色体異常誘発性を検定した。短時間処理法では、代謝活性化系存在下及び非存在下で検体を 6 時間処理し、18 時間後に染色体標本を作製した。また、連続処理法では、代謝活性化系非存在下で検体を 24 及び 48 時間連続処理した後に染色体標本を作製した。検体は DMSO に溶解して用いた。

各プレートあたり 100 個、各用量あたり 200 個の中期分裂像を観察した。

検体のいずれの用量においても、染色体異常を有する細胞の出現頻度(構造的染色体異常の場合はギャップを除く)に有意な増加が認められない場合、陰性と判定した。

用量設定の根拠；

結果：結果を次頁の表に示した。

短時間処理法及び連続処理法のいずれの方法においても、構造的染色体異常を有する細胞及び倍数性細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びベンツ(a)ピレンでは、有意に高い頻度で染色体異常細胞がみられた。

以上の結果から、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 小核試験

○ 資料 No. 26 マウスを用いた小核試験

(資料 No. 26)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 2002 年

検体の純度 :

供試動物 : ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1)、7 週齢、体重 雄 30.3~36.9g、雌 22.6~29.1g、
1 群雌雄各 5 匹

試験方法 : 検体を 0.5%CMC・Na 水溶液に懸濁し、100、200、400mg/kg/day の投与レベル
で、1 日 1 回、24 時間間隔で 2 日間、強制経口投与した。なお、陰性対照群に
0.5%CMC・Na 水溶液を同様に投与した。2 回目投与 24 時間後に全ての動物を屠
殺し、骨髄塗抹標本を作製した。陽性対照群には、マイトマイシン C を 1 回強制経口投
与し、24 時間後に動物を屠殺した。各標本について、多染性赤血球を 2000 個
観察し、小核を有する多染性赤血球を計測した。また、1000 個の赤血球を観察
し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定の根拠 ;

結 果 : 結果を次頁の表に示した。

100mg/kg/day 群の雌及び雌雄の計で多染性赤血球数の割合に有意な減少が認め
られたが、Williams の多重比較検定では有意差はみられず、また、溶媒対照群
値が比較的高かった点や、200 及び 400mg/kg/day 群では有意な減少が認められ
ていない点などから、100mg/kg/day 群にみられた減少は毒性学的に有意ではな
いと考えられた。

雌雄のいずれの投与群においても、小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な
増加は認められなかった。一方、陽性対照群であるマイトマイシン C では、小
核を有する多染性赤血球の頻度に明らかな増加が認められた。

以上の結果から、本検体は本試験条件下においてマウスの骨髄細胞に小核誘発性を有しな
いものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(14) 生体機能への影響

○ 資料 No. 27 レピメクチンにおける薬理試験

(資料 No. 27)

試験機関 (株) 環境バイリス研究所
[GLP 対応]

報告書作成年 2004 年

検体の純度：

用量設定の根拠：

1. 一般状態

マウスにおける一般状態観察

供試動物：ICR系マウス (Crj:CD-1)、5週齢、体重 雄 23.5~26.5g、雌 19.9~22.8g
1群雌雄各3匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に1w/v% Tween80水溶液を加えて懸濁し、0、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。Irwinの多次元観察法に準じた方法で投与1、2、4、6、24、48及び72時間後に一般状態の観察を行い、投与前、投与24、48、72時間後に体重を測定した。

結果：2000mg/kg投与群の雄3例、雌2例が死亡し、雌1例で24時間後に鈍い動き、歩行失調及び異常歩行がみられたが、200及び600mg/kg投与群雌雄マウスの一般状態に変化は認められなかった。24時間後に雄の600、2000mg/kg投与群及び雌の2000mg/kg投与群で体重増加抑制がみられたが、その後は対照群と同様の体重増加を示した。

ラットにおける一般状態観察

供試動物：SD系ラット (Crj:CD)、5週齢、体重 106.7~116.3g、1群雄5匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に1w/v% Tween80水溶液を加えて懸濁し、0、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。機能観察総合評価法に準じた方法で投与1、2、4、6、24、48及び72時間後に一般状態の観察を行い、併せて体温及び瞳孔径も測定した。また、投与前、投与24、48、72時間後に体重を測定した。

結果：2000mg/kg投与群の1例が死亡した。600mg/kg投与群の1例で爪先立ち歩き、空中正向反射での四肢統合性に問題あり(申請者注：四肢統合性異常)、腹筋及び肢筋緊張度の抵抗なし(申請者注：腹筋及び肢筋緊張度低下)が、2000mg/kg投与群の1例で爪先立ち歩きが認められたが、その他は対

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

照群と同様であり、ラットの行動、神経症状等機能検査項目及び体温・瞳孔径に変化は認められなかった。2000mg/kg 投与群で体重増加抑制がみられたが、200 及び 600mg/kg 投与群では対照群と同様の体重増加を示した。

2. 中枢神経系に対する作用

マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用

供試動物：ICR 系マウス (Crj:CD-1)、5 週齢、体重 25.2~28.8g、1 群雄 8 匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に 1w/v% Tween80 水溶液を加えて懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg を経口投与した。4 時間後にヘキソバルビタール 80 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間 (睡眠時間) を測定した。

結 果：

薬 物	投与量 (mg/kg)	睡眠時間 (min)

各投与群とも、影響は認められなかった。

3. 循環器系に対する作用

無麻酔ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物：SD 系ラット (Crj:CD)、6 週齢、体重 163.3~190.4g、1 群雄 5 匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に 1w/v% Tween80 水溶液を加えて懸濁し、0、200、600 及び 2000mg/kg を経口投与した。投与前、投与 2、4 及び 6 時間後に収縮期血圧及び心拍数を測定した。

結 果：

項 目	薬 物	投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間		
				2 時間	4 時間	6 時間

各投与群とも、影響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三井化学アグロ株式会社にある。

4. 消化器系に対する作用

マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物：ICR系マウス(Crj:CD-1)、5週齢、体重25.2~29.5g、1群雄8匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に1w/v% Tween80水溶液を加えて懸濁し、0、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。4時間後に5%活性炭末懸濁液を経口投与し、30分後にマウスを屠殺して胃腸管を摘出し、小腸炭末輸送能を測定した。

結 果：

薬 物	投与量 (mg/kg)	炭末移行率 (%)

各投与群とも、影響は認められなかった。

5. 腎機能に対する作用

ラットの尿量及び尿中電解質に対する作用

供試動物：SD系ラット(Crj:CD)、6週齢、体重158.7~176.1g、1群雄5匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に1w/v% Tween80水溶液を加えて懸濁し、0、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。直後に生理食塩液を2.5mL/100g体重の割合で経口負荷し、6時間後までの尿を採取して尿量及び電解質を測定した。

結 果：

薬 物	投与量 (mg/kg)	尿量 (mL/100g)	Na ⁺ (μEq/100g)	K ⁺ (μEq/100g)	Na ⁺ /K ⁺ (Ratio)	Cl ⁻ (μEq/100g)

600mg/kg投与群で尿量に有意な減少がみられたが、用量依存性もみられず、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

各投与群とも、影響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三井化学アグロ株式会社にある。

6. ラットの血液凝固及び溶血試験

供試動物：SD系ラット (Crj:CD)、6週齢、体重 170.5~185.3g、1群雄5匹

試験方法：検体を純度換算して秤量し、磨砕した後に1w/v% Tween80水溶液を加えて懸濁し、0、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。4時間後に麻酔下で後大静脈から採血し、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及び血漿中のヘモグロビン濃度を測定した。

結 果：

薬 物	投与量 (mg/kg)	プロトロンビン時間 (sec)	活性化部分トロンボ プラスチン時間 (sec)	ヘモグロビン濃度 (g/dL)

各投与群とも、影響は認められなかった。

以上の試験結果より、本剤の2000mg/kg投与群で死亡例が認められたが、200及び600mg/kg投与群では死亡はみられなかった。一般状態では600及び2000mg/kg投与群のそれぞれ1例に爪先立ち歩きがみられたが、その他の生体機能に及ぼす影響は認められなかった。従って、本剤による急性中毒症発症の可能性は極めて低いと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

レピメクチンの「生体機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般状態 [Irwin法]	マウス	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂3 ♀3	2000	600	2000mg/kg 群で雄 3 例、雌 2 例が死亡し、雌 1 例で鈍い動き、歩行失調及び異常歩行が認められた。
一般状態 [機能観察総合 評価法]	ラット	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂5	600	200	2000mg/kg 群で 1 例が死亡し、600 及び 2000mg/kg 群の各 1 例で爪先立ち歩きが認められた。
中枢神経系 [ヘキパルビタル 誘発睡眠]	マウス	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂8	—	2000	各群とも影響は認められなかった。
循環器系 [血圧・心拍数]	ラット	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂5	—	2000	各群とも影響は認められなかった。
消化器系 [炭末輸送能]	マウス	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂8	—	2000	各群とも影響は認められなかった。
腎機能 [尿量・電解質]	ラット	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂5	—	2000	各群とも影響は認められなかった。
血液凝固 溶血試験	ラット	経口 (Tween80)	0, 200, 600, 2000	♂5	—	2000	各群とも影響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三井化学アグロ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物

(1) 急性経口毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

()

()

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 変異原性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(

(

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。