

農薬抄録

一般名：メトミノストロビン

「殺菌剤」

(作成年月日) 平成 年 月 日

(改訂年月日) 平成 年 月 日

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属) _____

	(会社名)	(担当部課)	(担当者)	(TEL)
連絡先	バイエルクロップサイエンス株式会社			

目次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	13
IV. 適用および使用上の注意	14
V. 残留性および水質汚濁性	20
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	35
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	58
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒-10
(2) 皮膚感作性	毒-15
(3) 急性神経毒性	毒-17
(4) 急性遅発性神経毒性	毒-18
(5) 90日間反復経口投与毒性	毒-19
(6) 21日間反復経皮毒性	毒-40
(7) 90日間反復吸入毒性	毒-41
(8) 反復経口投与神経毒性	毒-42
(9) 28日間反復遅発性神経毒性	毒-43
(6) 慢性毒性および発がん性	毒-44
(7) 繁殖毒性および催奇形性	毒-92
(8) 変異原性	毒-112
(9) 生体機能影響	毒-123
(10) その他	毒-129
2. 原体混在物および代謝物	毒-164
3. 製剤	毒-185
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
1. 動物体内運命試験	代-5
2. 植物体内運命試験	代-27
3. 土壌中運命試験	代-39
4. 水中運命試験	代-45
5. 土壌吸着試験	代-57
【附】メトミノストロピンの開発年表	附-1

1. 開発の経緯

メトミノストロピンは塩野義製薬株式会社¹⁾が平成元年に見いだした新規のメトキシミノアセトアミド系殺菌剤で、社内試験により稲いもち病に高い効果が認められた。

メトミノストロピンの稲いもち病防除剤の特性として、水田施用で極めて安定した予防及び治療効果があることが挙げられる。メトミノストロピンには優れた予防効果ならびに治療効果があり、しかも、本剤の防除効果の持続期間は約50日と長い。したがって、メトミノストロピンは稲いもち病が発生する前でも、発病後に処理しても十分な効果が認められ、散布適期幅の広い薬剤である。

さらに、土質・土性や減水深など水田での条件による薬効の変動が少ないことも特長である。

メトミノストロピンの稲いもち病防除剤としての開発は、まず平成3年度にSSF-126(5%粒剤)の試験名で(社)日本植物防疫協会において委託試験が開始され、平成4年度と平成5年度には6%粒剤(オリブライト粒剤)で委託試験が全国各地の試験機関で広く実施された。その結果、メトミノストロピン粒剤は優れた効果を示す稲いもち病防除剤として高い評価を受け、平成5年度に実用性を有するとの判定を得た。

平成6年度及び平成7年度には(社)日本植物防疫協会の特別連絡試験として治療効果の確認を中心に薬効・薬害試験を実施した。

平成8年からはSSF-126(15%粒剤、オリブライト1キロ粒剤)の(社)日本植物防疫協会における委託試験が開始され、平成9年度に実用性を有するとの判定を得た。また、平成9年度には(社)日本植物防疫協会の特別連絡試験として体系処理による稲いもち病防除試験を実施した。

安全性評価に関する試験は平成4年より開始された。各種の毒性試験及び生体内運命、環境に対する影響等の試験の結果、メトミノストロピンの人畜及び環境に対する高い安全性が確認された。

メトミノストロピンには土壌移行性がわずかにあるが、蒸気圧は低く、大気中に拡散することもない。特に本剤は粒剤による水面施用なので、飛散の心配が極めて少ない。また、本剤には予防効果及び治療効果があること、ならびに効果が長期間持続することにより、稲いもち病の防除を省略または防除回数を少なくすることが可能となる。近年、農薬の環境に対する影響が懸念されているが、上記のことからメトミノストロピンにより農薬の環境への影響を軽減することが可能であると考えられる。

以上のように、メトミノストロピンは稲いもち病防除剤として予防及び治療効果があり、処理適期幅が広いという優れた特性を有しており、環境に対する影響も少ないことが予想される。これらの特長は省力化を求めるこれからの農業に適した資材として貢献するものと期待される。

我が国においては、平成10年に、オリブライト粒剤及びオリブライト1キロ粒剤が登録され、続いて平成11年にオリブライトパック、平成16年にイモチエース粒剤及びオリブライト250Gがそれぞれ新規農業登録された。また、いもち病以外には、紋枯病、穂枯れ(ごま葉枯病、すじ葉枯病)、白葉枯病、葉鞘腐敗病及び黒しゅ病への適用が拡大されている。

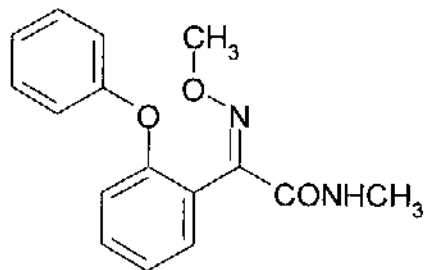
*1 2000年1月1日にアグレボ(AgrEvo)社と合併しアベンディスクロップサイエンスS.A.、2002年12月1日にバイエルクロップサイエンス株式会社との合併により、現在のバイエルクロップサイエンス株式会社

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称および化学構造

- 1) 一般名 メトミノストロビン (metominostrobin) (ISO)
- 2) 別 名 商品名： オリブライト、イモチエース
 試験名： SSF-126
- 3) 化学名 (*E*)-2-メトキシイミノ-*N*-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド
 (*E*)-2-methoxyimino-*N*-methyl-2-(2-phenoxyphenyl)acetamide (IUPAC)
- (*E*)- α -メトキシイミノ-*N*-メチル-2-フェノキシベンゼンアセトアミド
 (*E*)- α -methoxyimino-*N*-methyl-2-phenoxybenzeneacetamide (CAS)

4) 構造式



- 5) 分子式 C₁₆H₁₆N₂O₃
- 6) 分子量 284.32
- 7) CAS No. 133408-50-1

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 類白色結晶性粉末、ない又はわずかに特異なにおい
 官能試験法
 [1995年]
- 2) 密度 1.29 g/cm³ (20 °C)
 OECDガイドライン#109 比重瓶法
 [1993年、非GLP]
- 3) 融点 88.8 °C
 日局一般試験法融点測定法
 [1995年、非GLP]

- 4) 沸点 約240 °Cで分解のため測定不能
OECDテストガイドラインNo.103 Siwoloboff法
[1999年、GLP]
- 5) 蒸気圧 1.5×10^{-5} Pa (25°C)
OECDテストガイドラインNo.104 気体流動法
[1995年、GLP]
- 6) 溶解度 (水および有機溶媒)
水 (20°C) 0.128 g/L
OECDテストガイドラインNo.105 フラスコ法
[1993年、非GLP]
- 有機溶媒 (20°C)
- | | |
|---------|----------|
| n-ヘキサン | 1.02 g/L |
| トルエン | 129 g/L |
| ジクロロメタン | 620 g/L |
| アセトン | 390 g/L |
| メタノール | 360 g/L |
| 酢酸エチル | 220 g/L |
- OECDテストガイドラインNo.105 フラスコ法
[2000年、GLP]
- 7) 解離定数 非解離
OECDテストガイドラインNo.112 滴定法、分光光度法、電気伝導度法
[1999年、GLP]
- 8) 分配係数 (n-オクタノール/水) logPow 2.32 (20°C)
OECDテストガイドラインNo.107 フラスコ振とう法
[1993年、非GLP]
- 9) 土壌吸着係数 $K_{Foc} = 62.347 \sim 85.548$ (25°C)
OECDテストガイドラインNo.106 吸着/脱着
[1995年、非GLP]
- 10) 加水分解性 安定 (pH 4~9、50°C、5日間)
OECDテストガイドラインNo.111 pHの関数としての加水分解
[1993年、非GLP]
- 11) 水中光分解性
- | | |
|-----|--|
| 蒸留水 | $t_{1/2} = 46$ 時間 (25°C、キセノンアーク灯 265W/m ² (>290nm)) |
| 自然水 | $t_{1/2} = 39$ 時間 (25°C、キセノンアーク灯 265W/m ² (>290nm)) |
- [1995年、非GLP]

1.2) 安定性

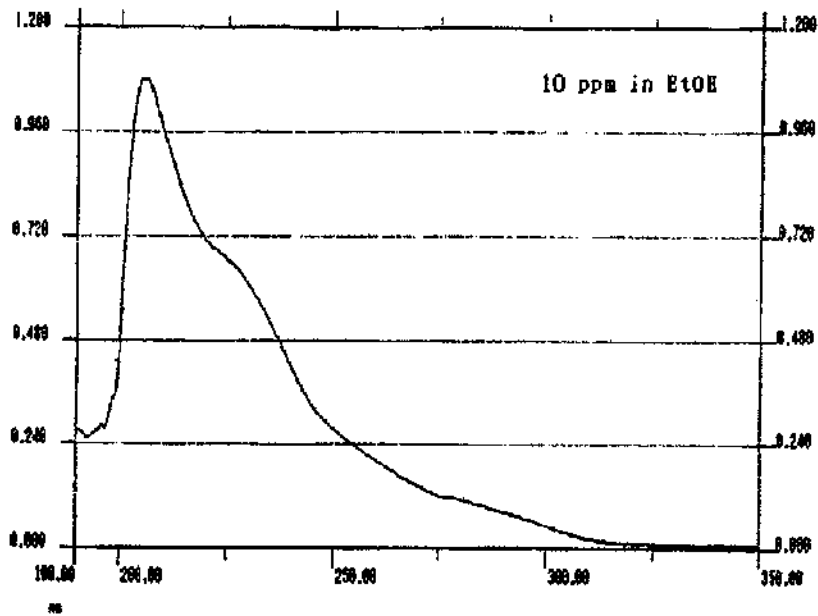
①熱安定性 室温で安定 (250°Cから分解)
OECDテストガイドラインNo.113 熱分析法
[2000年、GLP]

②曝光試験 やや不安定
[1995年、非GLP]

1.3) UV、IR、MS、NMR (^1H 、 ^{13}C)スペクトル 図1~図5

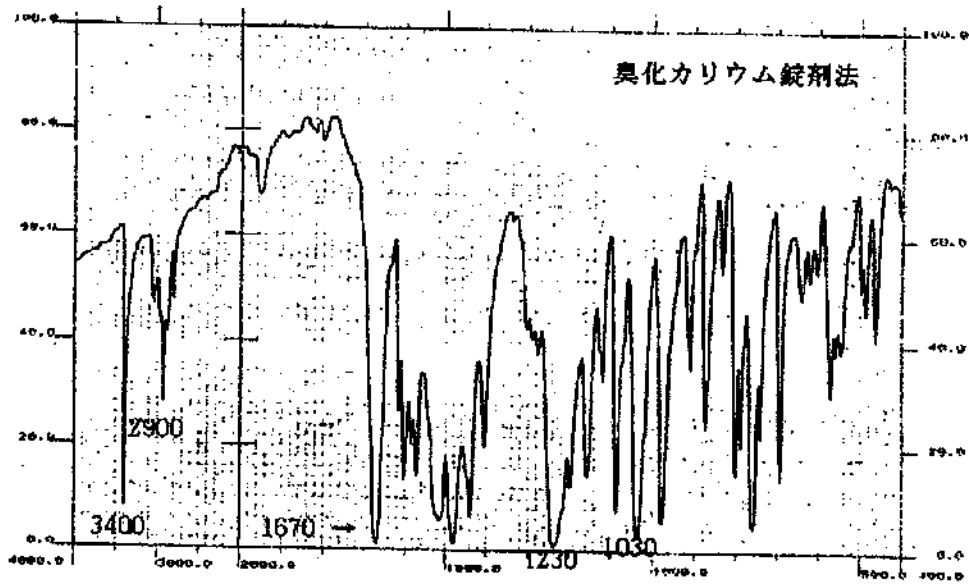
[1995年、非GLP]

図1 UVスペクトル



測定機器： 島津 UV-2200
溶液： 10 ppm エタノール溶液
スリット幅： 2.0 mm
測定温度： 約20℃
最大吸収波長： 205 nm、モル吸光係数 (ϵ) = 30194

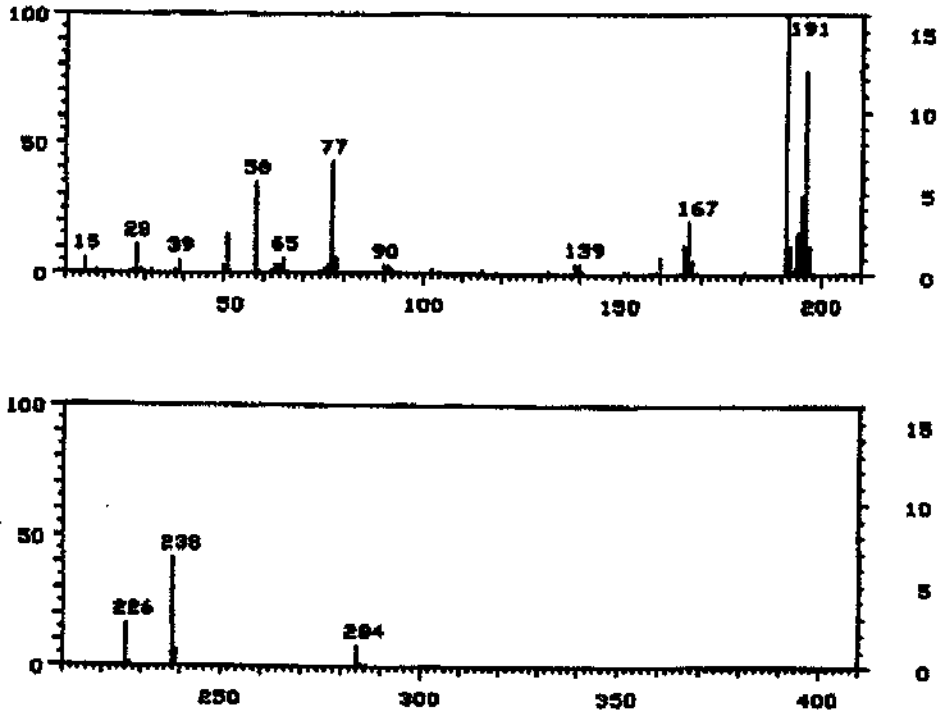
図2 IRスペクトル



測定機器： 島津 IR-435
 測定条件： KBr錠剤法 (メトミノストロピン2%)

波長 (cm ⁻¹)	帰属
3400	ν N-H
2900	ν C-H (メチル基)
1670	ν C=O
1600~1450	ν C=C (ベンゼン環)
1230、1030	ν Ar-O-Ar

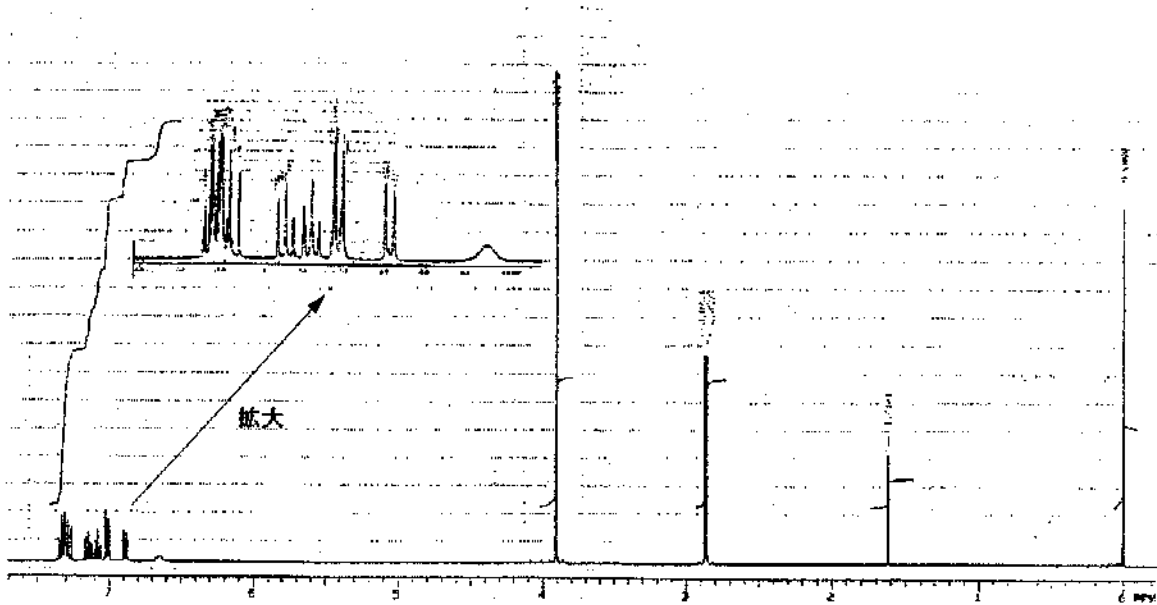
図3 MSスペクトル



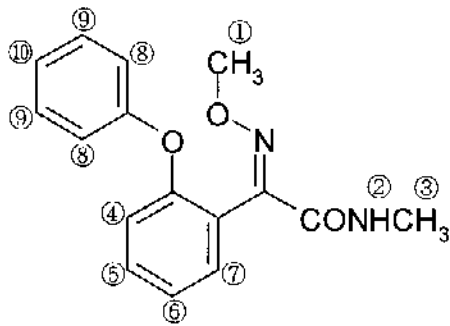
測定機器： 日立 M-68
 測定条件： サンプル導入法・温度 DI・80℃
 イオン源 180℃、イオン化電圧 70V

フラグメント イオン (m/z)	基準ピーク に対する 強度	帰属	フラグメント イオン (m/z)	基準ピーク に対する 強度	帰属
284	10		196	80	
238	45	不明	191	100	
226	20		77	50	

図4 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

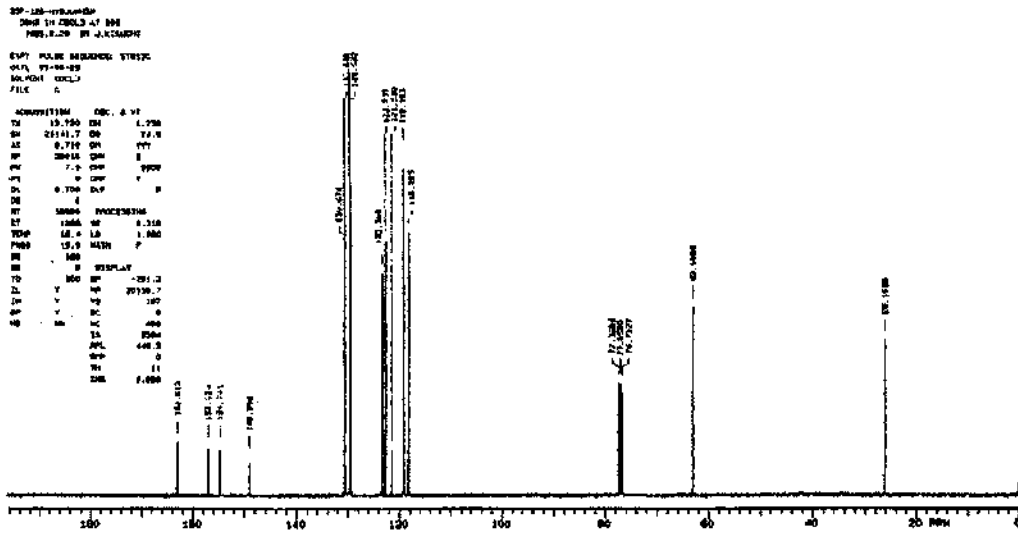


測定機器： Varian XL-400
 測定条件： 10mg / 0.5mL CDCl_3 (基準物質：テトラメチルシラン)
 周波数： 400 MHz

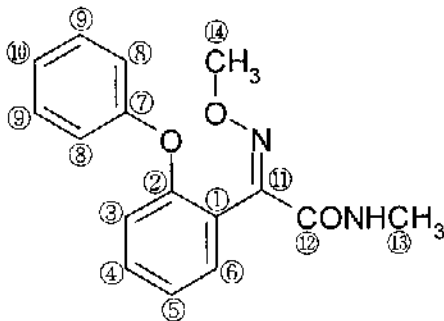


プロトンの位置 (ppm)	帰属
2.86	③
3.91	①
6.65	②
6.89	④
7.01	⑧
7.08	⑩
7.14	⑥
7.30	⑨
7.32	⑤、⑦

図5 ^{13}C -NMR スペクトル

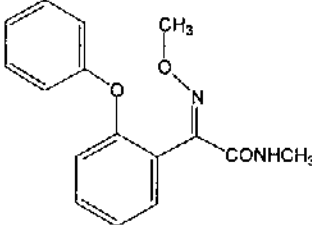


測定機器： Varian XL-400
 測定条件： 30mg / 0.7ml. CDCl_3 (CDCl_3 の炭素を基準とした)
 周波数： 101 MHz



カーボンの位置 (ppm)	帰属
26.18	⑭
63.10	⑭
118.30	③
119.21	⑧
121.53	①
122.75	⑤
123.39	⑩
129.57	⑨
130.64	④
130.69	⑥
149.00	⑪
154.75	②
157.02	⑦
163.02	⑫

3. 原体の成分組成

	名 称	構 造 式	規 格 値	通 常 値
有効成分	メトミノストロビン (E)-2-メトキシイミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド ¹⁾			
原体 混 在 物				

	名 称	構 造 式	規 格 値	通 常 値
原 体 混 在 物				

4. 製剤の組成

① 6%粒剤 (オリブライト粒剤)

メトミノストロピン	6.0%
鋳物質微粉等	94.0%

② 15%粒剤 (オリブライト1キロ粒剤)

メトミノストロピン	15.0%
鋳物質微粉等	85.0%

③ 15%粒剤 (オリブライトバック)

メトミノストロピン	15.0%
無機塩類等	85.0%

④ 4%粒剤 (イモチエース粒剤)

メトミノストロピン	4.0%
鋳物質微粉等	96.0%

⑤ 60%剤 (オリブライト250G)

メトミノストロピン	60.0%
鋳物質微粉等	40.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

メトミノストロピンは稲いもち病菌の菌糸の生育を抑え、発病を予防し、また治療する作用を持っている。水面施用の場合、本剤は主に根部より植物体に吸収され、その後植物体内に移行する。

2. 作用機構

メトミノストロピンは稲いもち病菌のミトコンドリア呼吸鎖複合体Ⅲ (bc1 complex) のQ_oセンターに作用し、シトクローム系を経由する電子伝達を遮断することにより稲いもち病菌の呼吸を阻害する。しかしながら、本剤は人工培地上では稲いもち病菌の菌糸伸長や胞子発芽を一時的に遅延させるが、時間の経過にともない菌糸伸長や胞子発芽は回復する。本剤によって呼吸鎖の電子伝達が阻害された稲いもち病菌は活性酸素を生成する。この活性酸素がシアン耐性呼吸と呼ばれるシトクローム系をバイパスする電子伝達系を誘導し、稲いもち病菌は呼吸を回復する。このシアン耐性呼吸の誘導が、人工培地上では本剤が殺菌的な作用を示さず、静菌的である理由と考えられる。

本剤を稲に処理すると、稲いもち病の発病は強く抑制される。処理した葉を顕微鏡で観察すると、葉肉組織に侵入した菌糸が著しく細くなって死んでいる像が確認された。このように、メトミノストロピンは人工培地上では静菌的であるが、宿主植物(稲)に侵入した菌糸に対しては殺菌的に作用する。また、植物体(稲)に存在しラジカル消去剤として知られるフラボノイド化合物は、本剤による呼吸阻害にともなって生成する活性酸素を消去し、稲いもち病菌の生存を保障するシアン耐性呼吸の誘導を阻害する。このフラボノイド化合物によるシアン耐性呼吸の誘導阻害により、稲に感染した稲いもち病菌は呼吸を完全に停止すると考えられる。このように、本剤は植物(稲)との相互作用により稲いもち病を防除するという特異的な作用機構を有する。

3. 作用特性と防除上の利点

メトミノストロピンは稲いもち病に対して予防及び治療効果を有するため、葉いもちの発病前のみならず発病後にも処理できる処理適期幅が広い薬剤である。また、残効性が長いことにより、穂いもちに対しては1回処理することにより、穂いもちに対しても有効性が認められている。穂いもちが多発する場合には、穂いもち防除が必要となるが、穂いもちの防除回数を軽減できるという利点がある。

予防効果のみを有する薬剤では発病の有無や多少にかかわらず発病前に薬剤散布を行うために、不必要な薬剤散布を行う可能性がある。一方、メトミノストロピンは予防及び治療効果を有するため稲いもち病が発病した後に散布できる。

従って、メトミノストロピンは稲いもち病の発生予察を活用した合理的な稲いもち病防除が行える薬剤である。

IV. 適用および使用上の注意

＜オリブライト粒剤＞ メトミノストロピン 6.0% 粒剤

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	メトミノストロピンを 含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3kg/10a	葉いもち初発 10日前～10日後 (収穫60日前まで)	1回	散布	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は、葉いもちの初発10日前～10日後の散布で、葉いもちに有効であり、又、穂いもちに対する効果も期待できるが、穂いもちの多発が予想される場合には、穂いもち対象剤を併用することが望ましい。
- (2) 散布に当っては、湛水状態（水深3～5cm）で重複を避け均一に散布し、散布後少なくとも4～5日間は湛水状態を保ち、田面を露出させず、散布後7日間は落水及びかけ流しをしないこと。
- (3) 本剤の使用により、稲の葉に褐点を生じる場合があるので、所定の使用量を厳守するとともに、次の事項に十分注意すること。
 - ① 葉いもちの初発生の遅い地域又は早生種に対しては、本剤の使用時期のなるべく早い時期（出穂30日前頃まで）に使用することが望ましい。
 - ② 急激な温度上昇がおこる気象条件下では、葉に褐点を生じやすいので、フェーン現象等が予想される場合には使用しないこと。
- (4) 本剤を散布した水田の田面水を他作物の灌水に用いないこと。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。

<オリブライト1キロ粒剤> メトミノストロピン 15.0% 粒剤

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトミノストロピンを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 ごま葉枯病 穂枯れ(ごま葉枯病菌) 穂枯れ(すじ葉枯病菌)	1kg /10a	収穫45日前まで	1回	無人ヘリコプターによる 散布	1回
	いもち病 紋枯病 ごま葉枯病 穂枯れ(ごま葉枯病菌) 穂枯れ(すじ葉枯病菌) 白葉枯病 葉鞘腐敗病 黒しゅ病 墨黒穂病				散布	

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤をいもち病に使用する場合、薬いもちの初発10日前～10日後の散布で、薬いもちに有効であり、又、穂いもちに対する効果も期待できるが、穂いもちの多発が予想される場合には、穂いもち対象剤を併用することが望ましい。
- (2) 散布に当っては、湛水状態（水深3～5cm）で重複を避け均一に散布し、散布後少なくとも4～5日間は湛水状態を保ち、田面を露出させず、散布後7日間は落水及びかけ流しをしないこと。
- (3) 本剤の使用により、稲の葉に褐点を生じる場合があるので、所定の使用量を厳守するとともに、次の事項に十分注意すること。
 - ① 薬いもちの初発の遅い地域又は早生種に対しては、本剤の使用時期のなるべく早い時期（出穂30日前頃まで）に使用することが望ましい。
 - ② 急激な温度上昇がおこる気象条件下では、葉に褐点を生じやすいので、フェーン現象等が予想される場合には使用しないこと。
- (4) 本剤を散布した水田の田面水を他作物の灌水に用いないこと。
- (5) 本剤を無人ヘリコプターで散布する場合は、次の注意を守ること。
 - ① 散布は使用機種の使用基準に従って実施すること。
 - ② 無人ヘリコプター用粒剤散布装置によって散布すること。
 - ③ 事前に薬剤の物理性に合わせて粒剤散布装置のメタリング開度を調整すること。
 - ④ 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
 - ⑤ 散布薬剤の飛散によって他の動植物等へ影響を与えないよう、散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分注意すること。
 - ⑥ 水源池、飲料水等に本剤が飛散、流入しないように十分注意すること。
 - ⑦ 機体の散布装置は十分洗浄し、薬剤タンクの洗浄水は河川等に流さず、環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
 - ⑧ 養魚池、養魚田等に本剤が飛散、流入しないように十分注意すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 水産動植物(魚類)に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 無人ヘリコプターによる散布で使用する場合は、河川、養殖池等に飛散しないよう特に注意すること。

<オリブライトパック> メトミノストロピン 15.0% 粒剤

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトミノストロピンを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 紋枯病 穂枯れ (ごま葉枯病菌)	小包装(パック) 20個(1kg)/10a	葉いもち初発 10日前～10日後 (収穫45日前まで)	1回	水田に小包装(パック)のまま投げ入れる。	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) 小包装(パック)に使用しているフィルムは水溶性のため、濡れた手で作業したり、降雨等で破袋しないように注意すること。
- (2) 本剤は水溶性フィルムで小包装した製剤をそのまま、10アール当たり20個の割合で水田に投げ入れること。
- (3) 本剤は葉いもちの初発10日前～10日後の散布で、葉いもちに有効であり、又、穂いもちに対する効果も期待できるが、穂いもちの多発が予想される場合には、穂いもち対象剤を併用することが望ましい。
- (4) 散布に当たっては、湛水状態(水深3～5cm)で重複をさけ、所定個数を均一に投げ込み散布し、散布後少なくとも4～5日間は落水及びかけ流しをせず、湛水状態を保ち、田面を露出させないこと。
- (5) 本剤の使用により、稲の葉に褐点を生じる場合があるので、所定の使用量を水田に均一に投げ入れるとともに、次の事項に十分注意すること。
 - ① 葉いもちの初発の遅い地域又は早生種に対しては、本剤の使用時期のなるべく早い時期(出穂30日前頃まで)に使用することが望ましい。
 - ② 急激な温度上昇がおこる気象条件下では、葉に褐点を生じやすいので、フェーン現象等が予想される場合には使用しないこと。
- (6) 藻や浮き草が多発している水田では拡散が不十分となり、効果が劣る場合や薬害を生じる可能性があるため使用をさけること。
- (7) 本剤を散布した水田の田面水を他作物の灌水に用いないこと。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

水産動植物(魚類)に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。

<イモチエース粒剤> メトミノストロピン 4.0% 粒剤

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトミノストロピンを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 穂枯れ(ごま葉枯病菌) 紋枯病 変色米(カーブリア菌) 変色米(アルタリア菌) 墨黒穂病	3kg/10a	収穫35日 前まで	1回	散布	1回

2. 使用上の注意事項

- (1) 散布に当たっては、湛水状態（水深3～5cm）で均一に散布し、散布後少なくとも4～5日間は落水及びかけ流しをせず、湛水状態を保ち、田面を露出させないこと。
- (2) 本剤の使用により、稲の葉に褐変を生じる場合があるので、所定の使用量を厳守すること。特に急激な温度上昇がおこる気象条件下（フェーン現象等）では注意すること。
- (3) 本剤を散布した水田の田面水を他作物の灌水に用いないこと。
- (4) 穂いもちの防除を目的とする場合、その散布時期は出穂10～20日前が望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

<オリブライト250G> メトミノストロピン 60.0% 粒剤

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	メトミノストロピンを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	250g/10a	収穫45日前まで	1回	散布	1回
	紋枯病 穂枯れ(ごま葉枯病菌)				無人ヘリコプターによる散布	

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤をいもち病に使用する場合、葉いもちの初発10日前～10日後の散布で、葉いもちに有効であり、又、穂いもちに対する効果も期待できるが、穂いもちの多発が予想される場合には、穂いもち対象剤を併用することが望ましい。
- (2) 散布に当っては、湛水状態（水深3～5cm）で均一に散布し、特に、藻類、表層剥離などの水面浮遊物が多い場合は、拡散が不十分になるおそれがあるため、ていねいに散布すること。また、散布後少なくとも4～5日間は湛水状態を保ち、田面を露出させず、散布後7日間は落水及びかけ流しをしないこと。
- (3) 本剤の使用により、稲の葉に褐点を生じる場合があるので、所定の使用量を水田に均一に投げ入れるとともに、次の事項に十分注意すること。
 - ① 葉いもちの初発の遅い地域又は早生種に対しては、本剤の使用時期のなるべく早い時期（出穂30日前頃まで）に使用することが望ましい。
 - ② 急激な温度上昇がおこる気象条件下では、葉に褐点を生じやすいので、フェーン現象等が予想される場合には使用しないこと。
- (4) 本剤を散布した水田の田面水を他作物の灌水に用いないこと。
- (5) 本剤を無人ヘリコプターで散布する場合は、次の注意を守ること。
 - ① 散布は使用機種の使用基準に従って実施すること。
 - ② 無人ヘリコプター用粒剤散布装置によって湛水散布すること。
 - ③ 事前に圃場規格に合わせて粒剤散布装置のメタリング開度、インペラ回転数を調整すること。
 - ④ 周辺部への飛散防止のため、圃場の端から6m以上離して圃場内に散布すること。
 - ⑤ 散布薬剤の飛散によって他の動植物等へ影響を与えないよう、散布地域の選定に注意し、散布区域内の諸物件に十分注意すること。
 - ⑥ 水源池、飲料水等に本剤が飛散、流入しないように十分注意すること。
 - ⑦ 機体の散布装置は十分洗浄し、薬剤タンクの洗浄水は河川等に流さず、環境に影響を与えないよう適切に処理すること。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。

V. 残留性および水質汚濁性

1. 作物残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

本分析法は親化合物及びその変化生成物が窒素原子を有することを利用したNPD-GC検出器を使用する分析法である。

はじめに試料を粉砕し、水で2時間膨潤させ、メタノールを加えて30分間振とう抽出する。

<メトミノストロビン(1)、
の分析>

抽出濃縮液に飽和塩化ナトリウム溶液を加え、メトミノストロビン(1)、
を
ジエチルエーテル/ヘキサン混液に転溶する。脂肪成分除去のためヘキサン/アセトニトリル分配により精製する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶出液としてヘキサン/酢酸エチル混液を用いメトミノストロビン(1)、
を溶出させる。濃縮乾固し、トルエン
で定容し、NPD-GCで定量する。

<
の分析>

<
の分析>

2) 分析対象化合物

メトミノストロビン

化学名：(R)-2-メトキシミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃

分子量：284.3

代謝分解経路図中記号：(1)

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型(有効 成分量) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					メトキサロピロン(1)				メトキサロピロン(1)			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
水 稻 (玄 米) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	三重 農技 セン ター	0	-	<0.005	<0.005			<0.005	<0.005		
			1	58	0.106	0.104			0.090	0.088		
			2	34	0.491	0.468			0.412	0.408		
			2	41	0.537	0.530			0.436	0.426		
	2	48	0.262	0.259			0.208	0.202				
	散布	日植 防研 高知	0	-	<0.005	<0.005			<0.005	<0.005		
			1	56	0.038	0.037			0.055	0.053		
			2	34	0.156	0.151			0.156	0.155		
2			42	0.138	0.132			0.129	0.128			
2	49	0.103	0.100			0.127	0.126					
水 稻 (稲わら) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	三重 農技 セン ター	0	-	<0.02	<0.02			<0.02	<0.02		
			1	58	0.67	0.64			0.87	0.86		
			2	34	4.35	4.30			5.74	5.61		
			2	41	6.55	6.48			6.30	6.10		
	2	48	3.00	2.98			3.86	3.78				
	散布	日植 防研 高知	0	-	<0.02	<0.02			<0.02	<0.02		
			1	56	0.38	0.37			0.33	0.32		
			2	34	1.81	1.78			1.60	1.55		
2			42	1.16	1.14			1.06	1.04			
2	49	0.49	0.47			0.65	0.65					

残留試験結果 (続き)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効 成分) 希釈倍数ま たは使用量 使用方法	試料調 製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					メソッド(1)				メソッド(1)			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
水 稲 (玄 米) 平成13年度	粒剤 (15%) 1kg/10a	新潟 植防	0	-	<0.02	<0.02			<0.02	<0.02		
			1	35	0.07	0.07			0.08	0.08		
			1	45	0.08	0.08			0.08	0.08		
	散布	兵庫 北部 農技セ ンター	1	60	0.03	0.03			0.04	0.04		
			0	-	<0.02	<0.02			<0.02	<0.02		
			1	38	0.11	0.10			0.12	0.12		
			1	45	0.11	0.10			0.12	0.12		
1	59	0.08	0.08			0.07	0.06					
水 稲 (稲わら) 平成13年度	粒剤 (15%) 1kg/10a	新潟 植防	0	-	<0.1	<0.1			<0.1	<0.1		
			1	35	0.6	0.6			0.4	0.4		
			1	45	0.4	0.4			0.4	0.4		
			1	60	0.2	0.2			0.1	0.1		
	散布	兵庫 北部 農技セ ンター	0	-	<0.1	<0.1			<0.1	<0.1		
			1	38	0.8	0.8			1.2	1.2		
			1	45	1.4	1.4			1.8	1.8		
1	59	0.5	0.5			0.5	0.5					
水 稲 (玄 米) 平成13年度	粒剤 (4%) 3kg/10a	福井 植防	0	-	<0.02	<0.02			<0.005	<0.005		
			1	35	0.05	0.05			0.052	0.051		
			1	45	0.04	0.04			0.033	0.032		
	散布	大分 肥料 植防	1	60	0.03	0.03			0.022	0.022		
			0	-	<0.02	<0.02			<0.005	<0.005		
			1	38	<0.02	<0.02			0.177	0.172		
			1	45	0.03	0.02			0.026	0.026		
1	60	0.03	0.03			0.020	0.020					
水 稲 (稲わら) 平成13年度	粒剤 (4%) 3kg/10a	福井 植防	0	-	<0.1	<0.1			<0.02	<0.02		
			1	35	1.1	1.0			0.59	0.57		
			1	45	0.6	0.6			0.48	0.46		
	散布	大分 肥料 植防	1	60	0.7	0.7			0.30	0.30		
			0	-	<0.1	<0.1			<0.02	<0.02		
			1	38	0.8	0.7			1.29	1.24		
			1	45	2.7	2.6			0.33	0.32		
1	60	0.2	0.2			0.25	0.24					

(参考資料)

代謝物

分析結果

作物名 (栽培 形態) (分析 部位) 年 度	剤型 (有効 成分量) 希釈倍数 または 使用量 使用方法	試料 調製 場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分 析 結 果 (ppm) <small>メタノール抽出</small>	
					分析結果 (ppm) <small>メタノール抽出</small>	
					公的分析機関	社内分析機関

2. 乳汁への移行性試験

1) 試験の概要

ホルスタイン種の雌泌乳牛を各群2頭導入し、馴化後検疫し試験に供試した。朝の搾乳直後に、メトミノストロピン() 封入カプセルを配合飼料と共に7日間連続して経口投与した。

を考慮して最大投与量を80mg/頭/日に設定した。また、32、16及び8mg/頭/日の投与量も設けた。搾乳は搾乳機を用いて朝夕の2回行った。

2) 分析対象化合物

メトミノストロピン

化学名：(E)-2-メキシミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシフェニル)アセトアミド

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃

分子量：284.3

代謝分解経路図中記号：(1)

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

3) 乳汁試験結果

No.	試験機関	平成12年								
		投与量(mg/頭/日)	8		16		32		80	
		経過日数	分析結果 (ppm)							
1	メトミノストロピン(1)	投与開始3日前	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1日前	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		投与開始1日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		5日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		最終投与1日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		2日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		3日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3. 土壌残留性試験

1) 分析法の原理と操作概要

＜メトミノストロピン(1)、の分析＞

本分析法は親化合物及び変化生成物が窒素原子を有することを利用したNPD-GC検出器を使用する分析法である。

はじめに土壌試料を5mmの篩を通過させ、共栓付三角フラスコに入れて水とメタノールを加え、振とう抽出する。メタノールを減圧留去した後、QMA・C18連結ミニカラムにより精製する。ジクロロメタンに転溶し、濃縮乾固し、酢酸エチルで定容し、NPD-GCで定量する。

＜の分析＞

はアセチル化しないとガスクロマトグラフでは定量できないので高速液体クロマトグラフによる分析法である。

はじめに土壌試料を5mmの篩を通過させ、共栓付三角フラスコに入れて水とメタノールを加え、振とう抽出する。メタノールを減圧留去した後、QMA・C18連結ミニカラムにより精製する。ジクロロメタンに転溶し、濃縮乾固し、移動相で定容し、高速液体クロマトグラフで定量する。

2) 分析対象化合物

メトミノストロピン

化学名：(E)-2-メキシミン-N-メチル-2-(2-フルキシフェニル)アセアミド

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃

分子量：284.3

代謝分解経路図中記号：(1)

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

3) 残留試験結果

①容器内試験

水田条件：

推定半減期 [メトミノストロピン(1) +] 火山灰壌土 60日 沖積壇壌土 175日

火山灰壌土

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度	回数		メトミノストロピン(1)	
				最高値	平均値
日植防研 牛久 (火山灰壌土) 水田 平成7年度		0	-	<0.05	<0.05
	純品	1	0	1.94	1.88
		1	3	1.75	1.73
	2mg/kg	1	10	1.52	1.52
		1	30	1.20	1.20
	1回処理	1	45	1.08	1.08
		1	59	1.00	0.99
	30℃	1	90	0.63	0.61
		1	120	0.74	0.62
	1	150	0.57	0.56	
	1	181	0.63	0.56	
	1	240	0.34	0.34	
	1	330	0.29	0.26	
	1	360	0.24	0.24	

沖積埴壤土

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度	回数		オキサリプロリン(1)	
				最高値	平均値
三重農技 センター (沖積埴壤土) 水田 平成7年度	純品	0	-	<0.05	<0.05
		1	0	1.91	1.90
	2mg/kg	1	3	1.73	1.72
		1	10	1.60	1.60
		1	30	1.33	1.32
		1	45	1.30	1.30
		1	59	1.25	1.17
		1	90	1.08	1.08
		1	120	1.03	1.00
		1	150	0.94	0.94
		1	181	0.88	0.88
		1	240	0.78	0.76
	1	330	0.61	0.60	
1	360	0.61	0.55		

②圃場試験

水田条件：

推定半減期「メトミノストロピン(1) + 」 火山灰壌土 3日 沖積埴壌土 14日

火山灰壌土

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法		経過 日数	測 定 値 (mg/kg)		
	濃度	回数		メミノストロピン(1)		
				最高値	平均値	
日植防研 牛久 (火山灰壌土) 水田 平成7年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	1	0	-	<0.05	<0.05
			1	0	2.43	2.43
			1	1	1.96	1.95
			1	3	1.13	1.13
			1	7	0.99	0.99
			1	15	0.82	0.82
			1	29	0.61	0.60
			1	60	0.31	0.30
			1	91	0.18	0.18
			1	120	0.08	0.08
			1	150	0.07	0.07

沖積堆土

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法		経過 日数	測 定 値 (mg/kg)	
	濃度	回数		ノミストロビン(1)	
				最高値	平均値
三重農技 センター (沖積堆土) 水田 平成7年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	-	<0.05	<0.05
		1	0	1.48	1.46
		1	1	1.41	1.38
		1	3	1.54	1.54
		1	7	0.93	0.93
		1	15	0.70	0.70
		1	30	0.55	0.54
		1	59	0.37	0.36
		1	91	0.18	0.18
		1	120	0.10	0.10
1	150	0.10	0.10		

4. 水質汚濁性

1) 分析法の原理と操作概要

本分析法は親化合物及び変化生成物ともUV吸収を有することを利用した高速液体クロマトグラフによる同時定量法である。

試料に塩化ナトリウムを加え、ジクロロメタンを加え、振とう抽出する。脱水ろ過した後濃縮乾固し、アセトニトリルで定容し、高速液体クロマトグラフ（UV検出器）を用いてメトミノストロピン及び変化生成物を同時定量する。

2) 分析対象の化合物

メトミノストロピン

化学名：(E)-2-メキシミノ-N-メチル-2-(2-フェノキシエニル)アセトアミド

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃

分子量：284.3

代謝分解経路図中記号：(1)

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝分解経路図中記号：

親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

化学名：
分子式：
分子量：
代謝分解経路図中記号：
親化合物に対する換算係数：

3) 残留試験結果

田面水

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (mg/L)	
				ネミノスタロピン (1)	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 軽埴土) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	-	<0.001	<0.001
		1	0	0.393	0.377
		1	1	0.910	0.907
		1	3	0.526	0.524
		1	7	0.176	0.175
		1	14	0.032	0.032
				ネミノスタロピン (1)	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 埴壌土) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	-	<0.001	<0.001
		1	0	0.831	0.822
		1	1	1.67	1.64
		1	3	0.856	0.853
		1	7	0.196	0.193
		1	14	0.048	0.048

浸透水

分析機関：

試料調製 および 採取場所	被検物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経 過 日 数	測 定 値 (mg/L)	
				チミズロピソ (1)	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 軽塩土) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	-	<0.001	<0.001
		1	7	0.012	0.012
		1	14	0.088	0.088
				チミズロピソ (1)	
				最高値	平均値
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 植壌上) 平成6年度	粒剤 (6%) 3kg/10a	0	-	<0.001	<0.001
		1	7	0.009	0.008
		1	14	0.041	0.041

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 動物	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)	備考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
1	魚類急性毒性試験 原体 ()	コイ	10	止水	22.6 23.4	17.8 (17.7)	14.9 (14.8)	14.9 (14.8)	14.9 (14.8)	(2000年)	37
2 (GLP)	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 原体 ()	材ジノコ	20	止水	19.7 - 20.3	7.32 (7.27)	4.89 (4.86)			(2004年)	38
3 (GLP)	藻類生長阻害試験 原体 ()	緑 藻 Selenastrum# capricornutum	初期細胞濃度 1×10 ⁴ /mL	振とう 培養	22.6 23.9	EbC50(0-72hr) 1.03 * ErC50(0-72hr) 4.08 *				(2001年)	39
4 (GLP)	魚類急性毒性試験 粒剤 (4.0%)	コイ	10	半止水	23.4 - 24.0	>1000	>1000	>1000	>1000	(2002年)	41
5 (GLP)	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 粒剤 (4.0%)	材ジノコ	20	止水	19.9 - 23.0	>1000	>1000			(2002年)	42
6 (GLP)	藻類生長阻害試験 粒剤 (4.0%)	緑 藻 Selenastrum# capricornutum	初期細胞濃度 1×10 ⁴ /mL	振とう 培養	22.0 - 23.1	EbC50(0-72hr) 25.4 ErC50(24-48hr) 64.1 ErC50(24-72hr) 106				(2003年)	43
7	魚類急性毒性試験 粒剤 (6.0%)	コイ	10	止水	25 ±0.5	361	319	316	316	(1995年)	44
8	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 粒剤 (6.0%)	ジノコ	60	止水	25 ±0.5	159	106			(1996年)	45
	藻類生長阻害試験 粒剤 (6.0%)	有効成分及びその他成分は15%粒剤と同等ないし同等以下であることから、15%粒剤よりも藻類への影響が強くないと考えられるため、15%粒剤の試験成績で代替									
9	魚類急性毒性試験 粒剤 (15.0%)	コイ	10	止水	25 ±0.5	167	158	157	156	(1997年)	46
10	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 粒剤 (15.0%)	ジノコ	60	止水	25 +0.5	58.3	35			(1997年)	47
11 (GLP)	藻類生長阻害試験 粒剤 (15.0%)	緑 藻 Pseudokirchneri ella subcapitata	初期細胞濃度 1×10 ⁴ /mL	振とう 培養	24±1	EbC50(0-72hr) 2.0 ErC50(0-72hr) 7.3				(2003年)	48
12	魚類急性毒性試験 粒剤(15.0%)パック	コイ	10	半止水	22.9 - 23.3	133	122	119	115	(1999年)	50

* 現在学名が Pseudokirchneriella subcapitata と変更されている。

* 実測値に基づくEC₅₀値

No.	試験の種類 ・被験物質	供試 動物	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)	備考 ・頁
13	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 粒剤(15.0%)パック	ジノコ	40	止水	24.7 - 25.3	68.8	36.0			(1999年)	51
14 (GLP)	藻類生長阻害試験 粒剤(15.0%)パック	緑 藻 Pseudokirichmeri ella subcapitata	初期細 胞濃度 1×10 ⁴ /mL	振とう 培養	22.6 22.8	EbC50(0-72hr) 8.9 ErC50(24-48hr) 44 ErC50(48-72hr) 120				(2005年)	52
15 (GLP)	魚類急性毒性試験 粒剤 (60.0%)	コイ	10	半止水	21.0 - 21.4	42.3	35.3	35.3	32.0	(2003年)	53
16 (GLP)	ジノコ類急性遊泳 阻害試験 粒剤 (60.0%)	材ジノコ	20	止水	19.6 - 20.1	15.9	13.8			(2003年)	54
17 (GLP)	藻類生長阻害試験 粒剤 (60.0%)	緑 藻 Pseudokirichmeri ella subcapitata	初期細 胞濃度 1×10 ⁴ /mL	振とう 培養	23.0	EbC50(0-72hr) 2.13 ErC50(24-48hr) 9.49 ErC50(24-72hr) 10.9				(2003年)	55

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年: 2000年

被験物質: メトミノストロビン原体 ()

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、1群10匹、

全長: 平均 5.40 ± 0.39 cm 及び 5.29 ± 0.39 cm (順化水槽1及び2, n=各5, 計10)

体重: 平均 1.99 ± 0.43 g 及び 1.80 ± 0.44 g (順化水槽1及び2, n=各5, 計10)

方法: 所定量の検体を秤量し、DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解して試験原液を調製し、これを順次 DMSO で希釈して、各濃度区への添加希釈液を作製した。これを十分に暴気した希釈水 50 L に添加して攪拌し、濃度区 7.50, 10.0, 13.3, 17.8 及び 23.7 mg/L の試験液を調製した。対照区には希釈水のみ及び DMSO を加えた助剤対照区を設けた。試験水槽にコイ 10 匹を投入し、止水条件下で 96 時間暴露した。3、24、48、72 及び 96 時間後に死亡および毒性徴候を観察し、記録した。水温、pH 及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び毎日 1 回測定した。

試験水温: $22.6 \sim 23.4$ °C

結果:

試験濃度 (mg/L) *	7.50, 10.0, 13.3, 17.8, 23.7	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 時間	17.8 (13.3~23.7) [17.7 (13.2~23.6)]
	48 時間	14.9 (13.3~17.8) [14.8 (13.2~17.7)]
	72 時間	14.9 (13.3~17.8) [14.8 (13.2~17.7)]
	96 時間	14.9 (13.3~17.8) [14.8 (13.2~17.7)]
NOEC (mg/L)	7.50	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	10.0	

* 設定濃度

[]内は有効成分換算値

症状は 10.0 mg/L 以上の濃度区で、活動低下、表層集中、平衡消失などがみられたが、生存例では暴露終了時までには消失した。死亡は 13.3 mg/L 以上の濃度区で暴露後 24~48 時間に認められた。

暴露期間中、いずれの試験区にも試験液の乳濁、懸濁、浮遊、沈積等は認めなかった。暴露期間中の pH は 7.5~7.9、溶存酸素濃度は 7.4~8.2 mg/L であった。

暴露開始時及び終了時に測定した試験液中の被験物質濃度の設定値に対する割合は 100~103%であった。

2) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: メトミノストロビン原体 ()

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、1 群 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

試験方法: 検体を所定量秤量し、DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解して試験原液、ならびに所定量の DMSO に希釈水 (人工調製水 M4) を加えて助剤原液を調製した。所要量の試験原液と助剤原液に希釈水を加えて混和し、2.00、3.60、6.30、11.0 及び 20.0mg/L の濃度の各試験水を調製した。対照区は希釈水のみ及び助剤対照区を設けた。なお、1 濃度区につき 4 連とした。各試験水にそれぞれにミジンコを 5 頭ずつ投入し、止水条件下で 48 時間暴露した。暴露 24 および 48 時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした後、15 秒間泳げない場合とした。水温、pH 及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

試験水温: 19.7~20.3°C

結 果:

試験濃度 (mg/L) *	2.00、3.60、6.30、11.0、20.0	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 時間	7.32 (6.30~11.0) [7.27 (6.26~10.9)]
	48 時間	4.89 (4.24~ 5.65) [4.86 (4.21~5.61)]
NOEC (mg/L)	2.00	

* 設定濃度 []内は有効成分換算値

遊泳阻害率は、2.00、3.60、6.30、11.0 及び 20.0mg/L 区でそれぞれ 0、15、80、100 および 100%であった。また、助剤対照においては遊泳阻害を認めなかったが、希釈水のみ対照区で自然発生性の阻害が 5%に認められた。

試験水は全ての濃度区において、暴露期間を通して無色透明であった。

暴露期間中の pH は 8.2~8.4、溶存酸素濃度は 8.5~8.8mg/L であった。

暴露開始時及び終了時に測定した試験液中の被験物質濃度の設定値に対する割合は 99~103%であった。

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: 2001 年

被験物質: メトミノストロビン原体 ()

供試生物: 藻類 (*Selenastrum capricornutum*, ATCC22662 株)、

初期細胞濃度: 10000 cells/mL

試験方法: 予備試験の結果から、対照区、0.100、0.220、0.480、1.00、2.30 及び 5.00mg/L で試験を行った。所定量の被験物質に DMSO (ジメチルスルホキシド) を加えて超音波処理して溶解後、一部を採取して培地を加え被験物質溶液とした。また、被験物質を含まない助剤 (DMSO) 溶液も調製した。

試験培地 (OECD 培地) に前培養液を加えて初期細胞濃度の試験用水とし、各試験容器に 100mL ずつ分注した。所定の濃度となるように被験物質溶液と助剤溶液を加えて各濃度の試験水を調製した。対照区は検体を含まない培地及び助剤のみを含む助剤対照区を設けた。なお、各濃度区とも 3 連とした。試験水調製後は、23°C、4000lux の培養装置で 72 時間振とう培養した。

暴露後 24、48 および 72 時間後に細胞濃度を測定し、暴露終了時に細胞を観察した。pH は暴露開始時および終了時に測定した。培養装置内の温度および培照度を 1 日 1 回測定した。細胞濃度の推移から面積法および速度法で生長阻害率を算出し、50%生長阻害濃度 (EC₅₀) を求めた。また、最大無影響濃度 (NOEC) を算出した。

回復試験: 最高濃度区の 5.00mg/L について、72 時間後の生長阻害結果から回復試験を実施した。NOEC レベル (0.1mg/L) まで培地を加えて希釈し、上記の条件で培養した。また、5.00mg/L 区の希釈後の細胞濃度と同等にまで対照区についても希釈して同様に培養した。回復培養開始後経時的に細胞数を測定した。

試験水温: 22.6~23.9°C

結 果:

暴露期間中、全ての試験区において浮遊物、沈殿物、油分等は認められず、無色透明であった。

暴露期間中の試験水の pH は暴露開始時で 7.8、終了時で 8.4~10.5 であった。暴露終了時における藻類の形態観察では、5.00mg/L 区で正常な細胞の他に膨張した細胞が認められたが、2.30mg/L 以下の濃度区、対照区および助剤対照区とも形態異常や細胞凝集は認められなかった。

回復試験においては、5 日目に対数増殖期を経て定常期となり、最大生長速度が対照区と同等となった。また、形態の異常なども認めなかった。これらの

ことから、暴露試験で増殖が抑制された藻類においても、無影響濃度レベルに戻すことによって増殖が回復することが判明した。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.100、0.220、0.480、1.00、2.30、5.00
	実測濃度	0.079、0.175、0.383、0.812、1.85、4.05
F_0C_{50} (mg/L) (95%信頼限界)		(0-72h) 1.28 (0.852~1.91) [1.28 (0.850~1.91)] 『 1.03 (0.676~1.55) 』
E_rC_{50} (mg/L) (95%信頼限界)		(0-72h) 4.88 (算出不可) [4.87 (算出不可)] 『 4.08 (1.47~11.3) 』 (24-48h) >5.00 (算出不可) [>4.99 (算出不可)] (24-72h) >5.00 (算出不可) [>4.99 (算出不可)]
NOEC (mg/L)		NOEC _b (0-72h) 0.220 NOEC _r (24-48h) 0.480 NOEC _r (24-72h) 0.220

[] 内は有効成分換算値

『 』内は実測濃度による値

4) 魚類急性毒性試験

(資料 4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2002年

被験物質：イモチエース粒剤（メトミノストロビン粒剤：4.0%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長：5.51-5.99cm（平均5.71cm）、体重：1.72-2.87g（平均2.20g）

方法：一群各10匹を設定濃度 0（対照）及び1000mg/Lの濃度で48時間後に試験液を全量交換する半止水式条件で96時間暴露した。なお、対照は希釈水のみとした。試験液はガラス製水槽に入れた希釈水50Lに被験物質を所定量添加し、攪拌してを調製した。試験水槽に供試魚を10匹投入し、暴露開始24、48、72及び96時間後に観察して死亡数、毒性徴候などを記録した。暴露期間中、給餌は行わなかった。試験液の水温、溶存酸素濃度及びpHを暴露開始時及び毎日測定した（換水時は前後に測定）。

試験水温：23.4~24.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0、1000	
LC50 (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC (mg/L)	>1000	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	1000	

*：設定濃度に基づく値

濃度区及び対照区において、毒性症状及び死亡のいずれも全く認めなかった。

暴露期間中、濃度区では白色沈殿物が水槽の底に認められた。

暴露期間中のpHは7.3~7.7、溶存酸素濃度は5.8~8.4mg/Lであった。

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: 2002年

被験物質: イモチエース粒剤 (メトミノストロピン粒剤: 4.0%)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各20頭 (幼体)

方法: 検体を所定量秤量し、暴気した希釈水 (人工調製水 M4) を加えて攪拌し、1000mg/Lの濃度の試験水を調製した。対照区は希釈水のみを用いた。なお、1濃度区につき4連とし、それぞれにミジンコを5頭ずつ投入して止水条件下で48時間暴露した。暴露24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした後、15秒間泳げない場合とした。水温、pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

試験水温: 19.9~20.3°C

結果:

試験濃度 (mg/L) *	0、1000	
EC ₅₀ (mg/L)	24時間	>1000
	48時間	>1000
NOEC (mg/L)	>1000	

* 設定濃度

遊泳阻害は、濃度区及び対照区のいずれにおいても認めなかった。

試験水は濃度区において、暴露期間を通して粒剤の沈殿が認められた。

暴露期間中のpHは8.0~8.3、溶存酸素濃度は8.5~8.8mg/Lであった。

6) 藻類成長阻害試験

(資料 6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：イモチエース粒剤（メトミノストロピン粒剤：4.0%）

供試生物：緑藻（*Selenastrum capricornutum*、ATCC22662株）、
初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：乳鉢で粉碎した被験物質を所定量秤量し、培地を添加して被験物質原液を調製した。これを、各試験容器に入れた培地に添加して濃度5.00、11.0、23.0、50.0、110、230及び500 mg/Lの試験液を調製した。対照区は被験物質を添加しない培地のみを用いた。

試験液に前培養液を細胞濃度 1×10^4 cells/mL となるように添加した。

23±2℃、連続照明（強度約4000lux）の照明下で約100rpmで72時間振とう培養し。暴露後0、24、48および72時間後にサンプルを採取し、細胞濃度を測定した。細胞濃度の測定は粉碎した被験物質粒子の影響を避けるため、藻類細胞中クロロフィル色素の蛍光測定により算出した。

培養温度：22.0～23.1℃

結果：

試験濃度* (mg/L)	5.00、11.0、23.0、50.0、110、230、 500
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0h～72h) 25.4 [16.4～39.5]
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(24h～48h) 64.1 [48.1～85.6] (24h～72h) 106 [95.2～118]
NOEC (mg/L)	NOECb (0h～72h) 5.00 NOECr (24h～72h) 11.0

*：設定濃度に基づく値

いずれの濃度区においても試験液に浮遊物や油分は認めなかったが、白色の沈殿物が認められた。

試験液のpHは暴露開始時が7.8～8.0、暴露終了時で7.9～8.1であった。

暴露終了時の細胞形態観察では50.0及び110mg/Lの濃度区で一部細胞凝集を認めたが、対照区及び他の濃度区のいずれにもおいても形態異常、細胞凝集は認められなかった。230mg/L以上の濃度区では細胞密度が低く、細胞凝集がみられなかったものと思われた。

7) 魚類急性毒性試験

(資料 7)

試験機関：

報告書作成年：1995年

被験物質：オリブライト粒剤（メトミノストロピン粒剤：6.0%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長：5.24±0.17cm、体重：2.02±0.17g

方法：一群各10匹（3反復）を設定濃度 178、237、316、422及び562mg/Lの濃度で止水条件で96時間暴露した。なお、対照は希釈水のみとした。試験液はガラス製水槽に入れた希釈水50Lに被験物質を所定量添加し、攪拌して調製した。試験水槽に供試魚を10匹投入し、暴露日は暴露後1時間毎に8時間まで、その後は24、48、72及び96時間後に観察して死亡数、毒性徴候などを記録した。暴露期間中、給餌は行わなかった。溶存酸素濃度及びpHを毎日測定した。

試験水温：25.0±0.5°C

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0、178、237、316、422、562	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	361 (344~380)
	48h	319 (301~339)
	72h	316 (298~336)
	96h	316 (298~336)
NOEC (mg/L)	237	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	237	

*：設定濃度に基づく値

症状は、316mg/L以上の濃度区で主に自発性運動の低下、緩慢遊泳及平衡失調等が認められた。死亡は316mg/L以上で認められ、422mg/L以上では全例が死亡した。

暴露期間中のpHは7.2~7.8、溶存酸素濃度は7.5~7.9mg/Lであった。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 8)

試験機関：

報告書作成年：1996年

被験物質：オリブライト粒剤（メトミノストロピン粒剤：6.0%）

供試生物：ミジンコ (*Daphnia pulex*)、一群各60頭

方法：検体を所定量秤量し、脱塩素処理した希釈水100mlに加えて攪拌して試験水を調製した。調製濃度は42.2mg/Lから17800mg/Lまでの22濃度を公比約1.3で設定した。対照区は希釈水のみを用いた。なお、1濃度区につき6連とし、それぞれにミジンコを10頭ずつ投入して止水条件下で48時間暴露した。暴露3、6、24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした間接刺激あるいは針先で軽く触れる直接刺激に対して逃避反応（移泳）を示せない場合とした。pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

試験水温：25.0±0.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0, 42.2, 56.2, 75.0 100, 133, 178, 237, 316, 422, 562, 750, 1000, 1330, 1780, 2370, 3160, 4220, 5620, 7500, 10000, 13300, 17800	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24時間	159 (148~171)
	48時間	106 (99.9~113)
NOEC (mg/L)	42.2	

* 設定濃度

遊泳阻害は、24時間後以降56.2mg/L以上の濃度区で認められ、24時間後では562mg/L以上、48時間後では237mg/L以上で遊泳阻害は100%となった。対照区においては異常は認められなかった。

試験水は全ての濃度区において、調製直後より懸濁、沈積が認められた。

暴露期間中のpHは暴露開始時7.9~9.3、暴露終了時7.3~8.7、溶存酸素濃度は暴露開始時8.1~8.2、暴露終了時2.3~7.7mg/Lであり、高濃度ほどアルカリ化傾向と溶存酸素濃度の低下傾向が認められた。

9) 魚類急性毒性試験

(資料 9)

試験機関:

報告書作成年: 1997年

被験物質: オリブライト1キロ粒剤 (メトミノストロピン粒剤: 15.0%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長: 4.34±0.220cm、体重: 1.12±0.185g

方法: 一群各10匹 (3反復) を設定濃度 75.0、100、133、178及び237mg/Lの濃度で止水条件で96時間暴露した。なお、対照は希釈水 (脱塩素水) のみとした。試験液はガラス製水槽に入れた希釈水50Lに被験物質を所定量添加し、攪拌して調製した。試験水槽に供試魚を10匹投入し、暴露日は暴露後1時間毎に8時間まで、その後は24、48、72及び96時間後に観察して死亡数、毒性徴候などを記録した。暴露期間中、給餌は行わなかった。溶存酸素濃度及びpHを毎日測定した。

試験水温: 25.0±0.5°C

結果:

試験濃度 (mg/L) *	0、75.0、100、133、178、237	
LC50 (mg/L)	24h	167
	48h	158
	72h	157
	96h	156
NOEC (mg/L)	100	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	100	

*: 設定濃度に基づく値

認められた症状は主に平衡失調遊泳、水底における鎮静等が認められた。死亡は133mg/L以上で認められ、237mg/Lでは全例が死亡した。

試験水は全ての濃度区で調製直後より白濁と沈積をともなう懸濁がみられ、時間経過と共に沈降、沈積した。

暴露期間中のpHは7.0~7.6、溶存酸素濃度は4.2~7.5mg/Lであった。

10) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 10)

試験機関：

報告書作成年：1997年

被験物質：オリブライト1キロ粒剤（メトミノストロピン粒剤：15.0%）

供試生物：ミジンコ（*Daphnia pulex*）、一群各60頭（10頭、6反復）

方法：検体を所定量秤量し、脱塩素処理した希釈水100mlに加えて攪拌して試験水を調製した。調製濃度は10.0mg/Lから10000mg/Lまでの13濃度を公比約1.8で設定した。対照区は希釈水のみを用いた。なお、1濃度区につき6連とし、それぞれにミジンコを10頭ずつ投入して止水条件下で48時間暴露した。暴露3、6、24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした間接刺激あるいは針先で軽く触れる直接刺激に対して逃避反応を示さない場合とした。pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

試験水温：25.0±0.5℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0, 10.0, 17.8, 31.6, 56.2, 100, 178, 316, 562, 1000, 1780, 3160, 5620, 10000	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24時間	58.3 (53.8~63.1)
	48時間	35.0 (32.3~37.9)
NOEC (mg/L)	10.0	

* 設定濃度

遊泳阻害は、24時間後では31.6mg/L以上、48時間後では17.8mg/L以上の濃度区で認められ、24時間後では178mg/L以上、48時間後では100mg/L以上で遊泳阻害は100%となった。対照区においては異常は認められなかった。

試験水は全ての濃度区において、調製直後より浮遊、懸濁、沈積が認められた。

暴露期間中のpHは7.5~9.0、溶存酸素濃度は暴露開始時8.4~8.5mg/Lであった。

11) 藻類成長阻害試験

(資料 11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：オリブライト1キロ粒剤（メトミノストロピン粒剤：15.0%）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*, CCAP 278/4株）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：被験物質を所定量秤量し、培地を添加して混和し、64及び200mg/Lの被験物質懸濁液を調製した。これを、さらに希釈して2.0、6.4及び20の被験物質懸濁液を調製した。各濃度の被験物質懸濁液と細胞濃度 2×10^4 cells/mLに希釈した前培養液を等量混合して、被験物質濃度1.0、3.2、10、32及び100mg/L、初期細胞濃度 1×10^4 cells/mLの試験液を調製した。対照区は被験物質を添加しないことを除いて同様に調製した培地を用いた。

各濃度の試験液を三つのフラスコに100mLずつ入れ（3連）、 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、連続照明（強度約4000lux）下で約150rpmで72時間振とう培養し。暴露後0、24、48および72時間後にサンプルを採取し、細胞濃度を測定した。細胞濃度の測定は被験物質粒子の影響を避けるため、血球計算盤及び光学顕微鏡を用いて算出した。

回復試験：72時間後の生長阻害結果から回復試験を実施した。100mg/L区について阻害を示さなかったレベルにまで培地を加えて希釈し、上記の条件で培養した。また、100mg/L区の希釈後の細胞濃度と同等にまで対照区についても希釈して同様に培養した。回復培養開始後経時的に細胞数を測定した。

培養温度： $24 \pm 1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度* (mg/L)	0、1.0、3.2、10、32、100
EhC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0h~72h) 2.0 [1.7~2.4]
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0h~72h) 7.3 [5.7~9.4]
NOEC (mg/L)	NOECb (0h~72h) 1.00

*：設定濃度に基づく値

10mg/L以上の濃度区において、被験物質濃度に応じた被験物質の分散、懸濁が認められた。

試験液のpHは暴露開始時が7.2、暴露終了時で7.4～7.7であった。
暴露終了時の細胞形態観察では対照区、試験区のいずれにおいても異常を認めなかった。

回復試験において168時間後には回復が認められ、暴露試験で増殖が抑制された薬類においても、無影響濃度レベルに戻すことによって増殖が回復することが示された。

12) 魚類急性毒性試験

(資料 12)

試験機関:

報告書作成年: 1997年

被験物質: オリプライトパック (メトミノストロピン粒剤: 15.0%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長: 5.03±0.10cm、体重: 1.96±0.07g

方法: 一群各10匹 (3反復) を設定濃度 56.2、75.0、100、133及び178mg/Lの濃度で、暴露48時間後に試験液を全量交換する半止水条件で96時間暴露した。なお、対照は希釈水 (脱塩素水) のみとした。試験液は各濃度毎に所定量秤量し、スクリー管瓶に入れて、50mlの希釈水を加えて10分間振とう後、ガラス製水槽に入れた希釈水50Lに添加し、攪拌して調製した。試験水槽に供試魚を10匹投入し、暴露後3、24、48、72及び96時間後に観察して死亡数、毒性徴候などを記録した。暴露期間中、給餌は行わなかった。水温、溶存酸素濃度及びpHを毎日測定した。

試験水温: 22.9~23.3°C

結果:

試験濃度 (mg/L) *	0、56.2、75.0、100、133、178	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	133 (100~178)
	48h	122 (100~178)
	72h	119 (100~133)
	96h	115 (100~133)
NOEC (mg/L)	75.0	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	100	

*: 設定濃度に基づく値

認められた症状は主に体色変化、浮上、緩慢遊泳、平衡失調等が認められた。死亡は133mg/L以上で認められ、全例が死亡した。

試験水は全ての濃度区で調製時より沈積をとまなう懸濁がみられた。

暴露期間中のpHは7.2~7.6、溶存酸素濃度は5.8~8.4mg/Lであった。

13) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年：1999年

被験物質：オリブライトパック（メトミノストロピン粒剤：15.0%）

供試生物：ミジンコ (*Daphnia pulex*)、一群各40頭（10頭，4反復）

方法：各濃度毎に検体を所定量秤量し、スクリー管瓶に入れて10mLの希釈水（脱塩素水）を加えて10分間振とうの後、試験容器に入れた希釈水に加えて攪拌し、100mLの試験水を調製した。調製濃度は10.0mg/Lから562mg/Lまでの15濃度を公比約1.3で設定した。対照区は希釈水のみを用いた。なお、1濃度区につき4連とし、それぞれにミジンコを10頭ずつ投入して止水条件下で48時間暴露した。暴露3、6、24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした間接刺激あるいは針先で軽く触れる直接刺激を与えても、全く遊泳できない場合とした。pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

試験水温：24.7～25.3℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0, 10.0, 13.3, 17.8, 23.7, 31.6, 42.2, 56.2, 75.0, 100, 133, 178, 237, 316, 422, 562	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24時間	66.8 (63.4～70.3)
	48時間	36.0 (33.6～38.6)
NOEC (mg/L)	10.0	

* 設定濃度

13.3mg/L以上の濃度区で活動低下、23.7mg/L以上で衰弱遊泳や水底静止などがみられた。また遊泳阻害は、24時間後では56.7mg/L以上、48時間後では23.7mg/L以上の濃度区で認められ、24時間後では100mg/L以上、48時間後では75.0mg/L以上で遊泳阻害は100%となった。対照区においては異常は認められなかった。

試験水は全ての濃度区において、調製直後より沈積をともなって懸濁していたが、経時的に懸濁は沈積した。

暴露開始時及び終了時のpHは7.6～7.9、溶存酸素濃度は暴露開始時7.3～8.7mg/Lであった。

14) 藻類成長阻害試験

(資料 14)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：オリブライトパック（メトミノストロピン粒剤：15.0%）

供試生物：緑藻（*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662株）

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：試験濃度は0.3、1、3、10、30、100及び300mg/Lの7濃度とした。

所定量秤量した被験物質に培地を添加して10mLとし、超音波処理して原液 I（300mg/10mL）とした。さらに原液 I の一部をとり、培地を添加して混和し、原液 II（3mg/10mL）を調製した。各濃度3個（3連）の試験容器に、細胞濃度 1×10^4 cells/mLとした前培養液を100mL分注し、0.3、1及び3mg/Lについては原液 II を、10、30、100及び300mg/Lについては原液 I をそれぞれの所要量を添加して混和し、試験液とした。

対照区は被験物質を添加しないことを除いて同様に調製した培地を用いた。23±2℃、連続照明（強度4000-5000lux）下で約100rpmで72時間振とう培養し。暴露後24、48および72時間後にサンプルを採取し、細胞自動計測器で細胞濃度を測定した。

培養温度：22.6～22.8℃

結果：

試験濃度* (mg/L)	0、0.3、1、3、10、30、100、300
EbC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(0h～72h) 8.9 [7.6～10]
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	(24h～48h) 44 [35～55] (48h～72h) 120 [93～170]
NOEC (mg/L)	NOECb (0h～72h) 0.3 NOECr (24h～48h) 1.0 NOECr (24h～72h) 0.3

*：設定濃度に基づく値

100mg/L以上の濃度区において、被験物質の水溶性フィルムに由来すると思われる浮遊物がわずかに認められたが、24時間後には消失した。

試験液のpHは暴露開始時が7.8～7.9、暴露終了時で8.1～8.8であった。

暴露終了時の細胞形態観察では対照区、試験区のいずれにおいても異常を認めなかった。

15) 魚類急性毒性試験

(資料 15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：オリブライト250G (メトミノストロピン：60.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、全長：4.6~5.2cm (平均4.9cm)、体重：2.1~3.2g (平均2.5g)

方法：一群各10匹を設定濃度 10、18、32、56及び100mg/Lの濃度で48時間後に試験液を全量交換する半止水式条件で96時間暴露した。なお、対照は希釈水のみとした。試験液はガラス製水槽に入れた希釈水50Lに被験物質を所定量添加し、攪拌してを調製した。試験水槽に供試魚を10匹投入し、暴露開始24、48、72及び96時間後に観察して死亡数、毒性徴候などを記録した。試験液の水温、溶存酸素濃度及びpHを毎日測定した (換水時は前後に測定)。

試験水温：21.0~21.4℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0、10、18、32、56、100	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	42.3 (—)
	48h	35.3 (28.4~45.3)
	72h	35.3 (28.4~45.3)
	96h	32.0 (25.0~40.4)
NOEC (mg/L)	18	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	18	

*：設定濃度に基づく値

32mg/L以上の濃度区において体色変化、表層遊泳、自発運動減少、横転などが観察された。対照区においては異常は認められなかった。

死亡は32mg/L以上で認められ、56mg/L以上では全例が死亡した。

全ての濃度区で被験物質の浮遊、56mg/L以上の濃度区で沈殿が認められた。

暴露期間中のpHは7.8~8.2、溶存酸素濃度は6.5~8.6mg/Lであった。

16) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 16)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：オリブライト250G (メトミノストロピン：60.0%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各20頭 (幼体)

方法：試験濃度は3、5、10、17及び30mg/Lとした。

検体を所定量秤量し、十分に通気した希釈水 (人工調製水 M1) を加えて各濃度区調製用の基準液とした。各濃度毎に準備した希釈水500mLに基準液の規定量を加えて攪拌し、試験液を調製した。試験液を各試験容器 (1濃度区につき4連) に100mLずつ分注した。対照区は希釈水のみを用いた。

それぞれにミジンコを5頭ずつ投入して止水条件下で48時間暴露した。暴露24および48時間後にミジンコの遊泳状態を観察し、遊泳阻害数を記録した。遊泳阻害は試験容器を穏やかに動かした後、15秒間泳げない場合とした。

水温、pH及び溶存酸素濃度を暴露開始時、24及び48時間に測定した。

試験水温：19.6～20.1℃

結果：

試験濃度 (mg/L) *	0、3、5、10、17、30	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24時間	15.9 (13.9～18.1)
	48時間	13.8 (11.9～15.8)
NOEC (mg/L)	5	

* 設定濃度

遊泳阻害は、10mg/L以上の濃度区で認められ、30mg/Lで100%に認められた。対照区においては異常を認めなかった。

試験水は30mg/L区において、被験物質の沈殿が認められた。

暴露期間中のpHは7.9～8.1、溶存酸素濃度は7.3～8.2mg/Lであった。

17) 藻類成長阻害試験

(資料 17)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2003年

被験物質: オリブライト250G (メトミノストロピン: 60.0%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662株)、
初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法: 試験濃度は0.001、0.01、0.1、1、10及び100 mg/Lとした。

被験物質を所定量秤量し、培地を添加して1%被験物質溶液を調製し、基準液Ⅱとした。基準液Ⅱの一部をとり培地を加えて基準液Ⅰ (1mg/100mL) を調製した。0.001、0.01及び0.1mg/Lについては基準液Ⅰを、1、10及び100 mg/Lについては基準液Ⅱを、各試験容器に入れた細胞濃度 1×10^4 cells/mLの培地に規定量添加して各濃度の試験液を調製した。対照区は被験物質を添加しない培地のみを用いた。なお各濃度区とも3連とした。

23±2°C、連続照明 (強度4000~5000lux) の照明下で約100rpmで72時間振とう培養し。暴露後24、48および72時間後にサンプルを採取し、フローサイトメーターを用いて細胞濃度を測定した。

培養温度: 23.0°C

結果:

試験濃度* (mg/L)	0、0.001、0.01、0.1、1、10、100
EbC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	(0h~72h) 2.13 (1.69~2.69)
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	(24h~48h) 9.49 (7.28~12.5) (24h~72h) 10.9 (8.28~14.6)
NOEC (mg/L)	NOECb (0h~72h) 0.01 NOECr (24h~48h) 1 NOECr (24h~72h) 1

*: 設定濃度に基づく値

対照区及び全ての濃度区において被験物質の析出や沈殿等は認められなかった。

試験液のpHは暴露開始時が8.1~8.3、暴露終了時で8.2~8.3であった。

暴露終了時の細胞形態観察では形態異常や細胞凝集等は認められなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験 物質	処理量/試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 春嶺 x 鐘月 (3齢2日目幼虫)	10頭 3反復	原体 (%)	原体の500~1.75ppm溶液を調製し、各1mLを人工飼料10gに滴下した。	5日後死虫率 16.7%(500ppm) 無影響濃度 250ppm (餌中有効成分濃度25ppm)	(1996年)
2	蚕 春嶺 x 鐘月 (3齢2日目幼虫)	10頭 4反復	粒剤 (6%)	粒剤を粉砕後、水を加えて250~7ppm(有効成分換算)溶液を調製し、各1mLを人工飼料10gに混餌した。	5日後死虫率 12.5%(250ppm) 無影響濃度 32ppm (餌中有効成分濃度3.2ppm)	(1996年)
3	蚕 春嶺 x 鐘月 (3齢2日目幼虫)	10頭 4反復	原体 (%)	原体を人工飼料と混和練合し、濃度25000~12.5ppmの毒餌を調製した。	5日後死虫率 100%(800ppm) LC ₅₀ 250ppm	(1996年)

2-2 ミツバチ

No.	供試生物 (齢期)	1群当り 供試数	被験 物質	処理量/試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
4	ミツバチ (内勤蜂)	10頭 3反復	フロアブル (10%)	フロアブルを50%しょ糖液で希釈して1000~125ppm(有効成分換算)の薬液を調製し、脱脂綿に含ませて投与した。	48時間後において、最高濃度の1000ppmでも死虫は認められなかった。	(1996年)
5	ミツバチ (内勤蜂)	10頭 3反復	原体 (%)	原体を50%しょ糖液で希釈して50000~6250ppm(有効成分換算)の薬液を調製しプラスチックチップに入れ摂食させた。	24及び48時間後において、最高濃度の50000ppmでもほとんど死虫は認めらず、急性経口毒性(LC ₅₀)は50000ppm以上であった。	(1996年)
6	ミツバチ (内勤蜂)	10頭 3反復	原体 (%)	原体をアセトンで溶解し、100000~390ppm(有効成分換算)の薬液を調製した。薬液1μLを麻酔した蜂の胸部背板に処理した。	24及び48時間後において、最高濃度の100000ppmでもほとんど死虫は認めらず、急性経皮毒性(LC ₅₀)は100000ppm(100μg/個体)以上であった。	(1996年)

2-3 鳥類

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量	LC ₅₀ 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
7	急性経口毒性試験 原体 (%)	マガモ	10羽	経口投与	163, 325, 650, 1300, 2600, 5200 ppm 含有飼料 5日間投与	LC ₅₀ : >5200 ppm	影響は認められなかった。	(1996)

3 その他

3-1 シマミミズ

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当り供試数	試験条件	試験濃度	LC ₅₀ 及び無影響量	試験機関
1	14日間暴露 原体(%)	シマミミズ	10匹 3反復	人工土壌に混和して暴露	0, 56, 100, 178, 316 mg/kg	LC ₅₀ : 114 mg/kg NOEC: 56 mg/kg	(1995年)
	14日間暴露 粒剤(6%)		10匹 3反復		0, 560, 1000, 1780, 3160 mg/kg	LC ₅₀ : 1604 mg/kg NOEC: 560 mg/kg	

3-2 クモ類

No.	試験方法	クモの種類	影響の有無	試験機関
2	水田に粒剤(6%)を3kg/10a 湛水散布後、すくい取りを 行い、クモ類の種類と個体 数を調査	ハナグモ ワカバグモ ハエトリグモの一種	無	(1996年)
		ヒメグモ科 コモリグモ アシナガグモ フクログモ ハナグモ ハエトリグモ	無	(1996年)

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

<オリブライト粒剤> メトミノストロピン 6.0% 粒剤

- (1) 誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には、吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

<オリブライト1キロ粒剤> メトミノストロピン 15.0% 粒剤

- (1) 誤食などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には、吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当てを受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

<オリブライトパック> メトミノストロピン 15.0% 粒剤

- (1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。ただし、濡れた手で触らないこと。
- (2) 水溶性フィルムが破袋した場合は、誤って飲み込んだりしないこと。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。又、眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

<イモチエース粒剤> メトミノストロピン 4.0% 粒剤

通常の使用方法ではその該当がない。

<オリブライト250G> メトミノストロピン 60.0% 粒剤

- (1) 誤食などのないよう注意すること。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を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 解毒法及び治療法

動物実験で、本剤の大量投与による中毒の解毒・治療法として、活性炭/D-ソルビトール液と呼吸促進剤(塩酸ロベリン)の注射及び人工呼吸を組み合わせることにより治療効果が認められた。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

VIII 毒性

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 動物数	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
原体 -1 (GLP)	<u>急性毒性</u> 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0、300、390、 507、659、857、 1114、1448	♂ 776 (536~1125) ♀ 708 (494~1015)	(1993年)	毒 -10
原体 -2 (GLP)		マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂♀ 0、600、780、 1014、1318、 1714、2228、 2896	♂ 1778 (1295~2442) ♀ 1413 (988~2019)		毒 -11
原体 -3 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	* (1993年)	毒 -12
原体 -4 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	ダスト 吸入 (全身 曝露)	♂♀ 12500 mg/ m ³ (設定濃度) 1880 mg/ m ³ (実際濃度)	♂♀ >1880 mg/ m ³	(1994年)	毒 -13
原体 -5 (GLP)	皮膚感作性 25日間観察 (Maximization法)	モルモ ット	♀ 試験 20 対照 10	検体 感作：皮内・5%液 0.1mL 経皮・12%液 0.5mL 惹起：経皮・6%液 0.2 mL	感作性なし	(2005年)	毒 -15	
原体 -6 除外	急性 神経毒性	除外申し出書： ラットの90日間反復経口神経毒性試験（原体-8）において、神経毒性を示唆する所見は認められない。						毒 -17
原体 -7 除外	急性遅発性神 経毒性	提出除外理由書： 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などからみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる。						毒 -18
原体 -8 (GLP)	<u>反復経口毒性</u> 13週間	ラット	♂ 10 ♀ 10	飼料 混入	♂♀ 0、50、2500、 5000、10000 ppm	♂♀ 50ppm ♂ 3.3mg/kg ♀ 3.6mg/kg	(1995年)	毒 -19
原体 -9 (GLP)		マウス	♂ 12 ♀ 12	飼料 混入	♂♀ 0、300、3000、 10000 ppm	♂♀ 300ppm ♂34.08 ♀38.38	(1994年)	毒 -28
原体 -10 (GLP)		イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂♀ 0、3、120、 480	♂♀ 3	(1994年)	毒 -34
原体 -11	21日間反復経 皮毒性	提出除外理由書： 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。						毒 -40
原体 -12	90日間反復吸 入毒性	提出除外理由書： 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。						毒 41
原体 -13	反復経口神経 毒性	除外申し出書： ラットの90日間反復経口神経毒性試験（原体-8）等において、神経毒性を示唆する所見は認められない。						毒 -42

*： 社名を変更した。

_____ 残留農薬安全性評価委員会で評価済み

資料 No.	試験の種類 期 間	供試 動物	1群当り 動物数	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
原体 -14	28日間反復遅 発性神経毒性	提出除外理由書： 急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合であるため。						毒 -43
原体 -15 (GLP)	慢性毒性/ 発がん性 24ヶ月	ラット	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	♂♀ 0, 35, 350, 3500 ppm	♂♀ 35ppm (♂1.6, ♀1.9 mg/kg) 発がん性なし	(1996年)	毒 -44
原体 -16 (GLP)	発がん性 18ヶ月	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料 混入	♂♀ 0, 30, 300, 3000ppm	♂♀ 30ppm (♂2.887 ♀2.704mg/kg) 発がん性なし	(1996年)	毒 -71
原体 -17 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂♀ 0, 2, 30, 300	♂♀ 2	(1996年)	毒 -83
原体 -18 (GLP)	繁殖性 (二世代)	ラット	♂ 30 ♀ 30	飼料 混入	♂♀ 0, 30, 300, 3000 ppm	親 30ppm ♂2.2, ♀2.5 児 300ppm 繁殖性： 3000ppm 繁殖性に影響 なし	(1996年)	毒 -92
原体 -19 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 25	経口	♀ 0, 25, 75, 225	催奇形性なし 親： 25 児： 225	* (1995年)	毒 -104
原体 -20 (GLP)		ウサギ	♀ 16	経口	♀ 0, 30, 150, 750	催奇形性なし 親： 30 児： 150		毒 -108
原体 -21 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	カビ細菌：TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌：WP2 uvrA		in vitro	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/7 ⁺ レ ⁺	+S9 Mix： 陰性 -S9 Mix： 陰性	(1993年)	毒 -112
原体 -22 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	枯草菌：H17株 M45株		in vitro	0, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 μg/7 ⁺ イタ	+S9 Mix： 陰性 -S9 Mix： 陰性	(1993年)	毒 -115
原体 -23 (GLP)	変異原性(染 色体異常)	チャイニーズハムスター 肺由来の細胞 株：CHL		in vitro	直接法(-S9 Mix) 0, 10, 20, 40, 80, 160(24h) 1.5, 3, 6, 12, 24(48h) 代謝活性化法 (-及び+S9 Mix) 0, 15, 30, 60, 120, 240 (6h) μg/ml ()は処理時間	+S9 Mix： 陰性 -S9 Mix： 陰性	(1993年)	毒 -117

*:

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

に社名を変更した。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 動物数	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		
原体 -24 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0、125、250、500、 1000	陰性	(1994年)	毒- 120		
原体 -25	生 体 の 機 能 に 及 ぼ す 影 響	中 枢 神 経 系	一 般 症 状	マウス Irwin 法	♂ 3 ♀ 3	経口	♂ ♀ 0、78.1、313、 1250、5000	♂ 78.1 ♀ 313	(1995年)	毒- 123
				ウサギ	♂ 3	経口	♂ 0、78.1、313、 1250、5000	♂ 78.1		
		睡眠時間	マウス	♂ 10	経口	♂ 0、1.22、4.88、 19.5、78.1、313、1250	♂ 4.88			
		脳波 体温	ウサギ	♂ 3	経口	♂ 0、78.1、313、 1250	♂ 78.1			
			ウサギ	♂ 3	経口	♂ 0、78.1、313、 1250	♂ 313			
		呼吸循環器系	ウサギ	♂ 3	経口	♂ 0、78.1、313、 1250、5000	♂ 313			
		自律神経系	摘出輸精管	モルモット	♂ 4	<u>in vitro</u>	♂ 0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL	単独作用： 影響なし ノルアドレナリン収縮： 影響なし K ⁺ 収縮：10 ⁻⁶ g/mL		
				炭末輸送	マウス	♂ 10	経口	♂ 0、19.5、78.1、313、 1250		
		消化器系	摘出回腸	モルモット	♂ 4	<u>in vitro</u>	♂ 0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL	単独作用： 影響なし アセチルコリン収縮： 影響なし ヒスタミン収縮： 影響なし K ⁺ 収縮：10 ⁻⁶ g/mL		
				骨格筋	ラット	♂ 4	<u>in vitro</u>	♂ 0、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL		
血液系 (溶血・凝固)	ウサギ	♂ 3	経口	♂ 0、313、1250、 5000	影響なし					

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当 り 動物数	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
原体 -26	<u>肝発がん 中期検索</u>					♂ 50ppm (3.25mg/kg)	(1997年)	毒- 129
原体 -27	<u>肝薬物代謝 酵素誘導</u>					♂ 35ppm (2.9mg/kg)	(1996年)	毒- 134
原体 -28	<u>LGL白血病 プロモーション試験</u>	ラット				♂ 3500ppm (217.8mg/kg) プロモーション作用 なし	(1997年)	毒- 137
原体 -29	<u>解毒・治療</u>					治療効果あり	(1996年)	毒- 145
原体 -30 (GLP)	<u>AST、ALT、ALP 活性への影響</u>					直接的活性阻 害作用なし	(1998年)	毒- 148
原体 -31	<u>性ホルモン 受容体結合 試験</u>					結合親和性 なし	(1998年)	毒- 152
原体 -32	<u>甲状腺ホルモン UDP-GT活性 への影響</u>					350ppm(3500pp m以上でUDP-GT 誘導、 甲状腺ホルモン減 少、TSH充進)		毒- 154
原体 -33	<u>免疫毒性</u>					免疫毒性なし		毒- 159

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

2. 代謝物、混在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 動物数	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
代謝 ・混在 -1	<u>126Z</u> 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1996年)	毒- 164
代謝 ・混在 -2	<u>126ホシAE</u> 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒- 165
代謝 ・混在 -3	<u>126ニトロZ</u> 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	♂♀ 930、1302、 1822、2551、 3571、5000	♂ 2868 ♀ 3502		毒- 166
代謝 ・混在 -4	<u>126ニトロYZ</u> 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	♂♀ 492(♀)、 614、768、 960、1200、 1500、1875(♂)	♂ 1072 ♀ 1034		毒- 167
代謝 ・混在 -5	<u>126αヒドロキシ チルピド</u> 急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 6 ♀ 6	経口	♂♀ 826、1115、 1505、2032、 2743、3703、 5000	♂♀ 3919		毒- 168
代謝 ・混在 -6	<u>126Z</u> 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌：TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌：WP2 <u>uvrA</u>		<u>in vitro</u>	0、78、156、313、 625、1250、2500 μg/プレート	+S9 Mix：陰性 -S9 Mix：陰性		毒- 169
代謝 ・混在 -7 (GLP)	<u>126Z</u> 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌：TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌：WP2 <u>uvrA</u>		<u>in vitro</u>	1回目：100、200、500、 1000、2000、5000 2回目：156、313、625、 1250、2500、5000 μg/プレート	+S9 Mix：陰性 -S9 Mix：陰性	(1998年)	毒- 171
代謝 ・混在 -8	<u>126ホシAE</u> 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌：TA98 TA100 TA1535 TA1537 大腸菌：WP2 <u>uvrA</u>		<u>in vitro</u>	0、39、78、156、 313、625、1250 μg/プレート	+S9 Mix：陰性 -S9 Mix：陰性	(1996年)	毒- 174

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り動物数	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
代謝・混在 -9 (GLP)	126オキムE 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌	TA98 TA100 TA1535 TA1537	in vitro	1回目:100、200、500、 1000、2000、5000 2回目:156、313、625、 1250、2500、5000 μg/7 ^o レト	+S9 Mix:陰性 -S9 Mix:陰性	(1998年)	毒-176
代謝・混在 -10	126ニトロンE 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌	TA98 TA100 TA1535 TA1537	in vitro	0、156、313、625、 1250、2500、5000 μg/7 ^o レト	+S9 Mix:陰性 -S9 Mix:陰性	(1996年)	毒-179
代謝・混在 -11	126ニトロンZ 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌	TA98 TA100 TA1535 TA1537	in vitro	0、156、313、625、 1250、2500、5000 μg/7 ^o レト	+S9 Mix:陰性 -S9 Mix:陰性		毒-181
代謝・混在 -12	126αヒドロキシ チルミド 変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌	TA98 TA100 TA1535 TA1537	in vitro	0、156、313、625、 1250、2500、5000 μg/7 ^o レト	+S9 Mix:陰性 -S9 Mix:陰性		毒-183

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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 動物数	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
製剤 -1 (GLP)	急性毒性 6%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1996年)	毒- 185
製剤 -2 (GLP)		マウス	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒- 186
製剤 -3 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 187
製剤 -4 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	ダスト 吸入 (全身 曝露)	♂♀ 20200 mg/ m ³ (設定濃度) 2100 mg/ m ³ (実際濃度)	♂♀ >2100 mg/ m ³		毒- 188
製剤 -5 (GLP)	皮膚刺激性 6%粒剤 72時間観察	ウサギ	♂ 6	経 皮	♂ 0.5g/部位	陰 性	(1995年)	毒- 190
製剤 -6 (GLP)	眼刺激性 6%粒剤 7日間観察	ウサギ	♂ 7	点 眼	♂ 100mg/眼	軽度刺激性	(1996年)	毒- 191
製剤 -7 (GLP)	皮膚感作性 6%粒剤 25日間観察 (Maximization法)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	検体 感作：皮内・1%液 0.1mL 経皮・60%液 0.4mL 惹起：経皮・30、60%液 0.2 mL 陽性対照（ホルマリン） 感作：皮内・0.1%液0.1 mL 経皮・10%液0.4 mL 惹起：経皮・1、5%液0.2 mL		感作性なし	(1996年)	毒- 193
製剤 -8 (GLP)	急性毒性 15%粒剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂♀ 1638、2048、 2560、3200、 5000	♂♀ >5000	(1997年)	毒- 195
製剤 -9 (GLP)		マウス	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂♀ 1638、2048、 2560、3200、 5000	♂ 4838 ♀ 4901		毒- 196
製剤 -10 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 197
製剤 -11 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	吸 入	♂♀ 21.3 mg/l (設定濃度) 2.02 mg/l (実際濃度)	♂♀ >2.02 mg/ l		毒- 198
製剤 -12 (GLP)	皮膚刺激性 15%粒剤 4日間観察	ウサギ	♂ 6	経 皮	♂ 0.5g/部位	刺激性なし	(1997年)	毒- 200

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当り 動物数	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	
製剤 -13 (GLP)	眼刺激性 15%粒剤 14日間観察	ウサギ	♂ 6 洗眼は ♂ 3	点 眼	♂ 100mg/眼	軽度刺激性 あり	(1997年)	毒- 201	
製剤 -14 (GLP)	皮膚感受性 15%粒剤 25日間観察 (Maximization法)	モルモット	♂ 20 陽性対照 (HCA*) ♂ 10	検体 感作：皮内・1%液 0.1 mL 経皮・80%液 0.4 mL 惹起：経皮・40、80%液 0.2 mL 陽性対照 (*ヘキシルイ皮アルテト*) 感作：皮内・10% 0.1 mL 経皮・100% 0.4 mL 惹起：経皮・50、100% 0.2 mL		感作性なし	(1997年)	毒- 203	
製剤 -15 (GLP)	急性毒性 60%剤 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂♀ 364, 510, 714, 1000, 1400	♂ 1700 ♀ 900	(2003年)	毒- 205	
製剤- 16 (GLP)		ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 207	
製剤 -17	急性吸入 60%剤	提出除外理由書： 本剤は気化させて使用する農薬でないため。							毒- 208
製剤 -18 (GLP)	皮膚刺激性 60%剤 72時間観察	ウサギ	♂ 6	経 皮	♂ 0.5g/部位	刺激性なし	(2003年)	毒- 209	
製剤 -19 (GLP)	眼刺激性 60%剤 72時間観察	ウサギ	♂ 3	点 眼	♂ 0.1g/眼	軽度刺激性		毒- 210	
製剤 -20 (GLP)	皮膚感受性 60%剤 5週間観察 (Buehler法)	モルモット	♀ 20 対照 10 陽性対照 ♀ 10	検体 感作貼付：100%0.2g 3回 惹起貼付：100%0.2g 陽性対照 (DNCR*) 感作貼付：1%オリーブ油溶液 惹起貼付：0.1, 0.25%オリーブ油溶液		感作性なし		毒- 212	
製剤 -21 (GLP)	急性毒性 4%粒剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経 口	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 214	
製剤- 22 (GLP)		ラット	♂♀ 5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒- 215	
製剤 -23	急性吸入 4%粒剤	提出除外理由書： 本剤は気化させて使用する農薬でないため。							毒- 216
製剤 -24 (GLP)	皮膚刺激性 4%粒剤 72時間観察	ウサギ	♂ 3	経 皮	♂ 0.5g/部位	刺激性なし	(2003年)	毒- 217	

残留農薬安全性評価委員会で評価済み

* : 2,4-dinitrochlorobenzene

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当り 動物数	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	
製剤 -25 (GLP)	眼刺激性 4%粒剤 72時間観察	ウサギ	♂ 3	点 眼	♂ 0.1g/眼	軽度刺激性	(2003年)	毒- 218	
製剤 -26 (GLP)	皮膚感作性 4%粒剤 5週間観察 (Buehler法)	モルモット	♀ 20 対照 10 陽性対照 ♀ 10	検体 感作貼付：100%0.2g 3回 惹起貼付：100%0.2g 陽性対照 (DNCB*) 感作貼付：1%刈-ブ ^o 油溶液 惹起貼付：0.1, 0.25%刈-ブ ^o 油 溶液		感作性なし	(2003年)	毒- 220	
製剤 -27 (GLP)	急性毒性 15% 粒剤パ ^o ック 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経 口	♂♀ 0, 1300, 1800, 2500, 3500, 5000	♂ 2960 ♀ 2261	(1999年)	毒- 222	
製剤- 28 (GLP)		マウス	♂♀ 5	経 口	♂♀ 0, 2500, 5000	♂♀ >5000		毒- 223	
製剤- 29 (GLP)		ラット	♂♀ 5	経 皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000		毒- 224	
製剤 -30	急性吸入 15%粒剤パ ^o ック	提出除外理由書： 本剤は気化させて使用する農薬でないため。							毒- 225
製剤 -31 (GLP)	皮膚刺激性 15%粒剤パ ^o ック 72時間観察	ウサギ	♀ 6	経 皮	♀ 0.5g/部位	刺激性なし	(1999年)	毒- 226	
製剤 -32 (GLP)	眼刺激性 15%粒剤パ ^o ック 17日間観察	ウサギ	♀ 非洗眼 6 洗眼 3	点 眼	♀ 0.1g/眼	中程度刺激性		毒- 227	
製剤 -33 (GLP)	皮膚感作性 15%粒剤パ ^o ック 30日間観察 (Buehler法)	モルモット	♀ 20 対照 10	検体 感作貼付：50%0.2mL 3回 惹起貼付：50%0.2mL		感作性なし		毒- 230	

* : 2,4-dinitrochlorobenzene

1. 急性毒性

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-1

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Fischer系 SPFラット (F344/DuCrj)、6週齢

体重：雄 90-111g、雌 77-94g 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁して強制経口投与した。投与容量は10mg/kgとした。投与前に約18時間、投与後に約3時間の合計約21時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。検体投与前、投与後7及び14日目に体重を測定した。死亡動物の体重はその発見時に測定した。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。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、300、390、507、659、857、1114、1448
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 776 (536~1125) 雌 708 (494~1015)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間から開始 投与後1日に終了
症状発現及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 300

中毒症状として、雌雄に自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐あるいは努力呼吸、痙攣が認められ、雄に円背位が認められた。

体重はすべての生存例で増加した。

剖検所見では、死亡例において肺、小腸の赤色化および膀胱の尿うっ滞が認められたが、生存例においては、肉眼的異常は認められなかった。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料No.原体-2

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：ICR系 SPFマウス (Crj: CD-1)、6週齢

体重：雄 27.7-32.5g、雌 19.8-26.3g 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁して強制経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。

投与前に約2時間、投与後に約3時間の合計約5時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は、検体投与前、投与後7及び14日目に測定した。死亡動物の体重はその発見時に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、600、780、1014、1318、1714、2228、2896
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1778 (1295~2442) 雌 1413 (988~2019)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1時間から開始 投与後1日に終了
症状発現及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後3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 780 雌 600
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1014 雌 600

中毒症状としては、雌雄に自発運動の低下、筋緊張の低下、昏睡、呼吸緩徐あるいは努力呼吸が認められ、雄に眼瞼下垂が、雌に痙攣が認められた。体重は投与後7日目で最高用量群の雄1例に減少が認められたが、14日目には回復した。

剖検所見では、死亡例において肺の赤色化あるいは赤色点、腺胃部の穿孔あるいは赤色斑、胃内容物の黒色化、小腸の赤色化及び膀胱の尿うっ滞が認められたが、生存例において肉眼的異常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

毒性資料No.原体-3

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系CDラット、8～11週齢、
体重：雄 237～289g 雌 217～260g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を5%アラビアゴムに溶解して、背腰部（約40mm×50mm）に適用した。その直後にガーゼ、包帯で被い、処理24時間後に被覆を除去し、適用部位を温水で洗浄した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は試験開始日及び毎週測定した。
全動物を15日目に屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD_{50} (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 > 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

中毒症状及び死亡は全動物に認められなかった。
剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。
又、適用部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

(4) ラットにおける急性吸入毒性試験

毒性資料No.原体-4

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：

試験動物：SD系アルビノラット、雄6週齢 雌8週齢

体重：雄 221~238 g 雌 197~224 g 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：エアームル機で微粉碎した検体をライト粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4時間全身暴露した。なお、1880mg/m³はダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度：12500mg/m³

実際濃度：1880mg/m³

暴露空気をガラスファイバーフィルターで5回捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m ³)	12500
実際濃度 (mg/m ³)	1880
粒子径分布 (%) *	
>9.8 μm	6.0
9.8~6.0	36.0
6.0~3.5	30.8
3.5~1.55	18.8
1.55~0.93	3.9
0.93~0.52	1.9
0.52>	2.6
空気力学的質量中位径 (μm)	4.1
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	72.6
チャンバー容積 (ℓ)	120
チャンバー内通気量 (ℓ / 分)	25
暴露条件	ダスト4時間全身暴露

* Marple cascade impactorにより2回測定した平均

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

また、体重、摂餌量及び摂水量を毎日測定した。

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。

肺については重量を測定し、体重比を計算した。

肺、肝臓、腎臓について病理組織学的検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
投与量 (mg/m ³)	雌雄 1880
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄 > 1880
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	暴露終了時 暴露後2日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	雌雄 1880

一般症状として、全例に全身の軽度被毛汚染が暴露後1日にのみ認められた。死亡例は認められなかった。体重、摂餌量に暴露による影響は認められなかった。飲水量は暴露後、対照群に比し若干増加した。肉眼的病理検査及び肺、肝、腎の病理組織学的検査とも投与に関連のある特記すべき変化は認められなかった。

2. 皮膚感作性

モルモットを用いた原体の皮膚感作性試験

毒性資料No.原体-5

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：2005年

検体純度：

試験動物：HA系モルモット、4～5週齢、開始時体重 266～351g、
試験群雌 20 匹、対照群雌 10 匹、

試験期間：25 日間

試験方法：(Maximization 法)

投与量設定根拠：

検体の 0、1、2.5 及び 5% 希釈液をモルモット 1 匹に皮内注射した。モルモット 8 匹に検体の 0、1、3、6、12、25 及び 50% 希釈液を貼付感作処理した。結果は皮内注射では全希釈液で処理部位周囲が赤色の白色浮腫が認められた。貼布処理では、12 及び 25% の濃度において 48 時間目に刺激反応が認められた。次にモルモット 2 匹を用い 0、1、3 及び 6% の濃度で惹起貼付した。結果はいずれの皮膚反応も認められなかった。この用量設定試験結果に基づき本試験に用いる検体濃度を以下の通りとした。

感作皮内注射 5%、感作局所貼付 12% 希釈液、惹起貼付 6% 希釈液。

6% の惹起濃度は有害な作用を与えない最大濃度であった。

希釈にはポリエチレングリコール 400 を用いた。

感作：背部及び腹側部を刈毛し脊柱に沿って左右 1 対ずつ下記の各調製液 0.1mL を頭部寄りから皮内注射した。

i) フロイントの完全アジュバント/生理食塩水 (50/50) 溶液

ii) 検体のポリエチレングリコール 400 5% 希釈液

iii) 検体のフロイントの完全アジュバント/ポリエチレングリコール 400 (50/50) 溶液 5% 希釈液。

対照群については検体を含まない調製液を同様に皮内注射した。

注射後 6 日目に同部位を再度刈毛し、24 時間後、検体の 12% 希釈液 0.5mL を滲み込ませた濾紙を 48 時間貼布した。

一方、対照群には検体を含まないポリエチレングリコール 400 を 0.5mL 同様に処理した。

惹起：感作 3 週間後に次のように惹起処理を行った。各試験動物の背部及び右側腹部を刈毛した。

検体の 6% 希釈液 0.5mL を滲み込ませた濾紙を右側腹部後方に、また溶媒を滲み込ませた濾紙は右側腹部前方に同様貼布し、24 時間閉鎖包帯した。

観察項目：24 時間後惹起貼布した濾紙を除去し、除去後 24 及び 48 時間目の皮膚反応を以下の評点に従って評価した (Magnusson & Kligman の基準)。

- 0 = 変化なし
- 1 = 軽度紅斑
- 2 = 中等度融合した紅斑
- 3 = 重度の紅斑及び浮腫

試験結果：結果を下表に示した。

群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				評点					評点					24 時間	48 時間
感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
対照群	溶媒	6%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		溶媒		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
試験群	12%検体	6%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		溶媒		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20		

対照群及び試験群とも惹起後 48 及び 72 時間目に皮膚反応は認められなかった。

陽性対照のヘキシルシンナミルアルデヒド (HCA) の結果を下表に示す。

群			動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後						
				評点					評点					24 時間	48 時間
感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計			
対照群	溶媒	12%HCA	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
		溶媒		5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5		
試験群	25%HCA	12%HCA	10	0	1	7	2	10/10	0	2	7	1	10/10	100	100
		溶媒		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		

2005 年 1 月 11～2 月 4 日に試験実施

定期的に行っている陽性対照試験においては 12%ヘキシルシンナミルアルデヒドは全動物に明瞭な紅斑が認められ、試験に対し感受性が確認された。

以上の結果から、メトミノストロピン原体はモルモットに対し皮膚感作性は陰性であると判断する。

3. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-6)

以下の理由から、急性神経毒性試験について除外申し出書とする。

1. 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. ラットの90日反復経口毒性試験（又は亜急性経口毒性試験）

ラットの90日反復経口毒性試験（又は亜急性経口毒性試験）において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、メトミノストロピンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

4. 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料No. 原体-7)

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」(2)⑧ア及びイの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性毒性試験等他の試験成績から、当該農薬の有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められる。また、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学的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はない。

5. 亜急性毒性

(1) ラットを用いた飼料混入による90日間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

毒性資料No.原体-8

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：F344/DuCrj(Fischer)系ラット1群 雌雄各10匹（回復群も同数）、
開始時6週齢 体重：雄106～130g、雌92～104g

試験期間：投与期間；13週間（1993年4月19日～1993年7月19日）
回復期間；4週間（1993年7月20日～1993年8月16日）

投与方法：検体を0、50、2500、5000及び10000ppmの濃度で飼料中に混入し、
13週間にわたって自由に摂取させた。回復期間中は投与を中止し、基礎飼料のみを4週間摂取させた。検体を混入した飼料は3～4週間に1回調製した。

<投与量設定根拠>

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても一般状態に異常はなく、死亡例も認められなかった。

体重変化；投与期間中及び回復期間中とも毎週1回測定した。

次表に対照群に対する体重の変化を示す。

平均体重の変化

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	2500	5000	10000	50	2500	5000	10000
検査時期									
投与 期間	投与13週時	103	100	102	97	99	100	95	93↓D
	0~13週増体重	104	101	102	95	98	100	90	85↓D
回復 期間	回復4週時	—	—	—	100	—	—	—	98
	0~4週増体重	—	—	—	127	—	—	—	764↑W

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した。

↑↓: P<0.01 (D: Dunnett test, W: Wilcoxon rank sum test)

5000ppm以上の投与群の雌で体重増加の抑制ないし抑制傾向が、10000ppm投与群の雄で体重増加の抑制傾向が継続して認められたが、休薬後すみやかに回復した。その他の群には検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始日の投与前に前日からの1日摂餌量を測定した。その後は投与期間中及び回復期間中とも毎週1回7日間の累積摂餌量を測定し、1日1匹当りの摂餌量ならびに体重kg当りの摂餌量を算出した。また、食餌効率[(体重増加量g/摂餌量g×100)]も算出した。

次表に対照群に対する平均食餌効率の変動を示す。

1日当たり平均摂餌量

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	2500	5000	10000	50	2500	5000	10000
投与期間(動物当たり)		104	101	104	103	100	100	92↓S	90↓D
回復期間(動物当たり)		—	—	—	110↑W	—	—	—	104
投与期間(体重kg当たり)		101	102	102	105↑D	100	100	96↓S	96↓D
回復期間(体重kg当たり)		—	—	—	112↑W	—	—	—	108↑W

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した

↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

(D: Dunnett test, W: Wilcoxon rank sum test, S: Scheffe' test)

平均食餌効率

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	2500	5000	10000	50	2500	5000	10000
投与期間 (1~13週)		101	100	100	94↓D	98	100	96	95
回復期間 (1~4週)		—	—	—	116	—	—	—	933↑W

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

↑↓: P<0.01 (D: Dunnett test, W: Wilcoxon rank sum test)

5000ppm以上の投与群の雌で摂餌量の減少ならびに食餌効率の低下傾向、

10000ppm投与群の雄でごく軽度の食餌効率の低下傾向が認められたが、いずれも休薬後すみやかに回復した。その他の群には検体投与による影響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、次表のとおりであった。

投与群 (ppm)		50	2500	5000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.3	166.9	334.6	686.5
	雌	3.6	178.1	342.9	681.0

摂水量；投与開始日の投与前に前日からの1日摂水量を測定し、その後は投与後4、8、12週時及び回復4週時に前日からの1日摂水量を測定した。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与期間及び回復期間終了後、一夜絶食させた各検査時点での全動物を対象として、腹大動脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網状赤血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン量 (Fibri)

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。

血液学的検査

性別	雄					雌				
	投与終了時				回復 終了時	投与終了時				回復 終了時
検査時期	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
項目										
RBC			96↓D	96↓D			96↓D	97	96↓D	
Hb			96↓D	95↓D			97↓D	97↓D	94↓D	
Ht									96↓D	
MCV		101↑D	102↑D	102↑D	99↓W		102↑D	102↑D	100	98↓W
MCH									97↓D	99↓W
MCHC				98↓D			99↓D	97↓D	97↓D	
血小板数				108↑D						108↑W
PT		122↑ND	131↑ND	130↑ND			94↓D	93↓D	94↓D	
APTT		113↑D	115↑D	118↑D	96↓W		109↑ND	115↑ND	118↑ND	104↑W
Fibri			124↑D	128↑D	109↑W			128↑ND	145↑ND	
単球比率				a) ↑ND 0.2%						33↓W

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した。

a) : 対照群の単球は「0」

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↓ : P < 0.01

(D : Dunnett test、W : Wilcoxon rank sum test、ND : Non-parametric Dunnett test)

2500ppm以上の投与群の雌ならびに5000ppm以上の投与群の雄でごく軽度の貧血が認められ、さらに10000ppm投与群の雄で血小板数が増加した。また、2500ppm以上の投与群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が、さらに5000ppm以上の投与群の雌雄でフィブリノーゲン量の増加がみられた。しかし、溶血、出血あるいは造血障害を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。また、いずれの変化とも休薬によりその程度は軽減あるいは消失し、回復性が認められた。

血液生化学的検査;血液学的検査に採取した血液の血清または血漿を用いて以下の項目を検査した。

GOT*、GPT*、LDH*、 γ -GTP*、ALP、総コレステロール (T-CHO)、トリグリセライド (TG)、リン脂質、総ビリルビン、血糖、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム (K)、塩素、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、総蛋白質、アルブミン (ALB)、A/G比、蛋白質分画

*: 血漿を用いた。

次表に对照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液生化学的検査		雄					雌				
性別		投与終了時				回復終了時	投与終了時				回復終了時
検査時期		50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
項目	投与群 (ppm)	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
GOT			67↓D	65↓D	69↓D	59↓W		76↓D	65↓D	65↓D	85↓W
GPT				79↓ND		77↓W		81↓ND	74↓ND	77↓ND	88↓W
LDH			63↓D	54↓D	68↓D			70↓D			
ALP			92↓D	85↓D	78↓D	85↓W		78↓ND	74↓ND	72↓ND	88↓W
γ -GTP			137↑D	179↑D	295↑D				265↑ND	517↑ND	124↑W
T-CHO			135↑ND	164↑ND	191↑ND			204↑ND	245↑ND		
TG				63↓D	57↓D						
リン脂質				138↑ND	163↑ND			140↑D	169↑D	203↑D	
BUN					112↑D					114↑D	
K						104↑W					
Ca			105↑D	109↑D	111↑D	101↑W		103↑D	105↑D	110↑D	101↑W
P											108↑W
総蛋白			106↑D	112↑D	115↑D	103↑W		106↑D	111↑D	123↑D	103↑W
ALB			105↑D	111↑D	114↑D	106↑W		106↑D	111↑D	117↑D	106↑W
A/G比					93↓D			91↓D	92↓D	88↓D	
Alb比率					97↓D			96↓D	96↓D	93↓D	
α 1-Glob比率				93↓D	95↓D	108↑W					106↑W
α 2-Glob比率			109↑D	118↑D	127↑D			113↑D	126↑D	139↑D	
β -Glob比率						95↓W					96↓W
γ -Glob比率				79↓ND	79↓ND				75↓ND	73↓ND	

表中の数値は変動の日安として群平均値の对照群に対する変動率 (%) 矢印無/有意差なし
 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (D: Dunnett test, W: Wilcoxon rank sum test, ND: Non-parametric Dunnett test)

2500ppm以上の投与群の雌雄でカルシウムの増加、 γ -GTPの上昇、総コレステロール、リン脂質、総蛋白、アルブミンの増加、 α 2-グロブリン比率の上昇、5000ppm以上の投与群雌雄で γ -グロブリン比率の低下、同群の雄で α 1-グロブリン比率の低下、10000ppm投与群の雌雄でBUNの増加が認められた。

また、2500ppm以上の投与群の雌雄でGOT、GPT、ALP、LDHの減少^{#1}が認められ、この減少の毒性学的な意義は明らかではないが、組織学的には肝に小葉中心性肝細胞の肥大が認められた。しかし、肝実質障害を伴わない肝細胞肥大であり、薬物代謝酵素誘導^{#2}がうかがわれた。

その他2500ppm以上の投与群の雌及び10000ppm群の雄でA/G比、アルブミン比率の低下が認められた。これらの変化は休薬によりその程度は軽減あるいは消失し、回復性が認められた。

^{#1}申請者注：本試験及び慢性毒性/発がん性併合試験（毒性資料No. 原体-15）で血漿GOT、GPT及びALP活性が低下したことから、メトミノストロピン原体及び5種の主要代謝物をラット及びイヌのプール血漿に直接添加する試験（毒性資料No. 原体-30）を実施したが、GOT、GPT及びALP活性に検体添加の影響を認めなかった。GOT及びGPTが活性を示すには補酵素としてPLP（ピリドキサルリン酸）が必要な為、これが欠乏すると活性低下が起こるが、ALPの活性にはPLPは影響しない。また、PLPの影響ならばイヌの試験でも影響がみられるはずであるがイヌでは影響を認めていない。本試験及び慢性毒性/発がん性併合試験では血漿アルブミン濃度の増加がみられ、組織、特に肝臓での蛋白合成能は保たれていると考えられることから、GOT、GPT及びALPのみが特異的に発現を抑制されることも考え難く、3酵素の活性低下の理由は明らかでない。しかし、低下した活性と同程度の活性を示す個体が対照群にも散見され、一般的に血漿GOT、GPT及びALPは肝障害時などの酵素活性の上昇に診断意義がみだされていることから、血漿GOT、GPT及びALPの活性低下は毒性学的な意義は低いものと考えた。

^{#2}申請者注：肝薬物代謝酵素試験（毒性資料-原体No. 27）では代表的な薬物代謝酵素誘導物質の一つであるフェノバルビタールと相似性をもって酵素誘導が認められた。

尿検査；投与後13週時には投与期間終了時屠殺群の全動物を、また回復4週時には回復群の全動物を対象として4時間尿及び20時間尿を採取し、以下の項目を検査した。電解質については、測定濃度及び24時間尿量から総排出量を算出した。

pH^{*1}、蛋白^{*1}、ケトン体^{*1}、ブドウ糖^{*1}、潜血^{*1}、ビリルビン^{*1}、ウロビリノーゲン^{*1}、色調^{*1}、沈渣^{*1}、尿量^{*2}、比重^{*3}、ナトリウム^{*3}、カリウム^{*3}、塩素^{*3}

*¹：4時間尿を用いた。 *²：24時間尿を用いた。 *³：20時間尿を用いた。

また、投与後13週時及び回復4週時に各群雌雄各5匹を対象として、強制排尿により得た尿を採取し、pH及びアスコルビン酸濃度を検査した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査

性	雄					雌				
	投与終了時				回復 終了時	投与終了時				回復 終了時
検査時期	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
投与群 (ppm)	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
蛋白 ¹⁾	0.8	1.2	1.4	3.1 \uparrow X	1.8					
潜血	\uparrow X									
比重				101 \uparrow D						
Na						129 \uparrow D	126 \uparrow D			
K									75 \downarrow D	
Cl			125 \uparrow ND							
pH (強制排尿)				89 \downarrow D						91 \downarrow t
アスコルビン酸				360 \uparrow ND				333 \uparrow ND	333 \uparrow ND	

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

1) 蛋白の出現程度 \pm 、+、++、+++、++++にそれぞれ0.5、1、2、3、4を与え、発生頻度の平均を算出した。対照群雄の値は投与終了時、回復終了時で各々1.5、0.9であった。

\uparrow \downarrow : P<0.05、 \uparrow \downarrow : P<0.01

(D: Dunnett test、ND: Non-parametric Dunnett test、X: χ^2 test、t: t test)

10000ppm投与群の雄で蛋白強陽性 (+++以上) の発生頻度の増加 (10例中7例) ならびに尿比重の上昇が認められた。また、5000ppm以上の投与群の雌ならびに10000ppm投与群の雄でアスコルビン酸濃度の上昇が認められ、薬物代謝酵素誘導がうかがわれた。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。その他の変化については用量に関連した変動は認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前には全群の全動物を、投与後13週時及び回復4週時には対照群及び10000ppm投与群の全例を対象として検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量; 投与期間終了時屠殺群及び回復群の全動物を対象として、解剖後以下の臓器重量を測定し、また、対体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、心、肺 (気管支を含む)、肝、脾、腎、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、包皮腺、陰核腺

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。

臓器重量

性	雄					雌				
	投与終了時				回復 終了時	投与終了時				回復 終了時
検査時期	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
投与群 (ppm)	50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
脳	実重量			96 \downarrow D						
	対体重比								108 \uparrow D	
下垂体	実重量							84 \downarrow D		

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

\uparrow \downarrow : P<0.05、 \uparrow \downarrow : P<0.01 (D: Dunnett test、W: Wilcoxon rank sum test)

(続き)

性		雄					雌				
検査時期		投与終了時				回復 終了時	投与終了時				回復 終了時
投与群 (ppm)		50	2500	5000	10000	10000	50	2500	5000	10000	10000
心臓	対体重比					107↑W		103↑D		106↑D	
肺	実重量									91↓D	94↓W
肝臓	実重量		124↑D	147↑D	168↑D	118↑W		126↑D	142↑D	180↑D	109↑W
	対体重比		126↑D	149↑D	178↑D	118↑W		128↑D	151↑D	195↑D	113↑W
脾臓	実重量									92↓D	87↓W
	対体重比										92↓W
腎臓	実重量			113↑D	120↑D	112↑W	105	103	108↑D		
	対体重比			114↑D	127↑D	113↑W	107↑D	108↑D	115↑D	109↑W	
副腎	実重量			114↑D	110↑D						
	対体重比			118↑D	118↑D						
精巣	実重量			107↑D		107↑W					
	対体重比			108↑D	108↑D	107↑W					
精巣上体	実重量					105↑W					
	対体重比		107↑D		108↑D						
陰核腺	実重量										85↓W

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (D : Dunnett test, W : Wilcoxon rank sum test)

2500ppm以上の投与群の雌雄で肝重量の増加、雌で腎重量の増加又は傾向、5000ppm以上の雄で腎及び副腎重量の増加が認められたが、いずれの変化とも休薬によりその程度は軽減あるいは消失し、回復性が認められた。それ以外の変化については用量に関連した変動はなく、また病理組織学的にそれを裏付ける変化も認められないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時屠殺群及び回復群の全動物を対象として、検査を行った。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた主要な項目を示す。

肉眼的病理検査

性別		雄						雌					
検査時期		投与終了時				回復 終了時	投与終了時				回復 終了時		
投与群 (ppm) 項目		0	50	2500	5000	10000	10000	0	50	2500	5000	10000	10000
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
盲腸	拡張	0	0	0	8↑	10↑	0	0	0	0	0	0	0
	暗調化	0	0	0	9↑	10↑	0	0	0	0	6↑	10↑	0
肝臓	腫大	0	0	1	10↑	10↑	0	0	0	0	1	10↑	0

↑ : P<0.05、↑ : P<0.01 (χ^2 test)

5000ppm以上の投与群の雌雄で肝の暗調化、雄で肝の腫大、10000ppm投

与群の雌で肝の腫大の発現頻度が対照群に比べて有意に高かった。また、5000ppm以上の雄では盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。この変化は本検体が殺菌作用を有することから腸内細菌叢の変動と関連する変化と考えられ、休薬により消失する回復性の変化であった。その他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。回復群では雌雄とも異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時屠殺群及び回復群の対照群及び10000ppm投与群の全動物を対象として、以下に示す臓器・組織の病理標本を作製し、検鏡した。その他の投与群については、肺（気管支を含む）、肝、腎、肉眼的異常部位及び10000ppm投与群で検体投与によると考えられる変化の認められた臓器・組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳（延髄、橋、大脳、小脳）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺（顎下腺、舌下腺を含む）、胸腺、心、肺（気管支を含む）、気管、肝、腎、脾、副腎、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮、膈、卵巣、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄を含む）、眼、ハーダー腺、眼窩外涙腺、頸部リンパ節、脊髄（頸部、胸部、腰部）、皮膚、乳腺、下腿三頭筋、坐骨神経、大動脈（胸部）、包皮腺、陰核腺、その他肉眼的異常部位

次表に認められた主要な病理組織学的所見を示す。

性別	雄						雌							
	投与終了時					回復	投与終了時					回復		
投与群 (ppm)	0	50	2500	5000	10000	0	10000	0	50	2500	5000	10000	0	10000
所見 / 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎														
束状帯細胞質内 / 空胞増加	0	0	0	0	6*	0	0	0	0	0	0	4	0	0
腎														
赤血球円柱	0	0	0	2	10**	0	2	0	0	0	0	0	0	0
近位尿細管上皮 / 褐色色素沈着	0	0	0	0	3	0	6*	0	0	0	0	3	0	10**
近位尿細管上皮 / 好酸性小体	3	4	2	6	9*	1	1	0	0	0	0	0	0	0
糸球体上皮 / 好酸性小体	0	0	0	0	6*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子円柱	0	0	0	1	9**	0	9**	0	0	0	0	0	0	0
近位尿細管上皮 / シュモール陽性顆粒	0	0	0	2	10**	2	10**	0	0	0	0	9**	0	10**
尿細管の好塩基性化	0	2	2	6*	10**	5	9	0	1	0	0	1	0	0
肝														
肝細胞内 / 褐色色素沈着	0	0	0	9**	10**	0	10**	0	0	4	9**	10**	0	10**
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	10**	10**	10**	0	0	0	0	6*	10**	10**	0	0
肝細胞内 / シュモール陽性顆粒	1	0	4	10**	10**	0	10**	5	2	10	10**	10**	3	10**

* : P < 0.05、** : P < 0.05 (χ^2 test)

(続き)

甲状腺	濾胞細胞肥大	0	0	0	4	8**	0	0	0	0	0	4	10**	0	0
-----	--------	---	---	---	---	-----	---	---	---	---	---	---	------	---	---

*: $P < 0.05$ 、 **: $P < 0.05$ (χ^2 test)

2500ppm以上の投与群の雌雄で肝、5000ppm以上の投与群の雄で腎、10000ppm投与群の雌雄で甲状腺*、雄で副腎にごく軽度から中等度の検体投与に起因する諸変化が認められたが、休薬によりその程度は軽減あるいは消失し、回復性が認められた。その他の所見については、発現頻度及び病理組織学的性状から偶発的变化と考えられた。

* 申請者注

4週間混餌投与（毒性資料No.原体-32）において3500ppm以上の雌雄において濾胞細胞肥大を示す例数の増加がみられた。これはT4-UDP-GTの誘導がみられていることから、これに起因した変化と考えられた。本試験においても同様な理由で甲状腺濾胞細胞の肥大が認められたものと考えられたが、休薬により回復性が確認され、甲状腺濾胞に腫瘍性病変の増加を認めるほどの強い亢進作用を有するものではなかった。

以上の結果から、本剤の13週間混餌投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2500ppm群では雌雄とも活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雌で軽度貧血傾向、血液生化学的検査で雌雄ともカルシウム、 γ -GTP、総コレステロール、リン脂質、総蛋白、アルブミン、 $\alpha 2$ -グロブリン比率の増加、臓器重量では雌雄とも肝・腎重量の増加～増加傾向が、病理組織学的には肝小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

5000ppm以上の投与群ではさらに雌雄とも体重増加量の抑制～抑制傾向、軽度の貧血傾向、フィブリノーゲンの増加、 γ -グロブリン比率の低下、肝の暗調化が認められ、雄では盲腸の拡張、副腎重量の増加が、雌では尿中アスコルビン酸の増加、病理組織学的には雌雄で肝細胞内の褐色色素沈着及びシュモール陽性顆粒、雄で尿管好塩基性が認められた。10000ppm群では、これらに加えさらに雌では摂餌量の減少、雌雄とも血中尿素窒素の増加、雄で血小板数の増加、尿蛋白強陽性例の増加とそれに伴うと考えられる尿比重の上昇、尿中アスコルビン酸濃度の上昇が、病理組織学的には雄で、副腎束状帯細胞の細胞質内空胞の増加、腎の赤血球円柱、近位尿管上皮細胞内好酸性小体及びシュモール陽性顆粒、糸球体上皮細胞内好酸性小体、硝子円柱、雌雄とも甲状腺濾胞細胞肥大の発生率の増加が認められた。

50ppm群では検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に50ppm（雄 3.3mg/kg/日、雌 3.6mg/kg/日）であると判断された。

(2) マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

毒性資料No.原体-9

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：

試験動物：ICR系 SPFマウス (Crj: CD-1)、1群雌雄各12匹、開始時5週齢

試験期間：13週間 (1993年6月11日～1993年9月17日)

投与方法：検体を0、300、3000及び10000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由に摂食させた。検体を混入した飼料は5週間に1回調製した。

<投与量設定根拠>

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に起因する一般状態の異常及び死亡動物は認められなかった。

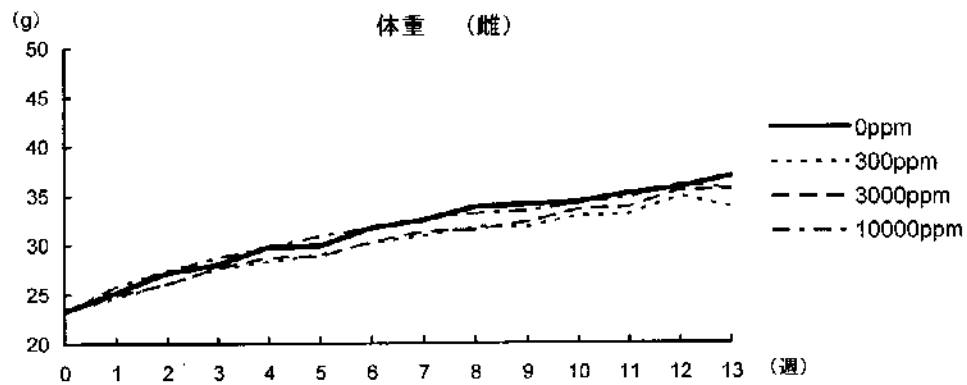
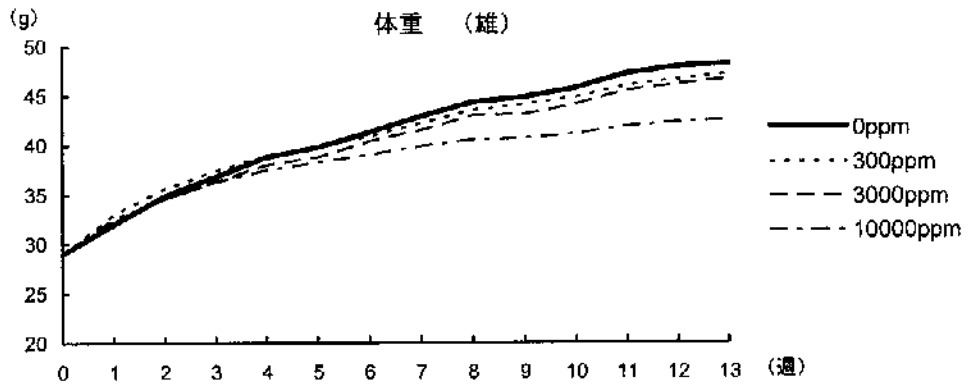
体重変化；全動物の体重を投与開始時及び投与期間中毎週1回測定した。

いずれの時期においても、統計学的有意な差は認められなかったが、10000ppm投与群の雄の平均体重は投与4週時頃から対照群より低値を示し始め、投与期間の経過とともに両群の差が徐々に開いた。

最終的に、試験終了時における10000ppm投与群雄の平均体重は、対照群よりも12%低かった。その他の群の平均体重は、対照群とほぼ同等

の値で推移し、検体投与による影響は認められなかった。

試験終了時の体重変化をグラフに示した。



摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は雌雄のいずれの投与群も対照群とほぼ同等であった。

食餌効率は10000ppm投与群雄において、2週時以降の投与週に持続的な対照値以下の値が認められた。その結果、全投与期間を通じた総平均値が対照群に比べて27%低下した。その他の群では、食餌効率の変動に一定の傾向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 (mg/kg/日) は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		300	3000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	34.08	347.5	1197
	雌	38.38	383.7	1309

血液学的検査；13週間投与終了後に、全生存動物を対象として、後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数

以下に対照群に比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
投与群 (ppm)						
Ht			94 ↓			95
赤血球数			94			95
血小板			106			118 ↑

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表した。

矢印のない数値は有意差なし

↑ ↓ : P<0.05 (DunnettないしはScheffe 多重比較検定)

10000ppm投与群において、ヘマトクリット値は雄では有意な低下、雌では低下傾向が認められ、赤血球数は雌雄とも減少傾向を示し、血小板数は雌では有意な増加が認められ、雄では増加傾向が認められた。

これらの変動と同様な変化は、用量設定試験の10000ppm投与群でも観察されているため、検体投与の影響によって生じた変化と考えられた。

3000ppm以下の投与群の雌雄では、いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で採取した血液の血漿を用いて、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ぺプチダーゼ (γ-GTP)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン、尿素窒素(BUN)、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 (T-Chol)、トリグリセリド、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム、無機リン

以下に対照群に比べ、統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
投与群 (ppm)						
T-BIL			85 ↓			76 ↓
GPT			220 ↑			
BUN		118 ↑				
総蛋白						107 ↑

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

↑ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01 (DunnettないしScheffe多重比較検定)

(続き)

性	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
投与群 (ppm)	300	3000	10000	300	3000	10000
グロブリン						110▲
T-Chol	126 ↑	133 ↑				168▲
γ-GTP				↑ a		

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

a : 対照群の値 (U/L) が全例 '0'、300ppm投与群の値が4例で '1' を示したため、有意差が生じた。平均値は両群ともに '0' であった。

↑ : P < 0.05、▲ : P < 0.01 (DunnettないしScheffe多重比較検定)

10000ppm投与群では総ビリルビンは雌雄とも有意な低下が認められたが、毒性的に意味のあるものとは考えられなかった。また、同群の雄にGPTの有意な上昇、雌に総蛋白、グロブリン、総コレステロールの有意な上昇が認められた。

血液生化学的検査で認められた変化の大部分は両性に共通しては認められなかったが、いずれも病理組織学的検査で認められた肝臓所見に対応するものと考えられた。

その他、3000ppm投与群では雄に尿素窒素と総コレステロールに有意な上昇が、また、300ppm投与群では雄の総コレステロールと雌のγ-GTPに有意な上昇が認められたが、投与用量と相関する変動ではなく、検体投与に関連するものとは思われなかった。

尿 検 査 ; 投与開始後13週間時に生存動物全例の新鮮尿を用いて以下の項目を検査した。

外観 (色調及び濁度)、比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白、ウロビリノーゲン

10000ppm投与群の雄に尿比重の有意 (P < 0.05、対照群100%に対し102%) な上昇、雌に上昇傾向 (同 101%) が認められた。3000及び300投与群の雌雄では、いずれの検査項目も検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前には全動物を、また投与13週時には対照群と10000ppm投与群の生存動物全例を対象として検査した。

10000ppm投与群雌雄に検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量 ; 13週間投与終了後の生存動物全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

臓器重量

性		雄			雌		
投与群 (ppm)		300	3000	10000	300	3000	10000
体 重		98	97	88	92	96	97
脳	実重量						
	対体重比			113↑			
肝	実重量			141↑			142↑
	対体重比		121↑	160↑		118↑	147↑

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (DunnettないしScheffe 多重比較検定)

10000ppm投与群では、雌雄の肝の重量及び対体重比に有意な増加が認められ、雄の脳の対体重比にも有意な増加が認められた。

しかし、病理組織学的検査で脳に異常は認められず、この脳の対体重比の変動は同群で認められた体重増加抑制傾向に伴うみかけ上の変化と考えられた。

3000ppm投与群では雌雄の肝の対体重比が有意に増加した。

これらの3000ppm以上でみられた肝臓重量の有意な増加は検体投与による影響と考えられる。

300ppm投与群の雌雄では臓器重量の有意な変動は認められなかった。

肉眼的病理検査；13週間投与終了後の生存動物全例について剖検を行った。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

主要な病理組織学的所見 (各群とも各組織12例中の発生数)

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	3000	10000	0	300	3000	10000
肝	腫大	0	0	5*	12**	0	0	1	12**

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

10000ppm投与群雌雄の全動物(12例中12例)に肝の腫大が認められ、これらの発生頻度は対照群に比べ有意に高かった。

3000ppm投与群では雄の12例中5例及び雌の12例中1例に肝臓の腫大が認められ、雄の発生頻度は対照群に比べ有意に高かった。

肝の腫大は検体による影響と考えられる。

300ppm投与群の雌雄では検体による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本を作成し、検鏡した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、骨・骨髓、膝関節、リンパ節、心、大動脈、唾液腺、舌、食道、胃、肝、膵、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部、咽頭、喉頭、気

管、肺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、腔、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	3000	10000	0	300	3000	10000
肝	門脈周囲性肝細胞肥大	0	0	2	12**	0	0	10**	12**
	小肉芽腫	1	0	1	2	1	6*	0	4
肺	肉芽腫	4	2	5	5	1	0	4	6*

*: P<0.05, **: P<0.01 (Fisherの確率検定法)

10000ppm投与群雌雄の全動物（12例中12例）に肝門脈周囲性肝細胞肥大が認められ、肥大した肝細胞は好酸性度を増していた。

同群の雌では、肺の肉芽腫の発生頻度にも有意な増加が認められた。肺の肉芽腫は対照群を含む全投与群の動物で散発的に認められており、10000ppm投与群の雌における高い発生頻度は偶発的に生じた所見であろうと考えられる。

3000ppm投与群では、雄の12例中2例、雌の12例中10例の肝臓に門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。雌での発生頻度は対照群に比べ有意に高かった。

300ppm投与群では、雌の肝臓の小肉芽腫の発生頻度に有意な増加が認められたが、これは投与用量と関連していなかった。同群の雄に認められた組織病変の発生頻度は対照群と差はなかった。

以上の結果から、メトミノストロピンのマウスに対する13週間混餌投与による反復経口毒性試験における影響として、10000ppm投与群の体重は雄で対照群に比べて増加抑制が認められた。血液学的検査では雌雄にヘマトクリット値及び赤血球数の有意な低下ないし低下傾向が認められ、血小板数には有意な増加ないし増加傾向が認められた。また、血液生化学検査では、雄にGPTの上昇、雌に総蛋白質、グロブリン及び総コレステロールの上昇が認められた。尿検査では雄に尿比重の有意な上昇が、雌に上昇傾向が認められた。

3000及び10000ppm投与群雌雄に肝重量の顕著な増加と肉眼的に肝の腫大が認められ、組織学的検査によって、これらの変化が門脈周囲性肝細胞肥大に起因することが明らかにされた。

300ppm投与群雌雄には、検体投与による影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも300ppm（雄 34.08mg/kg、雌 38.38mg/kg）であると判断される。

(3) イヌを用いたカプセル投与による90日間反復経口投与毒性試験

毒性資料No.原体-10

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：

試験動物：純系ビーグル犬

開始時24～27週齢：体重 雄 7.8～10.1kg、雌 6.4～9.8kg
1群雌雄各4匹

試験期間：13週間（1993年11月25日～1994年2月28日）

投与方法：検体を0、3、120及び480mg/kg/日の用量で適当な大きさのゼラチンカプセルに充填し毎日投与した。対照群の動物には、高用量群と同じゼラチンカプセルを空のまま投与した。投与量は週に1回動物の体重を測定後、体重に基づいて計算した。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

下痢の発生頻度の背景データ*を超える下痢が投与13週間の間に、120mg/kg/日投与群、雄の2例において32及び55回、480mg/kg/日投与群においては雄2例で25及び40回、雌1例で24回観察された。発生数に明らかな用量依存性が認められ、投与による影響と考えられた。

また、480mg/kg/日投与群では、投与1週に雌の1例を除いた全例で1～2回の嘔吐がみられ、対照群に比して嘔吐の発生数が多かったことから検体投与に関連するものと考えられた。しかし、その後の嘔吐の発生頻度は対照群と同程度であった。

*カプセル投与試験(8試験)において投与13週間の間にみられた対照群での下痢の発生頻度：16回以内

体重変化；試験期間中は週1回、さらに屠殺直前に測定した。

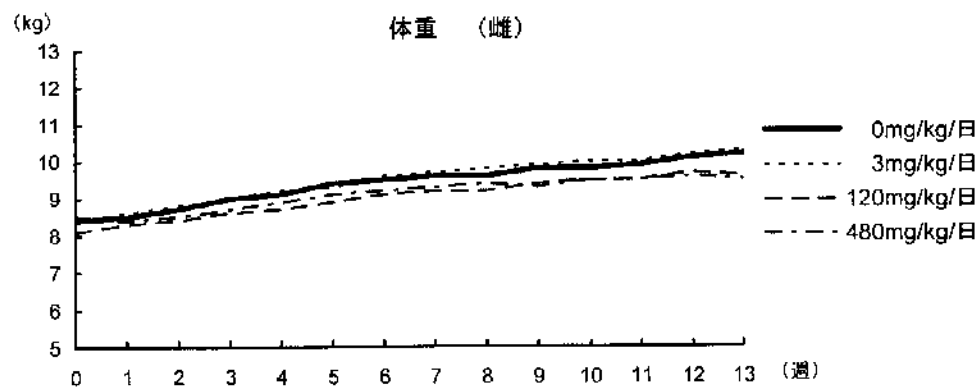
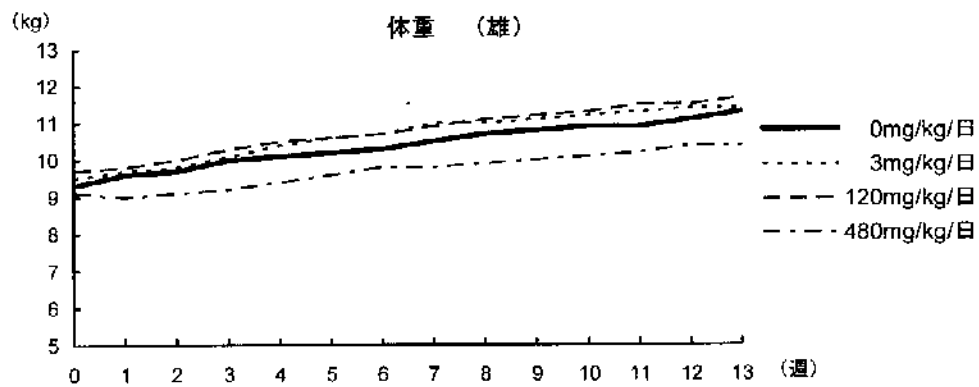
480mg/kg/日投与群雌雄の群平均体重が投与1週間後に軽度の減少が認められた。試験終了時には480mg/kg/日投与群雌雄と120mg/kg/日投与群雌で平均体重増加量が対照群に比べて有意差は認められないが軽度に減少し、検体投与による影響と考えられた。

体重変化を次の表と図に示した。

体重の変化 (増体重 kg)

性	雄				雌			
	0	3	120	480	0	3	120	480
投与群(mg/kg/日)	0	3	120	480	0	3	120	480
投与 0-1週	0.3	0.2	0.2	-0.1 ↓	0.1	0.1	0.3	-0.1
投与 1-13週	1.7	1.7	1.9	1.4	1.7	1.7	1.3	1.2

↓ : P<0.05 (Williams' test)



摂餌量；試験期間中、残餌量を個体別に毎日測定し、摂餌量を計算した。

群平均及び個体別摂餌量が480mg/kg/日投与群の大多数の動物で第1週のみわずかに減少した。

2週目から13週日では、480mg/kg/日投与群雌雄の群平均摂餌量が対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められたが、投与前摂餌量と同等で

あり、検体投与によるものとは断定できなかった。

平均摂餌量の変化 (1週間の摂餌量/1匹 g)

性	雄				雌			
	0	3	120	480	0	3	120	480
投与前 4週間	2767	2781	2800	2747	2577	2625	2588	2714
投与 1-13週	2798	2796	2800	2729↓	2683	2711	2620	2688
投与 2-13週	2800	2798	2800	2750↓	2694	2722	2622	2711

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Williams' test)

血液学的検査；投与開始前に1回、投与6週目と13週目に検体投与群と対照群の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、総白血球数、血小板数、網赤血球数、白血球分面数、細胞形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

雄において統計学的有意差は認められなかった。

雌で対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査—雌

投与群(mg/kg/日)	0			3			120			480		
	-1	6	13	-1	6	13	-1	6	13	-1	6	13
Ht (%)	42	49	51	41	46	48	42	46	44↓	39	42↓	43
Hb (g/dl)	13.5	15.5	16.2	13.2	14.6	15.6	13.6	14.6	14.3↓	12.7	13.5↓	13.9↓
RBC (10 ⁶ ×mm ³)	5.6	6.4	6.5	5.4	5.9	6.2	5.5	6.0	5.7↓	5.2	5.4↓	5.4↓

↓ : P<0.05、↓ : P<0.01 (Williams' test)

雌の赤血球に関する検査項目 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数) において120あるいは480mg/kg/日投与群の雌の6週目と13週目に統計学的に有意な減少が認められた。しかし、これらの数値は投与開始前 (-1週) の値と比較して増加しており、有意な減少となったのは対照群での値が高かったことにより生じたもので、赤血球に関する検査項目に投与に関連性のある減少は認められていないものと考えられる。

血液生化学的検査；投与開始前に1回、投与6週目と13週目に検体投与群と対照群の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン (Alb)、グロブリン、A/G比、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム (Ca)、無機リン、塩素、総コレステロール、アルカリホスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、γ-グルタミルトランスぺプチタ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ーゼ (γ -GTP)、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK)、尿酸、トリグリセリド (TG)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ、血漿コリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼ

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

性	雄				雌							
	3		120		480		3		120		480	
投与量 (mg/kg/日)	3		120		480		3		120		480	
検査時期 (週)	6, 13	6	13	6	13	6, 13	6	13	6	13	6	13
総蛋白								93 ↓	89 ↓	87 ↓		
Alb				85 ↓	79 ↓		89 ↓	90 ↓	86 ↓	83 ↓		
A/G比					80 ↓							88 ↓
ALP		183 ↑	222 ↑	587 ↑	777 ↑		173 ↑	255 ↑	381 ↑	800 ↑		
γ -GTP					* ↑							
Ca				96 ↓	94 ↓					95 ↓	94 ↓	
TG			167 ↑	204 ↑	188 ↑							
尿酸				300 ↑								

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%)

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↓ : P < 0.01 (Williams' test)

* : 対照群および480mg/kg群の値はそれぞれ < 3、4

ALPは480あるいは120mg/kg/日投与群雌雄の6週目と13週目で対照群と比較して統計学的有意差があり、明らかに用量相関性のある増加が認められた。

アルブミンは480mg/kg/日投与群雌雄及び120mg/kg/日投与群雌において、対照群と比較してわずかであるが、統計学的に有意な減少が認められた。これは、総蛋白とA/G比に付随した変化をもたらした。

カルシウムは480mg/kg/日投与群雌雄の6週目と13週目で対照群と比較してわずかであるが、統計学的に有意な減少が認められた。

トリグリセリドは480及び120mg/kg/日投与群の雄で、また γ -GTPは480mg/kg/日投与群雄でのみ対照群と比較して、統計学的に有意な増加が認められた。

尿酸は480mg/kg/日投与群雄6週目に対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められたが、13週目で対照群との差は認められないので毒性学的意義はないものと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に、以下の項目について測定を行った。

尿量、外観、色調、pH、比重、蛋白、尿素、総還元性物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素及び沈渣

いずれの投与群及び検査時期とも、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び13週目に全動物の眼を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

骨髄検査；剖検前に各動物から胸骨穿刺により骨髄を採取し、塗抹標本を作成・染色し、細胞充実性、種類、形態を検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上部、心、腎、肝、肺、脾、下垂体、唾液腺（顎下腺）、脾、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸管を含む）または前立腺、精巣または卵巣

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

性		雄			雌		
		3	120	480	3	120	480
肝	実重量		128 ↑	151 ▲		120	143 ▲
	対体重比		125 ↑	166 ▲		127 ↑	151 ▲
子宮	実重量					25 ↓	17 ▼
	対体重比					28 ↓	19 ▼
腎	実重量						109
	対体重比						116 ↑

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率（%）

矢印のない数値は有意差なし

↑ ↓ : P < 0.05、▲ ▼ : P < 0.01 (Williams' test)

480mg及び120mg/kg/日投与群雌雄で群平均肝重量が対照群に比べて統計学的に有意な増加が認められた。

平均子宮重量は、120及び480mg/kg/日投与群で、統計学的に有意な減少が認められたが、試験施設背景データ(2.9~31.6g)の範囲を下まわった子宮重量は480mg/kg/日投与群の2例(1.71g、2.22g)のみであった(次頁の申請者注参照)。

480mg/kg/日投与群雌の腎の対体重比が統計学的に有意な増加が認められたが、血液生化学的変化や病理組織学的変化が認められていないことから、とくに毒性学的に重要な意義はないものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群の全動物について、剖検を行った。

肝の軽度腫大が480mg/kg/日投与群雄3例に認められ、これらの2例は肝の断面が顆粒状を呈しており、検体の投与に関連するものと考えられた。

病理組織学的検査；全群の全動物について、以下の組織の病理標本を作成し、検鏡

した。

副腎、消化管（食道、胃体部と幽門洞、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、大動脈弓と腹大動脈、脳（大脳皮質、視床核、中脳、延髄、小脳）、精巣上体、眼（視神経を含む）、大腿骨（関節面も含む）、胆嚢、心、腎、涙腺、肝、肺（気管支を含む）、リンパ節（頸部と腸管膜）、乳腺、子宮、腓、末梢神経（脛骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胸骨（骨髄を含む）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、臃、肉眼的異常組織

投与に関連すると考えられる変化を次表に示す。

病理組織学的検査

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		0	3	120	480	0	3	120	480
肝	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	4*	0	0	2	4*
子宮	未成熟					2	3	4	4
卵巣	未成熟					2	3	4	4

*: $P < 0.05$ (Fisher exact probability test)

小葉中心性肝細胞肥大が120あるいは480mg/kg/日投与群雌雄に認められた。卵巣と子宮が未成熟数の増加が、120あるいは480mg/kg/日投与群雌で認められた。この所見の意義が動物の週齢によるものかは断定できないが、雌の性成熟期の開始期を遅らせる可能性が示唆*された。

*申請者注：

2、30及び300mg/kgを投与したイヌに対する慢性毒性試験（毒性資料No.原体-17）の結果から判断し、少なくとも120mg/kgの投与群における子宮重量の減少及び子宮と卵巣の未成熟は投与の影響ではなく、性成熟の動物個体間の変動を反映しているものと判断する。

以上の結果から、本検体をビーグル犬に13週間投与したところ、標的臓器は肝であり120mg/kg/日以上投与群において、下痢、体重増加量の抑制、嘔吐、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、本試験における無毒性量は3mg/kg日と判断される。

6. 21日間反復経皮投与毒性試験

毒性資料No. 原体-11

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑩イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

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。

7. ラットを用いた90日間反復吸入毒性試験

毒性資料No. 原体-12

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑪イの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性吸入毒性試験の結果から、著しく強い吸入毒性が認められない。

8. ラットを用いた反復経口神経毒性試験

毒性資料No. 原体-13

以下の理由から、反復経口神経毒性試験について試験を除外する。

1. ラットの90日反復経口毒性試験（又は亜急性経口毒性試験）
ラットの90日反復経口毒性試験（又は亜急性経口毒性試験）において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
2. その他の試験（90日より長期の試験）
長期反復経口投与毒性試験等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について
現在の科学的知見において、メトミノストロピンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

9. ニワトリを用いた28日間反復投与遅発性神経毒性試験

毒性資料No. 原体-14

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の提出の除外について」（2）⑬の規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合であっては、本試験成績の提出を必要としないものとする。

10. 慢性毒性及び発がん性

(1) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

毒性資料No. 原体-15

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: F344/Du Crj(Fischer)ラット、開始時6週齢、

体重雄 108~140 g、雌92~112 g

1群雌雄各83匹。[主群50匹、中間屠殺群33匹(投与後27、53及び79週時に各群雌雄の10、11及び12匹を各々中間屠殺した。)]

試験期間: 104週間(1993年8月3日~1995年8月4日)

投与方法: 検体を0、35、350、3500ppmの濃度で飼料に混入し、104週にわたって自由に摂食させた。検体混入飼料は1~6週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日観察した。

次表に示したように投与79週以降3500ppm群の死亡例においてのみ雄で自発運動の減少、皮膚の蒼白化及び削瘦の発現頻度が認められたが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

投与79週以降の死亡列に認められた主要な一般症状の発現例数を以下に示す。

性別	雄				雌			
	0	35	350	3500	0	35	350	3500
投与群 (ppm)	0	35	350	3500	0	35	350	3500
検査動物数	10	7	7	21	10	7	8	11
自発運動の減少	3	4	3	13	7	4	6	10
皮膚の蒼白化	3	0	2	13	2	3	2	4
削瘦	2	3	3	13	7	2	4	6

(Fisher's exact probability test)

投与期間中の累積死亡率 (%) を次表に示す。

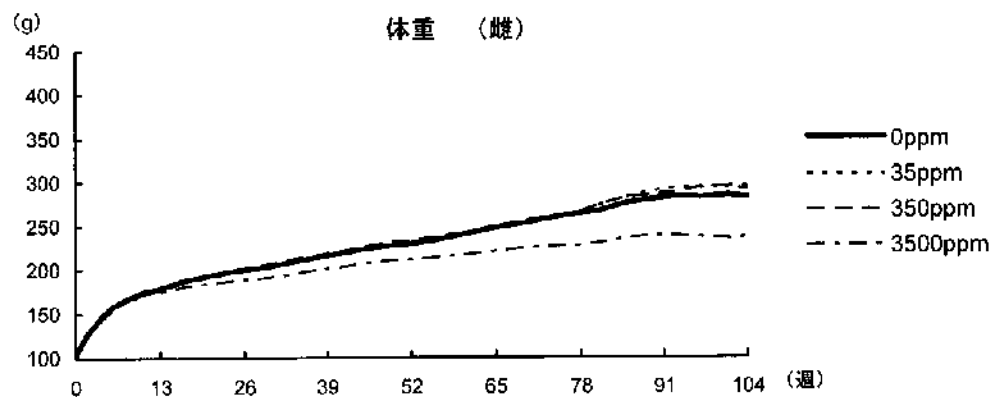
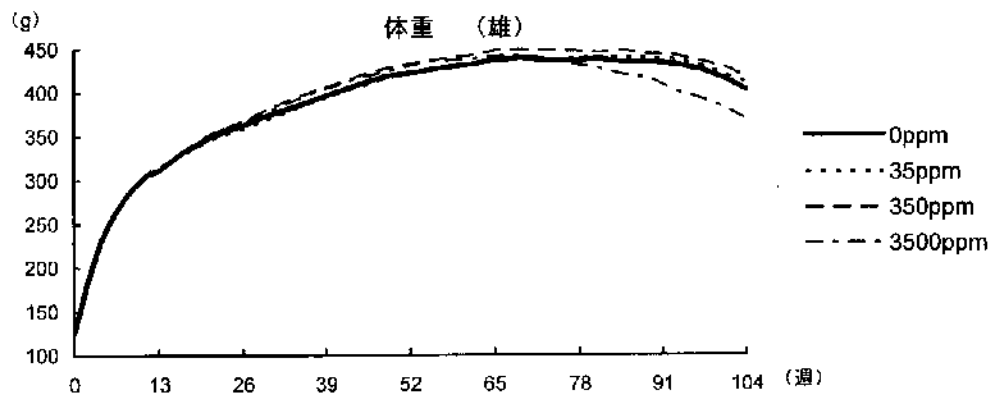
性別	雄				雌			
	0	35	350	3500	0	35	350	3500
投与群 (ppm)	0	35	350	3500	0	35	350	3500
26 週	0	0	0	0	0	0	0	0
52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
78 週	0	2	2	2	4	0	2	4
104 週	20	16	16	44*	24	14	18	26

*: $P < 0.05$ (Fisher's exact probability test)

3500ppm投与群雄でのみ投与終了時に対照群に対する有意な死亡率の増加が認められた。特定の死因が検体投与により増加することはなかった。

体重の変化；全生存動物について、投与開始後13週間は毎週1回、その後は4週に1回定期的に測定した。これら以外に、投与27、53、79及び105週に剖検する動物について、剖検時に絶食後体重を測定した。

投与期間中の体重変化を次表に示した。



3500ppm投与群では雄で、93週以降に対照群に比べ有意な低体重が認められた。雌では投与開始13週後より対照群に比べ有意な体重増加の抑制が継続した。350ppm以下の投与群では雌雄とも検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全生存動物について摂餌量を週1回測定し、投与開始後25週間の動物成長期における食餌効率を算出した。

投与期間中の平均摂餌量及び食餌効率を次表に示す。

平均摂餌量および食餌効率

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
摂餌量 g/kg/H	1 ~ 25週	57.2	57.4	57.3	57.6	66.2	66.4	66.8	66.9
	26 ~ 49週	45.6	46.2	45.0	45.9	55.4	55.4	56.0	57.7
	50 ~ 77週	42.8	42.8	42.3	43.3	51.7	52.1	52.7	58.7
	78 ~ 104週	43.4	42.6	43.0	44.9	49.6	49.6	50.8	59.5
	1 ~ 104週	47.1	47.0	46.7	47.7	55.5	55.7	56.3	60.6
食餌効率 (%)	0 ~ 25週	8.7	8.6	8.9	8.9	5.0	5.0	5.1	4.6

3500ppm投与群の雌では投与9週以降、体重1kg当りの摂餌量の有意な増加が散発的に認められた。また、その他雌雄の群で有意な増加あるいは減少も散見された。しかし、投与期間単位（およそ25週毎）または全投与期間での体重1kg当り平均摂餌量に有意な差は認めなかった。

動物の成長期に相当する投与25週までの摂餌効率を算出したところ、雌の3500ppm投与群で投与13週以降に、対照群に比べ有意な低下（25～52%減）が認められた。しかし、摂餌効率を算出した全期間（25週）の平均食餌効率においては有意な差は認めなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）は以下の通りであった。

投与群 (ppm)		35	350	3500
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.6	16.3	167.1
	雌	1.9	19.7	212.3

摂水量；投与12、26、52、77及び104週の尿検査時に各投与群の雌雄各10～12匹について測定した。

検体投与の影響は全く認められなかった。

血液学的検査；投与13、27、53、79及び105週に検査した。投与13及び27週の検査は27週屠殺予定の雌雄各10匹、投与53及び79週の検査はそれぞれの時点で屠殺予定の雌雄各11及び12匹、投与105週の検査は生存雌雄のうち各10匹を対象とした。投与13週の検査には眼窩静脈叢から、その他の検査には、前日から一夜絶食後、腹大動脈から採血した。また、切迫屠殺動物についても同様の方法で採血、測定した。測定項目は以下の通りである。

赤血球数、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、網赤血球率、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間

(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン量 (Fibri)

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査結果

性	雄														
	35					350					3500				
投与量 (ppm)	35					350					3500				
検査時期 (週)	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105
RBC															94 ↓ D
Hb											98 ↓ D	98 ↓ D			93 ↓ D
Ht															93 ↓ D
MCV	99 ↓ D													102 ↑ D	
MCHC													99 ↓ ND		
血小板数															108 ↑ D
Fibri															145 ↑ ND
リンパ球比率															80 ↓ D
分葉核球比率															142 ↑ D

性	雌														
	35					350					3500				
投与量 (ppm)	35					350					3500				
検査時期 (週)	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105	13	27	53	79	105
Hb												96 ↓ D	97 ↓ D		
Ht												96 ↓ D			
MCV													98 ↓ D		90 ↓ ND
MCH													96 ↓ D		
MCHC													98 ↓ ND		
血小板数												108 ↑ D		124 ↑ ND	133 ↑ ND
WBC													127 ↑ ND		
PT												95 ↓ D	91 ↓ D	89 ↓ D	89 ↓ D
APTT												108 ↑ D			
Fibri														112 ↑ ND	161 ↑ ND

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した。

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↓ : P < 0.01 (D : Dunnett test、ND : Non-parametric Dunnett test)

3500ppm投与群の雌雄あるいは一方で27週以降軽度の貧血傾向、血小板数の増加傾向、79週以降フィブリノーゲン量の増加が認められた。しかし、

出血、溶血あるいは造血障害を示唆する所見は認められていないので、この貧血傾向は腎への毒性的影響による二次的な変化と考えられる。また、同群では雌でのみプロトロンビン時間の短縮も認められた。この生理学的意義は不明であるが、フィブリノーゲン量の増加も関与しているかも知れない。しかし、いずれも軽度な変化であり、毒性学的に重要とは考えられない。350ppm以下の投与群では雌雄とも生理学的に意義のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与27、53、79及び105週の血液学的検査に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) *、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) *、乳酸脱水素酵素 (LDH) *、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -GTP) *、アルカリホスファターゼ (ALP)、総コレステロール (T-CHO)、トリグリセリド (TG)、リン脂質 (PL)、総ビリルビン (T-Bil)、グルコース (Glu)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン、総蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画 (*印については血漿を用いた)

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

変化が認められたのは3500ppm投与群に集中しており、350ppm以下の投与群には一部の変化が一時的に認められたのみであり、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。3500ppm投与群において、肝機能障害時上昇するGOT、GPT等の諸項目の値は、 γ -GTP値が上昇した以外、いずれも有意な低下[#]を示した。総コレステロール、リン脂質の増加が認められ脂質代謝への影響が示唆されたが、トリグリセリド及び総ビリルビン値の上昇は認められなかった。これは、本剤が有するフェノバルビタールと相似する薬物代謝酵素誘導作用(毒性資料No. 原体-27)と関連した変化と推察された。また、A/G比、アルブミン比率の低下が特に雌で顕著に認められたが、 γ -グロブリンの比率も低下した。肝の病理組織学的検査でも著しい障害性変化は認められていないことから、検体の肝に対する障害性は概して強いものではないと考えられた。尿素窒素の増加、電解質の軽度な変化も認められたが、クレアチニン値に変動は認められないことから、これらの変化は軽微な慢性腎症を反映しているものと考えられた。

[#]申請者注：本試験及びラット亜急性毒性試験(毒性資料No. 原体-8)で血漿GOT、GPT及びALP活性が低下したことから、メトミノストロピン原体及び5種の主要代謝物をラット及びイヌのプール血漿に直接添加する試験(毒性資料No. 原体-)を実施したが、GOT、GPT及びALP活性に検体添加の影響を認めなかった。GOT及びGPTが活性を示すには補酵素としてPLP(ピリドキサルリン酸)が必要な為、これが欠乏すると活性低下が起こるが、ALPの活性にはPLPは影響しない。また、PLPの影響ならばイヌの試験でも影響がみられるはずであるがイヌでは影響を認めていない。本試験及びラット亜急性毒性試験では血漿アルブミン濃度の増加もみられ、組織、特に肝臓での蛋白合成能は保たれていると考えられることから、GOT、GPT及びALPのみが特異的に発現を抑制されることも考え難く、3酵素の活性低下の理由は明らかでない。しかし、低下した活性と同程度の活性を示す個体が対照群にも散見され、一般的に血漿GOT、GPT及びALPは肝障害時などの酵素活性の上昇に診断意義がみいだされていることから、血漿GOT、GPT及びALPの活性低下は毒性学的な意義は低いものと考えられる。

血液生化学的検査結果

性	雄											
	35				350				3500			
	27	53	79	105	27	53	79	105	27	53	79	105
投与量(ppm)	35				350				3500			
検査時期(週)	27	53	79	105	27	53	79	105	27	53	79	105
GOT									46↓ND	38↓D	61↓D	
GPT					86↓D		85↓D		69↓ND	68↓D	74↓D	
ALP		93↓D			84↓D				90↓D	75↓D	79↓D	
γ-GTP									171↑D	163↑D	175↑ND	252↑ND
T-CHO									153↑D	135↑ND	137↑D	131
TG										77↓D		
PL									131↑D	120↑D	128↑D	112
T-Bil										78↓D		
BUN											109↑D	207
Ca									106↑D		103↑D	
総蛋白									110↑D			
ALB									108↑D			
A/G比											83↓D	82
α2-Glob									111↑D	106↑D	121↑D	117↑ND
β-Glob									106↑D	106↑ND	106↑ND	
γ-Glob												87↓ND

性	雌											
	35				350				3500			
	27	53	79	105	27	53	79	105	27	53	79	105
投与量(ppm)	35				350				3500			
検査時期(週)	27	53	79	105	27	53	79	105	27	53	79	105
GOT									50↓ND	50↓ND	50↓ND	51↓ND
GPT									51↓ND	54↓ND	56↓ND	62↓ND
LDH									57↓ND		61↓ND	
ALP					88↓D				72↓D	68↓ND	66↓ND	57↓ND
γ-GTP									150↑ND	108↑ND	131↑D	200↑ND
T-CHO									176↑D	174↑ND	217↑ND	282↑ND
PL									152↑D	146↑D	175↑D	192↑ND
Glu											93↓D	
BUN											112↑D	122ND
Na										99↓D		
K						96↓D				94↓D		88↓D
Cl						99↓D				97↓D	99↓D	97↓ND
Ca				104↑D		103↑D			106↑D	107↑D	104↑D	108↑D
総蛋白									109↑D	106↑D		
ALB									105↑ND			92↓D
A/G比									89↓D	81↓D	78↓D	61↓D
α1-Glob										109↑D	121↑D	150↑ND
α2-Glob									123↑D	131↑D	132↑D	161↑ND
β-Glob										111↑D		
γ-Glob									82↓ND	83↓D	71↓ND	58↓D

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表した。

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

(D: Dunnett test, ND: Non-parametric Dunnett test) 矢印のない数値は有意差なし

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白質、ケトン体、グルコース、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、色調、沈渣、尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

3500ppm投与群雌雄で蛋白の強陽性例の増加又はその傾向が全ての検査で認められた。

しかし、それ以外の検査項目には異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与開始後104週に全生存動物について検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与開始27、53、79週の間層殺群と試験終了時の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、肺（気管支を含む）、肝、脾、腎、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、包皮腺、卵巣、子宮、陰核腺

対照群に比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

実重量／対体重比とも3500ppm群雌雄の肝及び腎は試験期間を通じて増加を、同群雄の肺及び脾は105週時のみ増加した。肝重量は投与開始後27週時より増加し、それ以降の測定でも有意な増加がみられたが、その程度が漸増していくものではなかった。腎重量の増加は概して軽度なものであったが、経時的に漸増する傾向がみられた。

同群雌雄では甲状腺、副腎、精巣上体、包皮腺などの実重量／対体重比の増加も認められたが、全試験期間を通じて出現するものでなく、また変化の程度も少ないことから本剤の影響を反映したものとは考えられない。また、卵巣、子宮の重量増加も認められたが、対体重比のみの変化であるか、他の投与群では逆に減少がみられるなど、用量相関性が認められないことから投与の影響とは思われなかった。その他の臓器で認められた重量変化は大部分対体重比のみの変化であり、3500ppm投与群での体重低下を反映したものと考えられる。

35及び350ppm投与群での変化は肝、腎などの実重量あるいは対体重比の一方にのみ散発的に認められたのみであり、また、きわめてわずかな変動であったことから毒性学的に意義のあるものとは思われなかった。

臓器重量 雄

性別		雄											
検査時期 (週)		27			53			79			105		
投与量 (ppm)		35	350	3500	35	350	3500	35	350	3500	35	350	3500
脳	実重量												
	対体重比												111↑S
甲状腺	実重量			117↑D						151↑ND			
	対体重比									156↑ND			166↑NS
心臓	実重量												
	対体重比						108↑ND			104↑D			114↑NS
肺	実重量												114↑NS
	対体重比												126↑NS
肝臓	実重量			145↑ND			124↑D			128↑D			139↑NS
	対体重比	104↑D	108↑D	140↑D		103↑D	128↑D			133↑D			153↑NS
脾臓	実重量												164↑NS
	対体重比												182↑NS
腎臓	実重量			113↑ND			108↑D			114↑ND			126↑NS
	対体重比			108↑D			112↑ND			119↑ND			140↑NS
副腎	実重量			111↑D									
	対体重比									108↑D			112↑NS
精巣	実重量			107↑D									
	対体重比												127↑NS
精巣 上部	実重量			110↑ND			109↑D						
	対体重比						113↑D			118↑D			
包皮腺	実重量			149↑D									
	対体重比			144↑									

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した。

* 生存例全例について重量を判定した。

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

(D : Dunnett test、NS : Non-parametric Scheffe' test、ND : Non-parametric Dunnett test、S : Scheffe' test)

臓器重量 雌

性 別		雌											
検査時期 (週)		27			53			79			105		
投 与 量 (ppm)		35	350	3500	35	350	3500	35	350	3500	35	350	3500
脳	実重量												
	対体重比						109↑ND			120↑D			120↑S
甲状腺	実重量						129↑D						
	対体重比						144↑D			131↑ND			116↑NS
心 臓	実重量											105↑NS	
	対体重比						116↑D			127↑D			121↑NS
肺	実重量												
	対体重比						111↑D			121↑D			110↑NS
肝 臓	実重量			133↑D			135↑D			137↑D		115↑S	137↑S
	対体重比			140↑D		106↑D	148↑D			166↑ND			166↑NS
脾 臓	実重量									82↓ND			
	対体重比												
腎 臓	実重量			107↑D			108↑ND			116↑D		108↑S	117↑S
	対体重比			113↑D			120↑ND			140↑D			143↑NS
副 腎	実重量									89↓ND			
	対体重比												152↑NS
卵 巢	実重量												
	対体重比						117↑D			129↑D			122↑ND
子 宮	実重量											73↓NS	
	対体重比											70↓NS	208↑ND
陰核腺	実重量												
	対体重比									126↑D			52↓NS

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表した。

* 生存例全例について重量を判定した。

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

(D : Dunnett test、NS : Non-parametric Scheffe' test、ND : Non-parametric Dunnett test、S : Scheffe' test)

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

死亡、切迫屠殺雌動物で用量依存性のない子宮ポリープの増加が350ppm投与群でみられた以外、対照群に比べ有意な発生頻度の増加が認められた所見は3500ppm投与群に限られていた。また、雌雄の比較では、雌での変化が早期から発現したのに対し、雄の変化は最終屠殺動物及び投与79週以後に死亡・切迫屠殺した動物にのみ認められた。3500ppm投与群で認められた主な変化は肝の暗調化、腎の暗調化あるいは表面顆粒状、雄の肝白色斑点及び脾肥大であり、死亡・切迫屠殺雄動物では全身状態の悪化を反映したるいそうが認められた。その他の変化は本剤の直接的影響によるものとは思われなかった。

肉眼的病理所見（中間屠殺群）

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
27週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	臓器	所見								
	肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	8**
53週	検査動物数		11	11	11	11	11	11	11	11
	臓器	所見								
	肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	10**
	腎臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	7*
79週	検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
	臓器	所見								
	肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	10**
	腎臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	10**

* : P<0.05, ** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

肉眼的病理所見（主群）

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
死亡・切迫屠殺	検査動物数		10	8	8	22	12	7	9	13
	臓器	所見								
	肝臓	白色斑点	0	1	0	3	0	0	0	0
	腎臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	1	1
		表面顆粒状	0	1	2	6	0	0	0	3
	脾臓	肥大	6	3	4	11	0	0	0	0
	下垂体	小結節	1	1	1	0	0	0	0	0
	皮膚	蒼白	2	1	2	11	0	0	0	0
	外観	るいそう	2	3	3	13	0	0	0	0
ポリープ						0	1	4*	1	
	結節					3	0	0	2	
最終屠殺	検査動物数		40	42	42	28	38	43	41	37
	臓器	所見								
	肝臓	暗調化	0	0	0	21**	0	0	0	34**
		白色斑点	2	4	2	10**	0	0	0	0
	腎臓	暗調化	0	0	0	0	1	0	0	27**
		表面顆粒状	1	0	1	4	0	0	1	7*
	脾臓	肥大	2	5	3	7*	0	0	0	0
	下垂体	小結節	7	3	7	0**	0	0	0	0
	皮膚	蒼白	0	0	1	0	0	0	0	0
外観	るいそう	1	0	0	0	0	0	0	0	
子宮	ポリープ					16	10	17	13	
	結節					4	3	0	2	
全動物	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	臓器	所見								
	肝臓	暗調化	0	0	0	21**	0	0	0	34**
		白色斑点	2	5	2	13**	0	0	0	0
	腎臓	暗調化	0	0	0	0	1	0	1	28**
		表面顆粒状	1	1	3	10**	0	0	1	10**
	脾臓	肥大	8	8	7	18*	0	0	0	0
	下垂体	小結節	8	4	8	0**	0	0	0	0
	皮膚	蒼白	2	1	3	11*	0	0	0	0
外観	るいそう	3	3	3	13*	0	0	0	0	
子宮	ポリープ					16	11	21	14	
	結節					7	3	0*	4	

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

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、検鏡した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺、胸腺、心、肺（気管支を含む）、気管、肝、腎、脾、副腎、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、膣、胸骨、大腿骨、眼球、ハーダー腺、眼窩外涙腺、頸部リンパ節、脊髄、皮膚、乳腺、下腿三頭筋、坐骨神経、大動脈、包皮腺、陰核腺、鼻腔、副鼻腔、口腔、喉頭、咽頭、その他肉眼的異常部位及び肉眼で腫瘍又は腫瘍性病変が疑われた臓器・組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変（表1-1～1-5）を毒-58～毒-62頁に示した。

投与日数の経過につれ発現病変の種類及び臓器は増加したが、投与79週以降の所見増加は少なかった。対照群に比べ発現例数の有意な増加が認められた病変は腎、肝に集中しており、しかもこれら臓器でも最高投与量の3500ppm投与群に認められた。

肝では投与27週屠殺時より3500ppm投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が発現した。また同群の雄では肝の海綿状変性の発現が対照群に比べ有意に増加したが、変異細胞巢の増加により類洞が圧迫したためと推察された。肝細胞内褐色色素沈着が投与27週から認められたが、雄では投与53週、雌では投与105週には対照群と同程度になったので、毒性学的意義はないと考えられる。

腎では糸球体、尿細管上皮に慢性腎症に関連のある病変が認められた。これらの変化の一部は投与27週で既に認められ、投与79週屠殺群及び途中死亡・切迫屠殺動物の3500ppm投与群で対照群に対し発現頻度の増加あるいは増悪化が認められた。しかし、投与105週屠殺群では雄の変化は対照群と差がなくなる傾向を示したのに対し、雌では低用量でも病変が発現し、ごく軽度で、対照群で認められる病変程度を越えないものの硝子滴、間質性細胞浸潤が、また、尿細管好塩基性化も対照群の病変程度を越えないものの35ppm投与群でも認められたが、これらの病変の発生頻度は次の表に示したように350ppmでも背景データの範囲内の発生頻度であった。

雌の主な腎病変と背景データとの比較

投与群 (ppm)	0	35	350	3500	背景データ範囲 (%)
尿細管上皮内硝子滴	7/(14)	19* / (38)	20**/(40)	41**/(82)	31.1~42.9
間質性細胞浸潤	9/(18)	26**/(52)	26**/(52)	41**/(82)	45.5~57.6
尿細管好塩基性化	28/(56)	33 / (66)	40* / (80)	48**/(96)	82.2~93.2

↑ : P<0.05, ** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

発生数/(発生頻度 %)

これらの所見はF344系ラットでは高頻度に自然発生することが知られており、自

然発生病変の範疇に入るもので特異性に乏しいものである。3500ppm投与により発生頻度の増加あるいは増悪化する傾向が認められたことは、本剤がこれら自然発生病変をわずかに修飾することを示唆している。350ppmにおいても腎所見の程度の増悪化が認められているが、雄では発生頻度に対照群との間に有意差は認めていない。350ppm群での腎所見は背景データ範囲に入っており、また、血液生化学的検査、尿検査等で特記すべき腎機能異常を認めなかったため、腎に対する本剤の毒性的影響は350ppmではきわめて少ないものと考えられる。脾、骨髄、胸骨で造血作用の亢進が散見されたが用量依存性もなく、雌雄での変化も異なっていた。肺の泡沫細胞集簇及び十二指腸のびらんの増加が3500ppm投与群雌で認められた。びらんの増加は全身状態の悪化に伴うストレス性の変化と考えられた。その他の多くの病変はいずれも対照群にも認められる用量依存性のない変化であり、毒性学的意義はないと推察される。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変（表2-1～2-7）を毒-63～毒-69頁、腫瘍数のまとめを毒-70頁に示した。

対照群に比べ有意差の認められた病変は3500ppm投与群雄における肝細胞腺腫及び顆粒性大リンパ球(LGL)白血病の増加並びに下垂体前葉腺腫の減少であった。肝細胞腺腫及びLGL白血病の有意な増加は3500ppm投与群雄の105週屠殺動物で認められたもので、途中死亡・切迫屠殺動物では認められず、腫瘍発生が対照群に比べ早期化することもなく、用量依存性も認められなかった。

350ppm以下の雄の投与群及び雌の全投与群には対照群と比して病変発生頻度、腫瘍数とも差がなかった。上記以外にも多くの器官に種々の良性あるいは悪性腫瘍が観察された。病変発生頻度が比較的高かったのは雄では精巣の間質細胞腺腫、腓ラ氏島細胞腫瘍、副腎褐色細胞腫、甲状腺C細胞腫瘍であり、雌では子宮内膜間質性ポリープ、甲状腺C細胞腫瘍、乳腺線維腺腫などであったが、いずれも対照群と各投与群の間に有意差は認められなかった。また、その他の腫瘍性病変はその発生が散発的で頻度も少なく用量依存性もないものであり、本剤投与に起因するとは考えられないものであった。

本剤はフェノバルビタール型と推定される肝P-450薬物代謝酵素活性を誘導すること（毒性資料No. 原体-27）、肝発がん中期検索試験で、プロモーター作用を有すること（毒性資料No. 原体-26）、変異原性試験が全て陰性である（毒性資料No. 原体-21～24）こと等から本剤はイニシエーターとしての可能性はないと考えられる。肝細胞腺腫は雄でのみ3500ppmという大量投与群で増加が認められたもので、用量依存性も病変発生の早期化もなかった。

また、3500ppm投与群雄ではF344ラットに自然発生するLGL白血病が増加（50例中17例(34%)）したが、他のタイプの白血病は認められていない。用量依存性も発生の早期化も認められず、平均寿命にもLGL白血病の発生の影響は認められなかった。加えて、LGL白血病の発生に対する修飾作用の有無を確認する為にLGL

白血病プロモーション作用に関する試験（毒性資料No. 原体-）を実施したが、その作用は認められなかった。

また、マウス、イヌを含め骨髄、脾、リンパ節などの造血臓器には白血病に関連のある組織学的変化は認められていない。雄におけるこのLGL白血病的発生頻度は本試験の実施機関における背景データ（発生率平均11.1%、範囲2.0~16.0%）を越えてはいるが、動物供給元が同じ日本国内の他の試験機関の発生率の範囲（平均発生率 4.2~32.3%、範囲0.0~44.0%）内であることから、本試験での発生も変動範囲内のものと考えられる。

以上のように、検体を104週間飼料に混入してF344ラットに投与した結果、最高用量の3500ppm投与群では肝、腎を中心に病変が観察されたが、350及び35ppm投与群で認められた変化は少なく、明確な用量依存性も認められなかった。雄では350ppm投与群で肝の変異細胞巢の有意な増加が認められた。雌では105週計画屠殺群で腎にごく軽度ながら硝子滴、間質性細胞浸潤及び好塩基性化などF344ラットに自然発生する慢性腎症をわずかに修飾する病変が認められたが、雌におけるこれらの腎病変は350ppm以下の投与群では対照群でみられる程度を越えるものはなく、また、背景データの範囲内にあったこと、臨床検査結果にも腎機能異常を認めなかったため、毒性的に意味のある変化とは考えられなかったが、350ppm投与群では対照群に比べ慢性腎症がわずかに増悪化していた。

腫瘍数の合計でみた場合、雄の3500ppm群を除いて、対照群と比していずれの投与群についても腫瘍発生頻度に違いは無かった。雄の3500ppm群では悪性腫瘍が増加し、総腫瘍数及び悪性腫瘍を持つ動物数（担腫瘍動物）についても増加した。この主な原因としてはLGL白血病的増加に関連したものであり、他に特定の悪性腫瘍が増加したものではなかった。上述したように、本検体は白血病を誘発する作用は有さず、雄3500ppm群のLGL白血病的発生頻度は概して高い頻度ではあったものの、自然発生の変動範囲に収まるものであった。また、雄の他の群では対照群と発生数は同じであり用量に相関して発生数が増加する傾向も認められなかった。雌においては対照群の発生数と比べて同程度かむしろ検体投与群で少なかった。これらの事から、雄の3500ppm群では偶発的ながら腫瘍合計数の増加となったものと考えられた。

これらの結果から、無毒性量は雌雄とも35ppm（雄：1.6mg/kg/日、雌：1.9mg/kg/日）と判断した。また、本検体には直接、発がんを誘発する作用はないものと判断する。

表 1-1 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500	
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
27週中間屠殺	副腎	束状帯細胞質内空胞増加	0	0	0	0	1	2	2	9**	
	腸間膜リンパ節	微小肉芽腫	8	6	8	6	8	8	7	4	
	眼球	網膜萎縮	1	1	0	2	1	1	0	0	
	大腿骨	骨髓肉芽腫	0	0	1	0	6	3	8	5	
	腎臓		赤血球円柱	0	0	0	5*	0	0	0	0
			硝子円柱	1	1	1	8**	0	0	0	0
			尿細管好塩基性化	0	1	0	8**	0	0	0	0
	肝臓		変異細胞巣	1	2	2	0	0	0	0	0
			肝細胞内褐色色素	0	0	0	7**	0	0	0	10**
			小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	9**	0	0	0	10**
胸骨		骨髓肉芽腫	0	0	0	0	1	0	2	2	
甲状腺		濾胞細胞肥大	0	0	0	3	0	0	0	0	
53週中間屠殺	臓器	所見/検査動物数	11	11	11	11	11	11	11	11	
	副腎	束状帯細胞質内空胞増加	0	0	0	0	4	2	4	10*	
	腸間膜リンパ節	微小肉芽腫	11	11	11	10	11	9	11	10	
	眼球	網膜萎縮	0	0	1	2	1	0	0	1	
	大腿骨	骨髓肉芽腫	0	0	2	0	0	7	8	5	
	心臓	心筋線維化	0	0	3	1	0	0	0	0	
	腎臓		糸球体硬化	0	0	0	6*	0	0	0	3
			硝子円柱	8	5	7	11	1	2	2	7*
			間質性細胞浸潤	2	0	2	7	0	0	0	5*
			尿細管好塩基性化	8	5	7	11	0	1	0	5*
	肝臓		変異細胞巣	2	3	5	9**	0	0	3	0
			肝細胞内褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	11**
			小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	10**	0	0	0	10**
			小胆管増生	4	2	0	0	0	0	0	0
	前立腺		前立腺炎	1	1	4	3	0	0	0	0
	胸骨		骨髓肉芽腫	0	0	0	0	4	1	2	1
精巣		精細管萎縮	2	0	1	0	0	0	0	0	
		間質細胞限局性過形成	11	11	11	11	0	0	0	0	

検査組織数：検査動物数と同じ

* : P<0.05、** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

表 1-2 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12c	12
79 週 中 間 屠 殺	副腎	束状帯細胞質内空胞増加	0	0	0	0	2	3	1	8*
		ペリオオーシス	0	0	0	0	2	0	0	0
	腸間膜リンパ節	微小肉芽腫	11	11	11	9	11	12	11	10
	眼球	視神経萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		網膜萎縮	7	10	9	6	4	6	6	4
	大腿骨	骨髓肉芽腫	1	3	0	0	3	4	7a	3
		造血細胞数増加	0	0	0	0	1	1	a	0
		骨硬化	0	0	0	0	4	1	3a	1
	心臓	心筋線維化	5	6	8	8	1	0	2	1
	腎臓	尿細管上皮細胞内褐色色素	0	0	0	0	12	12	12	12b
		糸球体硬化	5	8	9	12b	0	0	0	12**
		硝子円柱	11	12	11	12b	5	4	7	12**
		尿細管上皮細胞内硝子滴	11	11	11	12b	6	7	5	12**
		間質性細胞浸潤	3	6	9*	12**	0	0	0	11**
		尿細管好塩基性化	12	12	12	12b	5	6	6	12**
	肝臓	変異細胞巣	5	5	6	7	0	1	0	5*
		肝細胞内褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	12**
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	8**	0	0	0	12**
		微小肉芽腫	1	2	1	2	8	3	10	2*
		小胆管増生	7	6	2	2	3	4	0	3
	膵臓	限局性腺房細胞萎縮	1	2	1	4	4	3	0	0
	下垂体	前葉細胞限局性過形成	5	3	1	1	1	5	0	0
	前立腺	腺房細胞限局性過形成	0	1	0	1	0	0	0	0
脾臓	髄外造血充進	0	0	0	0	5	6	3	2	
胸骨	骨髓肉芽腫	0	3	0	0	1	0	2	0	
	造血細胞数増加	0	0	0	0	1	1	0	0	
	骨硬化	0	0	0	0	4	1	3	1	
精巣	間質細胞限局性過形成	2	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	限局性C細胞過形成	4	5	2	1	1	4	1	0	

検査組織数：注釈のないものは検査動物数と同じ。aは検査動物数11例

b：発現頻度に統計学的有意差は認められないが、所見の程度に増悪が認められる。

c：死亡例1例を含む

*：P<0.05、**：P<0.01 (Fisher's exact probability test)

表 1-3 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
臓器	所見/検査動物数		10	8	8	22	12	7	9	13
死亡・ 切迫 屠殺	副腎	変異細胞巢	0	1	0	0	1	2	2	2
		髓質細胞限局性過形成	5	1	3	9	1	0	3	1
		束状帯細胞質内の空胞増加	0	0	0	0	0	0	0	3
		ペリオシス	1	0	0	0	7	6	7	4
	腸間膜リンパ節	微小肉芽腫	9	6	7	16	9	7	7	10
	眼球	水晶体変性	0	1	1	2	2	0	0	0
		網膜萎縮	2	1	2	6	6	1	2	4
	大腿骨	骨髓肉芽腫	0	0	0a	0	0	1	0	1
		造血細胞数増加	5	5	3a	15	8	4	8	8
		骨硬化	0	0	1a	0	4	0	2	1
	心臓	心筋線維化	1	2	1	4	0	0	0	0
	腎臓	尿管上皮限局性過形成	0	0	0	3	0	0	0	0
		尿管拡張	1	0	0	10	1	0	0	2
		糸球体硬化	6	4	5	22*	0	1	0	10**
		硝子円柱	10	8	8	22	6	6	7	13*
		硝子滴	2	2	0	7	0	1	0	6*
		間質性細胞浸潤	3	2	3	20**	0	1	0	6*
		尿管好塩基性化	10	5	6	21	3	1	2	11**
	尿管上皮細胞内褐色色素	0	0	0	0	0	1	0	10**	
肝臓	変異細胞巢	1	0	2	12*	1	1	1	2	
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	4	
	微小肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0	
	小胆管増生	10	8	7	22	2	1	2	0	
	海綿状変性	0	1	1	6	0	0	0	0	
	小葉中心性肝細胞壊死	0	0	1	2	0	0	0	2	
膵臓	肝細胞単細胞壊死	3	0	1	6	2	3	2	0	
	ラ氏島細胞限局性過形成	1	2	0	1	0	0	0	0	
下垂体	限局性腺房細胞萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	
	前葉細胞限局性過形成	0	0	0	4	0	1	2	2	
前立腺	腺房細胞限局性過形成	0	1	2	3	0	0	0	0	
	前立腺炎	1	0	0	3	0	0	0	0	
脾臓	髓外造血亢進	1	2	2	6	3	4	4	8	
胸骨	造血細胞数増加	5	5	5	15	8	4	7	7	
	骨硬化	0	0	0	0	4	1	2	2	
甲状腺	限局性C細胞過形成	0	2	0	4	0	1	1	3	
	ろ胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
肺	泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	2	0	0	
十二指腸	びらん	3	1	1	2	0	3	1	5*	
	潰瘍	1	0	0	2	2	0	0	0	

検査組織数：注釈のないものは検査動物数と同じ。aは検査動物数7例

*: P<0.05、**・: P<0.01 (Fisher's exact probability test)

表 1-4 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	40	42	42	28	38	43	41	37
最終屠殺	副腎	変異細胞巢	12	9	12	8	8	16	12	10
		髄質細胞限局性過形成	4	9	8	6	0	4	2	1
		束状帯細胞質内空胞増加	0	0	0	0	0	0	0	3
		ペリオシス	1	0	0	0	37	42	34	26**
	腸間膜リンパ節	微小肉芽腫	37	42	36	23	36	42	41	33
	眼球	水晶体変性	10	7	6	8	1	4	1	3
		網膜萎縮	15	15	16	16	17	13	12	14
	大腿骨	骨髓肉芽腫	7	7	3	1	12	15	15	11
		造血細胞数増加	0	4	6*	6**	6	7	5	11
		骨硬化	0	0	0	0	13	11	7	2**
	心臓	心筋線維化	5	6	9	3	3	0	2	5
	腎臓	尿細管上皮限局性過形成	2	0	3	7*	1	1	1	0
		尿細管拡張	1	0	5	13**	0	0	1	1
		糸球体硬化	38	40	42	28	4	9	17**	35**
		硝子門柱	40	42	42	28	37	38	41	37
		硝子滴	37	27**	31*	24	7	18*	20**	35**
		間質性細胞浸潤	39	40	42	28	9	25**	26**	35**
		尿細管好塩基性化	39	42	42	28	25	32	38**	37**
	尿細管上皮細胞内褐色色素	0	0	0	0	0	1	0	32**	
	肝臓	変異細胞巢	27	35	41**	28	22	19	31	21
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	22**	0	0	0	31**
		微小肉芽腫	1	6	0	2	6	8	6	8
		小胆管増生	39	42	42	28	2	7	7	3
		海綿状変性	1	3	3	8**	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	1	1	0	1
	膵臓	ラ氏島細胞限局性過形成	1	1	5	3	0	0	0	0
		限局性腺房細胞萎縮	0	0	0	1	0	4	1	0
	下垂体	前葉細胞限局性過形成	5	14*	8	6	7	8	10	7
	前立腺	腺房細胞限局性過形成	13	15	17	15	0	0	0	0
		前立腺炎	0	0	4	1	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血亢進	4	20**	18**	5	26	37	33	26
胸骨	造血細胞数増加	0	4	4	5*	5	7	4	11	
	骨硬化	0	0	0	0	16	14	8	4**	
甲状腺	限局性C細胞過形成	9	7	10	7	5	4	6	4	
	ろ胞細胞過形成	1	1	1	0	1	0	0	3	
肺	泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	1	2	8**	
十二指腸	びらん	1	0	1	1	0	1	2	1	
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	

検査組織数：注釈のないものは検査動物数と同じ。a は検査動物数/例

*: P<0.05、** : P<0.01 (Fisher's exact probability test)

表 1-5 主な非腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
臓器	所見/検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	変異細胞巢		12	10	12	8	9	18	14	12
	髄質細胞限局性過形成		9	10	11	15	1	4	5	2
	束状帯細胞質内空胞増加		0	0	0	0	0	0	0	6*
	ペリオオーシス		2	0	0	0	44	48	41	30**
腸間膜リンパ節	微小肉芽腫		46	48	43	39	45	49	48	43
眼球	水晶体変性		10	8	7	10	3	4	1	3
	網膜萎縮		17	16	18	22	23	14	14	18
大腿骨	骨髓肉芽腫		7	7	3a	1	12	16	15	12
	造血細胞数増加		5	9	9a	21**	14	11	13	19
	骨硬化		0	0	1a	0	17	11	9	3**
心臓	心筋線維化		6	8	10	7	3	0	2	5
腎臓	尿管上皮限局性過形成		2	0	3	10*	1	1	1	0
	尿管拡張		2	0	5	23**	1	0	1	3
	糸球体硬化		44	44	47	50*	4	10	17**	45**
	硝子円柱		50	50	50	50	43	44	48	50*
	硝子滴		39	29	31	31	7	19*	20**	41**
	間質性細胞浸潤		42	42	45	48	9	26**	26**	41**
	尿管好塩基性化		49	47	48	49	28	33	40*	48**
	尿管上皮細胞内褐色色素		0	0	0	0	0	2	0	42**
肝臓	変異細胞巢		28	35	43**	40*	23	20	32	23
	小葉中心性肝細胞肥大		0	0	0	23**	0	0	0	35**
	微小肉芽腫		1	6	0	2	6	9	6	8
	小胆管増生		49	50	49	50	4	8	9	3
	海綿状変性		1	4	4	14**	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞壊死		0	0	1	2	0	1	0	2
	肝細胞単細胞壊死		3	0	1	6	3	4	2	1
膵臓	ラ氏島細胞限局性過形成		2	3	5	4	0	0	0	0
	限局性腺房細胞萎縮		0	0	0	1	1	4	1	0
下垂体	前葉細胞限局性過形成		5	14*	8	10	7	9	12	9
前立腺	腺房細胞限局性過形成		13	16	19	18	0	0	0	0
	前立腺炎		1	0	4	4	0	0	0	0
脾臓	髄外造血亢進		5	22**	20**	11	29	41*	37	34
胸骨	造血細胞数増加		5	9	9	20**	13	11	11	18
	骨硬化		0	0	0	0	20	15	10*	6**
甲状腺	限局性C細胞過形成		9	9	10	11	5	5	7	7
	ろ胞細胞過形成		1	1	1	0	1	0	0	4
肺	泡沫細胞集簇		0	0	0	0	0	3	2	8**
十二指腸	びらん		4	1	2	3	0	4	3	6*
	潰瘍		1	0	0	2	2	0	0	0

検査組織数：注釈のないものは検査動物数と同じ。a は検査動物数49例

*: P<0.05, **: P<0.01 (Fisher's exact probability test)

表 2-1 腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
27週	甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
53週	臓器	所見/検査動物数	11	11	11	11	11	11	11	11
	下垂体	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
	精巣	間質細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	陰核腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	1	2	0	2
79週	臓器	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	空腸	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	2
	肺	肺胞-細気管支細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾	ラ氏島細胞腫瘍 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	包皮腺	腺腫 (B)	1	0	1	2	0	0	0	0
	下垂体	前葉腺腫 (B)	3	0	2	0	3	2	3	5
	精巣	間質細胞腺腫 (B)	10	12	11	12	0	0	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		C細胞がん (M)	0	0	1	1	0	2	0	0
		濾胞細胞がん (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	7	6	5	6
	精巣上体	中皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚/皮下	シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(Fisher's exact probability test)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変

(ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	10	8	8	22	12	7	9	13
死亡・ 切迫 屠殺	後腹膜腔	脊索腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	リンパ管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	口腔	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺胞-細気管支細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	6	0	0	0	2
		肝細胞がん (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎	尿細管腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵	ラ氏島細胞腫瘍 (B)	1	1	1	1	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腺腫 (B)	10	7	7	22	0	0	0	0
	包皮腺	腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巣	顆粒膜-莢膜細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		セルトリ細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	1	2	4	1
		腺がん (M)	0	0	0	0	2	0	0	1
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		内膜間質性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	前葉腺腫 (B)	1	2	1	2	4	1	0	7
		前葉腺がん (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	1	0	1	1	1	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		C細胞がん (M)	0	0	0	3	0	0	0	0
	副腎	皮質細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	3	0	1	4	0	0	0	0
		混合型褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0
		神経節神経腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ・造血組織	LGL白血病 (M)	5	2	3	10	6	3	4	4	
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	1	2	0	0	1	2	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
心	シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
脳	悪性細網症 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	
	乏枝膠腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(Fisher's exact probability test)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変

(ラット)

(続き)

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500	
	臓器	所見/検査動物数	10	8	8	22	12	7	9	13	
死亡 ・ 切迫 屠殺	三叉神経	頭蓋咽頭腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	頭蓋骨	骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚/皮下 組織		線維腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
			角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
			扁平上皮がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
			シュワン細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
			線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
			悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
			平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
			悪性間葉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	2	1	0	0	1	0	0	0		
	乳 腺		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
			線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
腺がん (M)			0	0	0	0	0	0	0	1	
ジンバル腺	腺がん (M)	0	0	1	2	0	0	2	0		

(Fisher's exact probability test)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変 (ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	40	42	42	28	38	43	41	37
最終層殺	鼻腔	軟骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺胞-細気管支細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	1	0	1	0
	舌	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	0
	空腸	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	前胃乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	腺腫様ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	3	3	4	11**	2	0	3	5
		肝細胞がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵	腺房細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島細胞腫瘍 (B)	8	10	8	2	0	1	1	1
	腎	尿細管腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		尿細管がん (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腺腫 (B)	40	42	41	28	0	0	0	0
	精巣上体	シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	包皮腺	腺腫 (B)	0	1	2	0	0	0	0	0
		腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	陰茎	骨軟骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巣	莢膜細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	16	10	16	13
		腺がん (M)	0	0	0	0	2	2	0	1
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	膣	内膜間質性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	陰核腺	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
腺腫 (B)		0	0	0	0	1	1	2	1	
下垂体	前葉腺腫 (B)	10	5	11	1*	12	18	9	9	
	前葉腺がん (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
	神経節神経腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	副甲状腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	
	C細胞腺腫 (B)	2	3	3	3	3	3	2	4	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	3	1	0	2	0	1	
	C細胞がん (M)	2	3	1	4	1	1	1	0	
	濾胞細胞がん (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	

*: P<0.05、**: P<0.01 (Fisher's exact probability test)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変

(ラット)

(続き)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	40	42	42	28	38	43	41	37
最終層殺	副腎	皮質細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	5	11	4	6	1	3	3	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
	リンパ・造血組織	LGL白血病 (M)	1	4	3	7*	4	4	7	3
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	1	3	1	0	2
	脾	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腿骨	血管腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	脳	乏枝膠腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	頭蓋骨	骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚/皮下組織	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	1	0	3	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	乳腺	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	1	1	0	0	2	5	2	4
腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
	腺がん (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	

*: P<0.05 (Fisher's exact probability test)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変

(ラット)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	後腹膜腔	脊索腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	リンパ管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	口腔	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	舌	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	1	0	2	0
	鼻腔	軟骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺胞-細気管支細胞腺腫 (B)	0	3	1	1	1	0	1	0
	胃	前胃乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	腫瘍様ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝	肝細胞腺腫 (B)	3	3	5	17**	2	0	3	7
		肝細胞がん (M)	0	1	1	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵	腺房細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島細胞腫瘍 (B)	9	11	9	3	0	1	1	1
	腎	尿細管腺腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0
		尿細管がん (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腺腫 (B)	50	49	48	50	0	0	0	0
	精巣上体	シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	包皮腺	腺腫 (B)	0	1	2	2	0	0	0	0
		腺がん (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
	陰茎	骨軟骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巣	莢膜細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		顆粒膜-莢膜細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		セルトリ細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		内膜間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	17	12	20	14
		腺がん (M)	0	0	0	0	4	2	0	2
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	内膜間質性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	2	
	膺	間質性ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
陰核腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	2	1	
下垂体	前葉腺腫 (B)	11	7	12	3*	16	19	9	16	
	神経節神経腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

*: P<0.05 (Fisher's exact probability test)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変

(ラット)

(続き)

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500
	臓器	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	下垂体	前葉腺がん (M)	0	0	0	0	0	2	1	0
	甲状腺	副甲状腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		C細胞腺腫 (B)	3	4	3	4	4	4	2	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	3	2	0	2	0	1
		C細胞がん (M)	2	3	1	7	1	1	1	0
		濾胞細胞がん (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	副腎	皮質細胞腺腫 (B)	0	1	0	2	1	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	8	11	5	10	1	3	3	0
		混合型褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	2	0	0	2	0
	脾	神経節神経腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ・造血組織	悪性リンパ腫 (M)	6	6	6	17*	10	7	11	7
		組織球性肉腫 (M)	1	1	1	3	3	1	1	4
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	心	シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	乏枝膠腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0
	三叉神経	頭蓋咽頭腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	頭蓋骨 ^{a)}	骨腫 (B)	—	1 ^{b)}	—	—	—	—	—	—
		骨肉腫 (M)	—	1 ^{b)}	—	—	—	—	—	—
	大腿骨	血管腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	皮膚/皮下組織	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	1	0	4	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
		乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮がん (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性間葉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	悪性シュワン細胞腫 (M)	2	1	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫 (B)	1	1	0	0	3	6	2	4
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	乳腺	腺がん (M)	0	0	1	0	0	1	0	1
	ジンバル腺	腺がん (M)	0	0	1	2	0	0	2	0

*: P<0.05 (Fisher's exact probability test)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

a): 肉眼的異常部位のみ検査 b): 検査例数 1 例 —: 検査せず

腫瘍数のまとめ

		性				雌				
		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	35	350	3500	0	35	350	3500	
合 計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	良性	91	101	92	108	50	51	52	54
		悪性	12	16	21	41**	23	19	22	16
	腫瘍総数		103	117	113	149**	73	70	74	70
	担腫瘍動物数	良性	50	50	49	50	35	35	36	35
		悪性	12	15	19	33**	21	14	17	15
担腫瘍動物数		50	50	50	50	44	43	41	40	

** : P<0.01 (Fisher's exact probability test、Wilcoxon 順位和検定)