

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

1) 種類:フルバリネート水和剤(20%)

名称:マブリック水和剤20

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、安静にして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安静にして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、眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(3) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(4) 本剤は、のど、鼻、皮膚などを刺激する場合、またかゆみを生じる場合があるので注意すること。

(5) 作業時に着用していた衣服等は他のものと分けて洗濯すること。

(6) かぶれやすい体質の人は取扱いには十分注意すること。

(7) 摘果等の作業の際は、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。

(8) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2) 種類:フルバリネート乳剤(19%)

名称:マブリックEW

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

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) 原液は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 本剤はのど、鼻、皮膚などを刺激する場合、また、かゆみを生じる場合があるので注意すること。

(5) 散布の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。

また、散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、顔などを石

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(6) 摘果等の作業の際は、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。

3) 種類:フルバリネートくん煙剤(15%)

名称:マブリックジェット

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

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、煙が眼に入らないよう注意すること。

眼に異常を感じた場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(3) 点火の際は、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。

また煙を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(4) 本剤は、のど、鼻、皮膚などを刺激する場合、またかゆみを生じる場があるので注意すること。特に煙を吸い込むと、激しくせき込むので吸い込まないよう十分注意すること。

(5) 呼吸器官の弱い人、支障のある人は作業に従事しないこと。

(6) 作業時に着用していた衣服等は他のものと分けて洗濯すること。

(7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(8) くん煙中はハウス内に入らないこと。

(9) 通常は夕方にくん煙を行い、翌朝ハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

2. 解毒法及び治療法

特異的に致死を阻止する解毒剤はみつからないがアトロピンまたはアミトリプチリンを投与することにより発現した症状の一部に対して改善作用が認められる。

3. 製造時、使用時等における事故例

製造時:なし

使用時:昭和58年;乳剤(20%)で咳き込み例、秋田果試で発生:試験依頼80場所中1例。

昭和59年;水和剤(20%)で、奈良農試・静岡柑橘試で咳き込み発生:試験依頼190場所中2例。

[乳剤>水和剤、ハウス内>野外]

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀10	経口*1	♂:1000, 1300, 1690, 2197, 2856 ♀:592, 769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856	♂1698 ♀1396	(1985)	104
2 (GLP)	急性毒性 14日観察	マウス	♂♀10	経口*1	♂♀:1200, 1440, 1728, 2074, 2488, 2986, 3583	♂2042 ♀2113	(1985)	105
3	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀10	経口*2	♂♀:56, 100, 178, 316, 562, 1000	♂282 ♀261	(1980)	106
		マウス	♂♀10	経口*2	♂♀:80, 126, 200, 317, 502, 796	♂156 ♀222		
4 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀10	経皮	♂♀:1000, 2000	♂♀>2000	(1985)	108
5	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	皮下注射	♂♀:1000, 2000	♂♀>2000	(1985)	109
6	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	腹腔内注射	♂♀:2000	♂♀>2000	(1985)	110
10	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	吸入	♂♀:97, 157, 237, 369, 521, 778 mg/m ³ (実測濃度)	♂LC ₅₀ 465 ♀LC ₅₀ 439 (mg/m ³)	(1984)	111
70 (GLP)	皮膚刺激 72時間観察	ウサギ	♂6	塗布	0.5 mL	刺激性なし	(1986)	113
82 (GLP)	皮膚感作 [Maximization] 惹起後48時間観察	モルモット	♀ 検体: 21-22 対照: 11-12	皮内 又は 塗布	感作:5%(皮内) 50%(塗布) 惹起:1.5, 15%(塗布)	中等度の感作性あり	(2006)	115
省略	急性神経毒性	試験省略。						118
省略	急性遅発性神経毒性	試験省略。						120

*1:水溶媒 *2:コーンオイル溶媒

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
16 (GLP)	90日間反復経口毒性	ラット	♂♀12	飼料混入	0, 50, 150, 450 ppm ♂:0, 3.00, 8.51, 25.8 ♀:0, 3.26, 8.94, 26.5	♂ 3.00 ♀ 3.26	(1985)	121	
17 (GLP)	90日間反復経口毒性	ラット	♂♀20	飼料混入	♂:0, 0.31, 1.01, 3.04, 30.5, 50.4 ♀:0, 0.30, 1.01, 2.96, 30.4, 50.2	♂ 3.04 ♀ 2.96	(1981)	128	
18 (GLP) (参考)	90日間反復経口毒性 (ラセミ体)	ラット	♂♀20	飼料混入	0, 20, 100, 250, 500, 1500 ppm ♂:0, 1.48, 7.70, 18.8, 38.0, 116 ♀:0, 1.82, 8.84, 21.2, 44.3, 124	♂1.48 (0.74*) ♀1.82 (0.91*)	(1980)	137	
19 (GLP)	90日間反復経口毒性	マウス	♂♀10	飼料混入	(設定) 0, 1, 3, 30, 50, 100 ♂:0, 0.98, 2.88, 27.3, 48.5, 96.2 ♀:0, 1.05, 2.84, 30.8, 45.9, 90.5	♂0.98 ♀2.84	(1981)	147	
省略	亜急性毒性 13週間	イヌ	代替						153
21 (GLP)	6ヵ月間反復経口投与毒性 (ラセミ体)	イヌ	♂♀10	経口	♂♀:0, 2, 5, 15, 50	♂♀5 (2.5*)	(1980)	156	
20 (GLP)	21日間反復経皮毒性	ウサギ	♂♀10	経皮	♂♀:0, 100, 500, 2000	♂100 ♀500	(1981)	166	
省略	90日間反復吸入毒性	試験省略。						171	
83 (GLP)	90日間反復経口投与神経毒性	ラット	♂♀12	飼料混入	♂♀:30, 100, 300ppm ♂ 0, 2.0, 6.7, 19.8 ♀ 0, 2.3, 7.4, 21.3	♂19.8 ♀21.3	(2006)	172	
省略	28日間反復投与遅発性神経毒性	試験省略。						179	
68 (GLP)	12ヵ月間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀4	経口	♂♀:0, 1, 5, 25	♂ 1 ♀ 5	(1987)	180	

*半分割体 換算

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
22 (GLP)	24ヶ月間慢性毒性/発癌性併合	ラット	♂♀85 (55)	経口	♂♀: 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 10, 20	♂♀1.0 発がん性なし	(1984)	187
23 (GLP)	発癌性 24ヵ月	マウス	♂♀60 (50)	飼料混入	♂♀: 0, 2, 10, 20	♂♀2 発がん性なし	(1984)	216
67 (GLP)	繁殖性 40週間	ラット	♂♀28 又は 32	飼料混入	0, 10, 25, 125 ppm	♂♀10 ppm	(1986)	249
					P世代 ♂: 0, 0.69, 1.71, 8.35 ♀: 0, 0.80, 1.93, 9.64 F ₁ 世代 ♂: 0, 0.83, 2.09, 10.71 ♀: 0, 0.88, 2.23, 11.38	♂ 0.69 ♀ 0.80		
24 (GLP) (参考)	繁殖性 66週間 (ラセミ体)	ラット	♂♀25	飼料混入	0, 20, 100, 250, 500, 1000 ppm	♂♀20 ppm	(1981)	256
					P世代 ♂: 0, 1.4, 7.0, 18, 36, 74 ♀: 0, 1.7, 8.6, 22, 43, 84 F ₁ 世代 ♂: 0, 1.1, 5.7, -, 31, - ♀: 0, 1.4, 7.7, -, 41, -	♂ 1.1 (0.55*) ♀ 1.4 (0.70*)		
25 (GLP)	催奇形性	ラット	♀24	経口	0, 0.5, 1.0, 10	1 催奇形性なし	(1984)	263
27 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀17	経口	0, 5, 25, 125	25	(1981)	266
26 (GLP) (参考)	催奇形性 (ラセミ体)	ラット	♀25	経口	0, 2, 10, 50	2 (1*)	(1980)	269
28 (GLP)	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/plate	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1984)	272
29 (GLP)	変異原性	L5178Y TK+/-マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性 (遺伝子突然変異)			0.056~0.75 µl (非活性化) ml 0.036~0.47 µl/ml (活性化)	S-9Mixの有無にかかわらず陰性	(1984)	275

*半分割体 換算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
30 (GLP)	変異原性	in vitro 細胞遺伝学 (染色体異常誘発性)			3.3 × 10 ⁻⁴ ~ 3.3 × 10 ⁻⁶ M	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1985)	279
84 (GLP)	変異原性	in vivo 染色体異常 (染色体異常誘発性)		経口	単回: 0, 30, 300 5回連続: 0, 8, 27, 81	陰性	(1983)	285
28 (GLP)	変異原性	細菌を用いた DNA 修複 (DNA 損傷誘発性)			100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 µg/disk	陰性	(1984)	288
31 (GLP)	変異原性	ラットの初代培養細胞における不定期 DNA 合成 (DNA 損傷誘発性)			5, 10, 50, 100, 500 nl/ml	陰性	(1984)	289
32 (GLP)	変異原性	チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた in vitro 姉妹染色分体交換試験			250, 500, 1000, 2000 nl/ml	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	290
33	生体の機能に及ぼす影響 (薬理試験)	中枢神経系に対する作用 (マウス、ラット、ウサギ)			0, 10, 50	10	(1985)	293
		循環器系に対する作用 (ネコ)			0, 10, 50	50 (作用なし)		
		自律神経系に対する作用 (ウサギ)			0, 10, 50	50 (作用なし)		
		末梢神経系に対する作用 (ラット)			0, 10, 50	10		
		摘出回腸 (平滑筋) に対する影響 (ラット、モルモット)			10 ⁻⁷ ~ 10 ⁻⁴ (ウサギ) 10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁴ (モルモット) g/mL	10 ⁻⁴ g/mL (作用なし)		
34	生体の機能に及ぼす影響 (抗コリンエステラーゼ)	ラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害作用 (ラット)		経口	1000	コリンエステラーゼ阻害作用なし	(1985)	300
35	解毒剤の検討	マウスに検体を 100, 300mg/kg 投与し、アトロピン、アミトリプチリン、カフェイン、ネオスティグミン、硝酸カリウムについてその解毒作用を検討				致死を阻止する解毒剤はみつからなかった	(1985)	303
36 (GLP)	28日間反復経口投与神経毒性						(1998)	306

網掛けは追加試験成績であり、食品安全委員会未評価の資料である。

*: 本成績の所有者は、アダマ・ジャパン株式会社である。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
36 (GLP)	[O] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	316
37	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 100, 500, 2500	♂♀500 ~2500	(1978)	317
38 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 300, 900, 1500	♂♀>1500	(1981)	318
39	[D] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 75, 150, 300, 600, 1200, 2400	♂ 487 ♀ 322	(1980)	319
40 (GLP)	急性毒性	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	320
41 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	321
42 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	322
43 (GLP)	[H] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	323
44 (GLP)	[C] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	324
45 (GLP)	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1984)	325
参考 1	[B] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀3	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1985)	326
参考 2	fluvalinate (S-RS体) 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀3	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1985)	327
参考 3	[Q] 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀3	経口	♂♀: 50, 500	♂♀>500	(1985)	328

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
46 (GLP)	[O] 変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			5, 10, 50, 100, 500 1000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	329
47	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			1, 10, 100, 500, 1000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1978)	332
48	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1981)	334
49	[D] 変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1980)	339
50 (GLP)	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	342
51 (GLP)	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	345
52 (GLP)	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	348
53 (GLP)	[H] 変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			5, 10, 50, 100, 500 1000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	351
54 (GLP)	[C] 変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	354
55 (GLP)	変異原性	復帰変異 (Ames test) (遺伝子突然変異)			5, 10, 50, 100, 500 1000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1984)	357
参考 4	[B] 変異原性	復帰変異原性 (Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1985)	360
参考 5	fluvalinate (S-RS 体) 変異原性	復帰変異原性 (Ames test) (遺伝子突然変異)			50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1985)	362
参考 6	[Q] 変異原性	復帰変異原性 (Ames test) (遺伝子突然変異)			50, 100, 500, 1000, 5000µg/plate	S-9Mix の有無にかかわらず陰性	(1985)	364

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
85 (GLP)	20%水和剤 急性毒性 14日観察	ラット	♀5	経口	♀:2000 (毒性等級法)	♀ > 2000	(2007)	366
86 (GLP)	20%水和剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀:2000	♂♀ > 2000	(2007)	368
87 (GLP)	20%水和剤 眼刺激性 3日観察	ウサギ	♂3 洗眼3 非洗眼3	点眼	0.1 g	軽度の刺激性 (洗眼効果あり)	(2007)	370
88 (GLP)	20%水和剤 皮膚刺激性 3日観察	ウサギ	♂3	塗布	0.5 g	刺激性なし	(2007)	372
89 (GLP)	20%水和剤 皮膚感作性 [Buehler法] 誘発後2日観察	モルモット	♂10又は20	感作, 誘導とも塗布	感作:100% 誘導:100%	感作性なし	(2007)	373
73 (GLP)	19%乳剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀: 787、1250、1984、 3150、5000	♂♀1435	(1990)	375
74 (GLP)	19%乳剤 急性毒性 14日観察	マウス	♂♀5	経口	♂♀: 500、707、1000、 1414、2000	♂1569 ♀1464	(1990)	377
75 (GLP)	19%乳剤 急性経皮 14日観察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀:2000	♂♀ > 2000	(1990)	378
76 (GLP)	19%乳剤 急性吸入 14日観察	ラット	♂♀5	吸入	♂♀:(実測濃度) 200、390、520、1070、 3970 mg/m ³	♂720 ♀810 mg/m ³	(1990)	379
77 (GLP)	19%乳剤 眼刺激性 3日観察	ウサギ	♂/♀9 洗眼3 非洗眼6	点眼	0.1 ml	軽微な刺激性あり (洗眼で24時間後回復)	(1990)	381
78 (GLP)	19%乳剤 (2000倍希釈) 眼刺激性 3日観察	ウサギ	♂/♀6 (非洗眼)	点眼	0.1 ml	刺激性なし	(1991)	382
79 (GLP)	19%乳剤 皮膚刺激性 3/7日観察	ウサギ	♂/♀6	塗布	0.5 ml	軽度の刺激性あり (7日後に回復)	(1990)	383
80 (GLP)	19%乳剤 (2000倍希釈) 皮膚刺激性 3日観察	ウサギ	♂/♀6	塗布	0.5 ml	軽度の刺激性あり (3日後に回復)	(1991)	384
81 (GLP)	19%乳剤 皮膚感作性 [Buehler法] 誘発後2日観察	モルモット	♀10(対照群) ♀20(試験群)	感作, 誘導とも塗布	感作:原液 誘導:原液	感作性なし	(1990)	385

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット 1 群雌雄各 10 匹
5 週令(体重 雄 110~136 g、雌 95~116 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に 100 mg/ml の濃度に懸濁し、動物の胃内に強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前、死亡時、投与後 1 週間目及び試験終了時に行った。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000、1300、1690、2197、2856	592、769、1000、1300、1690、2197、2856
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1698 (1431~2015)	1396 (1169~1668)
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後 3 時間 投与後 6 時間	投与後 3 時間 投与後 1 日
症状発現及び 消失時期	投与後 30 分 投与後 1 日	投与後 30 分 投与後 1 日
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	1000	592

投与後 30 分より流涎、1 時間後より発汗、沈静、歩行不良、呼吸困難がほぼ全例に認められた。生存例ではこれらの症状は 1 日目まで回復した。

体重の減少は認められなかった。死亡動物の剖検において、検体投与に関連した異常所見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

(資料2)

試験機関

報告書作成年 1985年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : ICR系マウス 1群雌雄各10匹
5週令(体重 雄 23.9~32.5 g、雌 20.2~26.8 g)

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を1%Tween 80水溶液に100 mg/mlの濃度に懸濁し、動物の胃内に強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

体重測定は投与前、死亡時、投与後1週間目及び試験終了時に行った。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1200、1440、1728、2074、 2488、2986、3583	1200、1440、1728、2074、 2488、2986、3583
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	2042 (1776~2348)	2113 (1854~2409)
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後 2時間 投与後 1日	投与後 2時間 投与後 1日
症状発現及び 消失時期	投与後 20~30分 投与後 5日	投与後 20~30分 投与後 4日
死亡例の認められなかつた最高投与量(mg/kg)	1728	1200

投与後20~30分より身づくろいの増加、歩行不良、行動の活発化がほぼ全例に認められたが、40~50分後には消失した。これらの症状に続いて流涎、異常歩行、間代性発作が全例で観察された。異常歩行は雄では投与5日までに、雌では投与4日までに全例回復した。その他の症状は生存例では投与後1日までにすべて消失した。投与後1週時に、雌に体重減少が認められ、検体投与による中毒性変化と推察された。

肉眼所見としては、2488 mg/kg 群1例に腎の退色が認められたが検体投与との関連はなかった。

3) ラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料3)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD系ラット(体重 雄 81~104 g、雌 78~102 g)

ICR系マウス(体重 雄 18~26 g、雌 18~24 g)

1群 雌雄各 10匹、若令成獣

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14日間観察した。死亡動物及び試験終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、死亡時、投与後 1週間目及び試験終了時に行った。

試験結果 :

	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
投与量(mg/kg)	56、100、178、316、562、1000		80、126、200、317、502、796	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	282 (218~365)	261 (194~352)	156 (123~198)	222 (135~364)
死亡開始時間 死亡終了時間	投与後 4 時間 投与後 3 日	投与後 4 時間 投与後 3 日	投与後 1.5 時間 投与後 20 時間	投与後 1.5 時間 投与後 7 日
症状発現及び 消失時期	流涎、沈静状態、うずくまり姿勢、運動失調が投与直後より認められ 2~3 日目に生存動物では下痢、虚脱状態が認められた。これらの症状は 3~6 日目までに回復した。		流涎、運動失調、沈静状態が投与直後より認められ、投与後 2 日目の生存動物ではうずくまり姿勢、沈静状態が認められた。これらの症状は生存動物の大部分において 3 日目までに回復した	
体重変化	体重減少例はみられなかった		体重減少例はみられなかった。	
肉眼的病理検査	死亡動物の 1/4 に肺の出血が認められた。		死亡動物の胸膜腔に油状物質が認められた(5 匹)。生存動物では腎臓の退色が認められた。	
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	100	100	80	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、検体のラット及びマウスにおける急性経口毒性値は、

ラット	雄	LD ₅₀	282 mg/kg
	雌	LD ₅₀	261 mg/kg
マウス	雄	LD ₅₀	156 mg/kg
	雌	LD ₅₀	222 mg/kg

である。

申請者の考察

資料1～2に示した残留農薬研究所により実施されたラット及びマウスにおける急性経口毒性試験においてはLD₅₀値がいずれも1000 mg/kg以上となっている。

試験方法の違いは、検体投与液の調製時に用いた溶媒が残留農薬研究所では水を用い、本試験ではコーンオイルを用いていることであり、投与液中の検体の物理的状態の違いによる検体の吸収性に起因して、LD₅₀値が変動したものと推測される。

4) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 4)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット 1 群雌雄各 10 匹
7 週令(体重 雄 209~234 g、雌 152~183 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を 1000 及び 2000 mg/kg の 2 用量で、動物の背部中央を刈毛、剃毛し 24 時間閉鎖貼付した(4cm×5cm)。貼付除去後、皮膚に付着した薬剤は微温湯及び中性洗剤で除去した。

試験項目 : 中毒症状、皮膚症状及び生死を 14 日間観察し試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

体重測定は、投与前、投与後 1 週間目及び試験終了時に行った。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000、2000	1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡	14 日後まで死亡なし	14 日後まで死亡なし
症状発現及び消失時期	臨床症状は特に認められなかったが、皮膚の異常所見とし、て頭部、背部、頸背部、腰背部に 1~数ヶ所投与後 7 日目より下記の通り痂皮が認められ、試験終了時まで続いた。	
	雄 1000 mg/kg 4 例 2000 mg/kg 4 例	雌 1000 mg/kg 1 例 2000 mg/kg 2 例
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000	

痂皮の発生は検体の直接的皮膚刺激が主因と思われるが、投与部位以外に発症していることは大量投与に伴う全身的影響による搔痒感による搔傷のためと考えられる。体重減少例は認められなかった。

剖検においては、皮膚の異常所見として痂皮形成が臨床所見を示した個体に認められた。

5) ラットにおける急性皮下投与毒性試験

(資料5)

試験機関

報告書作成年 1985年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD系ラット 1群雌雄各5匹
5週令(体重 雄 131~135 g、雌 104~114 g)

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体をオリーブオイルに溶解し、1000 mg/kg(予備試験)及び2000 mg/kgの2用量で皮下投与した。対照群はオリーブオイル 2 ml/kgを投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、投与後3、7、14日目に行った。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	1000(予備)、2000	1000(予備)、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡	14日後まで死亡例なし	14日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	(急性中毒症状は認められない) 注射部位の脱毛/痂皮: 投与後3日目から観察終了時(14日後)まで継続	
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000	

予備試験の1000 mg/kg群雌で投与後1~3時間に流涎、自発運動の低下、歩行異常、流涙、が認められたが6時間後には消失した。投与群の雌雄に、投与後3~4日より投与部位に痂皮、糜爛、出血、脱毛及び耳翼のつけ根に痂皮がみられた。皮膚の異常所見は、高用量ほど発生の頻度が高かった。

体重変化において、雌の投与群で体重増加抑制が認められた。

剖検においては、雌雄の全例に投与した皮下部位に透明な泡沫状物質の残留が認められた。また2000 mg/kg投与群の雌1例で右腎盂の拡張が認められたが、検体投与との関連はない非特異的なものであった。

6) ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 6)

試験機関

報告書作成年 1985 年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹
5 週令(体重 雄 135~138 g、雌 110~119 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をオリーブオイルに溶解し、2000 mg/kg の用量で腹腔内に投与した。対照群はオリーブオイル 2 mL/kg を投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、試験終了時に全生存動物につき、肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前、投与後 3、7、14 日目に行った。

試験結果 :

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡	14 日後まで死亡例なし	14 日後まで死亡例なし
症状発現及び消失時期	異常認められず	異常認められず
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000	

中毒症状は認められず、体重減少を示す動物は認められなかった。

剖検では、対照群を含め投与群の全例に腹腔内全域に白色顆粒の沈着が認められた。

7) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 10)

試験機関

報告書作成年 1984 年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹
6 週齢(体重 雄 203~226 g、雌 138~163 g)

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体にケロシンを 20% 添加し、ネブライザーを用いてミスト化し、4 時間全身暴露した。対照群にはケロシンを用いた。

暴露条件 :

実測濃度	検体暴露群(mg/m ³)						溶媒対照群 (g/m ³)
	97	157	237	369	521	778	2.24
設定濃度	105	158	237	356	533	800	2.28
粒子径分布(%)							
≥9.0	0.41	—	—	—	—	0.43	—
5.8~9.0	1.33	—	—	—	—	1.59	—
4.7~5.8	2.33	—	—	—	—	2.26	—
3.3~4.7	10.05	—	—	—	—	12.29	—
2.1~3.3	24.89	—	—	—	—	34.06	—
1.1~2.1	42.00	—	—	—	—	34.73	—
0.7~1.1	15.78	—	—	—	—	13.21	—
0.4~0.7	3.20	—	—	—	—	1.42	—
呼吸可能な粒子(<4.7 μm) の割合(%)	約 96%	—	—	—	—	約 95%	—
チャンパー容積(ℓ)	120						
通気量(ℓ/分)	30						
暴露条件	ミスト 4 時間 全身暴露						

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。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を実施した。体重測定は暴露前、暴露直後と 1、3、7、14 日目に行った。

試験結果：

性別	雄	雌
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	約 464.5* (335.3~690.4)	439.1 (352.8~548.2)
死亡開始時間 死亡終了時間	暴露開始後 3 時間 暴露終了後 5 時間	暴露開始後 3 時間 暴露終了後 5 時間
症状発現及び 消失時期	(中毒症状) 暴露直後に発現 暴露後 3 日に消失 (痂皮形成) 暴露後 3 日から試験終了時まで 継続	(中毒症状) 暴露直後に発現 暴露後 2 日に消失
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/m ³)	97	237

* 雄については 100%の死亡が認められなかったため、最高設定濃度 800 mg/m³ より 1 用量 (公比 1.5) 高い濃度 1200 mg/m³ では 100%の死亡を示すものとして LC₅₀ 値を算出した。

暴露直後より自発運動量の低下、筋弛緩、歩行異常、流涎、鼻汁、尿失禁、あえぎ、腹部の膨満、感応性の亢進、四肢蒼白、鼻息音が認められたが、暴露後 3 日には消失した。778 mg/m³ 群の雄 1 匹で両耳介後部に痂皮がみられ、試験終了時まで消失しなかった。

なお、対照群では暴露中、自発運動量の減少が認められたが、死亡例はなく、異常は認められなかった。暴露後 1 日には対照群を含め全群で体重の減少が認められたが、対照群では 3 日後、投薬群では 7 日後には暴露前以上に回復した。

死亡動物では胃及び腸管内にガス充満、肺の出血斑とうっ血、脾の退色が全群に、気管粘液の貯留及び食道内餌逆流が高濃度群の少数例で認められた。試験終了時屠殺動物では肺気腫が 521 及び 778 mg/m³ 群の雄に各 1 例、腎盂の拡張が 237 mg/m³ 群の雌 1 例、腎の髓質の出血及び膀胱内血尿の貯留が 521 mg/m³ 群の雄に 1 例認められた。

(2) 皮膚に対する刺激性

1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 70)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄 6 匹
11~13 週齢(体重 2.6~2.7 kg)

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.5ml を刈毛した動物の背部皮膚(約 6cm²)に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はエーテルに浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目 : 塗布終了後 1、24、48 及び 72 時間に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物 番号	刺激性 変化	塗布終了後時間				overall score *	total average score **	刺激性の分類 (Campbell 等、 1975) ¹⁾
		1	24	48	72			
1	紅斑	2	2	0	0	0.75	0.42	Nonirritant; Probably safe for intact human skin contact 注)Campbell 等の 分類 ¹⁾ によれば健 常皮膚の場合 total average score が 0~0.9 な らば上記の分類と なる。
	浮腫	1	1	0	0			
2	紅斑	2	0	0	0	0.00		
	浮腫	0	0	0	0			
3	紅斑	2	0	0	0	0.00		
	浮腫	0	0	0	0			
4	紅斑	2	2	0	0	0.75		
	浮腫	1	1	0	0			
5	紅斑	2	2	0	0	0.50		
	浮腫	0	0	0	0			
6	紅斑	2	2	0	0	0.50		
	浮腫	0	0	0	0			

* overall score = (24 時間目の合計採点 + 72 時間目の合計採点) ÷ 4

** total average score = overall score の合計 ÷ 動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

塗布終了後 1 及び 24 時間に紅斑(評価値 2)及び浮腫(評価値 1)が見られたが、48 時間には消失した。

以上の結果から、フルバリネート原体のウサギの皮膚に対する刺激性は Campbell 等の分類に従うと 'Nonirritant; Probably safe for intact human skin contact' である。

¹⁾Campbell, K.I.et.al., Dermal irritancy of metal compounds, Arch. Environ. Health, 30:168-170, 1975

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 82)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年

2006 年

検体の純度 : (半分割体)

供試動物 : Hartley 系モルモット(雌)、6 週齢、体重 323~403g、被験物質処理群 22 匹、
被験物質非処理群 12 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験方法 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 : 感作および惹起濃度を決定するため予備試験を行った。

感作(皮内) 被験物質が 0.17、0.5、1.7 および 5%(w/v) の最終濃度となるように調製した流動パラフィン懸濁液ならびに Freund's complete adjuvant(FCA) と蒸留水の等量混合乳化液懸濁液を皮内注射した。その結果に基づき、物理的に皮内投与が可能で、広範な壊死や膿瘍形成などが生じず、全身的に耐性のある最高濃度である 5% を皮内感作濃度とした。

感作(経皮)および惹起 被験物質の 0.15、0.5、1.5、5、15 および 50%(w/w) 白色ワセリン混合物を貼付した結果、50% で評点 1 の皮膚反応がみられたが、15% 以下の濃度では皮膚反応は観察されなかった。従って、50% を経皮感作濃度、15% を惹起濃度とした。

感作 : 頸背部を刈毛および剃毛し、被験物質の 5% 流動パラフィン懸濁液および乳化 FCA 懸濁液を皮内注射した。その 1 週間後、被験物質の 50% 白色ワセリン混合物を 48 時間閉塞貼付した。

惹起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛および剃毛した左右側腹部に被験物質の 15% 白色ワセリン混合物または白色ワセリンを 24 時間閉塞貼付した。

再惹起 : 初回惹起の結果を明白にするため、初回惹起の 1 週間後に再惹起を行った。適用濃度は初回惹起と同様の 15% に加えて 1.5% の 2 濃度とした。適用操作は初回惹起と同様とした。

観察項目 : 惹起および再惹起の各 24、48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下(次頁)の農水省ガイドラインの基準に従い採点した。必要に応じてその他の皮膚反応も観察し記録した。

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

結果： 初回惹起および再惹起における各観察時間における結果を次表に示す。

本試験の初回惹起および再惹起の結果表

群				惹起後の皮膚反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後							
				感作 ^a		惹起		皮膚反応評点		計 ^b		皮膚反応評点		計 ^b	
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3				
初回惹起	処理	5%被験物質	15%被験物質	12	4	6	0	*	18	4	0	0	*	*	*
		50%被験物質	白色ワセリン	22	0	0	0	-	22	0	0	0	-	-	-
	非処理	流動パラフィン	15%被験物質	10	2	0	0	-	11	1	0	0	-	-	-
		白色ワセリン	白色ワセリン	12	0	0	0	-	12	0	0	0	-	-	-
再惹起	処理	5%被験物質	1.5%被験物質	21	0	0	0	0/21	21	0	0	0	0/21	0	0
			15%被験物質	13	4	4	0	8/21	14	5	2	0	7/21	39	33
		50%被験物質	白色ワセリン	21	0	0	0	-	21	0	0	0	-	-	-
	非処理	流動パラフィン	1.5%被験物質	11	0	0	0	-	11	0	0	0	-	-	-
			15%被験物質	11	0	0	0	-	11	0	0	0	-	-	-
			白色ワセリン	11	0	0	0	-	11	0	0	0	-	-	-

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作

b: 感作反応動物数/供試動物数

*: 陽性動物および陽性率は再惹起の結果により最終判断した。

再惹起の際、パッチが貼付部位からずれた個体を評価対象外にした。よって各群とも再惹起後の評価例数は初回惹起より1例ずつ少ない。

陽性対照物質を用いた試験の結果表(別途実施の背景データ。実験時期:)

群		惹起後の皮膚反応動物数								陽性率 (%)						
		24 時間後				48 時間後										
		感作 ^a		惹起		皮膚反応評点		計 ^b	皮膚反応評点		計 ^b	24 時間後	48 時間後			
		0	1	2	3		0	1	2	3						
陽性対照	処理	0.1%DNCB	0.5% DNCB		0	0	1	8	9/9	0	1	0	8	9/9	100	100
		0.1%DNCB	白色ワセリン		7	2	0	0	-	9	0	0	0	-	-	-
	非処理	流動パラフィン	0.5% DNCB		3	3	0	0	-	6	0	0	0	-	-	-
		白色ワセリン	白色ワセリン		5	1	0	0	-	6	0	0	0	-	-	-

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作

b: 感作反応動物数/供試動物数

初回惹起の結果、被験物質処理群において、非処理群を上回る評点 2 を示す動物が 24 時間後に 22 例中 6 例に認められた。しかし、予備試験では 15%被験物質で刺激性が認められなかったが、本試験では刺激性が認められたことから、処理群で評点 2 を示した 6 例の反応が真に感作性に起因する変化かどうか確認する必要があると考えられた。そこで、再惹起を行った。その結果、非処理群および 1.5%被験物質処理群ではいずれの観察時間においても皮膚反応は観察されなかったのに対し、1.5%被験物質処理群では 24 時間後で 21 例中 8 例、48 時間後で 21 例中 7 例に評点 1 または 2 の皮膚反応が認められた。再惹起の結果から、被験物質の陽性率は 39% (8 ÷ 21 × 100、少数点以下繰り上げ) であり、中等度の皮膚感作性を有すると判断された。

本試験において陽性対照群は設置しなかったが、本試験に先立ち同様の試験系で陽性対照物質(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を用いた試験が実施され、本試験施設における試験系の感受性が確認された。

以上の結果から、フルバリネート原体はモルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験において皮膚感作性陽性を示し、その程度は中等度であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験省略

試験省略理由：

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験

(資料 16)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : SD 系 (Crj:CD) ラット、1 群 雌雄各 12 匹

開始時 5 週齢 (体重 雄 115~128 g、雌 106~122 g)

試験期間 : 13 週間

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解して、50、150 及び 450 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって、随時摂食させた。対照群にはコーンオイルを含んだ飼料を与えた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠:

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。

臨床症状として検体投与群に皮膚病変 (脱毛、痂皮、創傷、血様物付着、湿性痂皮) が観察された。その他症状としては、赤色眼脂 (対照群 雄 1 例)、眼瞼浮腫 (150 ppm 投与群 雄 1 例)、行動の不活発 (450 ppm 投与群 雌 1 例)、立毛 (450 ppm 投与群 雌 1 例) が認められた。

皮膚病変の発生症状は次頁の表の通りである。

皮膚病変の発生状況

性別	雄				雌			
	0	50	150	450	0	50	150	450
投与群(ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
供試動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
脱毛								
1～9週	0	2	6	3	0	1	1	5
10～11	0	0	3	1	0	1	0	2
12～13	0	2	2	3	0	1	0	2
痂皮								
1～9週	0	0	4	3	0	0	0	0
10～11	0	0	0	2	0	0	0	1
12～13	0	0	0	1	0	0	0	1
創傷								
1～9週	0	0	2	4	0	0	0	3
10～11	0	0	0	4	0	0	0	2
12～13	0	0	0	3	0	0	0	2
血様付着物								
1～9週	0	1	1	2	0	0	0	1
10～11	0	0	0	2	0	0	0	0
12～13	0	0	0	2	0	0	0	0
湿性痂皮								
1～9週	0	0	1	0	0	0	0	0
10～11	0	0	1	0	0	0	0	0
12～13	0	0	2	2	0	0	0	0

表中の数字は動物数を表す。

死亡は対照群も含め全試験群において認められなかった。

体重変化： 個体別に週 1 回定期的にすべての生存動物の体重を測定した。体重増加抑制が 150 ppm 投与群の雄では全週、雌では 1～2 週、450 ppm 投与群では雌雄とも全週において認められた。対照群に対する抑制の割合は 150 ppm 投与群の雄では約 10%、雌では約 5%、450 ppm 投与群の雄では約 20%、雌では約 10%であった。これらの変化は、検体投与の影響と考えられる。主な時期の体重変化を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	50	150	450	50	150	450
体重	1週		↓ 94	↓ 68		↓ 95	↓ 86
	2週		↓ 92	↓ 75		↓ 95	↓ 88
	4週		↓ 88	↓ 77			↓ 94
	8週		↓ 89	↓ 79			↓ 93
	13週		↓ 89	↓ 81			↓ 92

↓: p<0.05、↓↓: p<0.01 (Dunnett/Scheffe 多重検定)

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量をケージ別(3匹収容)に週1回測定し、食餌効率も算出した。摂餌量は、150 ppm 投与群の雄では試験初期及び中期、雌では初期において、450 ppm 投与群の雄では1~12週、雌では1~9週及び13週において有意な減少が認められた。全試験期間を通じての対照群に対する減少率は150 ppm 投与群では雌雄とも15%、450 ppm 投与群の雄では20%、雌では15%前後であった。

食餌効率は450 ppm 投与群の雄の第1週時及び雌の12週時に負の値を示した。

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

投与群 (ppm)		50	150	450
平均検体摂取量 (mg/kg)	雄	3.00	8.51	25.8
	雌	3.26	8.94	26.5

血液学的検査: 投与終了時、各群の雌雄全例を対象として、後大静脈より採血して、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球分画を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別	雄			雌		
	50	150	450	50	150	450
投与群 (ppm)						
ヘマトクリット値						↓ 94
ヘモグロビン量						↓ 94
赤血球数			↓ 96			↓ 95
血小板数	↓ 90					
分節核好中球	↓ 53	↓ 56	81			

↓ : p<0.05、 ↓↓ : p<0.01 (Dunnett/Scheffe 多重検定)

軽度の貧血が認められたが、いずれも皮膚損傷による二次的作用と考えられる。雄における好中球、血小板の変化は、用量との関連性がないため中毒性変化とは考えられない。

血液生化学検査: 上記の血液検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、糖、コレステロール、GOT、GPT、総ビリルビン、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウムを測定した。以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
	50	150	450	50	150	450
投与群 (ppm)						
総蛋白			↓ 94			
アルブミン			↓ 88			
BUN		↑ 112	↑ 113			
糖			↓ 84			↓ 88
コレステロール			↓ 80			
総ビリルビン			↓ 83		↓ 84	↓ 68
カルシウム			↓ 96			↓ 96
リン			↑ 112			

↓ ↑ : p<0.05、 ↓↑ : p<0.01 (Dunnett/Scheffe 多重検定)

150、450 ppm 群で総ビリルビンが減少したが、その変化は軽微であり検体投与との関連は明確でなかった。また雄における BUN の増加については、尿検査および組織学検査で腎障害に一致する変化は認められなかった。その他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

の項目でも一部高用量群で変化が認められたが、検体投与との関連は明らかではなかった。

尿検査：投与後 13 週時に、全生存動物を対象として外観、沈渣、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、比重を検査した。

450 ppm 投与群の雄において比重が統計学的に有意な増加を示し、50 及び 450 ppm 投与群の雌において pH がアルカリ側に移動した。

眼検査：投与開始前、投与後 13 週時に対照群及び 450 ppm 投与群の雌雄全例を検査した。

投与開始前の検査において角膜混濁が対照群の雄に 2 例、450 ppm 投与群の雄に 1 例認められたが、投与後 13 週時の検査では異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、脳、下垂体、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を表記する。

性別	雄			雌			
	投与群(ppm)	50	150	450	50	150	450
体重			↓ 90	↓ 81			↓ 92
脳 対体重比			↑ 109	↑ 123			↑ 109
下垂体 対体重比				↑ 121			
心臓 重量			↓ 91	↓ 85			
腎臓 対体重比				↑ 116			
副腎 対体重比				↑ 123			↑ 119
精巣 重量 対体重比			↓ 92	↓ 93 ↑ 116			
肝臓 対体重比							↑ 112

↓ ↑ : p < 0.05、↓ ↓ : p < 0.01 (Dunnett/Scheffe 多重検定)

いずれの変化も絶対重量の減少、あるいは、相対重量の増加であり、体重減少に関連した変動と考えられ、検体による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

450 ppm 投与群の雄で、脱毛ないし痂皮形成が対照群と比べて統計学的に有意に増加した。下表に結果を示す。

脱毛ないし痂皮形成の発生状況

性別	雄				雌			
	0	50	150	450	0	50	150	450
脱毛ないし痂皮の発生状況	0/12	1/12	1/12	*	0/12	1/12	0/12	2/12

*:p<0.05、Fisher 直接確率法

その他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：対照群と450 ppm 投与群については、上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として重量測定臓器を含め脊髄、末梢神経、胸腺、甲状腺、上皮小体、脾臓、骨・骨髓、リンパ節、大動脈、唾液腺、食道、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精のう及び凝固腺、子宮、眼球及び付属腺、骨格筋、皮膚、乳腺、肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

50 及び 150 ppm 投与群については各群の全例について、肝臓、腎臓、肺、の他に高用量群(450 ppm)の病変部及び肉眼的病変部(骨髓、リンパ節、胃、子宮、心臓、精巣、副腎、皮膚)について病理標本を作製して検鏡した。

病理組織学的所見としては、肉眼的に認められた痂皮が、表皮及び真皮上層の壊死、真皮及び皮下組織における肉芽腫の増殖、炎症細胞浸潤からなる皮膚炎として観察されたが、統計学的有意差は認められなかった。

対照群を含む全群で比較的高頻度で認められた所見として、肺の泡沫細胞集簇、肝の小肉芽腫(450 ppm 投与群の雄において有意に減少)、腎の慢性ネフロパシーの初期変化等が認められたが、いずれも自然発生的変化であり検体投与に起因するものとは考えられない。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として 150 ppm 以上の投与群に検体の皮膚接触が主因と思われる皮膚病変が認められ、また検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体の投与に直接起因する影響として、150 ppm 以上の投与群に体重増加抑制が認められたので最大無毒性量は 50 ppm(雄 3.00 mg/kg/日、雌 3.26 mg/kg/日)であると判断される。

[申請者注] 原報では、動物の搔痒感を検体の皮膚への直接的な接触によるものとしているが、動物代謝試験において、消化管を経由して吸収された検体が皮膚へ比較的高濃度に分布していることが認められている。このことから、一旦吸収され皮膚に分布した検体が搔痒感の誘発に関与している可能性もあると考えられる。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験

(資料 17)

試験機関

報告書作成年 1981 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (18 g)^{注)}
(いずれも半分割体)

試験動物 : CD 系ラット、1 群 雌雄各 20 匹
開始時 6 週齢(体重 雄 162~204 g、雌 132~157 g)

試験期間 : 13 週間

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して 0.3、1、3、30、50 mg/kg の投与用量になるように飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。
検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。対照群にはアセトン処理した飼料を与えた。

用量設定根拠:

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 2 回ずつ観察した。

臨床症状として雌雄とも 50 mg/kg 群で流涎過多、異常歩行が認められ、雄での流涎過多は 1 例のみであったが 30mg/kg 群でも認められた。これらの症状は投与初期でより顕著で徐々に減少していき、異常歩行については雌雄とも 13 週目には観察されなくなった。

その他に検体の接触刺激に伴う搔痒感により、動物が自ら傷をつけたことが主因と思われる皮膚病変が 30 mg/kg 以上の投与群で高頻度に観察された。試験終了時の死亡率は雄の 50 mg/kg 投与群で 10%、雌の 1 及び 50 mg/kg の投与群で各々 5% であり、その他の群では死亡は認められなかった。

臨床症状、死亡の経時的発生状況は、次頁の表の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注 1]: 本試験に使用した検体が3ロットにわたり原報に記載されている。その検体受領量が多量であったため、申請者が試験機関()に本試験における実使用量を確認し記載した。

[申請者注 2]: 流涎過多については、雌雄とも試験 3 週までが顕著で、その後消失あるいは減少するという一過性発現の様相を呈していることから、一般的には飼料混入薬物の直接刺激と考えられるが、流涎過多と同様に異常歩行と死亡も投与初期に限定して発生しており、雌雄ともに検体投与による全身性の影響を否定することはできないと考えられる。なお、これらの影響が投与初期に集中して発現し、その後回復しているがその機序は不明である。いずれにしても、これらの影響は高用量の 50 mg/kg 群に限られていると判断される。また、皮膚病変に用量相関性がみられないことについては、皮膚病変が搔痒感により自ら傷つけたことに起因することから、搔痒感そのものに個体差が大きいためと考えられる(詳細は後述)。

性別	雄						雌					
設定投与量(mg/kg)	0	0.3	1	3	30	50	0	0.3	1	3	30	50
供試動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
流涎過多												
1~3 週	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	0	3
4~9	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1
10~13	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
異常歩行												
1~3 週	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	7
4~9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
10~13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変												
1~3 週	0	0	0	4	14	3	0	0	0	0	12	10
4~9	0	0	0	0	16	10	0	0	0	0	15	10
10~13	0	0	0	0	12	7	0	0	0	0	10	10
死亡												
1~3 週	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
4~9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
10~13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は動物数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重変化：個体別に毎週 1 回定期的に測定した。

全期間を通じ 30 mg/kg 以上の投与群の雄及び 50 mg/kg 投与群の雌に体重の増加抑制が認められた(下表)。

性別	雄					雌				
	0.3	1	3	30	50	0.3	1	3	30	50
設定投与量 (mg/kg)										
1 週				↓ 90	↓ 70					↓ 83
4 週				↓ 86	↓ 78				↓ 94	↓ 88
9 週				↓ 84	↓ 75				↓ 94	↓ 88
13 週				↓ 84	↓ 75					↓ 88

↓:p<0.05、↓↓:p<0.01 (Dunnett 多重検定)

摂餌量：個体別に毎週 1 回定期的に測定した。

30 mg/kg 以上の投与群の雌雄に摂餌量の減少が認められた。

平均摂餌量は下表の通りである。

設定投与量 (mg/kg)		対照群	0.3	1	3	30	50
摂餌量 (g/日)	雄	25.0	24.6	25.6	25.3	22.3	19.3
	雌	18.6	18.7	19.0	18.1	17.6	16.2

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した平均検体摂取量は下表の通りである。

設定投与量 (mg/kg)		0.3	1	3	30	50
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.31	1.01	3.04	30.5	50.4
	雌	0.30	1.01	2.96	30.4	50.2

血液学的検査：投与後 6 週及び 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつ(両時期とも同一動物)を対象として、眼窩静脈叢穿刺により採血して、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数、MCV、MCH、MCHC、白血球分画、網状赤血球数を測定した。

次頁の表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄					雌				
設定投与量(mg/kg)		0.3	1	3	30	50	0.3	1	3	30	50
白血球数	13週	↓84			110	107	↓82			118	↑140
赤血球数	6週					↓91		↑105		↓89	↓85
	13週					↓88				↓87	↓86
ヘモグロビン	6週										↓87
	13週				↓89	↓92				↓92	↓87
ヘマトクリット	6週					↓92				↓90	↓86
	13週				↓89	↓92				↓87	↓86
MCV	13週					↑104					
MCH	13週					↑104					
血小板数	6週									↑129	↑131
	13週				↑136	109				113	↑127
分節核好中球	6週				↑185	154				150	↑171
	13週				↑187	140				↑156	↑138
リンパ球	6週				↓83	88				90	↓85
	13週				↓84	93				↓86	90

表中の数値は対照群に対する比率 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett 多重検定)

上記のうち 30 mg/kg 以上の投与群において赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少は検体投与に起因する影響と考えられる。30 mg/kg 以上の投与群において認められる血小板数及び分節核好中球の増加、リンパ球の減少及び 50 mg/kg 投与群における白血球数の増加は、皮膚病変に起因するものと考えられる。

[申請者注]: 表には 30 mg/kg 以上の群について、有意差の見られない値の対照群との比率を追記した。本文では 30 mg/kg 群以上について用量相関が明確でないにも関わらず検体投与による影響としている。また、これらの血球系の変化は皮膚病変との関連がつよく、両者の発生状況に同様の傾向が認められる。即ち、雄で特に顕著で 30 mg/kg 以上で血小板数及び分節核好中球の増加、リンパ球の減少が認められているが 30 mg/kg 群でのみ有意となっている。雌においては一部逆転する項目もあるが皮膚病変同様おおむね同程度の変化を示している。したがって、これらの変化は雌雄とも皮膚病変に起因する変化と判断す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

るのが妥当と考えられる。なお、皮膚病変に用量相関が示されないことについては、知覚神経系への刺激を介する搔痒感には個体差が大きいことや製剤化した薬物の場合、皮膚への接触にバラツキがあるため用量相関を示さないことが多いという報告がある⁹⁾。なお、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少に関しては、皮膚病変との関連も否定できないが、単純に検体投与による影響を示しているものと考えられる。

血液生化学検査：投与後 6 週及び 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつ(上記の血液学的検査におけると同一の動物)を対象として、その血清を用いてナトリウム、カリウム、塩素イオン、カルシウム、リン、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、ALP、総ビリルビン、SGOT、SGPT、乳酸脱水素酵素(LDH)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロール、糖について測定した。

次頁に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

⁹⁾ Cagen S.Z. et al. (1984) Pyrethroid-Mediated Skin Sensory Stimulation Characterized by a New Behavioral Paradigm. *Toxicology and Applied Pharmacology* 76, 270-279.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄					雌				
	0.3	1	3	30	50	0.3	1	3	30	50
カルシウム 13週				↓ 93	↓ 93					
BUN 6週									↑ 128	↑ 130
BUN 13週									↑ 120	
クレアチニン 13週						↑ 120				↑ 120
ALP 6週		↑ 120								
総ビリルビン 6週				↓ 50					↓ 50	↓ 50
総ビリルビン 13週				↓ 50	↓ 50				↓ 50	↓ 50
SGOT 13週										↑ 126
SGPT 13週				↑ 114						
総蛋白 6週					↓ 87					
総蛋白 13週					↓ 90					
アルブミン 6週				↓ 91	↓ 89				↓ 86	↓ 84
アルブミン 13週				↓ 88					↓ 86	↓ 84
グロブリン 13週					↓ 90					
糖 13週				↓ 79	↓ 80					

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett 多重検定)

これらの変化のうち、30 mg/kg 以上の投与群におけるアルブミンの減少及び BUN の増加及び 50 mg/kg 投与群における総蛋白の減少は、潰瘍性の皮膚病変による組織損傷、組織液損失及び感染の事実と一致しており、これらの関連性を示唆している。

尿検査：投与後 6 週及び 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつ(上記の血液学的検査における同一の動物)を対象として色、外観、沈渣、量、比重、pH、蛋白、糖、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、ケトン体、ビリルビンを検査した。

6 週目に 50 mg/kg 投与群の雄において尿量が減少したが、他には検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

眼検査：投与開始前、投与後 12 週時に全生存動物を対象として、眼体の透明度、眼底反射を測定し、眼付属器、虹彩、眼底組織を検査した。

投与開始前の検査では眼に異常が認められる動物はなく、12 週時の検査において 50 mg/kg 投与群の雌 2 匹で眼瞼にびらんが観察された。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、肝臓、腎臓、心臓、精巣、卵巣の各重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比を算出した。

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
	0.3	1	3	30	50	0.3	1	3	30	50
肝臓	重量				↓ 88					
	対体重比			↑ 123	↑ 117				↑ 114	↑ 121
	対脳重量比									↑ 112
腎臓	重量				↓ 87				↑ 117	
	対体重比		↑ 107		↑ 130	↑ 115	↑ 108		↑ 121	↑ 116
	対脳重量比				↑ 108	↓ 89			↑ 116	
精巣	対体重比			↑ 116	↑ 124					
卵巣	重量								↓ 91	↓ 81
	対脳重量比									↓ 84
心臓	重量				↓ 80					
	対体重比	↑ 109			↑ 115					
	対脳重量比					↓ 81				
脳	対体重比			↑ 118	↑ 132					↑ 107

↓ ↑ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett 多重検定)

30 mg/kg 以上の投与群において卵巣の重量が減少し、50 mg/kg 投与群において肝、腎、心重量が減少したが、対体重比は増加しており、体重減少によるものと考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。検体による皮膚の接触刺激が主因と思われる皮膚病変及び付随するリンパ節の腫大が 30 mg/kg 以上の投与群の雌雄において認められた。その他に検体投与に直接起因する影響は認められなかった。以下に試験終了時における皮膚病変及びリンパ節腫大の発生状況を示す。

性別	雄						雌					
	0	0.3	1	3	30	50	0	0.3	1	3	30	50
皮膚病変												
肥厚	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	2
痂皮	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	2	3
潰瘍	0	0	0	0	7	4	0	0	0	0	5	6
脱毛	0	0	0	0	1	3	0	0	1	3	5	5
リンパ節腫大												
痕跡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
中程度	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	2	6

表中の数字は動物数を示す。

病理組織学的検査：対照群と 30 mg/kg 以上の投与群の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、重量測定臓器を含め、副腎、眼及びハーダー腺、食道、胃、小腸、大腸、膀胱、前立腺及び子宮、肺、リンパ節、乳腺、顎下腺、坐骨神経、膵、下垂体、皮膚、脊髄、脾、胸腺、気管、甲状腺及び副甲状腺、骨髄、骨格筋、肉眼的病変部について病理標本作製し、検鏡した。

0.3、1、3 mg/kg 投与群は脳、卵巣、精巣、心、腎、肝、脊髄、坐骨神経、骨格筋、肉眼的病変部及び 30 mg/kg 以上の高用量群において認められた病変部について、病理標本作製し、検鏡した。

30 mg/kg 以上の投与群の雌雄において検体による皮膚の接触刺激を主因とすると思われる皮膚の変化(萎縮、皮膚炎、錯角化症、ケラチン栓)及び皮膚に付随するリンパ節の変化(リンパ節炎)が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

雌の 50 mg/kg 投与群において気管支周囲リンパ球過形成(3例)、肺の血管周囲性炎(2例)が、検体投与群の雌雄において散発的に腎炎(0~3例)が、また対照群を含む全群で心の心筋炎(0~2例)、腎の水腎症(0~1例)、肺のリンパ球浸潤(0~1例)、ハーダー腺の炎症(0~4例)等がみとめられたが、いずれの変化も自然発生的変化であり、検体投与に起因するものとは考えられない。

1 mg/kg 投与群の途中死亡動物(雌、1匹)において重度の化膿性腎炎が認められたが偶発的なものと考えられる。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、検体の皮膚への接触に伴う搔痒感により、動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が 30 mg/kg 以上の投与群に認められ、また検体の投与に直接起因する影響として、30 mg/kg 以上の投与群において、体重増加抑制、摂餌量の減少、血液学的所見(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少)の変動がみられたので、最大無毒性量は 3 mg/kg/日(雄 3.04mg/kg/日、雌 2.96 mg/kg/日)であると判断される。

[申請者注] 原報では、動物の搔痒感を検体の皮膚への直接的な接触によるものとしているが、動物代謝試験において、他のピレスロイド剤と同様に消化管を経由して吸収された検体が皮膚へ比較的高濃度に分布していることが認められている。このことから、一旦吸収され皮膚に分布した検体が搔痒感の誘発に関与している可能性もあると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

(参考資料)

3) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験

(資料 18)

試験機関

報告書作成年 1980 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (ラセミ体)

試験動物 : CD 系ラット、1 群雌雄各 20 匹

開始時 6 週齢(体重:雄 87~110 g、雌 82~102 g)

試験期間 : 13 週間

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解して、20、100、250、500 及び 1500 ppm の濃度で混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。飼料は 1 週間に 1 回調製した。なお、対照群はコーンオイルを含んだ飼料を与えた。

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 2 回ずつ観察した。

検体投与に起因する所見として 1500 ppm 投与群の雄 8 匹、雌 5 匹に過度の流涎が 1 週目にみられたが、3 週目までには消失した。その他の所見として皮膚病変(痂皮及び潰瘍の形成)が検体投与群に認められたが多くのものは一過性のものであった。

投与期間中に痂皮の発生の認められた動物数は下表に示す通りである。

投与量(ppm)		対照群	20	100	250	500	1500
痂皮発生 動物数	雄	0	1	7	9	12	7
	雌	0	1	2	1	10	7

試験終了時の死亡率は 1500 ppm 投与群の雄で 10%、雌で 35%であり、その他の群では死亡は認められなかった。

体重変化: 個体別に毎週 1 回、測定した。雄の 250 ppm 以上の投与群、及び雌の 500 ppm 以上の投与群において体重増加抑制がみられたが、統計学的有意差の認められたのは 1500 ppm 投与群の雌雄においてのみであり、試験終了時の 1500 ppm 投与群の平均体重は対照群に比べ雄で 18.8%、雌で 10.4%少なかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

摂餌量： 個体別に毎週 1 回定期的に測定した。1500 ppm 投与群の平均摂餌量が対照群に比べ雄で 17.5%、雌で 13%減少した。

平均摂餌量は下表の通りである。

投与量 (ppm)		対照群	20	100	250	500	1500
平均摂餌量 g/日	雄	25.1	24.6	26.3	24.3	23.7	20.7
	雌	18.5	19.1	19.6	18.7	18.5	16.1

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

投与量 (ppm)		対照群	20	100	250	500	1500
平均検体摂取量 mg/kg/日	雄	0	1.48	7.70	18.8	38.0	116
	雌	0	1.82	8.84	21.2	44.3	124
半分割体換算 mg/kg/日	雄	0	0.74	3.85	9.4	19.0	58
	雌	0	0.91	4.42	10.6	22.1	62

血液学的検査： 投与後 6 週及び 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつ(両時期それぞれ無作為に選出)を対象として、眼窩静脈叢穿刺により採血して、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、血小板数、網状赤血球数、MCV、MCH、MCHC、白血球分画を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		20	100	250	500	1500	20	100	250	500	1500
赤血球数	6週					↓ 95	↓ 95	↓ 92	↓ 91	↓ 85	↓ 82
	13週									↓ 93	↓ 90
ヘモグロビン量	6週			↓ 94	↓ 96	↓ 93	↓ 95	↓ 92	↓ 91	↓ 88	↓ 82
	13週									↓ 93	↓ 89
ヘマトクリット値	6週			↓ 95	↓ 95	↓ 93	↓ 96	↓ 93	↓ 92	↓ 88	↓ 83
	13週									↓ 95	↓ 91
MCHC	13週					↓ 98				↓ 98	↓ 98
網状赤血球数	6週					↑ 142					↑ 147
	13週		↓ 73								

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett 多重検定)

検体投与に関連する一過性の減少が赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値においてみられたが投与後 13 週時においては、これらの変化は雌の 500 ppm 以上の投与群においてのみ観察された。

血液生化学検査：投与後 6 週及び 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつ(上記の血液的検査における同一の動物)を対象として、その血清を用いて、糖、BUN、SGOT、SGPT、ALP、アルブミン、総蛋白、カルシウム、コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、LDH、ナトリウム、リン、カリウム、塩素イオン、グロブリン、コリンエステラーゼを測定した。

コリンエステラーゼは臨床検査用の採血をした動物以外の残りより採血したので 1500 ppm 投与群は雄 8 匹、雌 3 匹が対象となった。

次頁の表に对照群に比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		20	100	250	500	1500	20	100	250	500	1500
グルコース	6週	↑110	↑115	↑116					↑112		
	13週	↑111	↑118					↑115			↓90
BUN	6週					↑127		↑129		↑125	↑127
	13週									↑126	↑120
SGOT	6週										↓71
	13週			↑144	↑149	↑135		↓82	↑117		
ALP	13週		↓71	↓65	↓71		↑163	↑161	↑165		
アルブミン	6週				↓92	↓89					↓84
	13週				↓94						
SGPT	6週					↑121					
総蛋白	6週				↓93	↓89					↓86
	13週				↓93	↓89					
カルシウム	6週			↓94	↓96	↓95					
	13週		↑105						↓96	↓96	
コレステロール	13週		↓75		↓67	↓75				↓75	
総ビリルビン	6週								↓50	↓50	↓50
	13週			↓50	↓50	↓0					↓50
クレアチニン	6週				↑120	↑120					
LDH	6週										↓45
	13週			↑151	↑159			↓62	↑146		↓65
リン	6週					↑110					
	13週		↓87				↓84	↓78			
ナトリウム	6週				↑103						
	13週		↓90	↓92	↓92	↓92			↓92	↓90	↓90
カリウム	13週		↓85	↓93	↓90	↓90			↓88	↓83	↓85
塩素イオン	6週				↑104						
	13週		↓91	↓92	↓92	↓93			↓92	↓91	↓92

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		20	100	250	500	1500	20	100	250	500	1500
グロブリン	6週					↓86					↓85
	13週					↓88				↑110	
赤血球コリンエステラーゼ	6週						↑113	↑113	↑113	↑118	↑133
	13週			↑126	↑123	↑131					↑124
脳コリンエステラーゼ	13週		↑130								

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$

上記のうち、検体投与に関連すると考えられる変化は 500 ppm 以上の投与群における総蛋白、アルブミン、コレステロールの減少及び 1500 ppm 投与群におけるグロブリンの減少であり、これらは栄養不良を示唆するものである。また 250 ppm 以上の投与群におけるカルシウム濃度の低下が認められた。この他に生理学的に重要と考えられる変化としては SGOT が 250 ppm 以上の投与群の雄(13週時)において増加し、赤血球コリンエステラーゼが 250 ppm 以上の投与群の雄(13週時)と、全検体投与群の雌(6週時)において増加したが、当研究所における同系統での背景データと比較すると正常値域内にあるため、検体投与による影響とは考えられない。

なお、13週時にみられたナトリウム、カリウム、塩素イオンの統計学的に有意な減少は希釈操作の誤りによるものである。

尿検査：投与後 6 週及び 13 週時に各群の雌雄 10 匹ずつ(上記の血液学的検査におけると同一の動物)を対象として尿量、比重、色、外観、沈渣、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲンを検査した。

投与後 6 週時の検査では、各群雌雄とも異常はみられなかった。投与後 13 週時の検査では雌雄とも検体投与群に尿量の増加、比重の低下、pH の上昇等に関して対照群と比べ統計学的有意差が認められたが、生物学的重要性あるいは検体投与との関連性を示すものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

眼検査：投与開始前、投与終了直前に全生存動物を対象として眼体の透明度、眼底反射を測定し、眼付属器、虹彩、眼底組織を検査した。

眼の異常が観察された動物は試験に使用しなかった。投与後3週目に角膜混濁が観察され、一過性のものもあったが、投与終了時の検査において、対照群も含め全試験群で角膜混濁が観察された。

対照群にも多発していることから、検体投与の影響とは考えられない。

以下に投与終了時における角膜混濁の発生状況を示す。

投与量(ppm)	対照群	20	100	250	500	1500
雄	10/20	13/20	9/20	14/19	5/20	7/18
雌	4/20	2/20	2/20	1/20	2/20	1/13

上段は角膜混濁の発生動物数、下段は検査動物数

神経毒性検査：投与後4週、8週及び12週に、対照群、100 ppm 及び 1500 ppm 投与群の雌雄各10匹ずつを対象として、指のピンチ、尾のピンチ、正向反射、走路進行、移動活動、針金渡り、握力、プライエル反射について検査した。

指のピンチ、尾のピンチ、正向反射、走路進行、移動活動、プライエル反射では対照群と検体投与群に差は認められなかったが、針金渡りと握力反応では1500 ppm 投与群の雄の投与後4週時の検査において対照群に比べ反応の低下がみられ、これらは検体投与による影響と考えられる。

次頁の表に針金渡りと握力反応の検査結果を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別	雄									雌								
	0			100			1500			0			100			1500		
投与量(ppm)	0			100			1500			0			100			1500		
検査時期(週)	4	8	12	4	8	12	4	8	12	4	8	12	4	8	12	4	8	12
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
針金渡り																		
正常	7	4	2	4	3	0	0	1	0	5	8	3	5	6	2	2	7	1
よじ登り不可	0	1	0	0	0	2	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	1	1
ぶら下り	3	4	6	5	4	1	4	6	1	2	1	2	2	4	5	8	2	6
落下	0	1	2	1	3	7	6	3	8	0	1	5	1	0	3	0	0	2
握力																		
正常	10	9	10	9	10	10	4	10	9	10	10	10	9	10	10	10	10	10
減少	0	1	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
なし	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は動物数を示す。

ウイルス検査：投与終了後、対照群の雌雄各 10 匹及び検体投与群の雌雄各 10 匹(雄:500 ppm 群 1 匹、1500 ppm 群 9 匹雌:100 ppm 群 1 匹、250 ppm 群 1 匹、500 ppm 群 2 匹、1500 ppm 群 6 匹)を対象として、マウス肺炎ウイルス、脳脊髄炎ウイルス、Toolan H-1 ウイルス、マウスアデノウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、唾液涙腺炎ウイルス、レオウイルスタイプ 3、Kilham ラットウイルス、センダイウイルス、マウス肝炎ウイルス、ラットコロナウイルスを検査した。

対照群、検体投与群とも唾液涙腺炎ウイルス、センダイウイルス、ラットコロナウイルス及びマウス肝炎ウイルスが大部分の動物において検出されたが、これら以外のウイルスは検出されなかった。

これらのウイルスの検出は検体投与によるものではなかった。

ウイルスの検出された動物数を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

	センダイ ウイルス		ラットコロナ ウイルス		唾液腺炎 ウイルス		マウス肝炎 ウイルス	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別								
対照群	10	10	10	8	9	10	3	4
検体投与群	10	10	10	9	8	10	3	2

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、脳、肝、腎、心、精巣、卵巣の各重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比を算出した。
以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌					
	投与群(ppm)	20	100	250	500	1500	20	100	250	500	1500
肝重量										↑114	
	対体重比					↑113				↑115	↑119
	対脳重量比		↑111								
腎重量											
	対体重比				↑109	↑115	↑108		↑110	↑113	↑114
	対脳重量比		↑112						↑109		
精巣	対体重比					↑111					
	対脳重量比		↑106								
心重量											
	対体重比				↑115						
	対脳重量比										↓88
脳 対体重比						↑119					↑113

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

高用量群で肝、腎、脳重量の対体重比が増加しているが体重減少によるものと考えられ、検体投与による影響は認められないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

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

検体による皮膚の接触刺激に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変の発生が、雄の 250 ppm 以上の投与群及び雌の 500 ppm 以上の投与群において高い傾向で認められた。他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

以下に試験終了時における皮膚病変の発生状況を示す。

性別	雄						雌					
	0	20	100	250	500	1500	0	20	100	250	500	1500
皮膚病変												
脱毛	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0
痂皮／潰瘍	0	0	0	3	3	4	0	0	0	0	3	2
潰瘍(硬口蓋)	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1
皮膚炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は動物数を表す。

病理組織学的検査：対照群及び 1500 ppm 投与群の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として重量測定臓器を含め、副腎、眼、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、脾、膀胱、膵、肺、下垂体、甲状腺、副甲状腺、胸腺、リンパ節、骨髄、脊髄、唾液腺、骨格筋、前立腺及び子宮、坐骨神経、肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

20、100、250 及び 500 ppm 投与群は、心、肝、腎、骨格筋、皮膚、脳、脊髄、坐骨神経、肉眼的病変部及び 1500 ppm 投与群の病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

500 ppm 以上の投与群の雌雄において検体による皮膚の接触刺激を主因とする表皮の肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤、潰瘍性皮膚炎、表皮の角化等の発生につき高い傾向が認められた。その他に対照群を含む検体投与群で比較的高頻度で認められた所見としては、眼の間質性角膜炎、下垂体の好塩基性細胞の空胞化、気管支の腺のう胞拡張及び固有層のリンパ球浸潤、肺の気管支周囲リンパ球過形成及びうっ血、肺胞大食細胞の集簇、膵、腎及び前立腺の血管周囲及び間質周囲リンパ球浸潤、脾のヘモシデリン色素増加、肝の門脈周囲及び類洞リンパ浸潤、腎の皮質髄質境界部石灰化、子宮の水腫等があるがいずれの変化も自然発生的変化であり、検体投与に起因するものとは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、本剤の 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として検体の皮膚への接触刺激に伴う搔痒感により、動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が試験初期では、100 ppm 以上の投与群で多かったが、投与終了時での検査では 250 ppm 以上の投与群に多く認められた。

検体投与に直接起因する影響として 1500 ppm 投与群における摂餌量の減少、500 ppm 以上の投与群における体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールの減少及び 250 ppm 以上の投与群におけるカルシウム濃度の低下が認められた。また、100 ppm 以上の投与群で皮膚病変が明らかであった。

以上のことから、本剤の 90 日間の反復投与における最大無毒性量は 20 ppm(雄:1.48 mg/kg/day、雌:1.82 mg/kg/day)と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

4) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復投与毒性試験

(資料 19)

試験機関

報告書作成年 1981 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (いずれも半分割体)
 試験動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 10 匹
 5 週齢(体重:雄 18~29 g、雌 15~25 g)
 試験期間 : 13 週間(1981 年 3 月 23 日~6 月 25 日)
 試験方法 : 検体をアセトンに溶解して 1、3、30、50、100 mg/kg の投与量になるように飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。対照群はアセトンにて処理した飼料を与えた。

用量設定の根拠:

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 2 回ずつ観察した。

臨床症状として検体による皮膚の接触刺激に伴う掻痒感により、動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変(脱毛、痂皮)の発生が頭、頸、肩部に観察された。対照群には皮膚病変は観察されなかった。

下に各検査時期に少なくとも 1 個の痂皮を有した動物数を示す。

性別		雄						雌					
設定用量(mg/kg)		0	1	3	30	50	100	0	1	3	30	50	100
検査時期	1 週目	0	0	0	1	2	2	0	0	0	1	2	3
	3 週目	0	0	<u>5</u>	4	8	<u>10</u>	0	0	0	3	3	8
	5 週目	0	<u>1</u>	1	6	9	<u>10</u>	0	<u>1</u>	0	3	9	<u>9</u>
	7 週目	0	0	1	<u>7</u>	<u>10</u>	9	0	<u>1</u>	0	4	8	<u>9</u>
	9 週目	0	0	1	6	<u>10</u>	9	0	0	0	<u>5</u>	9	<u>9</u>
	11 週目	0	0	1	6	<u>10</u>	9	0	0	0	4	<u>10</u>	<u>9</u>
	13 週目	0	0	1	5	9	9	0	0	0	4	9	8

—: 群における最大発生数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

[申請者注] 投与群に観察された皮膚病変について、用量相関が比較的明瞭であることから二次的にしる投与に起因する変化であると考えられる。但し、雌において 3mg/kg 群では観察されないにも関わらず、さらに低用量の 1mg/kg 群で 1 例観察されており、1 例の発生数については偶発性の可能性も否定できないことから、複数例以上の発生を明らかな投与による影響とすべきと思われる。したがって、検体投与との関連が明らかな皮膚病変がみられるのは、雄で 3mg/kg 以上、雌で 30 mg/kg 以上と判断される。

試験終了時の死亡率は、次の通りである。

設定用量 (mg/kg)		対照群	1	3	30	50	100
雄	死亡数/供試数	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10	1/10
	死亡率(%)	0	0	0	30	10	10
雌	死亡数/供試数	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	2/10
	死亡率(%)	0	0	0	20	0	20

雄の 30 mg/kg 投与群では 2、9、11 週に、50 mg/kg 投与群では 11 週に、100 mg/kg 投与群では 5 週に各 1 匹死亡した。雌の 30 mg/kg 投与群では 10 週に 2 匹、100 mg/kg 投与群では、2 週に 1 匹(事故死)及び 12 週に 1 匹死亡した。死亡が発生したのは 30 mg/kg 以上の投与群であったが、用量相関はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

体重変化: 個体別に毎週 1 回、定期的に測定した。

雄の 30 mg/kg 以上の投与群、及び雌の 50 mg/kg 以上の投与群において体重増加抑制がみられたが、投与に関連する統計学的有意差は、雄の 30 mg/kg 以上の投与群においてのみ認められた。主な時期の体重変化を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	1	3	30	50	100	1	3	30	50	100
体重 1 週	↓ 93		↓ 93		↓ 90					
4 週			↓ 90	↓ 90	↓ 83					
13 週			↓ 89	↓ 85	↓ 82				93	93

↓ : p < 0.05 (Dunnnett の多重検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量： 全動物の摂餌量を週1回測定した。毎週4日間分を測定し、1日当りの摂餌量を算出した。

雄の 30 mg/kg 以上の投与群において摂餌量が増加し、統計学的有意差を示す週が散発的に認められた。これらの事実は、体重増加抑制の原因が検体投与の影響と考えられることと一致している。雌では検体投与による影響は認められなかった。

平均摂餌量を下表に示した。

設定用量(mg/kg)		対照群	1	3	30	50	100
摂餌量 g/日	雄	5.4	5.9	5.6	5.9	6.5	6.7
	雌	6.0	6.2	6.5	6.7	6.0	5.4

検体摂取量： その週の体重、摂餌量及び飼料中の検体濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表の通りである。

設定用量(mg/kg)		1	3	30	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.98	2.88	27.3	48.5	96.2
	雌	1.05	2.84	30.8	45.9	90.5

血液学的検査： 投与後13週時に全生存動物(但し50 mg/kg 投与群の雌1匹を除く)を対象として、眼窩静脈叢穿刺により採血して、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球分画、網状赤血球数を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
	1	3	30	50	100	1	3	30	50	100
ヘモグロビン量									↓ 89	↓ 87
ヘマトクリット値										↓ 89
赤血球数										↓ 85
白血球数										↑ 226

↓ ↑ : p < 0.05 (Dunnett の多重検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

雌の 50 mg/kg 以上の投与群のヘモグロビン量の減少、雌の 100 mg/kg 投与群のヘマトクリット値、赤血球の減少は検体投与による影響と考えられる。また雌の 100 mg/kg 投与群の白血球数の増加は、皮膚病変の発症に呼応したものと考えられる。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、肝臓、腎臓、心臓、精巣、卵巣、子宮の各重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比を算出した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
	1	3	30	50	100	1	3	30	50	100
設定用量(mg/kg)										
体重			↓ 88	↓ 84	↓ 75					
脳 対体重比				↑ 113	↑ 118					
肝 重量					↓ 85					
対体重比				↑ 118	↑ 113	↓ 88				↑ 112
腎 重量				↓ 87	↓ 80					
対体重比							↓ 84		↑ 118	↑ 120
心 重量					↓ 79					
精巣 重量					↓ 83					
卵巣 重量										↓ 50
対体重比										↓ 60
対脳重量比										↓ 56

↓ ↑ : p < 0.05 (Dunnett 多重検定)

検体投与によると考えられる変化として、雌の 100 mg/kg 投与群の卵巣重量の減少が認められた。これ以外の変化として雄では 50 mg/kg 以上の投与群の腎重量が減少、100 mg/kg 投与群の肝、心、精巣重量が減少しているが、これらの変化は体重増加抑制に伴うものと考えられる。

雌では 50 mg/kg 以上の投与群の腎重量対体重比が増加、100 mg/kg 投与群の肝重量対体重比が増加しているが、これらは、体重増加抑制による相対的变化と考えられる。雌の 100mg/kg 群では卵巣重量が明らかに減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

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

30 mg/kg 以上の投与群の雌雄に検体と皮膚との接触刺激による掻痒感により、動物が自ら傷つけたことを主因とする皮膚病変(脱毛、皮膚の硬化、赤茶色の斑点)、リンパ節の腫大(顎下、腋窩、前股)及び脾臓の肥大の発生例の増加が認められた。その他に 100 mg/kg 投与群では角膜混濁が認められた。

卵巣のう腫が対照群(1例)、3 mg/kg 投与群(3例)、50 mg/kg 投与群(1例)の雌においてみられた。以下に皮膚病変の発生状況を示す。

設定用量(mg/kg)		対照群	1	3	30	50	100
皮膚病変の発生動物数	雄	0	0	1	7	10	10
	雌	0	0	0	4	10	8

病理組織学的検査：対照群及び 100 mg/kg 投与群の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、重量測定臓器を含め副腎、腎臓、坐骨神経、肺及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

		性別		雌	
		雄	雌	0	100
設定用量(mg/kg)		0	100	0	100
皮膚	表皮・壊死性炎症		7/10		8/9
	表皮・上皮性過形成		8/10		8/9
	表皮・仮性上皮腫性過形成		0/10		2/9
	真皮・局所性炎症		10/10		9/9
	潰瘍形成		5/10		4/9
	毛嚢過形成		4/10		8/9
副腎	うっ血	0/10	2/10	0/10	1/10
肺	出血	3/10	4/10	0/10	0/10
リンパ節	リンパ球・プラズマ細胞壊死		3/4		1/4
	濾胞過形成		3/4		3/4
	形質細胞腫		3/4		3/4
脾臓	髓外造血		2/2		1/1
眼	眼房・急性炎症		2/4		1/2
	角膜・急性壊死性炎症		1/4		1/2
腎臓	慢性炎症	4/10	5/10	0/10	3/10
卵巣	低形成			0/10	7/10
	傍卵巣のう胞			2/10	5/10

表中の数値は、発生数/検査例数

空欄は 0/0 を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

100 mg/kg 投与群において雌雄ともに皮膚の表皮および真皮部の炎症および一部の動物では潰瘍形成が認められた。また、表皮の過形成が認められ雌 2 匹では仮性上皮腫性過形成を示していた。更に、観察全動物ではないが多くの皮膚病変を示した動物に毛嚢過形成が認められた。しかし、いずれの皮膚病変においても悪性病変は観察されなかった。

100 mg/kg 投与群において眼房の急性炎症や角膜の急性壊死性炎症、脾の髄外造血、リンパ節の濾胞の過形成、リンパ球およびプラズマ細胞の壊死、形質細胞腫等が皮膚病変を有する動物において散見された。また、100 mg/kg 投与群で傍卵巢のう胞の発生が増加し(対照群で 2 例に対し 5 例)、同時に卵巢の低形成(卵巢重量低下に反映)が認められた。

その他、対照群、検体投与群において腎の慢性炎症、副腎のうっ血、雄の肺における出血等が、比較的高頻度で認められたがいずれの変化も自然発生的な変化であり、検体投与に起因するものではなかった。

病理組織検査から、本剤の 13 週間飼料混入投与による影響として、検体による皮膚への接触刺激に伴う搔痒感から動物が自ら傷つけたことが主因と思われる顕著な皮膚病変が認められた。また、これに関連したと考えられる眼およびリンパ節にも組織病理学的変化が認められた。雌では 100 mg/kg 投与群で卵巢の低形成および傍卵巢のう胞の増加が示された。

結論として、検体投与に直接起因する影響として、30 mg/kg 以上の投与群の体重増加抑制(雄)、50 mg/kg 以上の投与群におけるヘモグロビン量の減少(雌)、100 mg/kg 投与群におけるヘマトクリット値及び赤血球数の減少(雌)、100 mg/kg 投与群の雌における卵巢重量の減少及び卵巢の低形成、傍卵巢のう胞発生の増加が認められた。

[申請者注] 原報では皮膚病変を含めれば最大無毒性量を求められず、皮膚病変を除けば 3 mg/kg/日であるとしているが、申請者は、投与群に観察された皮膚病変は二次的にしる投与に起因する変化であるとした上で、検体投与との関連が明らかな皮膚病変がみられるのは、雄で 3mg/kg 以上、雌で 30 mg/kg 以上と判断している。したがって、マウスへの 90 日間反復投与における無毒性量は、雄で設定用量 1 mg/kg/日(実用量: 0.98 mg/kg/日)、雌で同 3 mg/kg(実用量: 2.84 mg/kg/日)であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5) イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

フルバリネート原体について、下記の理由からイヌ 28 日間経口投与毒性試験成績をもって 90 日間反復経口投与毒性試験成績(非げっ歯類動物)に替えた。

(1)イヌを用いた 28 日間経口毒性試験成績

この試験成績の抄録を次頁に添付する。

(2)イヌを用いた 12 ヶ月間経口毒性試験成績(資料 68)

(3)総合考察

以上、フルバリネート原体のイヌ 28 日間および 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験の成績を無毒性量および認められた毒性変化について考察すると、イヌ 28 日間経口投与毒性試験成績をもって 90 日間反復経口投与毒性試験成績(非げっ歯類動物)に代替可能と考える。

イヌにおける 28 日間経口亜急性毒性試験

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度: フルバリネート原体(半分割体)、

試験動物: ビーグル犬、雌雄各 1 匹/群(合計雄 4 匹、雌 4 匹)、

投与開始時 5 カ月齢(体重 雄 8.8~9.8 kg、雌 8.4~9.4 kg)

投与方法: 被験物質をゼラチンカプセルに封入し、1、5 および 25 mg/kg/day の投与量で毎日 1 回強制経口投与した。被験物質を入れない空のカプセルを同様に投与する対照群も設けた。

投与量設定根拠:

検査項目および結果:

一般状態および死亡;一般状態および生死を観察した。

投与期間を通じて死亡は観察されなかった。

25mg/kg/day 群の雌雄で飼料あるいは胃液(雌のみ)の嘔吐がしばしば観察された。また、25 および 5mg/kg/day 群の雄で下痢が散見された。これらの症状は被験物質投与に関連するものと考えられた。飼料嘔吐が 5 mg/kg/day 群の雌雄、1 mg/kg/day 群の雌で散見されたが、発生頻度および程度が低く、被験物質投与との関連性は不明確であった。

体重: 投与期間を通じてすべての動物の体重を週 1 回測定した。

25 および 5 mg/kg/day の雌雄では投与期間を通じて増加抑制の傾向が認められ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。1 mg/kg/day 群の体重変化は対照群と同様であった。

摂餌量;全動物の摂餌量を毎日測定し、週平均値を算出した。

25 および 5 mg/kg/day の雌雄では、対照群に比べて低値が認められ、これらの群で認められた体重増加抑制と一致する変化であった。

血液学的検査:投与開始前、投与 2 および 4 週時に全動物を対象として一晩絶食させた動物から血液を採取し、次の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、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

25 および 5 mg/kg/day の雄において投与 2 週時にヘマトクリット値、血色素量、赤血球数が投与開始時に比べてわずかな低値を示した。しかし、低値の程度は正常範囲内の軽度な変化であり、4 週時にはいずれの項目の値も増加に転じた。

血液生化学的検査:血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて次の項目を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

測定した。

アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン

25 mg/kg/day 群で血糖、総コレステロール、ナトリウムおよびリンの低値、5 mg/kg/day 群で血糖の低値がみられることがあったが、いずれの低値も正常範囲内の軽度な変化であり、生物学的意味および被験物質投与との関連性は不明であった。

尿検査：投与開始前および4週時に全動物を対象として次の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣(鏡検)

いずれの動物においても被験物質投与による異常はみられなかった。

眼科学的検査：投与開始前および4週時に全動物を対象として眼底検査を含む眼の臨床検査を行った。その結果、いずれの個体にも特に異常は観察されなかった。

器官重量：投与4週間後に全動物を対象として、次の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺・上皮小体、心臓、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、
卵巣、前立腺

雌雄とも1 mg/kg/day 以上の群において、肝臓重量の高値傾向が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。ただし、1 mg/kg/day 群の変化は正常範囲内の変動であった。

肉眼的病理検査：投与4週間後に全動物を対象として剖検を行った。

25 mg/kg/day 群の雌で胸・腹腔内臓器・組織の貧血性変化および胃・消化管内容物の黒色化が認められた。しかし、関連する変化がまったく認められないことから、被験物質投与との関連性は不明であった。

以上、フルバリネート原体を28日間反復経口投与したが、1 mg/kg/day 群では雌雄とも特に異常は認められなかった。

6) イヌを用いた反復経口投与毒性試験(ラセミ体)

(資料 21)

試験機関

報告書作成年 1980年 [GLP 対応]

検体の純度 : (いずれもラセミ体)

試験動物 : 純血種ビーグル犬、1群雌雄各10頭(2 mg/kg 投与群は雌雄各6頭)
 投与開始時6カ月齢(体重:雄5.5~10.7 kg、雌4.5~10.5 kg)
 投与後3カ月時に各群雌雄各4頭を中間屠殺した。
 以下に動物の供試状況を示す。

投与量(mg/kg)		対照群	2	5	15	50
半分割体換算 (mg/kg)		—	1	2.5	7.5	25
3カ月中間屠殺 動物数	雄	4	0	4	4	4
	雌	4	0	4	4	4
6カ月最終屠殺 動物数	雄	6	6	6	5	6
	雌	6	6	6	7	6

試験期間 : 6カ月

投与方法 : 検体をコーンオイルに溶解し、ゼラチンカプセルに封入して、2、5、15、50 mg/kgの用量で6カ月にわたって1日1回強制経口投与した。
 検体を混入したコーンオイル保存液は28日ごとに調製し、カプセルは週に2回作製した。
 対照群はコーンオイルのみのゼラチンカプセルを投与した。

用量設定の根拠: 予備試験として、5、20、50、100及び250 mg/kgの投与量で1群雌雄各1頭ずつに42日間カプセル投与した(対照群は設けていない)。その結果、50mg/kg以上の投与群で嘔吐が高頻度に観察され、20mg/kg以下でも時折観察された。また、50mg/kg群の雄と250mg/kgの雌が重篤な中枢神経系の症状を示したため、それぞれ35日目と18日目に屠殺した。病理組織検査では、100mg/kg群と250mg/kg群の雄各1頭でネフローゼの所見が認められた。したがって、本試験の投与量を0、2、5、15、50 mg/kg/dayとした。

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。

50 mg/kg 投与群の雌4頭と、雄1頭において、脱水症状が継続的に観察された他に抑うつ症がみられたが、これらは検体投与の影響と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

5 mg/kg 以上の投与群に皮膚病変の発生が多かったが嘔吐により検体が皮膚と直接接触したことによる搔痒感から動物が爪でかくかまたは、かみついて傷つけたことが主因と考えられる。

対照群を含め全群において下痢及び嘔吐が観察され、対照群と 2 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与群間には差が認められなかったが、嘔吐は 15 mg/kg 以上の投与群で、下痢は 50 mg/kg 群でその頻度が高かった。以下に両症状の発生状況を示す。

(一般症状発生数；雌雄合計)

投与群 (mg/kg)		0	2	5	15	50
嘔吐	6 週	4 (20)	1 (8)	4 (30)	12 (25)	47 (90)
	12 週	3 (10)	4 (17)	7 (30)	13 (40)	64 (90)
	25 週	1 (8)	6 (42)	4 (25)	13 (50)	75 (100)
下痢	6 週	3 (10)	2 (17)	3 (10)	4 (15)	5 (20)
	12 週	5 (25)	0	3 (15)	3 (15)	19 (65)
	25 週	3 (8)	2 (17)	2 (17)	3 (18)	15 (67)

表中の数値は各週における発生頻度を示す。()内は発生率(動物数%)を示す

以下に皮膚病変の発生状況を示す。

(皮膚病変の発生状況)

性別	雄					雌				
	0	2	5	15	50	0	2	5	15	50
投与群 (mg/kg)	0	2	5	15	50	0	2	5	15	50
病変発生動物数	0	0	3	2	4	0	1	5	3	4
屠殺時まで病変の残存した動物数	0	0	1	1	2	0	0	1	2	3

注) 皮膚病変のはげしい場合は治療にニトロフラゾン、クロラムフェニコール、パノログを使用。

死亡は 50 mg/kg 投与群の雌に 1 例(159 日目切迫屠殺)認められた。

体重変化: 週 1 回定期的にすべての生存動物の体重を測定した。

50 mg/kg 投与群の雌雄において体重増加抑制がみられ、雄では 19 週より 26 週時まで、雌では 12~13 週時に対照群と比べ統計学的有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄				雌			
投与群(mg/kg)	2	5	15	50	2	5	15	50
12週								↓81
19週				↓85				(89)
26週				↓81				(88)

↓: p<0.05 (Tukey's HSD 法)、数値は対照群に対する比率、()は有意差なし

摂餌量: 全生存動物の摂餌量を週1回測定した。

50 mg/kg 投与群の雌雄とも投与後1~4週時に摂餌量が対照群に比べ減少したが5週時以降は差がなく正常に推移した。

検体摂取量: 毎週の測定体重に応じて投与量を調製しカプセル作製を行った。各用量のカプセルを2週間おきに分析した結果は以下の表に示す通りであった。

設定投与量(mg/kg)		2	5	15	50
分析値 対設定量(%)	最小	97.1	95.8	91.2	93.5
	最大	112.5	113.0	109.8	116.7
	平均	103.6	102.4	99.9	101.4

血液学的検査: 予備投与期間(投与開始2週及び1週間前)に2回、投与開始後は30日間隔で全生存動物を対象として、頸静脈より採血し、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、MCH、MCHC、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、プロトロンビン時間、白血球数、分節核球、棒状核球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、メトヘモグロビン(150日目のみ)を測定した。

以下に対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別		雄				雌				雌+雄			
投与群(mg/kg)		2	5	15	50	2	5	15	50	2	5	15	50
赤血球数 [背景値] ♂6.7±1.0 (10 ⁶) ♀6.8±1.0	90日								↓87 (6.63)				↓89 (6.75)
	180日												↓87 (6.84)
ヘマトクリット値 [背景値] ♂43±6 (%) ♀44±6	90日								↓88 (42.5)				↓88 (42.9)
	180日												↓88 (43.0)

(続く)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌				雌+雄			
投与群 (mg/kg)		2	5	15	50	2	5	15	50	2	5	15	50
ヘモグロビン量 [背景値] ♂14.3±2.4 (g/dl) ♀14.5±2.3	90日								↓ 89 (14.7)				↓ 91 (14.9)
	180日												↓ 87 (14.6)
血小板数 [背景値] ♂392±149 (10 ³) ♀394±136	60日												↑ 133 (379)
	90日				↑ 138 (422)								↑ 126 (401)
APTT [背景値] ♂14.4±1.3 (sec) ♀14.4±1.4	120日		↓ 90 (13.6)										
MCHC	60日			↑ 102				↑ 103				↑ 103	↑ 102
	90日											↑ 104	
	180日				↓ 97								
単球 [背景値] ♂4±3 (%) ♀5±3	120日						↓ 23 (1.8)						

↑ ↓ : p < 0.05 (Tukey's HSD 法)、数値は対照群に対する比率

()内の数値は測定値、背景値は平均値±S.D (MCHCは計算値のため背景値なし)

投与後 60、90、120、180 日目の検査時期に対照群と比べ統計学的に有意差の認められる項目があったが、当研究所における同系統での背景データと比較すると正常値域内にあるため、検体投与による影響とは考えられない。

血液生化学検査：上記の血液学的検査における同一時期、動物を対象として、その血清を用いて総蛋白、アルブミン、グロブリン、ALP、SGOT、SGPT、LDH、糖、BUN、総ビリルビン、コレステロール、赤血球コリンエステラーゼ*、血清コリンエステラーゼ*、カルシウム、カリウム、ナトリウムを測定した>(* 60、90、180 日目のみ実施)。

次頁に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別		雄				雌				雌+雄			
投与群(mg/kg)		2	5	15	50	2	5	15	50	2	5	15	50
総蛋白	90日		↓ 90								↓ 91		
	120日	↓ 86								↓ 91			
	150日											↓ 89	
アルブミン [背景値] ♂3.1±0.3 ♀3.1±0.2 (g/dl)	90日								↓ 92 (3.3)		↓ 93 (3.0)		↓ 93 (3.0)
	120日								↓ 87 (2.8)				↓ 87 (2.8)
	150日												↓ 90 (2.9)
	180日				↓ 88 (2.9)				↓ 83 (2.85)				↓ 86 (2.88)
グロブリン	120日												↑ 127
A/G比	120日								↓ 69				↓ 69
糖	60日								↓ 92			↓ 92	↓ 91
カルシウム	90日												↓ 96
	120日				↓ 94								↓ 96
	180日												↓ 95
ナトリウム	30日								↓ 97				
	90日			↓ 97									
	180日									↑ 102			
SGOT	30日				↓ 71							↓ 84	↓ 74
	60日												↓ 84
SGPT	30日				↓ 71								↓ 76
赤血球 コリンエステラーゼ													
絶対値	90日				↓ 79				↓ 85				↓ 82
補正值	180日								↑ 137				

↑ ↓ : p<0.05 (Tukey's HSD 法)、数値は対照群に対する比率
()内の数値は測定値、背景値は平均値±S.D.

50 mg/kg 投与群においてアルブミンレベルの低下が90、120、150、180日目の検査時期にみとめられたが同系統での背景データと比較すると正常値域内にあった。

その他にも統計学的に有意差の認められた項目が各検査時期にあったが、一過性のものあるいは、用量相関性がないことよりいずれの変化も検体投与の影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

尿検査: 予備飼育期間(投与開始 2 週及び 1 週間前)に 2 回、投与開始後は 30 日間隔で全生存動物を対象として採尿し、蛋白、糖、比重、pH、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣を検査した。

15 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群の pH が対照群よりも低い傾向を示したが、対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目はなかった。

眼検査: 投与開始前、投与後 90、180 日目に全生存動物を対象として、外部検査及び検眼鏡による内部検査を実施した。

外部検査では、角膜不順、睫毛重生が 90 日及び 180 日目の検査で投与群に数例観察され、内部検査では対照群(3 例)、5、15、50 mg/kg 投与群にそれぞれ 2、3、4 例異常(網膜炎による色素沈着、内面層の周辺発育不全、網膜の形成異常等)が認められたが、いずれの所見も検体投与に関連するとは考えられなかった。

神経検査: 投与後 90 日及び 180 日目に対照群、5 mg/kg 及び 50 mg/kg 投与群の全生存動物を対象として、頭蓋内神経検査、脊髄検査、知覚神経検査を実施した。

90 日目の検査において膝蓋骨反射異常を示す動物が対照群で雌雄 1 頭ずつ、5 mg/kg 投与群で雄 3 頭、50 mg/kg 投与群で雄 3 頭、雌 4 頭、認められたが 180 日目の検査では、50 mg/kg 投与群の雌 1 頭にわずかな異常が認められただけであった。これらの異常は、投与に起因するものとは考えられない。

臓器重量: 投与後 3 カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、肝臓、腎臓、心臓、脳、脾臓、生殖腺、副腎、甲状腺及び副甲状腺、下垂体の重量を測定した。また対体重比及び対脳重量比を算出した。

次表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別			雄				雌			
投与群 (mg/kg)			2	5	15	50	2	5	15	50
最終体重		6 カ月				↓ 83				
肝臓	対体重比	6 カ月				↑ 144				
	対脳重量比	6 カ月				↑ 127				
腎臓	対体重比	3 カ月				↑ 126				↑ 124
	対体重比	6 カ月				↑ 127				
心臓	対体重比	3 カ月								↑ 127
脾臓	重量	3 カ月				↓ 51				↓ 45
	対体重比	3 カ月				↓ 59				↓ 59
	対脳重量比	3 カ月				↓ 47				↓ 48
副腎	対体重比	6 カ月				↑ 127				
甲状腺	対体重比	3 カ月								↑ 151
下垂体	対体重比	3 カ月								↑ 167

↑ ↓ : p < 0.05 (Tukey's HSD 法)、数値は対照群に対する比率

3 カ月中間屠殺時に 50 mg/kg 投与群の雌雄とも脾重量の減少がみられ、対体重比、対脳重量比ともに減少しており、検体投与の影響と考えられる。それ以外の変化として、50 mg/kg 投与群の 3 カ月及び 6 カ月時の検査において相対重量が増加する臓器が散見されたが、これらは体重減少による相対的变化と考えられる。

肉眼的病理検査：投与後 3 カ月の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

3 カ月中間屠殺時の剖検では、対照群及び検体投与群において胃幽門に白色病巣部、頸部リンパ節に発赤がみられ、検体投与群において腸間膜リンパ節に赤色病巣部、肺に赤色病巣部等が観察されたが、いずれも自然発生的な変化であり検体投与の影響ではなかった。

6 カ月最終屠殺時の剖検では、対照群及び検体投与群において、空腸、十二指腸、小腸に寄生虫がみられ、一部にはうっ血が認められた。また頸部リンパ節及び腸間膜リンパ節にうっ血及び出血が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査(続き)；

検体投与群において肝の斑点形成、肺の組織表面の退色、肺の胸膜の条痕、胃幽門部のうっ血等が観察されたがいずれも自然発生的な変化であり検体投与の影響ではなかった。その他に、検体の接触皮膚刺激が主因と思われる局所的な皮膚病変が5 mg/kg以上の投与群において認められた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む大動脈、骨髄、盲腸、結腸、坐骨神経、前立腺、唾液腺、骨格筋、皮膚、小腸、食道、眼及び眼神経、胆のう、脊髓、胃、肺、リンパ節、乳腺、胸腺、筋肉、気管、膀胱、脾、子宮及び肉眼的病変部について、病理標本を作製し、検鏡した。

3カ月中間屠殺時の検査で異常所見を示した項目は、以下に示す通りである。検査動物数は各群雌雄各4頭である。

性 別		雄				雌			
		0	5	15	50	0	5	15	50
投与群(mg/kg)									
心臓	石灰化				1				
唾液腺	慢性炎症					1			
腸間膜リンパ節	うっ血				1			1	
皮膚	慢性炎症								1
小脳	限局性神経膠症								1
肺	限局性肉芽腫性炎			1	1		1	2	
腸間膜	脂肪出血	1							
前肩甲骨リンパ節	慢性炎症					1			
	リンパ球過形成					1			

上記の変化のうち肺の肉芽腫性炎は、寄生虫の遊走あるいは寄生によるものであり、これらの病変を含めすべて自然発生的変化であり、検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注] 50mg/kg 群雌の皮膚慢性炎症は、1例のみではあるが、高用量であることと、検体の皮膚への影響が他の動物でも示されていることから、検体投与に起因する変化であることを否定できないと考えられる。

6カ月最終屠殺時の検査で異常所見を示した項目は次表に示す通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg)		0	2	5	15	50	0	2	5	15	50
(検査動物数)		6	6	6	5	6	6	6	6	7	6
空腸	うっ血				1	1				1	
肝臓	慢性胆管周囲炎						1				
下垂体	のう胞	1									
甲状腺	慢性炎症									1	
頸部リンパ節	うっ血		1				1				
腸間膜リンパ節	うっ血									1	
脾臓	アミロイド症									1	
乳腺	過形成							1			
大脳	石灰沈着										1
脳橋	限局性血管周囲性白血球浸潤		1								
精巣上体	慢性炎症	1									
前立腺	慢性炎症	1									
肺	多発性無気肺	1									
	うっ血	1									
	出血					1					1
	限局性慢性炎症		1			1		2			
	限局性胸膜肥厚					1					
腎臓	多発性梗塞									1	
	慢性間質性腎炎		1					2	2	1	
腋窩リンパ節	うっ血					1					
腸間膜	動脈周囲炎									1	
卵巣周辺動脈	動脈周囲炎							1			
皮膚(足肉趾)	表皮の角化亢進			1	1	1					1
	慢性炎症			1	1	1					2
皮膚(首)	急性炎症							1			
	慢性炎症				1					1	1
	動脈周囲炎									1	
皮膚(陰茎包皮)	封入体のう胞					1					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5 mg/kg 以上の投与群の雌雄に急性または慢性の炎症性皮膚病変の発生がみられ、発生部位は足肉趾、頸、陰茎包皮であり、好中球、及びリンパ球の皮膚浸潤、表皮の角質増殖を特徴としていた。これら病変の発生原因は検体をカプセル投与しているが、嘔吐、下痢のため検体が皮膚接触したためと考えられる。これらの皮膚病変以外の変化は自然発生的変化であり検体投与の影響とは考えられない。

以上の結果から本剤の 6 カ月間経口投与による慢性毒性試験における影響として、検体の皮膚接触に伴う搔痒感により動物が自ら傷つけたことが主因と思われる皮膚病変が 5 mg/kg 以上の投与群で認められたが、検体投与に直接起因する影響として 15 mg/kg 以上の投与群における嘔吐の増加、及び 50 mg/kg 投与群での下痢の増加と体重増加抑制が認められた。

[申請者注] したがって、皮膚病変の発生状況から最大無毒性量は、2 mg/kg/日(半分割体換算 1 mg/kg/日)と判断される。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ウサギを用いた 21 日間反復経皮毒性試験

(資料 20)

試験機関

報告書作成年 1981 年 [GLP 対応]

検体の純度 : (半分割体)

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雌雄各 10 匹
若齢成獣(体重 雄 2.1~3.5 kg、雌 1.7~3.2 kg)

試験期間 : 21 日間

試験方法 : 投与 24 時間前に動物の背部を剪毛した。投与開始後は週 1 回剪毛した。また各週最初の投与日には投与に先立ち各群の雌雄各 5 匹の動物の塗布部皮膚にすり傷を付け(Abraded)、残りの各 5 匹はそのままとした(Intact)。
検体を 10 cm × 10 cm のガーゼに伸ばし 100、500、2000 mg/kg の用量で毎日 6 時間、3 週間(週 5 回のべ 15 回)にわたり、剪毛した背部に反復して塗布した。

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日 2 回ずつ観察し、塗布 24 時間後には投与部位の刺激性(紅斑及び浮腫の程度)を判定した。

一般症状として、対照群を含め全群に一過性の下痢、軟便、食欲不振、流涙等が認められたが、いずれも投与によるものとは考えられなかった。死亡は対照群の雌 1 匹(13 日目)及び 100 mg/kg 投与群の雌 1 匹(7 日目)の 2 例に観察されただけであった。

次頁に投与部位における皮膚刺激性(紅斑及び浮腫の発生状況)について示す。

検査時期		投与 5 回後					投与 10 回後					投与 15 回後					
Draize の評点		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
Abraded	対照群	雄 紅斑/浮腫	4/5	1/0				1/5	4/0				5/5				
		雌 "	5/5					4/5	1/0				3/4	1/0			
	100 mg/kg	雄 "	4/4	0/1	1/0			3/4	1/1	1/0			3/5	1/0	1/0		
		雌 "	5/5					2/4	1/0	1/0			3/4	1/0			
	500 mg/kg	雄 "	5/5					1/4	2/1	2/0			3/5	2/0			
		雌 "	5/5					1/2	2/2	2/1			2/4	2/1	1/0		
	2000 mg/kg	雄 "	5/5					1/4	3/1	1/0			4/5		1/0		
		雌 "	3/3	0/1	2/1			1/4	1/1	2/0		1/0	3/4	1/1	1/0		
Intact	対照群	雄 紅斑/浮腫	5/5					5/5					5/5				
		雌 "	5/5					3/5	2/0				5/5				
	100 mg/kg	雄 "	5/5					4/5	1/0				5/5				
		雌 "	4/4	0/1	1/0			3/5		2/0			3/5	2/0			
	500 mg/kg	雄 "	4/5	1/0				2/4	2/1	1/0			2/5	2/0	1/0		
		雌 "	5/5					5/5					2/5	2/0	1/0		
	2000 mg/kg	雄 "	3/5	2/0				3/5		2/0			4/5	1/0			
		雌 "	5/5					2/4	1/1	2/0			5/5				

空欄は(紅斑/浮腫)とも発生した動物がないことを示す。

自ら噛んで付けた外傷が 8 匹の動物(対照群の雄 1 匹、100 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹、500 mg/kg 投与群の雄 2 匹、雌 1 匹、2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹)に認められ、これらのうち 4 例は適用部位以外の部位であった。

体重変化: 個体別に毎週 2 回ずつ定期的に測定した。

500 mg/kg 以上の投与群の雌雄において体重増加抑制がみられたが、対照群と比べ統計学的に有意差の認められたのは 2~3 週時の雄の 2000 mg/kg 投与群だけであった。有意な体重変化を以下に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	100	500	2000	100	500	2000
体重 2 週 (2)			↓ 90			
3 週 (1)			↓ 88			
3 週 (2)			↓ 88			

摂餌量: 個体別に毎週 2 回ずつ定期的に測定した。

雄 500 mg/kg 以上の投与群及び雌の 2000 mg/kg 投与群において摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査: 投与開始前日及び試験終了時に各群雌雄 5 匹ずつ(両時期とも同一動物)を対象として、各動物より採血し、白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、網状赤血球数を測定した。

試験終了時の検査において雌の 100 mg/kg 投与群のヘモグロビン量が対照群に比べ統計学的に有意に増加したが、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられない。

その他には検体投与に起因する変化は認められなかった。

血液生化学検査: 上記の血液学検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて総蛋白、アルブミン、グロブリン、ALP、SGOT、SGPT、LDH、糖、BUN、総ビリルビン、コレステロール、カルシウム、カリウム、ナトリウムを測定した。

試験終了時の検査において雄の 500 mg/kg 投与群の総蛋白が対照群と比べ統計学的に有意に減少したが、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられない。

その他には、検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量: 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、肝、腎、心、脳、下垂体、甲状腺及び副甲状腺、副腎、精巣、卵巣の各重量を測定した。また、対体重比及び対脳重量比を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以下に対照群と比べ、統計学的に有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与群(mg/kg)	100	500	2000	100	500	2000
最終体重			↓ 89			
脳 対体重比			↑ 118			
心 重量	↓ 78	↓ 79	↓ 77			
対体重比						
対脳重量比		↓ 79	↓ 75			
腎 対体重比			↑ 114			
甲状腺 対脳重量比			↓ 80			

↓ ↑ : $p < 0.05$ (Tukey の多重検定)

雄の 500 mg/kg 以上の投与群において心重量及び対脳重量比の減少が認められ、また雄の 2000 mg/kg 投与群において甲状腺対脳重量比の減少が認められたが、これらの変化は検体投与に起因するものと考えられる。

脳及び腎の変化は体重減少による相対的変化と考えられる。

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

投与部位に紅斑性隆起を伴った発疹を主体とした皮膚病変が対照群を含む全群（一般症状の皮膚刺激性参照）に認められ、その他に動物が自ら噛んでつけた外傷が 8 例認められた。

他の所見は、いずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む、

皮膚、脊髄、坐骨神経、肉眼的病変部について病理標本作製し、検鏡した。対照群を含め全群の適用部位に皮膚病変（棘細胞症、角化症、急性、及び慢性の皮膚炎、表皮の潰瘍）が認められたが、雄の急性皮膚炎以外は対照群でも観察されており、いずれも投与群での発生が頻度あるいは程度でわずかに高い程度であった。また、皮膚線維症が雌の検体投与群のみに認められた。

100 mg/kg 投与群の雌 1 例、500 及び 2000 mg/kg 投与群の雄に各 1 例ずつ適用部位以外の部位に皮膚病変が認められた。

この他に对照群を含め全群で肝のコクシジウム症、胆管周囲炎、肝細胞壊死、甲状腺濾胞等の所見が比較的高頻度で認められたが、いずれも自然発生的変化であり検体投与に起因するものとは考えられない。

以下に適用部位における皮膚病変の発生状況を示す。

性別	雄				雌			
	0	100	500	2000	0	100	500	2000
投与群(mg/kg)	0	100	500	2000	0	100	500	2000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
棘細胞症	3 (2.3)	8 (2.1)	9 (2.1)	7 (2.1)	6 (2.5)	9 (2.3)	8 (2.8)	9 (2.7)
角化症	2 (3.0)	8 (2.1)	8 (1.9)	9 (2.1)	5 (2.4)	7 (2.4)	8 (2.4)	8 (2.4)
急性皮膚炎	0	1 (2.0)	2 (2.5)	3 (3.3)	3 (2.7)	5 (2.0)	4 (3.5)	8 (3.3)
慢性皮膚炎	3 (2.3)	4 (2.3)	4 (2.0)	4 (2.3)	7 (2.6)	8 (2.1)	7 (2.7)	7 (2.1)
表皮の潰瘍	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (3.0)	1 (1.0)
皮膚線維症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (3.0)

表中の数値は発現数と、() 内は所見の平均グレードを示す

以上の結果から、本剤の 21 日間反復経皮毒性試験における影響として、雄の 2000 mg/kg 投与群の体重増加抑制、雄の 500 mg/kg 以上及び雌の 2000 mg/kg 投与群の摂餌量の減少、雄の 500 mg/kg 以上の投与群の心重量対脳重量比の減少、雄の 2000 mg/kg 投与群の甲状腺重量対脳重量比の減少が認められたことから、最大無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg/日と考えられる。

[申請者注] 申請者は雌の 500 mg/kg 群では雄に認められたような摂餌量の減少や臓器重量の変化が認められなかったことから、最大無毒性量は雄 100 mg/kg/日、雌 500 mg/kg/日であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

試験省略

試験省略理由:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復投与神経毒性試験

(資料 No.83)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 2006 年

被験物質 : 原体、 (半分割体)
試験動物 : Alpk:AP,SD(Wistar 系)ラット、1 群雌雄各 12 匹
開始時日齢;42 日齢以上、
開始時体重;雄 254~312g、雌 181~255g
投与期間 : 13 週間
投与方法 : 被験物質を 0、30、100 および 300 ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたり連続的に自由摂取させた。

投与量の設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡: 一般状態および死亡を毎日観察した。

死亡はみられなかった。また、被験物質投与による一般状態の変化もみられなかった。

体重変化 : 投与期間を通して全ての動物の体重を毎週測定した。また、機能検査の一環として開始前、投与第 1 日(投与開始直前)、投与第 1、2、5、9 および 14 週時に測定した。

対照群と比較して有意差がみられた週を下表に示す。

300 ppm 群雌雄において、第 2 週から試験終了まで対照群と比較して統計的に有意に低かった。30 および 100 ppm 群では試験期間を通して影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄			雌		
	投与群 (ppm)	30	100	300	30	100
第2週			↓ 92			↓ 96
第3週			↓ 93			↓ 95
第4週			↓ 93			↓ 94
第5週			↓ 94			↓ 95
第6週			↓ 93			↓ 95
第7週			↓ 94			↓ 93
第8週			↓ 93			↓ 93
第9週			↓ 92			↓ 94
第10週			↓ 91			↓ 93
第11週			↓ 91			↓ 93
第12週			↓ 92			↓ 95
第13週			↓ 92			↓ 96
第14週			↓ 92			↓ 94

↓ : p<0.05、 ↓↓ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

摂餌量および飼料効率：摂餌量を毎週測定し、飼料効率も算出した。

対照群と比較して有意差のみられた週を次頁の表に示す。

摂餌量は、300 ppm 群雄では投与第1週で対照群と比較して低く、雌では投与期間を通して低かった。100 ppm 群雌でも第5週で対照群と比較して低かったが、投与の影響とは考えられなかった。

試験全体の飼料効率は、300 ppm 群雄で低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

摂餌量

性別	雄			雌			
	投与群(ppm)	30	100	300	30	100	300
第1週				↓ 72			↓ 75
第2週							↓ 90
第3週							↓ 84
第4週							↓ 86
第5週					↓ 95		↓ 87
第6週							↓ 88
第7週							↓ 90
第8週							↓ 92
第9週							↓ 93
第13週							↓ 93

↓ : p<0.05、 ↓ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

飼料効率

性別	雄			雌			
	投与群(ppm)	30	100	300	30	100	300
第1-4週							
第5-8週			↓ 86	↓ 86			
第9-13週							
第1-13週				↓ 91			

↓ : p<0.05、 ↓ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

被験物質摂取量 : 投与期間中の平均被験物質摂取量を下表に示す。

	半分割体フルバリネート(ppm)		
	30	100	300
雄	2.0	6.7	19.8
雌	2.3	7.4	21.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

機能検査 : 投与開始前、投与第2、5、9および14週に機能検査(FOB)および自発運動量の測定を行った。

- ・ ホームケージでの観察: 異常行動(旋回、首振り、head searching、後ずさり行動、横転、paw flicking)、異常発声
- ・ ケージからの取り出し: 接近反応、触覚反応(増加、低下)、異常発声
- ・ 標準アリーナでの観察: 活動(増加、低下)、昏睡、衰弱、円背位、異常行動(旋回、首振り、head searching、後ずさり行動、横転、paw flicking)、痙攣(間代性、強直性)、異常発声、歩行失調、振戦、安定性低下、異常歩行、歩幅広がり歩行、爪先歩行、四肢機能低下(前肢、後肢)、脊柱の上方彎曲、脊柱の下方彎曲、立毛、sides pinched in、身づくろいをしない状態、尿失禁、下痢
- ・ 動物の取り扱い: 触覚反応、痙攣、異常発生、振戦、立毛、皮膚の色(蒼白、充血、チアノーゼ)、身づくろいをしない状態、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥入、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常(呼吸数、深呼吸、努力性呼吸、喘ぎ呼吸、不整呼吸、whistling、喘鳴、croaking)、痩せ、sides pinched in、腹部緊張(増加、低下)、尿失禁、下痢
- ・ 反射試験: 正向反射(背臥位からの)、音に対する反応(指を鳴らすことに対する)、脚幅反射(尾の付け根を持って動物を持ち上げた時の脚の広がり程度)、視覚性置き直し反射(尾の付け根を持ち上げ、アリーナの端に向かって徐々に下方に動かす)、光に対する瞳孔反射(10秒間閉眼させた時の)、眼瞼反射(硬い毛で触れたときに、まばたきが観察される)、角膜反射(眼瞼反射がみられない場合にのみ、角膜を毛で触れた時にまばたきが観察される)、耳介反射(硬い毛を耳道に入れた場合)、疼痛反射(爪先をつまむことに対する)
- ・ 定量的検査: 前肢および後肢の握力、着地開脚幅、テールフリック時間
- ・ データの解釈を容易にすると思われるその他の観察
- ・ 自発運動量: 赤外線センサーの装着された自動運動記録装置を使用して測定した。

対照群と比較して有意差のみられた項目を下表に示す。

FOB 実施中に詳細な状態の観察所見に異常はみられなかった。

着地開脚幅に異常はみられなかった。

300 ppm 群雄で14週時にテールフリック時間の延長(9.1 ± 4.5)がみられたが(対照群: 5.4 ± 0.8)、背景データの範囲内($3.52 \pm 1.33 \sim 9.27 \pm 5.69$)であった。

9週時に30 ppm 群雄で前肢握力が低下したが、用量反応のない変化であった。

9週時に全ての投与群において後肢の握力が対照群と比較して有意な変化がみられたが、用量反応がみられないか、または9週以前または以降の検査時では影響がみられなかったため、投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

全体の自発運動量では、30 ppm 群雄で2週時に有意に高く、雌で5および14週時に有意に低かったが、用量反応性がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。その他にも対照群と比較して有意な変化がみられたが、いずれの変化も投与に関連しない変化と考えられた。

テールフリック時間

性別	雄			雌		
	投与群(ppm)	30	100	300	30	100
第1週						
第2週			↓ 69			
第5週						
第9週						
第14週				↑ 169		

↓ : p<0.05、↑ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

前肢握力

性別	雄			雌		
	投与群(ppm)	30	100	300	30	100
第1週						
第2週						
第5週						
第9週				↓ 90		
第14週						

↓ : p<0.05 (Student のt-検定、両側検定)

後肢握力

性別	雄			雌		
	投与群(ppm)	30	100	300	30	100
第1週						
第2週					↑ 111	
第5週						
第9週	↓ 87	↓ 82	↓ 88			
第14週						

↑ ↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

自発運動量

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		30	100	300	30	100	300
第2週	6-10分				↑ 123		
	16-20分		↑ 144				
	21-25分	↑ 174		↑ 159			
	26-30分	↑ 167					
	1-50分	↑ 128					
第5週	1-5分					↓ 85	↓ 85
	11-15分				↓ 79	↓ 77	
	26-30分			↑ 158		↓ 75	
	41-45分				↓ 64		↓ 74
	46-50分				↓ 70		
	1-50分				↓ 81		
第9週	1-5分		↓ 84				
	11-15分				↓ 84		
	46-50分			↑ 364			
第14週	21-25分				↓ 70		
	31-35分			↑ 205			
	46-50分			↑ 322			
	1-50分				↓ 84		

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 (Student のt-検定、両側検定)

眼科学的検査 : 試験開始前に全ての動物について実施し、第 13 週時に対照群および高用量群の動物を対象に実施した。

被験物質投与に関連した異常はみられなかった。

肉眼的病理検査 : 投与終了時に全ての動物を対象に実施した。

被験物質投与に関連した異常はみられなかった。

脳重量 : 各群雌雄各 5 匹について脳重量を測定し、対体重比重量を求めた。

被験物質投与に関連した異常はみられなかった。

病理組織学的検査: 投与終了時に各群雌雄各 5 匹についてバルビタールによる深麻酔下、ホルマリン生理食塩水で *in situ* 還流固定した。以下の組織の横断面および縦断面について病理標本を作製して鏡検した。

脳、脊髄、頸膨大の脊髄神経根(前根および後根線維)、腰膨大の脊髄神経根(前根および後根線維)、頸膨大の神経節、腰膨大の神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経(腓骨筋分岐部)、腓腹筋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルー染色した。その他の組織はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。鏡検は対照群および高用量群について実施した。

観察された病理組織学的所見を下表に示す。

300 ppm 群雌では、対照群と比較して坐骨神経の神経線維の変性／脱髓の発生頻度が高かった。本所見は、本系統および週齢のラットにおいて通常見られる所見であり、対照群雄の坐骨神経でもみられている。従って、投与に関連しない変化と考えられた。300 ppm 群雌雄において腓腹筋の変性性筋障害／単核球浸潤がみられたが(雌雄ともに1/5例)、背景データの範囲内(雄:0/10~1/10例、雌:0/10~1/6例)であった。

性別	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
投与群(ppm)	0	30	100	300	0	30	100	300
検査動物数	5	0	0	5	5	0	0	5
遠位脛骨神経: 神経線維の変性／脱髓	2	0	0	3	3	0	0	1
腓腹筋: 変性性筋障害／単核球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	1
近位坐骨神経: 神経線維の変性／脱髓	4	0	0	4	2	0	0	4
近位脛骨神経: 神経線維の変性／脱髓	3	0	0	1	2	0	0	2

以上より、半分割体フルバリネートの 300 ppm を 90 日間連続経口投与した場合、毒性症状として体重、摂餌量および飼料効率の低下がみられた。また、一連の神経行動学試験、ならびに中枢神経系および末梢神経系の神経病理学的検査では、半分割体フルバリネートの 300 ppm の投与濃度まで影響はみられなかった。

神経毒性に関する無影響量は雌雄ラットともに 300 ppm(雄:19.8 mg/kg/日、雌:21.3 mg/kg/日)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略

試験省略理由: