

2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験

(1) 蚕影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
蚕 春嶺× 鐘月 4齢起蚕	25%フロアブル	1区50頭 2連制	25%フロアブルの1500倍希釈液を120L/10aで桑葉に散布し、春蚕期のカイコに散布後0, 2, 4, 10及び15日経過後の桑葉を4齢期間中連続投与した。	散布後0日経過（散布当日）の桑葉給与において4齢及び5齢経過日数が対照区と比較しやや長くなり、また、4齢期間中に生育遅延による減蚕、5齢期間中に生育不良死蚕及び繭中死蚕が発生し化蛹歩合が低下するといった中毒症状が認められた。散布後2日経過の桑葉給与においては異常は認められなかった。従って安全日数は2日と考えられる。	(1998年)

(2) ミツバチ影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	25%フロアブル	1巣箱/区	イチゴハウスへ25%フロアブル1500倍希釈液を200L/10aで、午前中に散布し、夕刻に巣箱を再導入し、日没後巣門を開いた。処理前日から処理41日後まで次の項目を調査した。 訪花虫数、巣箱外及び巣箱内の死虫数、巣の内部状況、果実の奇形果数、程度を調査した。	訪花虫数は無処理区とほぼ同等であった。 巣箱外での死亡数は、薬剤処理区と無処理区に差は見られなかった。しかし、巣箱内での死亡虫数は、薬剤処理区が無処理区よりも若干多かった。 女王バチの異常行動、働きバチの異常行動、働きバチの翅の異常出現、幼虫の発育異常及び死亡は認められなかった。 イチゴの奇形果率は、無処理区とほぼ同等であった。 本剤散布後のいちごへ、処理当日夕刻時に再導入してもミツバチに対する影響はないと判断される。	(1999年)

(2) ミツバチ (続き)

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	原体	10匹/ケジ 3反復	<p><u>経口毒性試験</u>： トリフロキシロピドン 0.5%、1.0% w/vのショ糖液をミツバチに摂取させ、給餌前後の重量から摂取試験液量を求めた。陽性対照として、ジメート乳剤を用いた。</p> <p><u>接触毒性試験</u>： アセトンに溶解したトリフロキシロピドン5%、10%、20% w/v液を胸部に1.0μL滴下し、死亡率と行動観察を24、48時間後に行った。</p>	<p><u>経口毒性試験</u>： 最高薬量200 μg/ハチでも死亡例は無かった。行動にも異常はなかった。 LD50 >200 μg/ハチ</p> <p><u>接触毒性試験</u>： 最高薬量200 μg/ハチでも死亡は無かった。行動にも異常は無かった。 LD50 >200 μg/ハチ</p>	(1995年)

(3) 天敵影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
オサムシ (<i>Poecilus cupreus</i> L.)、成虫、 2～10週齢	50%顆粒水和剤	各処理6匹 (雌雄各3匹/区)、5反復	試験開始3日前に試験装置内(18.5x11.5x5cm)に石英砂を250g敷き詰め、オサムシを6匹(雌雄3匹)入れた。処理直前にオサムシを土壌表面に出し、さらに餌となるハエのさなぎをオサムシ1匹あたり1個となるように入れた。処理はスプレーガンを用いて製剤500g/ha相当を試験装置内のオサムシ、土壌表面、餌に散布した。処理後乾燥させ、試験条件下に置いた。 処理2, 4, 6時間後(行動のみ)と24時間後、2, 4, 7, 10, 14日後(死亡率と行動)に観察した。	被験物質はオサムシの死亡率および食餌量に影響を与えなかった。	(1997年)

(3) 天敵影響試験成績 (続き)

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
捕食性ダニ (<i>Typhlodromus pyri</i> Scheuten) 、 第1若虫の 3-4日齢	50%顆粒水和剤	死亡率調査： 5匹/区、20 反復 繁殖能調査： 最大20反復、 各反復の生 存成虫は雌 雄がおおよそ 1:1の割合 (成虫は6匹 以下)	豆葉上に5匹の捕食性ダニの幼虫を置き、噴霧器を用いて製剤500g/ha相当で散布。処理後3、7日に死亡率、処理後8、10、12、14日に産卵数を調査した。	死亡率調査：処理7日後の被験物質区の死亡率は21%であり、水対照区及びジメトエート群区の死亡率はそれぞれ15%および100%であった。 繁殖能調査：試験終了時における1雌あたりの平均産卵数は被験物質区で1.62個、水対照区で1.74個、ジメトエート区で0.00個であった。水対照区に対する繁殖能の減少比率は0.93であった。 卵の平均孵化率は、被験物質区で91.4%、水対照区で93.3%であった。以上の結果から、被験物質は捕食性ダニ(<i>Typhlodromus pyri</i>)に対して影響はなかった。	(1997年)

(3) 天敵影響試験成績 (続き)

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
寄生蜂 (<i>Aphidius colemani</i> Viereck)	50%顆粒水和剤	死亡率調査: 10匹/区、4 反復 繁殖能調査: 1匹(雌)/ 区、15反復	試験装置のガラス板に製剤500g/ha (トリフキストロビン250g ai/ha) 相当で散布。処理24、48時間後に死亡率を調査。繁殖能については処理17日後にマミーの数を記録した。	死亡率; 処理48時間後における被験物質区の死亡率は7.5%であり、水対照区、ジメトエート区の死亡率はそれぞれ0.0%と100%であった。 繁殖能; 被験物質区及び水対照区の雌1匹あたりのマミー数はそれぞれ23.9個、19.0個であった。 以上の結果から、被験物質は寄生蜂 (<i>Aphidius colemani</i> Viereck) に対して影響はなかった。	(1997年)

(3) 天敵影響試験成績 (続き)

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
ナホテントウ (<i>Coccinella septempunctata</i> L.) (4齢幼虫及び成虫)	25%7077 [®] または原体 ()	1区 10頭、 2連制	薬液浸漬：25%7077 [®] を水で希釈し、希釈液に幼虫を浸漬し、14日後まで死亡及び羽化を調査した。 直接散布：25%7077 [®] を水で希釈し、成虫へ直接散布し、5日後まで死亡を調査した。 局所施用：原体をアセトンで希釈し、1μLをシリンジを用いて腹部に滴下し、72時間後まで死亡を調査した。 処理濃度 薬液浸漬：167ppm 直接散布：167、333 ppm 局所施用：6.25～100μg/頭	薬液浸漬：9日後までの補正死亡率0%、14日後の羽化率が80%であり、無処理区と同等であった。 直接散布：実用濃度167ppm及び倍量の333ppmで5日後まで死亡は認められなかった。 局所施用： LD50 (24hr) 258 μg/頭 LD50 (48hr) 220 μg/頭	平成14年 (2002年)
ヤマトクサカゲロウ (<i>Chrysoperla nipponensis</i>) (2齢幼虫)	原体 ()	1区 10頭 3連制	原体に界面活性剤を少量加え、水で希釈し、クサカゲロウを浸漬した。22日後まで死亡を調査した。22日後については羽化も調査した。 処理濃度：167 ppm	実用濃度167ppmにおいて6日後の補正死亡率が0%であった。羽化率は80%で無処理区とほぼ同等であった。	平成14年 (2002年)

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

試験機関：

報告書作成年：1998年

検 体：25%フロアブル

試験動物：蚕（春嶺×鐘月） 4 齢起蚕

試験方法：25%フロアブルの1500倍希釈液を120L/10aで桑葉に散布し、春蚕期のカイコに散布後0、2、4、10及び15日経過後の桑葉を4齢期間中連続投与した。

反復：1区50頭 2連制

結 果：散布後0日経過（散布当日）の桑葉給与において4齢及び5齢経過日数が対照区と比較しやや長くなり、また、4齢期間中に生育遅延による減蚕、5齢期間中に生育不良死蚕及び繭中死蚕が発生し化蛹歩合が低下するといった中毒症状が認められた。散布後2日経過の桑葉給与においては異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤の蚕に対する安全基準日数は2日と考えられる。

2-2 ミツバチ

(1) トリフロキシストロビンフロアブルのミツバチに対する影響

試験機関：

報告書作成年：1999年

検 体： 25%フロアブル

試験動物： セイヨウミツバチ (*Apis mellifera*)

半圃場試験 (群態への影響)： 1 巣箱/区 巣枠 4 枚/群

(働きバチ数約 6000 匹)

薬剤処理年月日：

1999年1月11日

1 区： 処理区、無処理区各いちごハウス 1 棟 (275 m²) 反復なし。

(品種：女峰、定植：平成 10 年 10 月 2 日、総株数：595 株/棟、7.5 株/m²)

試験方法：

1 月 12 日の午前中にトリフロキシストロビンフロアブル 1500 倍濃度を 10a 当り 200L 処理し、夕刻に巣箱を再導入した。日没後、処理区、無処理区ともに巢門を開いた。

処理前日から処理 41 日後にかけて以下の項目を調査した。

・ 訪花虫数、・ 巣箱外の死亡虫数	処理前日, 1, 2, 3, 6, 10, 15 日後
・ 巣箱内の死亡虫数	処理 1~23 日後
・ 巢の内部状況	処理前日, 1, 3, 6, 10, 15, 23 日後
・ 果実の奇形果数および程度	処理 34, 41 日後

試験結果：

訪花虫数は無処理区とほぼ同等であった。

巣箱外での死亡数は、薬剤処理区と無処理区に差は見られなかった。しかし、巣箱内での死亡虫数は、薬剤処理区が無処理区よりも若干多かった。

女王バチの異常行動、働きバチの異常行動、働きバチの翅の異常出現、幼虫の発育異常及び死亡は認められなかった。

奇形果率は、無処理区とほぼ同等であった。

結 論：本剤散布後のいちごへ、処理当日夕刻時に再導入してもミツバチに対する影響はないと判断される。

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

(2) トリフロキシストロピンのミツバチに対する急性毒性試験（経口毒性及び接触毒性）

試験機関：

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：ミツバチ (*Apis mellifera* L.)

試験期間：48時間

試験方法：

試験条件；温度 25～27℃、相対湿度 64～75%、照度約 100lux で 8 時照明に設定した試験室。

試験容器；前面を観察用ガラスにし、底面に換気用の穴を開けた板紙製ケージ（内寸：80×45×65mm）。各区ミツバチ 10 匹/ケージで、3 反復。

試験方法；

〔経口毒性試験〕：ショ糖液を溶媒とした 2 濃度（0.5%、1.0% w/v）の被験物質、6 濃度（0.001%～0.002%）の陽性対照（ジメトエート 40% 乳剤）及びショ糖液（溶媒対照）を約 0.2ml（=0.251g）入れた給餌チューブを、試験ケージに入れミツバチに摂取させた。給餌前後の給餌チューブの重量差から摂取試験液量を測定した。

〔接触毒性試験〕：CO₂ で麻酔をかけた後、アセトンで希釈した被験物質 3 濃度（5%、10%、20% w/v）と陽性対照 6 濃度（ジメトエート 40% 乳剤、0.00313%～0.1% w/v）及び溶媒対照（アセトンのみ）を 1 匹当たり 1.0μl の散布量となるようにエッペンドルフ マイクロピペットを用いて胸部に滴下した。ミツバチを試験ケージに入れた後、試験条件下に移した。

〔調査項目〕：ミツバチの死亡率と行動観察を投与後 24、48 時間後に行った。

試験結果：

経口毒性試験；被験物質は最高薬量 200μg（原体）/ハチでも死亡はなく、LD₅₀ 値は、>200μg（原体）/ハチであった。ミツバチの行動に異常はなかった。

接触毒性試験；被験物質は最高薬量 200μg（原体）/ハチでも死亡はなく、LD₅₀ 値は、>200μg（原体）/ハチであった。ミツバチの行動に異常はなかった。

以上の結果から、被験物質はミツバチ (*Apis mellifera* L.) に対して影響はないと判断される。

2-3 天敵

(1) トリフロキシストロビン顆粒水和剤のオサムシに対する急性毒性

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年

検 体 : 50%顆粒水和剤

被験動物 : オサムシ (*Poecilus cupreus* L.)、成虫、2~10 週齢

暴露期間 : 14 日間

試験条件 : 温度 : 20±2°C、 相対湿度 : 80±10%、500-1500 lux で 16 時間明/8 時間暗サイクルに設定したチャンバー内に置き、真空ポンプ速度を用いて 20-50 cm/秒で換気した。

処理薬剤 : 被験物質濃度 ; 500 g/ha (トリフロキシストロビン 250 gai/ha)
陽性対照 ; メチルパラチオンは 20 gai/ha 相当の濃度で処理
陰性対照 ; 水道水

反 復 ; 1 区 6 匹 (雌雄各 3 匹) の 5 反復

試験方法 : 試験開始 3 日前に試験装置内(18.5x11.5x5cm)に石英砂を 250g 敷き詰め、オサムシを 6 匹 (雌雄 3 匹) 入れた。処理直前にオサムシを土壌表面に出し、さらに餌となるハエのさなぎをオサムシ 1 匹あたり 1 個となるように入れた。処理はスプレーガンを用いて試験装置内のオサムシ、土壌表面、餌に散布した。処理後乾燥させ、試験条件下に置いた。

観 察 : 死亡と行動について、処理 2, 4, 6 時間後 (行動のみ) と 24 時間後、2, 4, 7, 10, 14 日後 (死亡率と行動) に観察した。
食餌量を処理 2, 4, 7, 10, 14 日後に調べた。

結 果 : 被験物質は死亡率および食餌量に影響を与えなかった。

以上の結果から、被験物質はオサムシ (*Poecilus cupreus* L.) に対して影響はなかった。IOBC ガイドライン(Hassan、1992)に従うと、トリフロキシストロビン顆粒水和剤は、オサムシ (*Poecilus cupreus* L.) に対して、毒性なし (IOBC カテゴリー 1 [死亡率 < 30%]) に分類される。

(2) トリフロキシストロビン顆粒水和剤の捕食性ダニに対する急性毒性

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年

検 体 : 50%顆粒水和剤

被験動物 : 捕食性ダニ (*Typhlodromus pyri* Scheuten)、第1若虫の3-4日齢

暴露期間 : 14日間

試験条件 : 温度 : 25±2°C、湿度 : 80±10%、1000-2000 lux で16時間明/8時間暗サイクルに設定したチャンバー内に置いた。

処理薬剤 : 被験物質濃度 ; 水200Lで被験物質を500 g/haに希釈
陽性対照 ; ジメトエートは80 gai/ha 相当の濃度で処理
陰性対照 ; 脱イオン水

反 復 ; 死亡率調査 ; 1区5匹、20反復
繁殖能調査 ; 最大20区、各反復の生存成虫は雌雄がおおよそ1:1の割合
(成虫は6匹以下)

散布方法 : 試験装置は小型プラスチックペトリ皿(直径5cm)を用い、豆葉上に5匹の捕食性ダニの幼虫を置いて準備した。散布は噴霧器を用いた。

観 察 : 死亡率は、処理3、7日後に記録した。
繁殖能(産卵数)の評価は、処理8、10、12、14日後に行った。

結 果 : 処理7日後の被験物質区の死亡率は21%であり、水対照区及びジメトエート区の死亡率はそれぞれ15%および100%であった。
試験終了時における1雌あたりの産卵数は被験物質区で1.62個、水対照区で1.74個、ジメトエート区で0.00個であり、水対照に対する繁殖能の減少比率は0.93であった。
卵の平均孵化率は、被験物質で91.4%、水対照で93.3%であった。
被験物質の死亡率と繁殖能の減少比率の併用効果(E)は13.6%であった。

以上の結果から、被験物質は捕食性ダニ(*Typhlodromus pyri*)に対して影響はなかった。
IOBC ガイドライン(Hassen, 1992)に従うと、トリフロキシストロビン顆粒水和剤は、捕食性ダニ(*Typhlodromus pyri*)に対して、毒性なし (IOBC カテゴリー 1 [E ≤ 30%])に分類される。

(3) トリフロキシストロビン顆粒水和剤の寄生蜂に対する急性毒性

試験機関 :

報告書作成年 : 1997 年

検 体 : 50%顆粒水和剤

被験動物 : 寄生蜂 (*Aphidius colemani* Viereck) 、
羽化後 24 時間以内の若成虫

宿主種 : *Myzus persicae* (全齢)

暴露期間 : 48 時間 (以後 15 日間、寄生の観察)

試験条件 : 温度 : $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 : $80 \pm 10\%$ 、16 時間明/8 時間暗サイクル (試験
第 1 段階では 2000 lux、試験第 2 段階では 9000 lux) に設定したチャンバ
ー内に置いた。

処理薬剤 : 被験物質濃度 ; 500 g/ha (トリフロキシストロビン 250 gai/ha)
陽性対照 ; ジメトエートは $5 \mu\text{L/L}$ で処理
陰性対照 ; 脱イオン水

反 復 : 死亡率調査 ; 1 区 10 匹、4 反復
繁殖能調査 ; 1 区 1 匹(雌)、15 反復

試験方法 : スプレーガンを用いて試験装置のガラス板に散布した。

観 察 : 死亡率は処理 24、48 時間後に記録した。
繁殖能については処理 17 日後にマミーの生産量を記録した。

結 果 : 死亡率 ; 処理 48 時間後における被験物質区の死亡率は 7.5% であり、水対
照、ジメトエート区の死亡率はそれぞれ 0.0% と 100% であった。
繁殖能 ; 被験物質区及び水対照群区の雌 1 匹あたりのマミー数はそれぞれ
23.9 個、19.0 個であった。

以上の結果から、被験物質は寄生蜂 (*Aphidius colemani* Viereck) に対して影響はなかった。
IOBC ガイドライン (Hassen, 1992) に従うと、トリフロキシストロビン顆粒水和剤は、寄生
蜂 (*Aphidius colemani* Viereck) に対して毒性なしに分類される。

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

(4) フリントフロアブル 25 のナナホシテントウに対する安全性試験

試験機関 :

報告書作成年 : 平成 14 年 (2002 年)

検 体 : 25%フロアブルまたは原体 ()

被験動物 : ナナホシテントウ (*Coccinella septempunctata* L.)
(4 齢幼虫及び成虫)

試験条件

薬液浸漬 : 25%フロアブルを水で希釈し、希釈液に幼虫を浸漬し、14 日後まで死亡及び羽化を調査した。

直接散布 : 25%フロアブルを水で希釈し、成虫へ直接散布し、5 日後まで死亡を調査した。

局所施用 : 原体をアセトンで希釈し、1 μ L をシリンジを用いて腹部に滴下し、72 時間後まで死亡を調査した。

処理濃度

薬液浸漬 : 167ppm

直接散布 : 167、333 ppm

局所施用 : 6.25~100 μ g/頭

反 復 : 各試験法とも、1 区 10 頭、2 連制

結 果

薬液浸漬 : 9 日後まで死亡率 0%、14 日後の羽化率が 80%であり、無処理区と同じで、影響が無かった。

直接散布 : 実用濃度 167ppm 及び倍量の 333ppm で 5 日後まで死亡が 0 であった。

局所施用 : LD50 (24 h r) 258 μ g/頭、LD50(48hr) 220 μ g/頭

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

(5)トリフロキシストロビン（フリント）のクサカゲロウに対する安全性試験

試験機関：

報告書作成年：平成14年（2002年）

検 体： 原体（ ）

被験動物： ヤマトクサカゲロウ (*Chrysoperla nipponensis*)
(2 齢幼虫)

試験条件

薬液浸漬：原体に界面活性剤を少量加え、水で希釈し、クサカゲロウを浸漬した。
22 日後まで死亡を調査した。22 日後については羽化も調査した。

処理濃度：167ppm

反 復： 1 区 10 頭、3 連制

結 果

実用濃度 167 p p mにおいて 6 日後まで補正死亡率が 0%であった。羽化率は 80%
で無処理区とほぼ同等であった。

薬剤	供試虫 幼齢	薬液 濃度 (ppm)	供試 虫数 (頭)	累積死虫数(頭)				補正 死虫 率 (%)	クサカゲロウの数(累積頭数)				羽化率 22日後 (%)			
				3時間 後	1日後	2日 後	6日 後		6日後		22日後					
				幼虫	蛹	死	幼虫	蛹	死	羽化						
トリフロキシ ストロビン原体	2齢	167	30	0	0	0	1	0	6	23	1	0	4	2	24	80
ジメトエート乳剤 (43%)	2齢	430	30	0	28	30	-	100								
無処理	2齢	-	30	0	1	1	2	-	7	21	2	0	6	2	22	73.3

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

2-4 鳥類

(1) ウズラにおける急性経口毒性 (LD₅₀)

試験機関：

報告書作成年：1995年

検体の純度： %

試験動物： コリンウズラ (*Colinus virginianus*)、約11ヶ月齢、体重176~239 g
1群雌雄各5羽

試験期間： 投与後14日間観察

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁して、0, 500, 1000, 2000 mg/kgの用量でプラスチックカーテルを用いて強制経口単回投与した。

観察項目及び結果：

- ・死亡及び臨床症状 (毎日観察)
死亡例及び毒性の臨床症状は認められなかった。
- ・体重 (投与前15日、7日、投与直前、投与後7日、14日に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・摂餌量 (投与前15~8日、7~1日、投与後1~7日、8~14日)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・肉眼的病理検査 (試験終了時、最高用量群及び対照群の全鳥について行った)
異常は観察されなかった。

以上の結果から、本剤のウズラに対する急性経口毒性のLD₅₀値は2000 mg/kg以上であった。
無影響量は2000 mg/kg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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

(2) ウズラにおける亜急性摂餌毒性 (LC₅₀)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

試験動物 : コリンウズラ (*Colinus virginianus*)、10 日齢
性の判別は行わず 10 羽 1 群で重量を測定し、無作為に処理区に割り当てた。
試験開始前に 3 日間馴化した。

試験期間 : 投与 3 日前～1 日前 3 日間の投与前期間
投与 1 日後～5 日後 5 日間の投与期間
投与 6 日後～8 日後 3 日間の投与後期間

投与方法 : 検体を基礎飼料に 0, 163, 325, 650, 1300, 2600 及び 5200ppm の割合 で
混合し、5 日間自由に摂取させた。

観察項目及び結果 :

- ・死亡及び臨床症状 (毎日観察)
163ppm 群 3 羽及び 325ppm 群 3 羽の計 6 羽が試験中に死亡した。
死亡した鳥は、他の鳥により突つかれた形跡が認められたことから投
与との関連性はないと考えられた。
それ以外の鳥には毒性の臨床症状は認められなかった。
- ・体重 (投与 3 日前、投与直前、投与 5 日後、8 日後に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・摂餌量 (投与 3～1 日前、投与 1～5 日後、投与 6 日及び 8 日後に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・肉眼的病理検査 (試験中に死亡した鳥並びに試験終了時生存の最高用量
群及び対照群の全鳥について実施した)
死亡した鳥は、他の鳥により突つかれた形跡が認められた。
それ以外の観察した鳥については、異常は観察されなかった。

以上のことから、本剤のウズラに対する LC₅₀ 値は 5200ppm 以上であった。無影響量は、
5200ppm 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

(3) マガモにおける急性経口毒性 (LD₅₀)

試験機関 :

報告書作成年 : 1996 年

検体の純度 : %

試験動物 : マガモ (*Anas platyrnchos*)、約 6 ヶ月齢、体重 948~1439g
1 群雌雄各 5 羽

試験期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体をコーンオイルに懸濁して 292, 486, 810, 1350, 2250 mg/kg の用量
でスチールカニューレを用いて直接素嚢或いは前胃に挿管投与した。

観察項目及び結果 :

- ・ 死亡及び臨床症状 (毎日観察)
死亡例及び毒性の臨床症状は認められなかった。
- ・ 体重 (試験開始時、投与 3 日、7 日、14 日後に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・ 摂餌量 (投与後 0~3 日、4~7 日、8~14 日に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマガモに対する急性経口毒性の LD₅₀ 値は 2250 mg/kg 以上であった。
無影響量は 2250 mg/kg 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

(4) マガモにおける亜急性混餌毒性 (LC₅₀)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : %

試験動物 : マガモ (*Anas platyrhynchos*)、10 日齢
性の判別は行わず 10 羽 1 群で重量を測定し、無作為に処理区に割り当てた。
試験開始前に 3 日間馴化した。

試験期間 : 投与 3 日前～1 日前 3 日間の投与前期間
投与 1 日後～5 日後 5 日間の投与期間
投与 6 日後～8 日後 3 日間の投与後期間

投与方法 : 検体を基礎飼料に、0, 163, 325, 650, 1300, 2600 及び 5200ppm の割合で
混合し、5 日間混餌投与を行った。

観察項目及び結果 :

- ・死亡及び臨床症状 (毎日観察)
死亡例及び毒性の臨床症状は認められなかった。
- ・体重 (投与 3 日前、投与直前、投与 5 日後及び 8 日後に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・摂餌量 (投与 3～1 日前、投与 1～5 日後、投与 6 日及び 8 日後に測定)
各投与群とも投与に関連した影響は認められなかった。
- ・肉眼的病理検査 (試験終了時、最高用量群及び対照群の各 10 羽について
実施した)
異常は観察されなかった。

以上の結果から、本剤のマガモに対する LC₅₀ 値は 5200ppm 以上であった。無影響量は、
5200ppm 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

3. その他

(1) ミミズに対する急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年：1994年

検体の純度： %

試験動物： ミミズ (*Eisenia foetida*)、環帯をもち十分成熟した成体(2ヵ月齢以上)
1群40匹

試験期間： 14日間観察

投与方法： 乾燥試験土(人工土壌)1kg当たりそれぞれ被験物質を12.3, 37, 111, 333及び1000mg混合し、温度 20 ± 1 ℃、400~800Luxの蛍光灯照明下に置いた。

結果：

死亡率は、ブランクを含め全試験処理区で、濃度/影響に関係なく5~13%の範囲にあった。7日後の37mg/kg区で3%、111mg/kg区で8%に弛緩が観察されたが、それ以外の致死下症状は他の試験濃度では観察されなかった。

以上の結果から、本剤のミミズに対する LC_{50} 値は1000mg/kg以上であった。
無影響量は1000mg/kg以上であった。

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

(2) ミミズに対する急性毒性試験

試験機関：

報告書作成年：1997年

検 体： 50%顆粒水和剤

試験動物： ミミズ (*Eisenia foetida*)、平均体重；390~470 mg、1群40匹

試験期間： 14日間観察

投与方法： 乾燥試験土（人工土壌）1kg当たりそれぞれ被験物質を12.3, 37, 111, 333及び1000mg混合し、温度21.5~22.0°C、700~800Luxの蛍光灯照明下に置いた。

結 果：

暴露14日後、ブランク対照区及び濃度12.3, 37, 111, 333, 1000 mg/kgの死亡率は、それぞれ0, 0, 0, 3, 0, 0%であった。

暴露14日後、弛緩等の亜致死的効果は全ての濃度で認められなかった。14日の暴露期間中、平均生体重は濃度12.3, 37, 111, 333, 1000 mg/kgで、それぞれ最初の重量の100, 103, 94, 96, 93%へ変化した。暴露終了時に記録した対照区の平均生体重は98%であった。

以上の結果から、50%顆粒水和剤のミミズに対するLC₅₀値は1000mg/kg以上であった。無影響量は1000mg/kg以上であった。

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

(3) 好気性細菌（活性汚泥）に対する影響

試験機関 :
報告書作成年 : 1994 年

検体の純度 : %

試験土壌 : Reinach (スイス国) の下水処理場より入手した活性汚泥を静置して沈殿させ使用した。試験使用前の汚泥の pH は 7.8 であった。

薬剤処理 : 汚泥濃度 1.72 g/l (乾燥重量) となるよう脱塩素化飲料水で調製し、栄養源を溶解した。被験物質は溶解性が低いため、直接 104.5、66.5、36.0、20.5 及び 13.0 mg/l となるように添加した。薬剤添加後、3 時間通気した。

測定 : 時間当たりの酸素消費量 (mg/l) を酸素電極で測定した。

結果 :
EC₅₀ (3 h) : ≥ 100 mg/l
EC₂₀ (3 h) : ≥ 100 mg/l
EC₈₀ (3 h) : ≥ 100 mg/l

以上の結果から、本剤は 100 mg/l の濃度までは好気性細菌における土壌呼吸に影響を与えなかった。

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

(4) 土壌呼吸及び硝化に及ぼす影響

試験機関：

報告書作成年：1998年

検体の純度： %

供試土壌： 試験前1年以上農薬或いは有機/無機肥料が処理していない、高い微生物活性をもつ土壌を使用した。
ローム質砂壤土（種類 Pappelacker、有機炭素 0.99%、砂質 71.86%、pH7.5）

薬剤処理： 検体をアセトンに溶解させ、石英土壌に添加した。溶媒を揮発させた後、石英土壌を供試土壌に加え混合した。被験物質の土壌添加量は、圃場処理量の1倍及び10倍量、すなわち1000、10000 gai/haに相当する量とした。

培養及びサンプル採取：土壌は、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で28日間培養した。培養中、土壌水分を測定し適宜脱イオン水で調整した。土壌呼吸及び土壌硝化用のサンプルは処理後0-3時間、14日、28日に採取した。pH測定用のサンプルは処理後0-3時間、28日に採取した。土壌硝化用サンプルには、窒素源としてルツェルンミール粉末を加え培養した。

測定方法及び結果：

①土壌 pH：各土壌サンプルを100mM 塩化カリウム 25ml に懸濁させた。攪拌後土壌粒子を沈殿させ、上清の pH を測定した。

その結果、土壌 pH に大きな変化は認められなかった。

②土壌呼吸：各土壌サンプルにグルコースとタルクを添加し、IR ガス分析計を用いて基質誘導呼吸を24時間測定した。

その結果、 CO_2 発生速度及び量に影響は認められなかった。

③土壌硝化：各サンプルに塩化カリウムを加え、振とう後遠心分離を行い、抽出液から Flow injection 分析器で無機窒素濃度（アンモニア態窒素・硝酸態窒素）を測定した。

その結果、処理後0-3時間、14日、28日における平均無機窒素濃度は、無処理対照と比較して、被験物質の1倍量で-5.4%、8.3%、9.9%及び10倍量で-6.0%、7.8%、6.8%の差が算出されたが、Malkomes(1990)ダイヤグラムにより、被験物質が土壌に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

以上の結果から、本剤を1000及び10000gai/ha(圃場処理量の1倍量及び10倍量)濃度を土壌混和しても土壌呼吸、硝化作用に影響は認められなかった。また、本剤は土壌の肥沃(有機物のターンオーバー)に対して影響を及ぼさないと考えられる。

(5)水生生態系に対する影響/マイクロコスム試験(1)

試験機関：

報告書作成年：1996年

検体の純度： %

試験系：

10m³のFRP製実験タンク21台(深さ1.7m、直径3.0m)を使用した。古い底質を除去したのち、新しい底質及び水を入れた。各タンクの内側に粘土を塗り、深さ約15cmの表土を添加して底生生物の生息環境及び大型植物の根系保持基質とした。各タンクを紐で四等分(A~D)し、残留分析用試料ならびに物理的・化学的測定用試料及び生物試料の採取位置を決めた。

生物相の定着及び導入：

藻類、動物プランクトン及び他の無脊椎動物は、水源池から採取した水と共にタンクに導入した。現地の池から沈水維管束植物を各タンクに移植した。大型無脊椎動物の導入は、試験場所周辺に生息している昆虫の成虫の飛来定着及び産卵により行った。放魚に先立って、あらかじめ約4週間現地の池に設置して大型無脊椎動物を定着させた。無脊椎動物の隠れ家を各タンクの中心に設置し、魚の捕食により動物性プランクトンまたは大型無脊椎動物の個体数が減少するのを避けた。トリフロキシストロビンの1回目処理2.5週間前に各タンクにブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の稚魚20匹を放った。

水及び水中土壌の特性：

タンクの内張りに用いた土壌の粒子径(砂、シルト及び粘土の含有率)、有機炭素含量、土性、pH、栄養分(窒素及びリン)及び特定の無機イオンの分析を行った。また、土壌の農薬及び金属残留量、ならびに井戸水及び水源池の水の農薬残留量を検査した。

処理溶液の調製及び処理：

各処理時に、トリフロキシストロビン原体約1gをメタノールに溶解させ、原液1Lを調製した。処理は農薬による水系汚染の現状を模して、2相に分けて行った。すなわち、総処理量の80%を散布液のドリフトによる汚染を模して溶液として処理した(溶解相と表示する)。残りの20%は土壌表面の侵食による流入を模して土壌に吸着させて処理した(吸着相と表示する)。溶解相は原液を水で希釈し、吸着相は原液を土壌に吸着させた後水でスラリーとし、吸着相について溶解相を各マイクロコスムに処理した。

処理は1週間間隔で、合計8回行った。処理濃度は、主要な使用パターンから予測される環境濃度(BECに近い濃度とした。区の表示及び設定処理濃度を次表に示す。

区の表示	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6
設定処理濃度 (ppb)	0	0.75	1.31	2.30	4.01	7.03	12.3

試料の採取：

水試料；

水カラムサンプラー（内径約 5cm）を用い、原則として処理開始 1 週間前、各処理後 2 時間、24 時間、4 日後及び 7 日後に各濃度タンク（3 台）の水中土壌の上約 10cm の部位から約 2.5L の水試料 4 点を 16 週間にわたって採取した。原則として、採取した水試料には、安定剤として氷酢酸 5mL を添加した。各タンクから採取した 4 点の試料を混合容器内で一緒にした。

水中土壌；

水カラムサンプラーの先端に取り付けたガラス管（内径 2.5cm）を用い、各タンクから 4 点の水中土壌試料（深さ約 10cm）を採取した。各試料に保存剤として少なくとも 2 滴の氷酢酸を添加した。

測定：

試験期間中に、気温、湿度、気圧、太陽光照度、降雨量、風速及び蒸発量等の気象条件、水の溶存酸素濃度、pH、水温、総アルカリ度、硬度及び濁度等の物理的・化学的パラメータを測定した。処理開始前 1 週、及び試験 1 週から試験 15 週まで隔週ごとに植物プランクトン群落、付着生物群落、大型水生植物、動物プランクトン群落（毎週）、大型無脊椎動物の個体数を調査した。放飼したブルーギルの生死または行動の異常を試験期間中観察し、試験終了時に魚の体重及び全体長を測定した。

植物プランクトン；直接計数及びクロロフィル a 含有量を測定して密度を推定した。

付着生物；二次培養後バイオマス（灰分を含まない乾重）及びクロロフィル a 含有量を測定し、自家栄養指数（灰分を含まない乾重 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ /クロロフィル a $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ）を算出した。

大型水生植物；肉眼で観察し、試験終了時に魚を採取した後に各タンクの無作為に選んだ画分の 1m^2 から植物を採取し、総バイオマス（乾重）を測定した。

動物プランクトン；直接顕微鏡下で計数した。

水生大型無脊椎動物；底質中またはその上で生息しているものと、水生植物または他の沈水基質上またはその周囲で生息しているものの 2 種類の群に分け、Ekman グラブ法、人工基質法及び成虫トラップを用いて測定した。

結果：

(1) 試験水の物理的・化学的性質；

溶存酸素濃度、水温、pH、総アルカリ度、水の硬度、濁度は各処理区ともほぼ同じ程度であり、濃度に関連した差は認められなかった。

(2) 植物プランクトン

植物プランクトンに、処理に関連した影響は認められなかった。植物プランクトンの代表的なものは *Chlorophyta*、*Chrysophyta*、*Bacillariophyta*、*Cryptophyta*、*Pyrrhophyta*、*Euglenophyta* 及び *Cyanophyta* の 7 門であり、数的に優勢な植物プランクトンは *Chlorophyta* で、主要な種は *Monoraphidium circinale*、*Oocystis submarina* 及び *Lagerheimia subsalsa* であった。小型の *Chrysophyta* である *Chrysoflagellate* (5 μ 以下) は、試験開始当初優先種であったが、その後試験終了時まで減少した。

(3) 付着生物

付着生物のクロロフィル a 値、バイオマス及び自家栄養指数に処理に関連した影響は認められなかった。

(4) 大型水生植物

大型水生植物のバイオマスに処理に関連した影響は認められなかった。優勢種は、*Potamogeton* 及び *Chara* であった。

(5) 動物プランクトン

試験中に同定した 39 種の動物プランクトンは、主としてワムシ類、ミジンコ類及びカイアシ類の 3 群で、ワムシ類の *Brachionus angularis*、*Filinia longiseta*、*Hexarthra mira*、カイアシ類の幼生、ミジンコ類の *Diaphanosoma brachyurum* 及び *Bosmina longirostris* が優勢であった。処理終了後試験 10 週時までは、*Bosmina longirostris*、*Filinia longiseta*、*Hexarthra mira* 及び *Brachionus angularis* が優勢であった。試験 11 週から試験終了時(試験 16 週)までは、ワムシ類の *Brachionus angularis*、*Brachionus havanaensis*、*Filinia longiseta*、*Hexarthra mira* 及びミジンコ類の *Moina micrura* が優勢であった。下記に示すように、試験期間中に処理の影響が散見されたが、試験終了時に対照区と比べ群落構造に差が認められなかったため、動物プランクトンに対し長期の影響を有するとは考えられなかった。

ワムシ類では、試験 4 週時に対照区に比較して、D3(2.30ppb)～D6(12.3ppb)区で *Brachionus angularis* の密度増加が (D6 区では、統計学的有意差が認められた)、試験 10 週時には D2(1.31ppb)～D6(12.3ppb)区で *Filinia longiseta* の密度に統計学的に有意な減少が認められ、処理に関連した影響であると考えられた。

カイアシ類では、D5(7.03ppb)及び D6(12.3ppb)区で試験 15 週まで、密度の低下が認められ、D6 区では試験 9 週及び 10 週時に統計学的有意差が認められたことから、処理に関連した影響であると考えられた。*Diaptomus sp. 1* は、試験 9 から 10 週時の D2(1.31ppb)～D6(12.3ppb)区に投与に関連した密度低下が認められた。

ミジンコ類では、D6(12.3ppb)区の密度の減少が試験4週から15週時まで認められ、処理の影響と考えられた。*Bosmina longirostris* はミジンコ類中で優先種で、試験7週時に、D5(7.03ppb)区及びD6(12.3ppb)区の密度に処理に関連した影響が認められた。試験5週から試験8週までのD5(7.03ppb)区及びD6(12.3ppb)で、*Diaphanosoma brachyurum* の密度に処理に関連した影響が認められた。

(6) 大型無脊椎動物

大型無脊椎動物の優勢種は、*Hydracarina*、貧毛類、ユスリカ科幼虫、*Tanypodinae* 幼虫及び *Caenidae* 幼虫であった。カゲロウ目の *Caenid* で試験10週時にD4(4.01ppb)区で処理に関連した密度の減少が認められた。しかし、試験終了時に対照区と比べ群落構造に差が認められなかったため、大型無脊椎動物に対し長期の影響を有するとは考えられなかった。

(7) 魚

各タンクに放飼した20匹のうち平均17匹が試験終了時に回収された。魚の成長に処理に関連した影響は認められなかった。

(8) 無毒性量

魚の成長に対するCGA-279202の影響を示唆する変化は認められなかった。ブルーギルの体重および全体長は、全ての処理レベルで類似していた。植物プランクトン、付着生物、大型水生植物、動物プランクトン及び大型無脊椎動物78分類群のうち、採取個体数が少なく十分な解析が困難であった50分類群を除き、28分類群を分析したが、その大部分(71%)ではいずれの濃度でも影響が認められなかった。動物プランクトンのミジンコではD5(7.03ppb)区で影響が認められ、無毒性量(NOEL)は4.01ppbであった。これらの分類群に対する影響は試験終了時までには持続せず、短期間の急性的影響であった。ワムシの1種 *Hexarthra mira* 及び大型無脊椎動物の1種 *Caenidae* では、D4(4.01ppb)区で影響が認められた(NOELは2.30ppb)。ワムシの1種 *Brachionus angularis* では、D3(2.30ppb)区で影響が認められた(NOELは0.75ppb)。カイアシ類の *Diaptomus* sp. 1及びワムシ類の *Filinia longiseta* では、D2(1.31ppb)区で影響が認められた(NOELは0.75ppb)。しかし、これらの影響は、試験終了時までには持続しなかった。

結論：

植物プランクトン密度、クロロフィルa、バイオマスおよび自主栄養指数に対するトリフロキシストロビン処理の影響はなかった。動物プランクトンおよび2種類の大型無脊椎動物で影響が認められたが、試験終了時の群落構造に影響がみられなかったため、動物プランクトンおよび大型無脊椎動物に対する影響は長期のインパクトを有するとは考えられなかった。ブルーギルの成長に対する影響は認められなかった。

(6)水生生態系に対する影響/マイクロコスム試験(2)

試験機関：

報告書作成年：1996年

ノーステキサス大学で行った先の試験(マイクロコスム試験(1))で得られた水及び水中土壌試料の分析を行った。分析対象化合物は、水ではトリフロキシストロビン及びとし、水中土壌ではトリフロキシストロビンとした。

分析法：

水試料は、氷酢酸を加え、ヘキサンで3回分配した。ヘキサン抽出液を減圧濃縮し、濃縮残渣をアセトニトリル1mLに溶解し、2%氷酢酸を加え、HPLCで分析した。

水中土壌試料は、アセトニトリル：水(90：10%)で2回振とう抽出した。アセトニトリルを留去し、5%氷酢酸水溶液100mLを加え、ヘキサンで3回分配した(トリフロキシストロビンのみを分析する場合は、ヘキサンで2回分配した)。ヘキサンを留去し、濃縮残渣をアセトニトリル1mLに溶解させ、ついで2%氷酢酸水溶液1mLを添加し、HPLC分析に供した。マイクロコスムでは生物の生育に季節的変動があり、それにもなつて上記のクロマトグラフィーで水中土壌抽出物を分析した場合妨害が認められた。そのためバックグラウンド値が高く、対照マイクロコスム水中土壌試料からの及びトリフロキシストロビンの回収率に変動が認められた。したがって、初期のトリフロキシストロビンの定量ではLOQを10ppbに上げた。その後分析法を改良し、の定量を行わず、シリカゲルカラムによるクリーンアップを追加した。水中土壌抽出物の調製手順も改良し、上記のように抽出及び分配(ヘキサンで2回分配)を行った後、トルエンに溶解させ、シリカゲルカラムで妨害物をジクロロメタン：トルエン(25：75%)で溶出した。ついで、ジクロロメタン100%でシリカゲルカラムからトリフロキシストロビンを溶出し、ジクロロメタンを留去し、濃縮残渣をアセトニトリル1mLに溶解させ、2%氷酢酸水溶液1mLを添加し、HPLC分析に供した。

結果：

水試料；マイクロコスム水中のトリフロキシストロビンを分析した結果、処理直後の水中濃度は、設定濃度とほぼ合致していた(表1)。各処理区のトリフロキシストロビン水中濃度の半減期は、0.18~0.63日で相関係数は-0.81~-0.99の範囲にあった(表2)。8回目処理後のは、いずれの処理濃度でも、処理直後(0.01日=2時間)から検出され、経時的減衰は明瞭でなかった(表3)。

水中土壌；D4(4.01ppb)処理区及びD6(12.3ppb)処理区から経時的に採取した水中土壌から検出されたトリフロキシストロビンの残留量は不規則で、明瞭な蓄積または減少傾向は認められなかった。その原因は、水カラム中でトリフロキシストロビンが急速に減少すること、及び水中土壌層で蓄積しないことによるものである。

表1 トリフロキシストロビンの水中濃度

設定処理濃度 (ppb)	処理回数	処理後日数	各タンクの水中濃度(ppb)		
			I	II	III
1.31 [D2区]	5	0.01	1.2	1.3	1.1
		0.25	0.69	0.83	0.63
		1	<0.10	<0.10	<0.10
		2	<0.10	<0.10	<0.10
	7	0.01	1.5	1.4	1.4
		0.25	0.72	0.92	0.91
		1	<0.10	0.23	0.16
		2	<0.10	<0.10	<0.10
	8	0.01	1.4	1.4	1.5
		0.25	0.53	0.79	0.60
		1	<0.10	0.14	<0.10
		2	<0.10	<0.10	<0.10
4.01 [D4区]	5	0.01	3.6	3.1	3.7
		0.25	1.7	1.4	2.0
		1	0.13	<0.10	0.31
		2	<0.10	<0.10	<0.10
	7	0.01	4.7	4.7	4.6
		0.25	2.2	1.2	3.1
		1	0.20	<0.10	0.85
		2	<0.10	<0.10	0.14
	8	0.01	4.6	3.4	4.3
		0.25	0.73	0.31	2.2
		1	<0.10	<0.10	0.92
		2	<0.10	<0.10	0.27
12.3 [D6区]	5	0.01	11	9.6	8.9
		0.25	4.2	4.1	4.1
		1	1.55	0.29	0.45
		2	<0.10	<0.10	<0.10
	7	0.01	15	15	15
		0.25	8.3	8.3	9.0
		1	0.90	0.88	1.2
		2	0.10	<0.10	1.9
	8	0.01	16	12	9.3
		0.25	5.3	5.2	5.8
		1	0.46	0.34	0.44
		2	0.14	<0.10	0.20
		4	<0.10	<0.10	<0.10

DO(無処理)タンクでは、いずれも<0.10ppbであった。

表2 トリフロキシストロビンの水中濃度の半減期

設定処理濃度 (ppb)	処理回数	各タンクの水中濃度の半減期(日)		
		I	II	III
1.31 [D2区]	5	0.27	0.26	0.29
	7	0.26	0.38	0.31
	8	0.27	0.30	0.26
4.01 [D4区]	5	0.21	0.20	0.28
	7	0.22	0.18	0.39
	8	0.19	0.23	0.52
12.3 [D6区]	5	0.23	0.20	0.23
	7	0.27	0.24	0.63
	8	0.30	0.19	0.34

表3 の濃度

設定処理濃度 (ppb)	8回処理後の日数	各タンク中の濃度(ppb)		
		I	II	III
0.75 [D1区]	0.01			
	28			
	56			
1.31 [D2区]	0.01			
	1			
	2			
	14			
	28			
2.30 [D3区]	0.01			
	28			
	56			
4.01 [D4区]	0.01			
	1			
	2			
	14			
	28			
7.03 [D5区]	0.01			
	28			
	56			
12.30 [D6区]	0.01			
	1			
	2			
	14			
	28			
	56			

無処理タンクにおける 濃度は、 <2.5 ppb であった。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

1. 使用時安全上の注意事項

種類：トリフロキシストロビン水和剤（25%）

名称：フリントフロアブル 25

- 1) 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。
- 2) 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。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤に特有の解毒法及び治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

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

VIII. 毒 性

<毒性試験一覧表> (アンダーラインを付した試験は食品安全委員会で評価済みの試験を示す)

1. 原体

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
<u>1</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	5000		>5000	>5000	(1994年)	毒-5	
<u>2</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	5	5	経口	5000		>5000	>5000	(1996年)	毒-6	
<u>3</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000		>2000	>2000	(1995年)	毒-7	
<u>4</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ウサギ	5	5	経皮	2000		>2000	>2000	(1994年)	毒-8	
<u>5</u> (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	吸入	1.39, 4.65 mg/l		>4.65 mg/l	>4.65 mg/l	(1995年)	毒-10	
<u>6</u> (GLP)	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	3	3	貼付	0.5g		軽度刺激性あり		(1994年)	毒-12	
<u>7</u> (GLP)	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	3	6	点眼	非洗眼群 : 0.1ml 洗眼群 : 0.1ml		軽度刺激性あり		(1994年)	毒-13	
<u>8</u> (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Maximization法	モル モット	15	15	誘導(皮内注射) : 0.1ml 誘導(貼付) : 50%ワセリン混合液 誘発(貼付) : 30%ワセリン混合液			感作性あり		(1994年)	毒-15	
<u>9</u> (GLP)	皮膚感作性 48時間観察 Buehler法	モル モット	20	—	感作(貼付) : 0.4g 誘発(貼付) : 0.4g			感作性なし		(1994年)	毒-17	
<u>10</u> (GLP)	皮膚感作性 LLNA法	マウス		5	塗布 : 3, 10, 30% ジメチルセタミド/7 ヒトン/エタノール(4:3:1)溶液			感作性なし		(2003年)	毒-19	
<u>11</u> (GLP)	急性神経毒性	ラット	10	10	経口	0, 2000	0, 2000	>2000		(1997年)	毒-23	
<u>12</u> 除外	急性遅発性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。										毒-27
<u>13</u> (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月間投与	ラット	15	15	混餌	0, 100, 500, 2000 ppm	0, 100, 500, 2000, 8000 ppm	100ppm	500ppm	(1995年)	毒-28	
<u>14</u> (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月間投与	イヌ	4	4	経口	0, 5, 30, 150, 500	0, 6.76, 32.8, 133, 618	5	30	(1996年)	毒-39	
<u>15</u> 除外	21日間反復経皮投与毒性	本剤の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考えられることから提出除外。										毒-51

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。

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
16 (GLP)	28日間反復経 皮投与毒性	ラット	5	5	経皮	0, 10, 100, 1000		100		(1996年)	毒 -52	
17 除外	反復吸入毒性	本剤の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 考えられることから提出除外。									毒 -57	
18 除外	反復経口投与 神経毒性	本剤の90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれ がないと考えられることから提出除外。									毒 -58	
19 除外	28日間反復投 与遅発性	本剤の急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられること から提出除外。									毒 -60	
20 (GLP)	慢性毒性 12ヵ月間投与	イヌ	4	4	経口	0, 2, 5, 50, 200		5		(1997年)	毒 -61	
21 (GLP)	慢性毒性 /発癌性 24ヵ月間投与	ラット	80	80	混餌	0, 50, 250, 750, 1500ppm 0, 1.95, 9.81, 29.7, 62.2		250ppm 0, 2.22, 11.4, 34.5, 72.8		9.81 11.4 発癌性なし	(1997年)	毒 -72
22 (GLP)	発癌性 18ヵ月間投与	マウス	70	70	混餌	0, 30, 300, 1000, 2000ppm 0, 3.9, 39.4, 131, 274		300ppm 0, 3.51, 35.7, 124, 246		39.4 35.7 発癌性なし	(1997年)	毒 -104
23 (GLP)	繁殖性 2世代	ラット	30	30	混餌	0, 50, 750, 1500ppm (F0世代) (F0世代) 0, 3.1, 45.5, 92.5 (F1世代) (F1世代) 0, 3.8, 58.4, 126.7		親動物: 50ppm F0: 3.1 F0: 5.1 F1: 3.8 F1: 5.3 児動物: 50ppm 繁殖毒性なし		(1997年)	毒 -126	
24 (GLP)	催奇形性 10日間投与	ラット	-	24	経口	0, 10, 100, 1000		母動物: 10 児動物: 100 催奇形性なし		(1995年)	毒 -137	
25 (GLP)	催奇形性 13日間投与	ウサギ	-	19	経口	0, 10, 50, 250, 500		母動物: 50 児動物: 250 催奇形性なし		(1994年)	毒 -142	
26 (GLP)	変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌; TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 uvrA			<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下: 0~5000µg/plate S-9 mix 非存在下: 0~5000µg/plate		S-9 mixの有無に かかわらず 陰性		(1994年)	毒 -147	

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

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
27 (GLP)	変異原性： 突然変異原性	チャイニーズハムスター (V79細胞)			<i>in vitro</i>	S-9 mix存在下： 本試験； 0~833.5µg/ml 確認試験； 0~300µg/ml S-9 mix非存在下： 本試験； 0~833.5µg/ml 確認試験； 0~150µg/ml		S-9 mixの 存在下で 疑陽性		(1995年)	毒 -150
28 (GLP)	変異原性： 染色体異常	チャイニーズハムスター (卵巣細胞)			<i>in vitro</i>	S-9 mix存在下： 0~100µg/ml S-9 mix非存在下： 0~3.125µg/ml		S-9 mixの有無に かかわらず 陰性		(1994年)	毒 -154
29 (GLP)	変異原性： 小核	マウス (骨髄 細胞)	5	5	経口	0, 1250, 2500, 5000		陰性		(1995年)	毒 -158
30 (GLP)	変異原性： DNA損傷	ラット (肝初代培養細胞)			<i>in vitro</i>	0~50µg/ml		陰性		(1995年)	毒 -160
31	生体の機能に及ぼす影響							影響量(mg/kg)		(1999年)	毒 -162
	1) 中枢神経系に対する作用										
	一般状態	マウス	3	—	経口	0, 500, 1500, 5000		1500			
	睡眠時間	マウス	8	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	痙攣誘発作用	マウス	10	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	正常体温	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	2) 呼吸・循環器系に対する作用										
	血 圧	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	心拍数										
	3) 自律神経系に対する作用										
	瞳孔径	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	4) 消化器系に対する作用										
	腸管輸送能	マウス	8	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし			
	5) 骨格筋に対する作用										
懸垂動作	マウス	8	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし				
6) 血液に対する作用											
血液凝固能	ラット	6	—	経口	0, 500, 1500, 5000		影響なし				
溶血性											
36* (GLP)	免疫毒性 28日間投与	ラット	10	—	混餌	0, 200, 1000, 4000ppm		1000ppm 70.5	(2012年)	毒 -167	
						0, 14.2, 70.5, 263		免疫毒性なし			

*：平成25年7月31日追加提出

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。

2. 原体混剤物及び代謝物

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
32 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	0, 2000	>2000	>2000	(1997年)	毒 -171	
34 (GLP)	変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌; TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下: 0~5000µg/plate S-9 mix 非存在下: 0~5000µg/plate	S-9 mixの有無に かかわらず 陰性		(1997年)	毒 -172		
33 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	5	5	経口	0, 2000	>2000	>2000	(1997年)	毒 -175	
35 (GLP)	代謝物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌; TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2 <i>uvrA</i>		<i>in vitro</i>	S-9 mix 存在下: 0~5000µg/plate S-9 mix 非存在下: 0~5000µg/plate	S-9 mixの有無に かかわらず 陰性		(1997年)	毒 -176		

3. 製剤

資料 No.	試験の種類 期間	供試 生物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 又は 無毒性量(mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
製剤1 (GLP)	急性毒性 (25%7077µl) 14日間観察	ラット	5	5	経口	5000	>5000	>5000	(1999年)	毒 -179	
製剤2 (GLP)	急性毒性 (25%7077µl) 14日間観察	マウス	5	5	経口	5000	>5000	>5000	(1999年)	毒 -180	
製剤3 (GLP)	急性毒性 (25%7077µl) 14日間観察	ラット	5	5	経皮	2000	>2000	>2000	(1999年)	毒 -181	
製剤4 除外	急性吸入 (25%7077µl)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから提出除外。								毒 -182	
製剤5 (GLP)	皮膚刺激性 (25%7077µl) 72時間観察	ウサギ	4	2	貼付	0.5ml	軽度刺激性あり		(1999年)	毒 -183	
製剤6 (GLP)	眼刺激性 (25%7077µl) 72時間観察	ウサギ	6	—	点眼	非洗眼群: 0.1ml	軽度刺激性あり		(1999年)	毒 -184	
製剤7 (GLP)	皮膚感作性 (25%7077µl) 48時間観察 Buehler法	モル モット	30	—	感作(貼付): 原液 誘発(貼付): 原液、 75%水溶液		感作性なし		(1999年)	毒 -186	

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。

1.急性毒性

(1)急性経口毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験（限度試験）

（毒性資料 No. 原体-1）

試験機関：

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：Cr1:CD(SD)BR系ラット、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄雌 235～299 g

観察期間：14日間観察

投与方法：

検体を、コーンオイルと混和して 0.25 g/ml の濃度となるように調製し、17～20 時間絶食させた動物に、胃管を用いて一回強制経口投与した。投与容量は、20 ml/kg 体重とした。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与時、投与後 7 及び 14 日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雄：発現：1 時間後 消失：11 日後 雌：発現：1 時間後 消失：12 日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、接触に対する過敏反応、過剰の唾液分泌、軟便または水様便、泌尿・生殖器周囲の黒ずみと湿潤が認められた。

試験期間を通じて、雄雌ともに体重の増加に有意な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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

② マウスにおける急性経口毒性試験（限度試験）

（毒性資料 No. 原体-2）

試験機関：

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：Tif：MAG（SPF）系マウス、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄雌 21.0～27.0 g

観察期間：14日間観察

投与方法：

0.1% (w/v) 水溶性ポリソルベート 80 に 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースを溶解した水溶液に検体を溶解し、投与前1晩絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与容量は、20 ml/kgb.w. とした。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現：1時間後 症状消失：3日後
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、立毛とうずくまり症状が認められた。

体重変化及び剖検所見に異常は認められなかった。

(2) 急性経皮毒性

① ラットにおける急性経皮毒性試験 (限度試験)

(毒性資料 No. 原体-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Tif:RAI f (SPF) 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹, 開始時体重 ; 202~285 g

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 :

検体を 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースと 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 混合水溶液に溶解し、剃毛した背部に 24 時間貼付した。貼付終了後、塗布部を温水で洗浄した。

観察・検査項目 :

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験開始時及び 7、14 日目に体重を測定し、試験終了時に全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 : >2000 雌 : >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現認められず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 : 2000 雌 : 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 : 2000 雌 : 2000

中毒症状、体重変化及び剖検所見のいずれにも異常は認められなかった。

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

②ウサギにおける急性経皮毒性試験（限度試験）

（毒性資料 No. 原体-4）

試験機関：

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： New Zealand 系白色ウサギ(Hra (NZW)SPF) 雌雄、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄 2454～2658g, 雌 2560～2824g

観察期間： 14日間

投与方法：

投与当日に検体の所定量を秤量し蒸留水で充分しめらせ、投与前日に剪毛した背部皮膚に、約 0.05g/cm²となるよう均一に塗布した。投与部位をガーゼ（10×10 cm）で覆い紙テープでガーゼを固定し、さらにサランラップで覆って粘着性の伸縮性テープを使って固定した。

投与量は雄雌とも 2000mg/kg 体重の限度試験とした。

貼布時間は 24 時間とし、貼布除去後、塗布部位は水で洗浄し紙タオルで拭った。

観察・検査項目：

観察期間は 14 日間とし、検体投与日は 1、2.5、4 時間後に生死及び一般症状を、翌日から生死を 1 日 2 回、一般症状を 1 日 1 回観察した。

体重測定は、検体投与直前、投与後 7 日及び 14 日に行った。

観察終了時に全生存動物を屠殺し剖検した。

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

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄：>2000 雌：>2000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間*	雌雄とも投与翌日に発現、 投与後 6 日に消失
毒性徴候*の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄：2000 雌：2000

*観察された症状は軽度な皮膚刺激反応のみであった。

軽度な局部皮膚反応が雌雄各 4 例に認められたが、投与後 6 日目には消失した。

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

雌雄共に順調な体重増加がみられ、剖検においても検体に起因する所見は認められなかった。

(3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-5)

試験機関：

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：HSD：Sprague-Dawley 系ラット

1 群雌雄各 10 匹，開始時体重；雄 193～214 g、雌 205～232 g

観察期間：14 日間観察

暴露方法：

検体を Gem T Trost Air Mill を用いてエアゾールを発生させ、鼻部暴露チャンバーで 4 時間暴露した。

実際濃度；1.393mg/L と 4.646mg/L の 2 濃度

暴露空気をフィルターを用いて捕集し、1 時間に 1 回、重量分析法で実際濃度を測定した。

暴露条件；

名目濃度 (mg/L)	5.98		14.5	
実際濃度 (mg/L)	1.393		4.646	
粒子径分布 (%)	1.5 h	3.5 h	0.75 h	2.75 h
≥10.0 μm	3.48	0.88	6.89	4.37
9.0 - 10.0	0.00	0.00	1.92	0.69
5.8 - 9.0	4.26	2.36	45.03	23.73
4.7 - 5.8	6.58	6.50	9.29	15.43
3.3 - 4.7	30.62	33.72	20.35	37.78
2.1 - 3.3	29.84	31.65	7.69	9.67
1.1 - 2.1	18.60	18.04	5.60	5.52
0.7 - 1.1	3.10	3.84	1.76	0.92
0.4 - 0.7	0.38	0.00	0.00	0.46
0.0 - 0.4	3.10	2.95	1.44	1.38
空気力学的質量中位径 (μm)	2.631		4.876	
呼吸可能な粒子(≤4.7 μm)の割合(%)	85.6	90.2	36.8	55.7
チャンバー容積 (L)	500			
チャンバー内通気量 (L/分)	115			
暴露条件	エアゾール、4 時間、鼻端部			

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。

観察・検査項目：

暴露中、暴露終了後及び暴露 14 日間毎日、中毒症状及び死亡の有無を観察した。体重は、暴露直前、7 日及び 14 日後に測定し、14 日後には肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	吸入
投与量 (mg/L)	1.39、4.65
LC ₅₀ (mg/L)	雄：>4.65 雌：>4.65
死亡開始時間及び終了時間	被験物質暴露による死亡例なし
症状発現及び消失時期	暴露終了後から発現、 暴露終了 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/L)	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	4.65

中毒症状として、雌雄とも活動低下、立毛および眼瞼下垂がみられたが、暴露終了後 4 日までに回復した。雄の体重増加量については被験物質による影響はみられなかった。雌では、各用量群の 2 例で試験日第 0～7 日の体重に低下がみられたが、試験 7～14 日の体重は増加した。また、1.39 mg/L 群の雌 1 例では試験 7～14 日の体重に低下がみられ、4.65 mg/L 群の 1 例では試験 0～7 日の体重に増加はみられなかった。

試験期間中に、4.65 mg/L 群の雌 1 例が暴露中に向きを変えようとして窒息死した。剖検の結果、鼻部の分泌物、多尿、肺の変色が観察された。しかし、これらの変化は被験物質暴露によるものではないと考えられた。その他の動物の剖検所見に異常は認められなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-6)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (Hra : (NZW)SPF)

体重 : 2290~2595 g, 雌雄各 3 匹

観察期間 : 3 日間観察

投与方法 : 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせて、刈毛した動物の背腹部に貼付した。

貼付時間は 4 時間とした。

観察項目 : 検体除去 0.5、24、48 及び 72 時間後に、塗布部位の皮膚反応の程度を観察し、Draize 法に従って評価した。

結果 : 観察した刺激性の評価は以下のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間			
			0.5 時間	24 時間	48 時間	72 時間
雄 1	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮 腫	4	1	0	0	0
雄 2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
雄 3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮 腫	4	1	0	0	0
雌 1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
雌 2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
雌 3	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
	浮 腫	4	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	7	3	1	0
	浮 腫	24	3	1	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.2	0.5	0.2	0
	浮 腫	4	0.5	0.2	0	0

極軽度(評点 1)~明瞭な紅斑(評点 2)と極軽度の浮腫反応(評点 1)が認められたが、72 時間後の観察までに消失した。全観察時点の紅斑・痂皮および浮腫の評点を合計し、4 で除したものの平均値である皮膚一次刺激指数は 0.6 であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断される。

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

(2) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-7)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (Hra (NZW) SPF)

体重 : 2335~2817 g, 3 匹の雄と 6 匹の雌

観察期間 : 7 日間観察

投与方法 : 検体 0.1ml を右眼に点眼した。左眼は無処置対照とした。第 1 群は適用後、洗眼しなかったが、第 2 群は適用 30 秒後に 1 分間洗眼した。

観察項目 : 点眼後 1、24、48、72、96 時間後および 7 日後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性を Draize 法に従い観察した。

結果 :

観察した刺激性変化の評価を表に示した。

非洗眼群では、角膜、虹彩及び結膜 (軽度~中程度) の刺激性が観察されたが、7 日後までに回復した。洗眼群では、結膜に軽度~中程度の刺激性がみられたが、72 時間後までに回復した。

以上の結果、本剤はウサギの眼刺激に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

表 刺激性変化

項 目			最高 評点	適用後時間							
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			範 囲	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	2	1	1	1	0	
			浮 腫	4	1	1	1	1	1	0	
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			範 囲	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	1	0	0	0	0	0	
			浮 腫	4	0	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	
	動物 番号 3 雌	角膜 混濁	程 度	4	0	1	1	0	0	0	
			範 囲	4	0	2	1	0	0	0	
		虹 彩			2	1	1	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	2	2	2	1	0	
			浮 腫	4	2	2	1	1	1	0	
			分泌物	3	1	2	1	0	0	0	
	動物 番号 4 雄	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	
			範 囲	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発 赤	3	2	1	1	0	0	0	
			浮 腫	4	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	
動物 番号 5 雄	角膜 混濁	程 度	4	0	1	1	0	0	0		
		範 囲	4	0	1	1	0	0	0		
	虹 彩			2	0	1	0	0	0		
	結膜	発 赤	3	2	2	2	1	1	0		
		浮 腫	4	1	1	1	1	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0		
動物 番号 6 雄	角膜 混濁	程 度	4	0	1	1	0	0	0		
		範 囲	4	0	1	1	0	0	0		
	虹 彩			2	0	1	0	0	0		
	結膜	発 赤	3	2	2	2	1	1	0		
		浮 腫	4	1	1	1	1	0	0		
		分泌物	3	1	0	0	0	0	0		
平均 合計 ^a			110	7.5	11.5	6.8	3.0	2.0	0		
洗眼群 (雌 3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	—	—		
		範 囲	4	0	0	0	0	—	—		
	虹 彩			2	0	0	0	—	—		
	結膜	発 赤	3	1.67	0.67	0.33	0	—	—		
		浮 腫	4	1.0	0.33	0	0	—	—		
		分泌物	3	0	0	0	0	—	—		
	合 計 ^a			110	5.3	2.0	0.7	0	—	—	

a : (角膜混濁程度×混濁範囲) × 5 + (虹彩 × 5) + (結膜発赤+浮腫+分泌物) × 2

3. 皮膚感作性

(1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(毒性資料 No. 原体-8)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Pirbright White 系 (Tif:DHP) 雌雄モルモット, 開始時体重 350~436 g
対照群雌雄各 5 匹, 投与群雌雄各 10 匹

観察期間 : 48 時間観察

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 :

皮内感作誘導の濃度は標準溶媒中での検体の溶解度および予備試験での局所的、全身的な感受性に基づいて 5 % とした。経皮投与は濃度設定試験の結果に基づき、経皮感作誘導濃度を 50%、経皮誘発濃度を 30% とした。

感作誘導 I (皮内投与) :

動物の剃毛した頸部の 3ヶ所に同時に 0.1ml ずつ皮内注射した。

- ① アジュバントと生理食塩水 (1 : 1)
- ② 検体を 5 % の割合で落花生油に溶解した液
- ③ 検体を 5% の割合でアジュバント・生理食塩水等量混合液に溶解した液

感作誘導 II (経皮投与) :

皮内投与の 1 週間後に検体をワセリンに 50% の割合で混合し、頸部に約 0.4 g を 48 時間貼付した。

誘 発 (経皮投与) :

経皮感作の 2 週間後に、検体をワセリンに 30% の割合で混合し、腹側部に約 0.2 g を 24 時間貼付した。

観察項目 :

感作誘導反応 ; 試験 10 日目の貼付除去後に刺激性反応を観察した。

誘発反応 ; 誘発貼付除去 24 及び 48 時間後に、Draize 法により皮膚反応を評価した。また、Magnusson と Kligman の基準にしたがって感作能を分類した。

試験開始時及び終了時に体重を測定した。

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

結 果 :

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数												陽性率 (%)		
				惹起後 24 時間						惹起後 48 時間						24 時間	48 時間	
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計			
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4				
検体	皮内;5 貼付;50	30	20	紅斑	3	7	10	0	0	17/20	4	9	7	0	0	16/20	85	80
				浮腫	10	6	4	0	0		7	6	7	0	0			
陽性 対 照 ^a	皮内;5 貼付;50	30	20	紅斑	0	8	12	0	0	20/20	0	8	12	0	0	20/20	100	100
				浮腫	2	10	8	0	0		4	6	10	0	0			
	皮内;0 貼付;0	30	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0			

a : 陽性対照群 (2-メルカプトベンゾチアゾール) は、本試験の時期(1994年4月16日~9月8日)とは異なるが、1994年1月3日~1月27日に実施したものである。

感作誘導反応 ; 経皮感作の貼付除去時 (試験 10 日目) 、感作群及び非感作群とも全例に刺激性反応が認められた。

誘発反応 ; 検体感作群において、誘発貼付除去 24 時間後に 17/20 匹 (陽性率 85%) に、48 時間後には 16/20 匹 (陽性率 80%) に皮膚刺激性反応が認められた。

一方、陽性対照群での陽性率は 100% であった。

体重に異常は認められなかった。

以上の結果より、検体はモルモットに対して著しい皮膚感作性を示すものと判断された。

(毒性資料 No. 原体-9)

(2) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

試験機関 :

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Ctr: (HA) BR 系 雄モルモット, 開始時体重 395~527 g
試験群 10 匹, 非感作対照群 10 匹、陽性対照群 4 匹

観察期間 : 48 時間観察

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

検体 0.4g を滅菌水で湿らせたもの (100%)、鉱物油中の濃度が 25、50、75% (w/v) となるように調製したものを、剃毛したモルモット (2 匹/濃度) に、0.4g または 0.4ml を塗布した後 6 時間閉塞貼付し、24、48 時間後に適用部位を観察した。その結果、供試したいずれの濃度でも被験物質による皮膚刺激が観察されなかったため、感作誘導および誘発の濃度として、0.4g (滅菌水で湿らせたもの) を選んだ。

感作誘導 :

滅菌水で湿らせた被験物質 0.4g を直径 25mm のパッチに塗布し、剃毛した左前背部に 6 時間閉塞貼付した。この感作誘導は 7 および 14 日目も実施した。また、非感作群は無処置とした。

誘 発 :

最終感作の 14 日後、検体感作群および非感作群に、感作誘導と同様の方法で、被験物質 0.4g を右前背部に 6 時間閉塞貼付した。なお、陽性対照として、DNCB 処理群を設定した。

観 察 :

誘発の 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を Buehler の評価に従って検査した。

さらに、試験開始時及び終了時に体重を測定した。

- 0 = 反応なし
- 0.5 = 極軽微な紅斑
- 1 = 軽度の紅斑
- 2 = 中程度の紅斑
- 3 = 強い紅斑、浮腫を伴う場合もある。

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

結 果：

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数												陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間						惹起後 72 時間						48 時間	72 時間
				皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
				0	0.5	1	2	3		0	0.5	1	2	3			
検体	100 溶媒	100	10	9	1	0	0	0	1/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0
			10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽性対照 ^a	0.3	0.1	4	0	0	0	1	3	4/4	0	0	0	2	2	4/4	100	100

検体感作群において、誘発 24 時間後に 10 匹中 1 匹に極軽微な紅斑が認められたが、48 時間後には消失した。一方、陽性対照群での陽性率は 100% であった。

体重に検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤は、モルモットに対して皮膚感作性はないと判断された。

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

(3) マウスを用いた局所リンパ節試験法(LLNA)の変法

(毒性資料 No. 原体-10)

試験機関：

報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体の純度：

供試動物：Hsd Win:NMRI系 雌マウス(SPF)、8~9週齢(試験開始時体重25~35g)
投与群6匹 対照群6匹

観察期間：4日間(試験期間：2003年2月11日~2月14日)

試験操作：局所リンパ節試験法(LLNA)の変法

下記の文献を参照した。

塗布する検体の濃度は、0%、3%、10%および30%とした。

溶媒は Dimethyl acetamide(40%), Acetone(30%), Ethanol(30%)の混合液(以下 DAE433 と記載)を用いた。検体の1%および30%DAE433溶液の安定性について調製後2時間は安定であることを確認した。

感作処置

両耳介外側に、各耳介あたり投与液25 μ Lを1日1回、連続3日間塗布した。

観察・評価

塗布後翌日(試験4日目)に、動物を二酸化炭素で安楽死させ、耳の直下のリンパ節を摘出した。以下の項目について観察・測定し感作性を判定した。

- (1) 耳の直下のリンパ節の重量測定
- (2) 耳の直下のリンパ節を破砕し細胞数を計測
(coulter counterによる。検体投与群の値が溶媒対照群の1.3倍を越える場合、感作性を陽性と判断する。)
- (3) 耳介の腫脹：試験1日目、4日目にマイクロメータで耳介の腫脹の程度を測定
(検体投与群の耳介厚が溶媒対照群より 2×10^{-2} mmを越える場合、感作性を陽性と判断する。)
- (4) 耳介の重量：試験4日目に屠殺した動物の耳介から、直径8mmの組織をパンチで円盤状に採取し、重量を測定した。
- (5) 試験1日目、4日目に体重測定を行った。

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

結 果：

リンパ節の変化

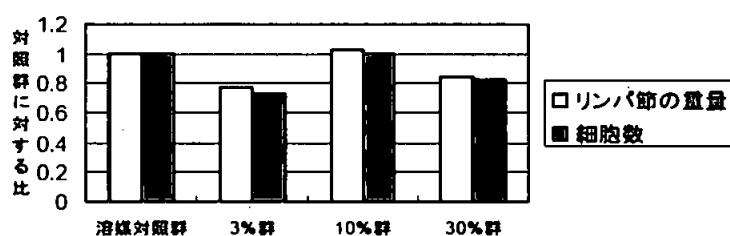
耳の直下のリンパ節の重量および細胞数

検体投与群と対照群の間に差は認められなかった。

リンパ節の重量および細胞数 (0%群に対する比)

	検体濃度群 各 6 匹			
	溶媒対照群	3%群	10%群	30%群
リンパ節の重量	1.00	0.77	1.03	0.84
細胞数	1.00	0.73	1.00	0.82

統計学的検定 (Mann-Whitney あるいは Wilcoxon); 有意差なし。



耳介の変化

耳介の腫脹

腫脹の程度を厚さを測定し判定した結果、対照群の間に差は認められなかった。

耳介厚 (単位 ; 0.01mm ± %SD)

	検体濃度群 各 6 匹			
	溶媒対照群	3%群	10%群	30%群
試験 1 日目	17.83 ± 4.02	17.92 ± 3.73	17.25 ± 3.60	17.50 ± 3.85
試験 4 日目	18.08 ± 6.86	18.08 ± 4.39	17.83 ± 4.68	18.33 ± 4.25

統計学的検定 (Mann-Whitney あるいは Wilcoxon); 有意差なし。

耳介の重量

検体投与群と対照群の間に差は認められなかった。

平均耳介重量

	検体濃度群 各 6 匹			
	溶媒対照群	3%群	10%群	30%群
重量 (mg ± %SD)	11.13 ± 8.69	11.37 ± 5.30	11.33 ± 6.03	11.45 ± 10.19
0%群に対する比	1.00	1.02	1.02	1.03

統計学的検定 (Mann-Whitney あるいは Wilcoxon); 有意差なし。

体 重

検体投与群と対照群の間に差は認められなかった。

以上から検体の 0%, 3%, 10% および 30% を塗布したとき、検体のマウスに対する皮膚感作性は陰性であると考えられた。

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

なお、既知の皮膚感作性陽性物質の α -hexyl cinnamic aldehyde[#] について、別に実施した 6 種類の溶媒を用いた LLNA/IMDS 法による試験結果を以下に示す。(試験期間：2002 年 11 月 18 日～11 月 29 日、いずれも一群 6 匹の雌 NMRI マウスを用いた。)

1) 溶媒：Polyethylene glycol 400

		検体濃度群 各 6 匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	0.85	1.16	1.30
	細胞数比 ¹⁾	1.00	0.81	1.04	1.69 ↑
耳介厚 ²⁾	試験 0 日目	17.50 ± 3.85	17.50 ± 4.56	17.67 ± 2.79	17.42 ± 5.17
	試験 3 日目	17.67 ± 3.69	17.33 ± 3.76	18.58 ± 3.60	20.75 ↑ ± 11.65
耳介重量	重量 ³⁾	11.38 ± 6.91	11.19 ± 8.02	12.05 ± 7.38	↑13.01 ± 8.86
	重量比 ¹⁾	1.00	0.98	1.06	1.14

*：Polyethylene glycol 400 を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位；0.01mm ± %SD ³⁾ 平均 mg ± %SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定：↑：P<0.05

2) 溶媒：DAE 433

		検体濃度群 各 6 匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	1.17	1.04	1.38
	細胞数比 ¹⁾	1.00	↑1.79	1.19	1.02
耳介厚 ²⁾	試験 0 日目	17.58 ± 7.05	17.58 ± 5.12	17.08 ± 5.27	17.58 ± 4.51
	試験 3 日目	17.50 ± 2.98	↑18.58 ± 3.60	↑18.33 ± 4.25	↑24.33 ± 7.70
耳介重量	重量 ³⁾	10.64 ± 6.66	↑11.82 ± 4.46	11.58 ± 5.53	↑14.78 ± 7.06
	重量比 ¹⁾	1.00	1.11	1.09	1.39

*：DAE 433 を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位；0.01mm ± %SD ³⁾ 平均 mg ± %SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定：↑：P<0.05

3) 溶媒：Dimethyl formamide

		検体濃度群 各 6 匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	0.95	1.15	↑1.63
	細胞数比 ¹⁾	1.00	0.88	1.13	↑1.77
耳介厚 ²⁾	試験 0 日目	17.75 ± 4.25	17.25 ± 4.37	18.00 ± 5.80	18.08 ± 4.39
	試験 3 日目	17.75 ± 6.85	18.42 ± 8.17	19.08 ± 6.87	↑21.58 ± 6.97
耳介重量	重量 ³⁾	11.61 ± 7.31	12.18 ± 8.27	↑12.66 ± 7.69	↑14.78 ± 12.16
	重量比 ¹⁾	1.00	1.05	1.09	1.27

*：Dimethyl formamide を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位；0.01mm ± %SD ³⁾ 平均 mg ± %SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定：↑：P<0.05

#：hexyl cinnamic aldehyde。OECD406 ガイドラインで推奨されている感作性を有する既知の陽性対照物質の 1 つ

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。

4) 溶媒 : Methyl ethyl ketone

		検体濃度群 各6匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	1.14	1.28	↑1.49
	細胞数比 ¹⁾	1.00	1.22	1.42	↑1.90
耳介厚 ²⁾	試験0日目	17.75±4.88	17.08±3.01	17.17±4.18	17.92±3.73
	試験3日目	17.67±3.69	17.50±3.85	18.33±4.25	↑21.25±6.99
耳介重量	重量 ³⁾	10.93±2.98	11.03±5.33	11.36±6.25	↑13.64±9.05
	重量比 ¹⁾	1.00	1.01	1.04	1.25

* : Methyl ethyl ketone を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位 ; 0.01mm±%SD ³⁾ 平均 mg±%SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定 : ↑ : P<0.05

5) 溶媒 : Aceton/Olive oil (4:1)

		検体濃度群 各6匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	1.04	1.22	↑1.67
	細胞数比 ¹⁾	1.00	1.15	1.28	↑1.79
耳介厚 ²⁾	試験0日目	17.50±4.56	17.33±3.76	17.33±2.84	17.25±4.37
	試験3日目	17.50±3.85	17.92±6.05	18.25±3.41	↑19.00±7.10
耳介重量	重量 ³⁾	10.99±6.04	11.57±8.38	11.87±6.01	12.03±12.63
	重量比 ¹⁾	1.00	1.05	1.08	1.09

* : Aceton/Olive oil (4:1) を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位 ; 0.01mm±%SD ³⁾ 平均 mg±%SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定 : ↑ : P<0.05

6) 溶媒 : Cremophor EL/生理食塩水 (2%v/v)

		検体濃度群 各6匹			
		0%群*	3%群	10%群	30%群
リンパ節 ¹⁾	重量比 ¹⁾	1.00	0.80	1.03	1.09
	細胞数比 ¹⁾	1.00	0.71	0.98	1.37
耳介厚 ²⁾	試験0日目	17.58±2.93	17.42±4.55	17.67±7.76	17.92±1.61
	試験3日目	18.00±3.35	17.75±2.55	19.75±13.50	19.25±6.69
耳介重量	重量 ³⁾	11.71±4.41	11.25±6.01	12.02±14.95	↑13.06±6.33
	重量比 ¹⁾	1.00	1.00	1.03	1.12

* : Cremophor EL を塗布 ¹⁾0%群に対する比 ²⁾単位 ; 0.01mm±%SD ³⁾ 平均 mg±%SD
Mann-Whitney あるいは Wilcoxon 検定 : ↑ : P<0.05

上記に示すように、既知の皮膚感作性陽性物質の α -hexyl cinnamic aldehyde には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

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

4. 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(毒性資料No.原体-11)

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、1群雌雄各10匹

試験開始時；雄7週齢（173～215g）

雌7週齢（142～168g）

観察期間：15日間

試験方法：

投与方法

検体を所定量秤量し、0.5%カルボキシメチルセルロース及び0.4%Polysorbate 80 混合水溶液に懸濁させた。投与前一晩絶食させたラットに、0（担体）または2000mg/kgの用量で強制的に単回経口投与した。

投与容量は、体重100gあたり1mLとした。

投与用量設定根拠；

観察・検査項目：

臨床症状の観察及び体重の測定

観察期間は投与日を含め15日間とし、少なくとも1日1回、臨床観察を行った。詳細な身体検査を含めた機能観察検査(FOB)、自発運動量及び体重は全部で4回（被験物質投与前、投与6時間、7日及び14日後）測定した。摂餌量は試験前及びその後週2回測定した。

機能観察検査 (FOB) 及び自発運動量試験

- ・ 詳細な観察

横臥、姿勢/歩行、歩行異常、水かき運動、筋緊張、活動性、麻痺、線維束攣縮、痙縮、振戦、痙攣、除去の容易さ、取扱の容易さ、発声、挙尾、常同性、瞳孔サイズ、クリック音反応、流涎、流涙、血涙、鼻化膿、着色鼻汁、立毛、眼瞼閉塞、眼球突出、糞の粘度、排尿、呼吸異常、被毛の乱れ、削瘦、脱水、腹部膨満

- ・ 神経学的検査

感覚運動機能(接近、接触、視覚、聴覚、痛覚、前庭)

自律機能(瞳孔反射、体温)

感覚神経運動協調性(握力、着地開脚幅)

- ・ 自発運動量

透明プレキシガラス製箱 8 個の各々 (40×40×35 cm) を、水平方向の自発運動量を測定するために片側当り 16 本の赤外線 (2.5 cm 間隔、床面から 3 cm) によって分割した。垂直方向の自発運動量は、ラットの体長の約 3/4 の高さに 16 本の赤外線を設置して測定した。自発運動量に関するデータは自動的に記録し、3 分間隔で連続 10 回のセッションを行った。

剖検及び脳重量の測定

検体投与群の雄1匹で衰弱徴候が認められ、自己融解による組織の損失を防ぐために試験2日に屠殺した。その他の全生存動物はペントバルビタール液を用いて深麻酔にかけ、続いてRossiの方法に従って4%中性緩衝ホルマリンで *in situ* で灌流した。

Rossi, GL. A simple apparatus for perfusion fixation for electron microscopy.

Experientia 31:998-1000, 1975

病理組織学的検査

検体投与群 (2000mg/kg) の雌雄各5匹と、対照群動物を以下の臓器の病理組織学的検査を行い比較検討した。

眼/視神経/脳 (前脳、上部脳幹、中脳、小脳及び橋、延髄髄質)/脊髓、頸部(C1)/脊髓、胸部(T1)/脊髓、腰部(L4)/脊髓神経根、背側(腰部)/脊髓神経根、腹側(腰部)/坐骨神経(近位、坐骨切痕)/脛骨神経(脛から下部)/足底神経/背根神経節(脊髓神経節、腰部)/ガッセル神経節/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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

臨床観察、体重及び摂餌量

試験 2 日に、検体投与群の雄 1 匹を切迫屠殺したがこの動物では影響のピークと考えられる試験 1 日において、一般状態の変化並びに FOB 及び自発運動量の変化が認められなかったこと、この用量群の他の動物では、毒性の徴候が認められなかったこと、本系統のラットに対する本検体の LD₅₀ 値が 5000 mg/kg を上回っていることが既知となっていることから、投与に起因したものは考えられなかった。

試験期間中のいずれの時期でも、その他の生存動物に一般状態の変化及び行動の変化は認められなかった。

投与群の体重増加に影響は認められなかった。投与群の摂餌量は、対照群にほぼ等しかった。

機能観察検査 (FOB)

結果を以下に示すとの差異は認められなかった。

結果の要約

項目	群 (mg/kg)	雄				雌			
		投与前	6時間後	7日後	14日後	投与前	6時間後	7日後	14日後
握力	対照群	723	971	1118	1387	673	1011	977	1074
前肢(g)	2000	788	1101	1222	1528	726	1014	1036	1263
握力	対照群	381	521	536	1238	357	470	533	945
後肢(g)	2000	394	542	533	1342	352	528	531	1028
着地開脚	対照群	9.05	9.27	10.00	10.61	9.40	8.17	8.78	9.87
幅(cm)	2000	10.09	9.22	9.90	10.74	8.97	7.33	7.99	9.57
直腸温	対照群	38.89	38.10	38.71	39.37	38.96	38.56	38.94	39.94
(°C)	2000	38.96	38.22	38.86	39.43	38.93	38.40	39.08	39.67

自発運動量

各群 10 匹の平均値の合計 10 回のセッションにおける合計を次表に要約した。全試験期間を通して測定した各自発運動パラメータに対する投与に関連した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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水平方向における運動量

項目	群 (mg/kg)	雄				雌			
		投与前	6時間後	7日後	14日後	投与前	6時間後	7日後	14日後
全体幅 (cm)	対照群	2352	1129	3030	3738	3931	2842	4757	4558
	2000	2107	1495	3877	4098	3636	1728	4063	4031
運動 回数	対照群	191	111	185	203	274	193	263	271
	2000	179	111	231	224	251	144	232	245
運動時 間(秒)	対照群	199	101	233	288	312	219	332	339
	2000	182	123	302	318	270	136	270	289

垂直方向における運動量

項目	群 (mg/kg)	雄				雌			
		投与前	6時間後	7日後	14日後	投与前	6時間後	7日後	14日後
運動量 (計数)	対照群	452	170	412	472	787	554	723	742
	2000	508	222	535	479	820	357	703	689
立ち上 り回数	対照群	76	30	62	70	110	82	108	100
	2000	79	37	84	77	116	57	100	91
垂直時 間(秒)	対照群	196	71	185	199	383	296	356	352
	2000	240	96	233	197	457	188	345	359

その他の運動量[中心時間]

項目	群 (mg/kg)	雄				雌			
		投与前	6時間後	7日後	14日後	投与前	6時間後	7日後	14日後
中心円 の時間(秒)	対照群	86	60	190	204	189	139	212	300
	2000	76	47	242	263	164	34	194	211

剖検

剖検において、雌雄共に検体投与に起因する肉眼的所見は認められなかった。

病理組織学的検査

投与に関連があると考えられる神経病理学的変化は認められなかった。

本検体を 2000 mg/kg の用量でラットに単回強制経口投与しても、被験物質に関連したいずれの影響も誘発されなかった。従って、本検体は 2000 mg/kg の用量で単回経口投与したときに、ラットに神経毒性を示さないと考えられた。

5. 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-12)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、〔13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) -⑫-ア〕の規定により提出除外にあてはまる。

本剤の 90 日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから、上記条文が適用されるため。

[除外根拠]

本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから、上記条文が適用されるため。

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。

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亜急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-13)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : Tif:RAIf (SPF)系ラット (Sprague-Dawley 由来)、約 5 週齢、
1 群雌雄各 15 匹 開始時体重 雄:173.8~205.7g、雌:144.9~175.3g

対照群及び高投与群 (雄 ; 2000ppm、雌 ; 8000ppm) については 4 週間の回復試験群 (1 群雌雄各 10 匹) を設けた。

試験内容 / 投与量 (ppm)		0	100	500	2000	8000
雄	試験群 (13 週間)	10	10	10	10	—
	神経病理学的検査用	5	5	5	5	—
	回復試験群	10	—	—	10	—
雌	試験群 (13 週間)	10	10	10	10	10
	神経病理学的検査用	5	5	5	5	5
	回復試験群 (4 週間)	10	—	—	—	10

試験期間 : 投与期間 (13 週間) 1994 年 2 月 24 日~1994 年 5 月 30 日

回復期間 (4 週間) 1994 年 5 月 26 日~1994 年 6 月 24 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0, 100, 500, 2000ppm (雌雄) 及び 8000ppm (雌) の濃度で混和し、3 か月間にわたって随時摂食させた。さらに、対照群と最高投与群 (雄 ; 2000ppm 群, 雌 ; 8000ppm) の回復試験群には基礎飼料を 4 週間投与した。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。

〈投与量の設定根拠〉

観察・検査項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を1日2回観察した。

雄では、2000ppm群1例を投与35日に、対照群1例を投与69日に屠殺した。

雌では、2000及び8000ppm群のそれぞれ1例（投与16と28日）及び対照群1例（投与43日）の死亡が観察され、8000ppm群の4例を投与30～34日に屠殺した。

一般症状；全動物について一般症状を毎日観察した。

雌の8000ppm群の全例に軟便（試験第1週時）と一過性の立毛が観察された。

うずくまり及び自発運動低下が観察されたが、これは瀕死状態の動物によるものであった。

その他には、検体投与に起因する一般症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

雌の2000及び8000ppm群の各1例に体重減少がみられ、死亡または屠殺した。

雄の500及び2000ppm群並びに雌の2000及び8000ppm群で投与期間を通して体重増加抑制が認められ、13週目の体重増加量は対照群と比較して、雄ではそれぞれ9%及び20%、雌ではそれぞれ17%及び40%の減少であった。4週間の回復期間中、高投与群の雌雄とも体重増加がみられ、回復期間終了時、依然体重は低いものの、体重増加量は対照群に比して高値であった。その他の投与群の雌雄では、投与に起因した体重変化はみられなかった。

飼料摂取量及び相対飼料摂取量；

飼料摂取量を毎週1回測定し、相対飼料摂取量を算出した。

雄の500及び2000ppm群並びに雌の2000及び8000ppm群で、対照群と比較して6～10%の飼料摂取量低下が認められた。

回復期間中の飼料摂取量は、雌雄とも対照群より増加を示した。

相対飼料摂取量では、8000ppm群雌で対照群と比較して高値であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（検体含有量の分析をもとに補正した値）は、下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	500	2000	8000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.44	30.6	127	—
	雌	6.76	32.8	133	618

摂水量；摂水量を毎週1回（ケージ単位）測定した。

雄の2000ppm群では摂水量の低下が投与1～4週に認められ、雌の8000ppm群では投与期間を通して摂水量の低下が認められた。

回復期間中の摂水量は、雌雄とも対照群と同程度であった。

血液学的検査；

投与終了時及び回復期間終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8%クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球容積分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数及びプロトロンビン時間

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

雌の 8000ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度増加と好酸球の軽度減少が認められた。

これらの変動は、回復期間終了時には対照群と同程度の値を示し、回復が認められた。その他に認められた変化は、軽微であり、生理学的変動の範囲内の変化であり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌			
		100	500	2000	100	500	2000	8000
14 週 時	赤血球数							104+
	ヘモグロビン濃度							103+
	ヘマトクリット値							(103)
	RDW			104↑+				
	MCH		97↓					
	HDW			88-			88-	83↓-
	白血球数				98↓			
	好酸球比							56↓+
	好酸球数							61↓+
	リンパ球比							105+
	リンパ球数				96↓			
	単球比							78-
	非染色性大型細胞比							77-
	回 復 群	RDW	-	-	110↑+	-	-	-
HDW		-	-		-	-	-	89↓-
リンパ球比		-	-	87-	-	-	-	

Lepage の検定, ↑↓ ; p<0.01, Jonckheere の検定, +- ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

()内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向を示す。

数値の網掛けは、投与の影響。

血液生化学的検査；

血液学的検査と同一時期及び同一動物から得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について検査した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、ASAT (GOT)、ALAT (GPT)、ALP、GGT

表 2 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雄では、2000ppm 群でグロブリンの減少とそれに伴う総タンパクの減少及び A/G 比の増加が認められ、さらにコレステロールの増加が認められた。雌では、2000 及び 8000ppm 群でグロブリンの減少とそれに伴う総タンパクの減少及び A/G 比の増加が認められた。また、8000ppm 群でグルコース、尿素及びカリウムの増加が認められた。その他に認められた変化は軽度であり、毒性学的な関連性はないものと考えられた。

[申請者注]

表 2. 血液生化学的検査

検査時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌			
		100	500	2000	100	500	2000	8000
14 週 時	グルコース							113↑+
	尿素							118↑+
	クレアチニン			114↑+	115 +	115↑+	116+	
	総ビリルビン				123 +			
	総タンパク			96↓-			95↓+	96↓+
	アルブミン				101↑			
	グロブリン			90↓+			91↓	89↓+
	A/G 比		105↑	111↑+			(107)	115↑+
	コレステロール			128↑+				
	ナトリウム			99↓-		99↓	99↓-	99↓-
	カリウム							110↑+
	クロール			98↓-			98-	98-
	無機リン			110↑+	108↑+			
	ASAT (GOT)							76↓-
ALP						200↑+	195↑+	
回 復 群	総ビリルビン	-	-	145↑+	-	-	-	
	ASAT (GOT)	-	-		-	-	-	61↓-
	ALAT (GPT)	-	-		-	-	-	64↓-

Lepage の検定, ↑↓ ; p<0.01, Jonckheere の検定, +- ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

()内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向を示す。

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

表 3. 雌のアルカリフォスファターゼ値 (U/l)

	0 ppm	100 ppm	500ppm	2000ppm	8000ppm	背景データ
14	37.92	40.87	44.72	55.90 ↑ +	54.44 ↑ +	
週	28.2~53.2	27.8~60.3	34.6~57.7	48.5~71.0	39.2~70.1	

Lepage の検定, ↑ : p<0.05. Jonckheere の検定, + : p<0.01.

背景データ ;

尿検査 ;

投与終了時及び回復期間終了時に全生存動物を対象として、一夜尿を採取し測定した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び尿沈渣

雌の 8000ppm 群で、pH の軽度低下が認められた。雄では投与に関連した変化は認められなかった。雌で認められた変化は、回復期間内に回復した。

眼科検査 ; 試験開始前、投与終了時並びに回復期間終了時に対照群及び 8000ppm 群の動物を対象として実施した。

投与に起因した変化は認められなかった。

神経毒性検査 ; 試験開始前、投与第 4, 9, 13 週時及び回復期間終了時に雌雄各群 10 匹 (対照群と高用量群は 15 匹) について、以下の検査を実施した。

症状観察、機能検査 (感覚機能、自律神経機能、感覚運動協調性)、自発運動量

投与に関連した影響は観察されなかった。

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

臓器重量；投与終了時及び回復期間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、対体重比を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾及び甲状腺

表 4 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雄の 500 及び 2000ppm 群並びに雌の 2000 及び 8000ppm 群で最終体重の低下及び肝の体重比増加が、雄の 500 及び 2000ppm 群で腎の体重比増加が認められた。

[申請者注]

その他に認められた統計学的な有意な差は、軽度であること、用量相関性がみられないことから毒性的に影響のないものと考えられた。

表 4. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌			
	投与量 (ppm)		100	500	2000	100	500	2000	8000
14 週 時	最終体重			(94)	87-			(94)	78↓-
	脳	重量							93↓-
		体重比		105↑	113+				119↑
	心	重量					98↓		
		体重比							125↑+
	肝	体重比		113↑+	122↑+			(113)	139↑+
	腎	体重比		(108)	112+				114+
	脾	体重比							117+
	甲状腺	体重比							140+
	回 復 群	心	体重比	-	-		-	-	-

Lepage の検定, ↑↓ ; p<0.01, Jonckheere の検定, +- ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

() の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す。

数値の網掛けは投与の影響、斜体文字は体重低下による変動

肉眼的病理検査；投与終了時及び回復期間終了時の全動物を対象として実施した。

2000ppm 群の雄 1 例、8000ppm 群の雌 3 例に消瘦が観察された。

その他に投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、関節を含む大腿骨、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、脾、肝、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、膣、下垂体、甲状腺（上皮小体）、副腎、胸腺、脳、末梢神経及び肉眼的病変部

表 5 に 14 週時屠殺動物及び回復試験群に認められた主な病理組織所見を、表 6 に死亡及び切迫屠殺動物に認められた主な病理組織所見を示した。

14 週時屠殺動物：

肝では小葉中心性の軽微な肝細胞肥大が 2000ppm 群の雄 5/10 例に、8000ppm 群の雌 7/8 例に認められた。

脾では萎縮が 2000ppm 群の雄 2/10 例、雌 1/9 例（軽微）に、8000ppm 群の雌 7/8 例（軽微～中等度）に認められた。

唾液腺の軽微な萎縮が 8000ppm 群の雌 1/8 例に認められた。

回復試験群：

14 週時屠殺動物に認められた変化のほとんどが回復したが、脾の萎縮が 2000ppm 群の雄で 2/10 例観察された。

一方、雌の 8000ppm 群で子宮の軽微な萎縮と胸腺の軽微な萎縮をそれぞれ 1/8 例に観察された。

死亡及び切迫屠殺動物：

肝では小葉中心性の軽微な肝細胞肥大が雌の 8000ppm 群で 4/5 例認められた。脾の萎縮が 2000ppm 群の雄及び雌で各 1 例（軽微～中等度）に、8000ppm 群の雌で 5/5 例（軽微から重度）に認められ、8000ppm 群の 2 例には浮腫を伴っていた。唾液腺の萎縮が 2000ppm 群の雄及び雌で各 1 例に、8000ppm 群の雌で 5/5 例に認められた。腎の急性尿細管病変（軽微～中等度）が雌の 8000ppm 群で 5/5 例に認められた。

さらに、骨髄の細胞低形成、脾、リンパ節、大腸粘膜、子宮、卵巣、下垂体及び胸腺の萎縮が認められた。これらの萎縮性変化の認められた動物は飼料摂取量の低下及び顕著な体重減少がみられたことから、一般症状の変化に関連したものと考えられた。

その他に認められた変化は、通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度および分布のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

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

神経病理学的検査；対照群雌雄各 5 匹ならびに高投与群雌雄各 4 匹（雄 2000ppm の 1 例は投与 35 日に、雌 8000ppm の 1 例は投与 30 日に切迫屠殺した）について、以下の組織の病理組織標本（脳と眼球；H/E 染色、脳；グリム・イレット染色、脊髄、神経根、神経節、末梢神経及び筋肉；エポキシ樹脂包埋、トルジウム染色）を作製し検査した。

前脳(大脳)、上部脳幹、中脳、小脳及び橋、延髄、脊髄(頸部、胸部、腰部)、ガッセル神経節、脊髄神経節(L4)、背側及び腹側脊髄神経根(L4)、近位坐骨神経、腓腹神経、脛骨神経、足底神経、骨格筋(腓腹筋)、眼球、視神経

表 7 に認められた神経病理組織所見を示した。

雄の 2000ppm 群及び雌の 8000ppm 群における眼球、視神経、中枢及び末梢神経の病理組織学的検査で、投与に関連した神経系への変化は認められなかった。

雌雄の高用量群で神経系への病理組織学的影響が認められなかったことから、低、中用量における神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 7. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	0	100	500	2000	0	100	500	2000	8000
投 与 量 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000	8000
検 査 動 物 数	(5)	(-)	(-)	(4)	(5)	(-)	(-)	(-)	(4)
網 膜 : 萎 縮	1	-	-	0	0	-	-	-	0
脊髄神経根(背側):神経線維の変性	0	-	-	0	1	-	-	-	0

以上の結果、本剤の3か月間飼料混入投与による亜急性毒性の影響として、雄の500及び2000ppm群、雌の2000及び8000ppm群で飼料摂取量の低下、体重増加抑制及び体重増加量の低下がみられ、投与1週に雌の8000ppm群全例に軟便が観察された。雌の2000及び8000ppm群で各1例に死亡が認められ、雄の2000ppm群1例、雌の8000ppm群4例を切迫屠殺した。

血液学的検査では、雌の8000ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度増加と好酸球の低下が認められた。生化学的検査では、雄の2000ppm群、雌の2000及び8000ppm群でグロブリン減少に伴う総タンパクの軽度減少、雄の2000ppm群でコレステロールの軽度増加、雌の8000ppm群でグルコース、尿素及びカリウムの増加が認められた。尿pHは雌の8000ppm群で酸性を示した。

臓器重量では、肝の体重比(雄の500及び2000ppm群、雌の2000及び8000ppm群)と腎の体重比(雄の500及び2000ppm群)の増加が認められた。

病理組織学的所見として、肝細胞肥大(雄2000ppm群、雌8000ppm群)、脾の萎縮(雄2000ppm群、雌2000及び8000ppm群)、唾液腺の萎縮(雌8000ppm群)が認められた。

回復期間終了時の影響として、脾の萎縮が雄の2000ppm群に、子宮及び胸腺の萎縮が雌の8000ppm群1例に認められた。

これらのことから、無毒性量は100ppm(雄; 6.44mg/kg/day, 雌; 6.76mg/kg/day)であると判断された。

[申請者注]

表 5. 14 週時屠殺動物及び回復試験群に認められた主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投 与 量 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000
検 査 動 物 数		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(8)
14 週 時 屠 殺 動 物	脾 : ヘモジデリン沈着	8	7	6	4	10	7	9	9	6
	髄外造血亢進	7	8	7	8	6	3	5	8	8
	肺 : 肺胞泡沫細胞集簇	6	4	5	8	7	6	5	7	2
	心 : 線維化を伴う炎症	0	2	5*	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維化	2	0	0	2	0	0	0	0	0
	唾液腺 : 萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝 : リンパ球浸潤	1	0	0	1	1	0	0	0	1
	壊死	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	器質化壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管線維化	0	2	1	0	0	0	0	1	1
	肝細胞肥大	0	0	0	5*	0	0	0	0	7**
	膵 : 萎縮	0	0	0	2	0	0	0	1	7**
	外分泌腺の萎縮	1	0	0	1	1	2	4	1	0
	腺胃 : 拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎 : 慢性進行性腎症	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	腎石灰沈着症	0	0	0	0	10	10	10	9	8
	尿細管萎縮	3	1	2	0	1	2	2	5*	1
	尿細管好塩基性増生	0	1	2	2	1	0	0	0	0
	腎盂拡張	1	0	0	0	3	0	0	0	1
	腎盂炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣 : 精細管萎縮	3	1	0	1	—	—	—	—	—
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	1	2	1	1	0
副腎 : 皮質脂肪化	4	2	6	1	0	0	0	0	0	
膵島 : 過形成	3	4	3	2	0	1	0	0	0	
検 査 動 物 数		(9)	(—)	(—)	(10)	(9)	(—)	(—)	(—)	(8)
回 復 試 験 群	脾 : ヘモジデリン沈着	8	—	—	8	9	—	—	—	8
	髄外造血亢進	8	—	—	5	0	—	—	—	0
	肺 : 肺胞泡沫細胞集簇	8	—	—	7	7	—	—	—	3
	心 : 線維化を伴う炎症	6	—	—	8	0	—	—	—	0
	肝 : 壊死	0	—	—	0	1	—	—	—	0
	胆管線維化	1	—	—	1	0	—	—	—	0
	膵 : 萎縮	0	—	—	2	0	—	—	—	0
	腎 : 腎石灰沈着症	0	—	—	0	8	—	—	—	8
	尿細管萎縮	1	—	—	4	5	—	—	—	0
	尿細管好塩基性増生	0	—	—	1	0	—	—	—	0
	腎盂上皮過形成	0	—	—	1	0	—	—	—	0
	精巣 : 精細管萎縮	0	—	—	1	—	—	—	—	—
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	1	—	—	—	1
	萎縮	—	—	—	—	0	—	—	—	1
	副腎 : 皮質脂肪化	2	—	—	4	0	—	—	—	0
	膵島 : 過形成	5	—	—	6	0	—	—	—	0

Fisher's exact test, *:p<0.05, **:p<0.01

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。

表 6. 死亡及び切迫屠殺動物に認められた主な病理組織学的所見

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌				
		0	100	500	2000	0	100	500	2000	8000
検 査 動 物 数		(1)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(1)	(5)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨髓：出血	0	0	0	1	0	0	0	1	5
	細胞低形成	0	0	0	1	0	0	0	1	5
	脾：ヘモジデリン沈着	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1	3
	リンパ節のリンパ組織：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	5
	肺：間質肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺胞泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	唾液腺：萎縮	0	0	0	1	0	0	0	1	5
	肝：肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	脾：萎縮	0	0	0	1	0	0	0	1	5
	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	小腸：粘膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	大腸：粘膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	腎：急性の尿細管病変	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	腎石灰沈着症	0	0	0	0	0	0	0	1	4
	尿細管萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1	5
	精巣：精細管萎縮	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	子宮：萎縮	—	—	—	—	0	0	0	1	3
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	0	0	0	1	3
	下垂体：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	3
副腎：皮質過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
胸腺：萎縮	0	0	0	1	0	0	0	1	5	

Fisher's exact test で有意差なし。