

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2. 乳汁への移行試験

試験未実施

試験省略理由：家畜の飼料の用に供される農作物以外の農作物に使用される場合に該当するため。また、稲わらにおける残留量が1ppm以下であったため。

## 3. 土壌残留

### (1) 分析法の原理と操作上の留意点

土壌代謝研究の結果から、親化合物（トリフルミゾール）及び主代謝物

を標的分析化合物として分析法を確立

した。すなわち、

で抽出後、

に転溶し、

カラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフィーで定量する。

### (2) 分析対象化合物

(E)-4-クロロ- $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロ-N-(1-イミダゾール-1-イル-2-プロポキシエチリデン)-*o*-トルイジン

$C_{15}H_{15}ClF_3N_3O$  M.W. 345.5 (トリフルミゾール)

### (3) 残留試験結果

#### (イ) 畑地圃場試験

推定半減期：第三紀埴土 親化合物 37日 代謝物込み 49日

沖積埴土 親化合物 14日 代謝物込み 23日

| 試料調製場所<br>(土性)                 | 分析化合物    | 分析値 (親化合物換算 ppm) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------------------------|----------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                |          | 処理直後             |       | 1日後   |       | 3日後   |       | 14日後  |       | 30日後  |       | 60日後  |       |
|                                |          | 最高値              | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   |
| 長野<br>植防研<br>第三紀<br>埴土<br>S57年 | トリフルミゾール | 0.78             | 0.74  | 0.83  | 0.80  | 0.58  | 0.55  | 0.53  | 0.47  | 0.48  | 0.44  | 0.22  | 0.20  |
|                                |          | <0.02            | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
|                                |          | 0.03             | 0.03  | 0.03  | 0.02  | 0.12  | 0.11  | 0.08  | 0.08  | 0.06  | 0.05  | 0.05  | 0.04  |
|                                |          | 0.17             | 0.16  | 0.20  | 0.20  | 0.28  | 0.27  | 0.37  | 0.30  | 0.30  | 0.28  | 0.13  | 0.12  |
|                                | 合計       | 0.98             | 0.93  | 1.06  | 1.02  | 0.98  | 0.93  | 0.98  | 0.85  | 0.84  | 0.77  | 0.40  | 0.36  |
| 青森<br>りんご試<br>沖積<br>埴土<br>S57年 | トリフルミゾール | 0.27             | 0.23  | 0.24  | 0.22  | 0.24  | 0.20  | 0.11  | 0.10  | 0.07  | 0.06  | 0.05  | 0.04  |
|                                |          | 0.08             | 0.06  | 0.06  | 0.06  | 0.11  | 0.11  | 0.05  | 0.04  | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
|                                |          | 0.08             | 0.08  | 0.08  | 0.08  | 0.10  | 0.10  | 0.09  | 0.09  | 0.04  | 0.04  | 0.03  | 0.03  |
|                                |          | 0.06             | 0.05  | 0.10  | 0.09  | 0.13  | 0.12  | 0.15  | 0.14  | 0.09  | 0.09  | <0.02 | <0.02 |
|                                | 合計       | 0.49             | 0.42  | 0.48  | 0.45  | 0.58  | 0.53  | 0.40  | 0.37  | 0.20  | 0.19  | 0.08  | 0.07  |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ロ) 畑地容器内試験 (試験実施温度 : 25℃)

推定半減期 : 第三紀埴土 親化合物 5日 代謝物込み 14日  
 沖積埴土 親化合物 1日 代謝物込み 13日

| 土性採取場所          | 分析化合物   | 分析値 (親化合物換算 ppm) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------------|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                 |         | 処理直後             |       | 1日後   |       | 3日後   |       | 7日後   |       | 14日後  |       | 30日後  |       |
|                 |         | 最高値              | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   |
| 第三紀埴土 (長野) S57年 | トリフルメチル | 0.64             | 0.61  | 0.41  | 0.39  | 0.37  | 0.34  | 0.27  | 0.27  | 0.14  | 0.12  | 0.06  | 0.06  |
|                 |         | <0.02            | <0.02 | 0.05  | 0.04  | 0.09  | 0.08  | 0.04  | 0.04  | 0.04  | 0.04  | <0.02 | <0.02 |
|                 |         | <0.02            | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
|                 |         | 0.02             | 0.02  | 0.03  | 0.02  | 0.09  | 0.08  | 0.15  | 0.13  | 0.14  | 0.14  | 0.12  | 0.10  |
|                 | 合計      | 0.66             | 0.63  | 0.49  | 0.45  | 0.55  | 0.50  | 0.46  | 0.44  | 0.32  | 0.30  | 0.18  | 0.16  |
| 沖積埴土 (青森) S57年  | トリフルメチル | 0.72             | 0.65  | 0.37  | 0.34  | 0.27  | 0.26  | 0.28  | 0.26  | 0.15  | 0.14  | 0.07  | 0.06  |
|                 |         | <0.02            | <0.02 | 0.05  | 0.05  | 0.16  | 0.15  | 0.23  | 0.20  | 0.09  | 0.08  | 0.08  | 0.08  |
|                 |         | <0.02            | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
|                 |         | <0.02            | <0.02 | 0.03  | 0.03  | 0.08  | 0.06  | 0.08  | 0.07  | 0.10  | 0.08  | 0.07  | 0.07  |
|                 | 合計      | 0.72             | 0.65  | 0.45  | 0.42  | 0.51  | 0.47  | 0.59  | 0.53  | 0.34  | 0.30  | 0.22  | 0.21  |

#### 4. 後作物残留試験

試験未実施

試験省略理由 : 有効成分の好氣的条件下における土壌半減期が100日を超えないため、不要と判断される。

#### 5. 水質汚濁性

試験未実施

試験省略理由 : 水田において使用されない場合に該当する。

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

| No.      | 試験の種類・<br>被験物質<br>(純度)     | 供試<br>生物         | 1群当り<br>の<br>供試数                     | 試験<br>方法         | 試験<br>水温<br>(°C)  | LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値(mg/L)   |       |       |        | 試験機関<br>(報告年)                    | 記載<br>頁 |
|----------|----------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|-------------------|---|-------|-------|--------|----------------------------------|---------|
|          |                            |                  |                                      |                  |                   | 24h   | 48h   | 72h   | 96h    |                                  |         |
| 1<br>GLP | 魚類急性<br>毒性試験<br>原体         | コイ               | 10                                   | 半<br>止<br>水<br>式 | 20.5<br>～<br>22.2 | 1.27*   | 1.13* | 1.03* | 0.869* | Covance <sup>1)</sup><br>(2002)  | 有用-3    |
| 2<br>GLP | シノコ類急性<br>遊泳阻害試験<br>原体     | 材シノコ             | 20                                   | 半<br>止<br>水<br>式 | 20.1<br>～<br>21.1 | 5.43*   | 1.71* | —     | —      | Covance <sup>1)</sup><br>(2002)  | 有用-4    |
| 3<br>GLP | 藻類生長<br>阻害試験<br>原体         | 緑藻 <sup>2)</sup> | 初期濃度<br>1×10 <sup>4</sup><br>cell/ml | 振<br>盪<br>培<br>養 | 21.8<br>～<br>23.3 | ErC <sub>50</sub> (0-72h) : 1.91*<br>EbC <sub>50</sub> (0-72h) : 0.858*<br>NOECr : 0.831*<br>NOECb : 0.277* |       |       |        | Covance <sup>1)</sup><br>(2002)  | 有用-5    |
| 4<br>GLP | 魚類急性<br>毒性試験<br>50%水和剤     | コイ               | 10                                   | 止<br>水<br>式      | 21.0<br>～<br>21.5 | 2.1 <sup>5)</sup>   | 2.1   | 2.1   | 2.1    | Safeparm <sup>4)</sup><br>(1996) | 有用-6    |
| 5<br>GLP | シノコ類急性<br>遊泳阻害試験<br>50%水和剤 | 材シノコ             | 20                                   | 止<br>水<br>式      | 21.0              | 5.0 <sup>6)</sup>   | 2.1   | —     | —      | Safeparm <sup>4)</sup><br>(1996) | 有用-7    |
| 6<br>GLP | 藻類生長<br>阻害試験<br>50%水和剤     | 緑藻 <sup>2)</sup> | 初期濃度<br>1×10 <sup>4</sup><br>cell/ml | 振<br>盪<br>培<br>養 | 23.0<br>～<br>23.5 | ErC <sub>50</sub> (0h-72h) : 6.3<br>EbC <sub>50</sub> (0h-72h) : 3.0<br>NOECr : 0.600<br>NOECb : 0.600      |       |       |        | 日曹分析<br>センター<br>(2004)           | 有用-8    |
| 7        | 魚類急性<br>毒性試験<br>30%水和剤     | コイ               | 10                                   | 止<br>水<br>式      | 20.8<br>～<br>22.8 | 5.02  | 5.02  | 4.50  | 4.33   | 安評センター <sup>3)</sup><br>(2005)   | 有用-9    |
| 8        | シノコ類急性<br>遊泳阻害試験<br>30%水和剤 | セズ<br>シノコ        | 20                                   | 止<br>水<br>式      | 19.8<br>～<br>20.6 | 8.89  | 4.55  | —     | —      | 安評センター <sup>3)</sup><br>(2005)   | 有用-10   |

\* : 平均実測濃度に基づく LC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>

1) Covance Laboratories Ltd.

2) *Pseudokirchneriella subcapitata*

3) 財食品農医薬品安全性評価センター

4) Safeparm Laboratories

5) LC<sub>50</sub> : 1h > 8.0, 3h = 6.4, 6h = 4.7

6) EC<sub>50</sub> : 1h > 8.0, 3h > 8.0, 6h > 8.0

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| No.       | 試験の種類・<br>被験物質<br>(純度)    | 供試<br>生物         | 1群当り<br>の<br>供試数                     | 試験<br>方法 | 試験<br>水温<br>(°C)  | LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値(mg/L)   |     |     |     | 試験機関<br>(報告年)                   | 記載<br>頁 |
|-----------|---------------------------|------------------|--------------------------------------|----------|-------------------|---|-----|-----|-----|---------------------------------|---------|
|           |                           |                  |                                      |          |                   | 24h   | 48h | 72h | 96h |                                 |         |
| 9<br>GLP  | 藻類生長<br>阻害試験<br>30%水和剤    | 緑藻 <sup>2)</sup> | 初期濃度<br>11030<br>cell/ml             | 振盪培養     | 23.5              | ErC <sub>50</sub> (24h-48h) : 14.39<br>(24h-72h) : 12.07<br>EbC <sub>50</sub> (0h-72h) : 6.93<br>NOECr : 4.7<br>NOECb : 1.9 |     |     |     | 安評センター <sup>3)</sup><br>(2005)  | 有用-11   |
| 10<br>GLP | 魚類急性<br>毒性試験<br>15%乳剤     | コイ               | 10                                   | 止水式      | 24.0<br>～<br>24.7 | 4.2   | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 日本曹達(株)<br>小田原<br>研究所<br>(1989) | 有用-12   |
| 11<br>GLP | シノコ類急性<br>遊泳阻害試験<br>15%乳剤 | 材シノコ             | 20                                   | 止水式      | 19.8<br>～<br>20.0 | 13  | 12  | —   | —   | 日曹分析<br>センター<br>(2004)          | 有用-13   |
| 12<br>GLP | 藻類生長<br>阻害試験<br>15%乳剤     | 緑藻 <sup>2)</sup> | 初期濃度<br>1×10 <sup>4</sup><br>cell/ml | 振盪培養     | 23.0<br>～<br>23.5 | ErC <sub>50</sub> (24h-48h) : 20<br>(24h-72h) : 23<br>EbC <sub>50</sub> (0h-72h) : 10<br>NOECr : 11.4<br>NOECb : 2.35       |     |     |     | 日曹分析<br>センター<br>(2004)          | 有用-14   |

2) *Pseudokirchneriella subcapitata*

3) 財食品農医薬品安全性評価センター

## 1-1. 原体

### 水産動植物への影響に関する試験

#### 1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

試験機関：Covance Laboratories Ltd. (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

被験物質：トリフルミゾール原体

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*) 1 群各 10 匹

平均体長=36mm (35~39 mm)、平均体重=0.7902 g (0.5594~1.0225)

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、24 時間毎に試験溶液を交換する半止水式暴露を 96 時間行った。24 時間毎に被験物質を秤量し、アセトンを用いて溶液とした後、順次希釈調製して各試験濃度を作製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露開始 3、24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。また、水温、pH、硬度および溶存酸素濃度は毎日試験液の交換前後で記録した。試験液中の濃度分析は、0 および 72 時間目は新鮮な試験液から、24、48 時間目は試験に用いた試験液から採取し、それぞれ 4 つのサンプルを取って行った。このうち 2 つは孔径 0.2 μm のフィルター濾過を行い、残りはそのまま用いた。

試験水温：20.5 ~ 22.2°C

結 果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                         | 設定濃度              | 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10.   |  |
|--|-------------------|--|--|
|  | 平均実測濃度*           | 0.123, 0.268, 0.611, 1.10, 2.12, 4.18, 7.16<br>(0.0603, 0.188, 0.538, 0.961, 1.63, 3.82, 7.01) |  |
| LC <sub>50</sub> (mg/L) *<br>[95%信頼限界] | 24 h              | 1.27 [ - ]<br>(1.08) [ - ]   |  |
|  | 48 h              | 1.13 [ 0.965~1.33 ]<br>(0.965) [ 0.833~1.11 ]  |  |
|  | 72 h              | 1.03 [ 0.875~1.22 ]<br>(0.889) [ 0.759~1.03 ]  |  |
|  | 96 h              | 0.869 [ 0.738~1.02 ]<br>(0.758) [ 0.646~0.879 ]  |  |
| NOEC (mg/L) *                          | 0.123<br>(0.0603) |  |  |

\*：平均実測濃度、( )内の数値は試験液をフィルター濾過した後に測定した値を示す

暴露期間中、対照区で 1 尾死亡がみられた。

試験液中の被験物質の測定濃度は、試験開始時で 0.142、0.321、0.678、1.245、2.44、4.715、7.74 mg/L (設定濃度の 77.4~108.5%) であった。試験終了時は、全例死亡の濃度区 (2.5 mg/L 以上の濃度区) を除き、0.112、0.249、0.469、0.966 mg/L (設定濃度の 71.8~79.6%) であった。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：Covance Laboratories Ltd. (英国)

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2002 年

被験物質：トリフルミゾール原体

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の半止水式暴露を行った。被験物質はアセトンで定容し、試験原液とした。これを希釈水に添加して各濃度の試験水を調製した。助剤濃度は 100 µl/L であった。暴露開始、24 時間の換水前後、暴露終了時に対照群、助剤対照群、処置群ともに、試験水の温度、pH、溶存酸素量、被験物質濃度を測定した。また暴露開始 3 時間後、24 時間後および 48 時間後に死亡、遊泳阻害について観察した。

試験水温：20.1～21.1℃

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度          | 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10   |                     |  |  |                             |
|-------------------------------------|---------------|--|---------------------|--|--|-----------------------------|
|                                     | 平均<br>実測濃度    | 0, 0.610, 1.05, 2.19, 4.54, 5.35<br>(0, 0.442, 0.79, 1.93, 4.19, 5.07) |                     |  |  |                             |
| EC <sub>50</sub> (mg/L) *<br>[信頼限界] | 24 h          | 濾過なし   | 5.43<br>[4.05～9.68] |  |  | 濾過あり<br>5.15<br>[3.71～9.85] |
|                                     |               | 48 h   | 1.71<br>[1.39～2.09] |  |  | 1.42<br>[1.12～1.78]         |
|                                     | NOEC (mg/L) * |  | 0.610 (0.442)       |  |  |                             |

\*：平均実測濃度、( )内の数値は試験液をフィルター濾過した後に測定した値を示す

溶媒対照区で、一例に影響がみられたが、暴露匹数の 10%未満であったため、毒性影響としなかった。同様に設定最低濃度である 0.625 mg/L 区で遊泳阻害が一例みられ、1.25 mg/L 区で 4 例、2.5 mg/L 区で 11 例、5.0 mg/L 区以上では全例に阻害がみられた。

試験液中の被験物質濃度の測定結果<sup>1)</sup>は、暴露開始時のフィルター濾過なしの条件で 0.65、1.08、2.26、4.73、5.49 mg/L (設定濃度の 55～104%)、濾過ありの条件で 0.47、0.97、2.06、4.30、5.12 mg/L (設定濃度の 51～78%)、24 時間後のフィルター濾過なしの条件で 0.60、1.04、2.17、4.45、5.38 (設定濃度の 54～96%)、フィルター濾過ありの条件で、0.43、0.75、1.88、4.14、5.13 mg/L(設定濃度の 51～83%)であった。

3) 藻類生長阻害試験

試験機関：Covance Laboratories Ltd. (英国)

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2002 年

被験物質：トリフルミゾール原体

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, CCAP278/4)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方法：無菌振盪 (100 rpm) 培養により 96 時間の暴露を行った。被験物質は、アセトンを用いて保存溶液を調製し、これを培地で希釈して各試験濃度区を調製した。対照区は培地のみ、溶媒対照区はアセトンのみ (助剤濃度 100  $\mu$ L/L) を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH を測定した。被験物質暴露 24 時間毎に水温、被験物質濃度および生育阻害を測定した。

試験水温：21.8 ~ 23.3°C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                    | 設定濃度    | 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10   |                        |  |  |  |  |
|-----------------------------------|---------|--|------------------------|--|--|--|--|
|                                   | 平均実測濃度* | 0, 0.277, 0.831, 2.42, 4.64, 6.49<br>(0.001, 0.064, 0.401, 2.16, 4.14, 6.06) |                        |  |  |  |  |
| ErC <sub>50</sub> (mg/L) * [信頼限界] | 0~72 h  | 濾過なし   | 濾過あり                   |  |  |  |  |
|                                   |         | 1.91<br>[ 1.68~2.16 ]  | 1.29<br>[ 0.448~2.53 ] |  |  |  |  |
| 0.858<br>[ 0.550~1.24 ]           |         | 0.391<br>[ 0.156~0.765 ]   |                        |  |  |  |  |
| 0.831                             |         | 0.401  |                        |  |  |  |  |
| EbC <sub>50</sub> (mg/L) * [信頼限界] |         | 0.277  | 0.064                  |  |  |  |  |
| NOECr (mg/L) *                    |         |  |                        |  |  |  |  |
| NOECb (mg/L) *                    |         |  |                        |  |  |  |  |

\*：平均実測濃度、( )内の数値は試験液をフィルター濾過した後に測定した値を示す

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.658、1.25、2.45、4.71、8.05 mg/L (設定濃度の 81~105%)、試験終了時は 0.117、0.552、2.39、4.57、5.23 (設定濃度の 19~96%) であり、これらの平均実測濃度は、0.277、0.831、2.42、4.64、6.49 mg/L (設定濃度の 44~93%) であった。

試験終了(暴露 96 時間後)時、培地の色は対照区~1.25 mg/L 区までは緑色の不透明な懸濁液、2.5 および 5.0 mg/L 区では淡緑色懸濁液、10 mg/L 区では無色であった。

## 1-2. 製剤

### 水産動植物への影響に関する試験

- 1) コイを用いた急性毒性試験 (クリアパッチDF)      試験機関：Safepharm Laboratories (英国)  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年：1996 年

被 験 物 質：トリフルミゾール 50%水和剤(含有 53.0%)

供 試 生 物：コイ(*Cyprinus carpio*)、  
 1 群各 10 匹 (体長:4.1±0.1 cm、体重:1.73±0.11 g)

方 法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。希釈水には活性炭を用いて脱塩素した水道水を使用した。被験物質は、試験区毎に所定量を精秤し、超音波処理を施した後、希釈水を加えて試験液とした。暴露 1、3、6、24、48、72、96 時間後に症状観察を行い、記録した。

試 験 水 温：21.0～21.5℃

結 果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度 | 0, 0.80, 1.4, 2.5, 4.5, 8.0 |             |
|-------------------------------------|------|-----------------------------|-------------|
|                                     | 実測濃度 | 測定せず                        |             |
| LC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 1 h  | > 8.0                       | [-]**       |
|                                     | 3 h  | 6.4                         | [4.9 - 8.4] |
|                                     | 6 h  | 4.7                         | [3.9 - 5.7] |
|                                     | 24 h | 2.1                         | [1.8 - 2.5] |
|                                     | 48 h |                             |             |
|                                     | 72 h |                             |             |
|                                     | 96 h |                             |             |
| NOEC (mg/L) *                       | 0.80 |                             |             |

\*：設定濃度 \*\*：50%を超える死亡がなかったため。

症状としては、4.5 mg/L 以上の濃度区で暴露 1 時間後より平衡失調、嗜眠状態、瀕死状態がみられ、24 時間以内に全例の死亡が認められた。2.5 mg/L 区では、暴露 3 時間後より水槽底面の遊泳、平衡失調がみられ、6 時間後からは瀕死状態もみられた。1.4 mg/L 区では、暴露 24 時間後から、平衡失調がみられた。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (クリアパッチDF)

試験機関：Safepharm Laboratories (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1996年

被験物質：トリフルミゾール 50%水和剤(含有 53.0%)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 濃度区 20 頭(9 日齢の個体)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。秤量した被験物質調を脱塩素水道水に混ぜ、超音波処理を行って分散させて、設定最高濃度を調製した。これを順次希釈して、各試験液を作製した。試験は、給餌なし、16 時間明期/8 時間暗期の条件で実施した。暴露開始後、1、3、6、24、48 時間後にミジンコの遊泳阻害を観察した。

試験水温：21.0 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度 | 0, 0.025, 0.080, 0.25, 0.80, 2.5, 8.0 |  |
|-------------------------------------|------|---------------------------------------|--|
|                                     | 実測濃度 | 測定せず                                  |  |
| EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 1 h  | > 8.0 [ - ]                           |  |
|                                     | 2 h  |                                       |  |
|                                     | 3 h  |                                       |  |
|                                     | 6 h  |                                       |  |
|                                     | 24 h | 5.0 [ 4.3 ~ 5.7 ]                     |  |
|                                     | 48 h | 2.1 [ 1.7 ~ 2.7 ]                     |  |
| NOEC (mg/L) *                       | 0.80 |                                       |  |

\*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

3) 藻類生長阻害試験 (クリアパッチDF)

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

被験物質：トリフルミゾール 50%水和剤 (含有 52.3%)

供試生物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期濃度約  $1 \times 10^4$  cells/mL

方法：振とう培養下において 72 時間 (200prm) の暴露を 3 連制で行った。被験物質に OECD 培地を加えて試験原液を調製した。原液の適量を OECD 培地で希釈して各試験液を調製した。

試験は、pH 8.1~10.6、照度約 3720~3780 lux の連続照明で行った。

試験水温：22.8~23.4 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)             | 設定濃度    | 0, 0.200, 0.600, 1.80, 5.40, 16.2 |           |
|----------------------------|---------|-----------------------------------|-----------|
|                            | 実測濃度    | 実施せず                              |           |
| ErC <sub>50</sub> (mg/L) * | 24~48 h | 5.4                               | [4.7~6.2] |
|                            | 24~72 h | 5.5                               | [4.8~6.2] |
|                            | 0~72 h  | 6.3                               | [5.5~7.4] |
| EbC <sub>50</sub> (mg/L) * | 0~72 h  | 3.0                               | [2.6~3.5] |
| NOECr, NOECb (mg/L) *      | 0.600   |                                   |           |

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露終了時、設定最高濃度である 16.2 mg/L 濃度区の試験液は、無色透明で増殖はみられなかった。細胞形態に異常は認められなかった。

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験 (トリフミン水和剤)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年：2005 年

被験物質：トリフルミゾール 30%水和剤 (含有 31.0%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*) 1 群各 10 匹

体長\*：44~51 mm (平均 48.5 mm)、体重\*：2.0~3.5 g (平均 2.75 g)

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。濃度区ごとに被験物質を秤量し、希釈水に直接加えてテフロン棒で強く攪拌し、試験水を調製した。対照群、処置群ともに被験物質暴露 24、48、72 および 96 時間後に死亡、毒性徴候について観察した。

試験水温：20.8~22.8 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度 | 0, 1.0, 1.6, 2.5, 4.0, 6.3, 10.0<br>0, 0.2, 0.4, 0.6 (追加試験) |  |
|-------------------------------------|------|---|--|
|                                     | 実測濃度 | 測定せず  |  |
| LC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 24 h | 5.02** [4.0~6.3]  |  |
|                                     | 48 h | 5.02** [4.0~6.3]  |  |
|                                     | 72 h | 4.50 [3.82~5.53]  |  |
|                                     | 96 h | 4.33 [3.62~5.30]  |  |
| NOEC (mg/L) *                       |      | 0.6   |  |

\*：設定濃度、 \*\*：幾何平均値

症状としては、1.0 mg/L 区以上において体色黒化が、1.0~6.3 mg/L 区で表層遊泳、遊泳姿勢不安定、自発運動減少が観察された。また、1.6 および 2.5 mg/L 区で反応過敏、4.0 mg/L 区以上で横転状態が、4.0 mg/L 区で眼球突出がみられた。対照区では一般状態に異常は認められなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

申請者註 \*：体長および体重は、本試験および追加試験に用いられた魚の平均値を示した。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (トリフミン水和剤)

試験機関：側食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質： トリフルミゾール 30%水和剤 (含有 31.0%)

供試生物： ミジンコ (*Daphnia magna*)

1 濃度区 20 頭 (24 時間齢以内の個体)

方法： 各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。被験物質 100 mg を秤量し、希釈水で 100 mL に定容したものを基準液とした。濃度区毎に用意した希釈水に所定量の基準液を加えて、強く攪拌し、試験液を調製した。被験物質暴露 24、48 時間後にミジンコの遊泳状態を観察した。また、pH、水温、溶存酸素濃度および試験水の状態について記録した。

試験水温：19.8 ～ 20.6 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度 | 0, 3.0, 4.1, 5.5, 7.4, 10.0<br>0, 1.2, 1.7, 2.2 (追加試験) |  |
|-------------------------------------|------|--|--|
|                                     | 実測濃度 | 測定せず   |  |
| EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 24 h | 8.89 [7.54~12.02]                                      |  |
|                                     | 48 h | 4.55 [4.14~5.00]                                       |  |
| NOEC (mg/L) *                       | 2.2  |  |  |

\*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露期間中の pH は 7.7～8.0、溶存酸素濃度は 7.0～7.7 mg/L であり、試験水は全濃度区において透明であった。試験期間中の対照区の遊泳阻害率は 0% であり、溶存酸素濃度も飽和濃度の 60% 以上であったことから、本試験の有効性を確認した。

6) 藻類生長阻害試験 (トリフミン水和剤)

試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：トリフルミゾール 30%水和剤 (含有 31.0%)

供試生物：単細胞緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662)

初期濃度約 11030 cells/mL

方法：無菌振盪 (100rpm) 培養により 72 時間の暴露を行った。被験物質に試験培地を加えて定容し、試験原液を調製した。この原液を試験用水で希釈し、各試験水を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH および水温を測定した。細胞濃度および試験水の観察は、被験物質暴露 24、48、72 時間後に測定した。

試験水温：23.5 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                       | 設定濃度    | 0, 0.3, 0.8, 1.9, 4.7, 12.0, 30.0 |               |
|--------------------------------------|---------|-----------------------------------|---------------|
|                                      | 実測濃度    | 実施せず                              |               |
| ErC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 24~48 h | 14.39                             | [13.14~15.82] |
|                                      | 24~72 h | 12.07                             | [11.43~12.76] |
| EbC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 0~72 h  | 6.93                              | [6.38~7.53]   |
| NOECr [24-72h] (mg/L) *              |         | 4.7                               |               |
| NOECb [0-72h] (mg/L) *               |         | 1.9                               |               |

\*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

暴露期間中、全濃度区の試験水は透明であり、析出および沈殿は認められず、また、藻類の形態にも異常はなかった。試験水の pH は開始時が 8.0、終了時は 8.2~8.9 であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用製剤－水産 〉

7) コイを用いた急性毒性試験 (トリフミン乳剤)

試験機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

被験物質：トリフルミゾール 15%乳剤 (含有 16.7%)

供試生物：コイ(*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、体長：5.4±0.3 cm、体重：2.2±0.3 g

方法：各濃度あたり 10 匹のコイを用い、96 時間の止水式暴露を行った。被験物質は、希釈水で乳化し、試験区毎の試験液を調製した。暴露開始 3, 6, 24, 48, 72, 96 時間後に魚の毒性症状について観察した。試験期間中は、給餌をせず、16 時間明期・8 時間暗期の条件で飼育した。

試験水温：24.0 ~ 24.7 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)            | 設定濃度 | 0, 2.5, 3.5, 5.0, 7.0, 10 |  |
|---------------------------|------|---------------------------|--|
|                           | 実測濃度 | 測定せず                      |  |
| LC <sub>50</sub> (mg/L) * | 24 h | 4.2 [ - ] **              |  |
|                           | 48 h |                           |  |
|                           | 72 h |                           |  |
|                           | 96 h |                           |  |
| NOEC (mg/L) *             | 2.5  |                           |  |

\*：設定濃度 \*\*：算出されていない。

毒性症状としては、3.5 mg/L 以上の濃度区で、表層遊泳および平衡失調がみられた。5.0 mg/L 以上の濃度区では、症状が見られた後、死亡がみられ、暴露終了までに全例が死亡した。対照区では異常な症状は観察されなかった。

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

8) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (トリフィン乳剤)

試験機関：日曹分析センター  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2004 年

被験物質：トリフルミゾール 15%乳剤 (含有 15.9)

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*) 1 濃度区 20 頭 (生後 24 時間以内齢)

方法：各濃度あたり、20 頭のミジンコを用い、48 時間の止水式暴露を行った。  
被験物質を希釈水で定容し、これを被験物質原液とした。この被験物質原液を希釈水で定容して、各試験水を調製した。試験は、給餌なし、16 時間明期・8 時間暗期の条件で実施した。

試験水温：19.8 ～ 20.0 °C

結果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                      | 設定濃度 | 0, 6.0, 7.8, 10.1, 13.2, 17.1, 22.3 |           |
|-------------------------------------|------|-------------------------------------|-----------|
|                                     | 実測濃度 | 測定せず*                               |           |
| EC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 24 h | 13                                  | [12 ~ 14] |
|                                     | 48 h | 12                                  | [11 ~ 13] |
| NOEC (mg/L) *                       | 6.03 |                                     |           |

\*：設定濃度

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

試験液は、試験期間を通して全ての試験濃度区で無色透明であった。

9) 藻類生長阻害試験 (トリフィン乳剤)

試験機関：日曹分析センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被 験 物 質：トリフルミゾール 15%乳剤 (含有 15.9)

供 試 生 物：藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)、初期濃度約  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：振とう培養下において 72 時間 (100prm) の暴露を 3 連制で行った。被験物質に OECD 培地を加えて、試験原液を調製し、この原液を適宜 OECD 培地に添加して各試験液を調製した。

対照群、処置群ともに暴露開始・終了時に pH を測定した。被験物質暴露 24 時間毎に水温、被験物質濃度および生育阻害を測定した。

試 験 水 温：23.0～23.5 °C

結 果：

| 試験濃度<br>(mg/L)                       | 設定濃度    | 0, 1.07, 2.35, 5.17, 11.4, 25.0 |  |
|--------------------------------------|---------|---------------------------------|--|
|                                      | 実測濃度    | 実施せず                            |  |
| ErC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 24～48 h | 20 [17～25]                      |  |
|                                      | 24～72 h | 23 [20～26]                      |  |
| EbC <sub>50</sub> (mg/L) * [95%信頼限界] | 0～72 h  | 10 [9.2～12.0]                   |  |
| NOECr (mg/L) *                       | 11.4    |                                 |  |
| NOECb (mg/L) *                       | 2.35    |                                 |  |

試験液中の被験物質濃度の測定は、当該検体が農薬製剤であるため実施しなかった。

藻類の観察を行った結果、暴露終了時においても設定最高濃度である 25 mg/L の濃度区では緑色化しなかった。11.4 mg/L 以下の濃度では全て緑色化がみられた。



## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1. ミツバチに対する影響

| 供試生物                                 | 1試験区当たりの供試虫数    | 供試薬剤   | 試験方法   | 試験結果   | 試験機関<br>(報告年)    |
|--------------------------------------|-----------------|--|--|--|------------------|
| セイウミツバチ<br>( <i>Apis mellifera</i> ) | 20 頭/区、<br>3 反復 | 原体   | 直接接触法(局所):<br>マイクロシリンジを用いて、1頭当たり2 $\mu$ L の検体アセトン希釈溶液を処理。処理72 時間後までの死虫数、異常虫数を調査。 | 140 $\mu$ g a.i./頭の処理で、処理24 時間後の死虫・異常虫率は17 %であり、その影響は弱かった。   | 玉川大学<br>(1983 年) |
|                                      |                 | 水和剤<br>30%   | 直接接触法(浸漬):<br>金網製ケージにハチを入れ、水に溶いた薬液に1 分間浸漬した。                                     | LC <sub>50</sub> =約1000 ppm<br>(処理24 時間後)                    |                  |
|                                      |                 |  | 間接法:<br>シャーレ底面の濾紙に染み込ませたアセトン希釈液が、完全に揮発した後ハチを1 時間接触させた。                           | LC <sub>50</sub> >1000 ppm<br>処理72 時間後まで死虫・異常虫率に影響は認められなかった。 |                  |
|                                      |                 | イチゴハウス試験:<br>ビニールハウス内に1500 倍、2000 倍希釈を全面散布し、ハチに対する影響を観察した。 | 訪花中: 散布直後も異常個体みられず<br>受粉活動: 異常なし<br>行動: 巣箱出入り口での行動は正常であり、また、死虫もみられなかった。          | 日本曹達株<br>榎原農場<br>(1983 年)                                    |                  |

2-2. 蚕に対する影響

| 供試生物  | 1 試験区<br>当たりの<br>供試虫数 | 供試<br>薬剤               | 試験方法   | 試験結果  | 試験機関<br>(報告年)        |
|---|-----------------------|------------------------|--|---|----------------------|
| カイコ<br>春蚕期<br>鐘月<br>×<br>春嶺                             | 50 頭/区、<br>2 連制       | 水<br>和<br>剤<br><br>30% | 残毒性<br><br>1000 倍、2000 倍<br>希釈液を桑葉に<br>散布し、4 齢起幼<br>虫～上族まで<br>1 日 3 回給桑し<br>た。カイコの症状<br>を観察した。 | 散布当日でも中毒症状は全く見られなかった。発育は多少乱れ、1000 倍希釈では 10 日前、2000 倍希釈では 5 日前まで影響がみられた。   | 岐阜県蚕業試験場<br>(1984 年) |
| カイコ<br>初秋蚕期<br>秋光 1 号<br>×<br>竜白 1 号                    |                       |                        |  | 1000 倍希釈では 6 日前まで化蛹歩合、繭質ともやや劣ったが、2000 倍希釈では 3 日前でも対照区と差がみられなかった。<br><br>以上のことから、安全日数は 1000 倍希釈で 9～12 日、2000 倍希釈では 3～5 日と考えられる。                    |                      |
| カイコ<br>夏・晩秋蚕期<br>芙蓉<br>×<br>東海                          |                       |                        |  | 1000 倍希釈：夏蚕期では当日散布で食桑不振、化蛹歩合もやや低めであった。一方、晩秋蚕期では影響はみられなかった。<br><br>2000 倍希釈：夏・晩秋ともに当日散布でも影響なかった。<br><br>2000 倍希釈では散布当日、1000 倍希釈では 1 日経過すれば安全と結論した。 | 徳島蚕業試験場<br>(1984 年)  |
| 夏・晩秋蚕期<br><br>錦秋<br>×<br>鐘和<br>夏蚕期<br><br>芙蓉<br>×<br>東海 |                       |                        |  | 1000、2000 倍希釈ともに、散布当日から中毒蚕の発生はみられなかったが、散布当日、夏蚕期では 1000、2000 倍とも、晩秋期では 1000 倍希釈で繭質がわずかに低下した。散布当日は影響があると考える。  | 熊本県蚕業試験場<br>(1984 年) |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用一水産以外 〉

### 2-3. 天敵昆虫等に対する影響

| 供試生物                 | 1 試験区<br>当たりの<br>供試虫数 | 供試<br>薬剤             | 試験方法     | 試験結果                                 | 試験機関<br>(報告年)                        |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| ヤマトカガロウ<br>(1~2 齢幼虫) | 1 頭/区、<br>8 反復        | 水和剤<br><br>30 %      | ドライフィルム法 | 1000 倍で影響なし                          | 日本曹達株式会社小田原<br>研究所榛原農業研<br>究部※(2001) |
| ナミカカメシ<br>(成虫)       |                       |                      | 虫体浸漬法    | 500 倍で影響なし                           |                                      |
| ナホテントウ<br>(雌成虫)      |                       | 原体<br>(10% 簡易<br>乳剤) | 虫体散布法    | 333 倍(300ppm)、167 倍(600ppm)<br>で影響なし |                                      |
| タイリクヒメカメシ<br>(成虫)    |                       |                      |          |                                      |                                      |

※日本曹達株式会社生物科学研究所榛原農場：現在の名称は日本曹達株式会社小田原研究所榛原フィールド・リサーチセンター

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 有用－水産以外 〉

### 3. 鳥類に対する急性毒性

| 供試薬剤<br>(純度) | 試験の種類                          | 供試生物             | 1群当りの<br>供試数 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 値<br>(mg/kg) | 試験機関<br>(報告年)                                  |
|--------------|--------------------------------|------------------|--------------|------|---|-------------------------------|--|
| 原体           | 急性経口<br>毒性試験<br><br>14日間<br>観察 | 日本ウズラ<br>16-17週齢 | ♂♀<br>各10    | 経口   | ♂: 1340, 1608, 1929,<br>2315, 2877, 3333,<br>4000<br>♀: 2486, 2859, 3288,<br>3780, 4348, 5000 | ♂ 2467<br>♀ 4308              | 日本曹達(株)<br>生物科学<br>研究所 <sup>1)</sup><br>(1983) |

<sup>1)</sup> 現、日本曹達(株)小田原研究所

## 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

#### 【トリフミン水和剤(トリフルミゾール 30%)】

- (1) 通常の使用方法では危険性は低いですが、誤飲、誤食などのないように注意すること。万一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に注意すること。万一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に注意すること。万一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) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣を着用すること。また、薬剤を吸い込んだり、浴びたりしないように注意し、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。
- (5) 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。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (7) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係ない者が使用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。

#### 【トリフミンジェット(トリフルミゾール 10%)】

- (1) 通常の使用方法では危険性は低いですが、誤食などのないように注意すること。万一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、煙や粉末が眼に入らないように注意すること。万一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) 点火の際はマスク、手袋、長ズボン、長袖の作業衣などを着用すること。また、煙を吸い込んだり薬剤に直接触れたりしないように注意し、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) 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。
- (5) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。
- (6) くん煙中はハウス内に入らないこと。  
やむを得ず入室する場合は防護マスク等を着用すること。
- (7) 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。

#### 【ルミライト水和剤(チオファネートメチル 45%、トリフルミゾール 15%)】

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (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) 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) 使用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。

- (5) 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。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

【トリフミン乳剤(トリフルミゾール 15%)】

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。  
誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、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) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、薬液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。  
また、散布液も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) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、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。
- (5) 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。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

【トップティ水和剤(チオファネートメチル 45%、トリフルミゾール 15%)】

- 1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。  
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入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) 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。
- 5) 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。
- 6) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。
- 7) 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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

【クリアパッチDF(トリフルゾール 50%)】

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (4) 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。

【パンチョ TF 顆粒水和剤(シフルフェナミド<sup>\*</sup> 3.4%、トリフルゾール 15%)】

- (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。使用後は洗眼すること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

【パンチョ TF ジェット(シフルフェナミド<sup>\*</sup> 2%、トリフルゾール 10%)】

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 点火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。作業後は直ちに手足、顔等を石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (5) くん煙中はハウス内に入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気した後に入室すること。

2. 解毒方法及び治療法

該当事項なし

3. 製造時、使用時等における事故例

現在まで、製造時あるいは試験期間中における事故例はない。

## VIII. 毒性

(毒性一覧表)

### 1. 原体を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 (期間)    | 供試生物  | 1群当りの動物数            | 投与方法           | 投与量 (mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載ページ  |
|--------|---------------|-------|---------------------|----------------|--|---------------------------------|------------|--------|
| 毒 A1   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 経口             | ♂ 417, 500, 600, 720, 864, 1037, 1244, 1493<br>♀ 417, 500, 600, 720, 864, 1037 | ♂ 715<br>♀ 695                  | (1984)     | 毒 A-1  |
| 毒 A2   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 経口             | ♂ 395, 593, 889, 1333, 2000<br>♀ 592, 888, 1333, 2000, 3000, 4500              | ♂ 1057<br>♀ 1780                | (1984)     | 毒 A-2  |
| 毒 A3   | 急性毒性 (14日間観察) | マウス   | ♂♀各10               | 経口             | ♂ 347, 417, 500, 600, 720, 864<br>♀ 347, 417, 500, 600, 720, 864, 1037         | ♂ 560<br>♀ 510                  | (1984)     | 毒 A-3  |
| 毒 A4   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 経皮             | ♂ 5000<br>♀ 5000   | ♂ >5000<br>♀ >5000              | (1984)     | 毒 A-4  |
| 毒 A5   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 経皮             | ♂ 2000, 5000<br>♀ 2000, 5000   | ♂ >5000<br>♀ >5000              | (1984)     | 毒 A-5  |
| 毒 A6   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 皮下             | ♂ 5000<br>♀ 5000   | ♂ >5000<br>♀ >5000              | (1984)     | 毒 A-6  |
| 毒 A7   | 急性毒性 (14日間観察) | マウス   | ♂♀各10               | 皮下             | ♂ 5000<br>♀ 5000   | ♂ >5000<br>♀ >5000              | (1984)     | 毒 A-7  |
| 毒 A8   | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 腹腔内            | ♂ 296, 385, 500, 650, 845, 1099, 1428, 1856<br>♀ 385, 500, 650, 845, 1099      | ♂ 895<br>♀ 710                  | (1984)     | 毒 A-8  |
| 毒 A9   | 急性毒性 (14日間観察) | マウス   | ♂♀各10               | 腹腔内            | ♂ 385, 500, 650, 845, 1099<br>♀ 296, 385, 500, 650, 845, 1099                  | ♂ 710<br>♀ 530                  | (1984)     | 毒 A-9  |
| 毒 A10  | 急性毒性 (14日間観察) | ラット   | ♂♀各10               | 吸入             | ♂ 0, 3.2 mg/L<br>♀ 0, 3.2 mg/L   | ♂ >3.2<br>♀ >3.2                | (1984)     | 毒 A-10 |
| 毒 A11  | 皮膚刺激性 (7日間観察) | ウサギ   | ♂6                  | 塗布             | 0.5 g  | 刺激性なし                           | (1984)     | 毒 A-12 |
| 毒 A12  | 眼刺激性 (7日間観察)  | ウサギ   | ♂6 (非洗眼)<br>♂3 (洗眼) | 点眼             | 0.1 g  | ごく弱い刺激性あり                       | (1984)     | 毒 A-14 |
| 毒 A13  | 皮膚感作性 (3日間観察) | モルモット | ♀12                 | Maximization 法 |  | ごく弱い感作性あり                       | (1984)     | 毒 A-16 |



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料 No.      | 試験の種類 (期間)            | 供試生物   | 1群当りの動物数                  | 投与方法                             | 投与量 (mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)                   | 試験機関 (報告年) | 記載ページ   |
|-------------|-----------------------|--|---------------------------|----------------------------------|--|---|------------|---------|
| 毒 A14       | 皮膚感作性 (3日間観察)         | モルモット  | ♀4~6                      | Cumulative Contact Enhancement 法 |  | ごく弱い感作性あり   | * (1984)   | 毒 A-18  |
| 毒 A15 (GLP) | 急性神経毒性                | ラット  | ♂♀各11                     | 経口                               | ♂ 0, 25, 100, 400<br>♀ 0, 25, 100, 200               | ♂♀ 25 mg/kg                                       | (2003)     | 毒 A-20  |
|             | 急性遅発性神経毒性             | 急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられるため、試験を省略 |                           |                                  |  |   |            | 毒 A-26  |
| 毒 A16       | 慢性毒性予備試験 (4週間投与)      | イヌ   | ♂♀各1                      | 飼料中混入                            | 1000, 3000, 5000 ppm                                 |   | (1982)     | 毒 A-27  |
| 毒 A21 (GLP) | 90日間反復経口投与毒性          | イヌ   | ♂♀各6                      | 飼料中混入                            | ♂ 0, 3.80, 11.27, 37.80<br>♀ 0, 3.90, 12.08, 41.18   | ♂ 11.27<br>♀ 12.08                                | (1984)     | 毒 A-29  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 100, 300, 1000 ppm                                | ♂♀ 300 ppm  |            |         |
| 毒 A17       | 90日間反復経口投与毒性          | ラット  | ♂♀各20                     | 飼料中混入                            | ♂ 0, 1.4, 15.3, 176.5<br>♀ 0, 1.8, 17.2, 217.9       | ♂ 15.3<br>♀ 17.2                                  | * (1984)   | 毒 A-30  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 20, 200, 2000 ppm                                 | ♂♀ 200 ppm  |            |         |
| 毒 A18       | 90日間反復経口投与毒性          | マウス  | ♂♀各20                     | 飼料中混入                            | ♂ 0, 3.2, 33.1, 380.7<br>♀ 0, 4.2, 42.6, 466.2       | ♂ 33.1<br>♀ 42.6                                  | * (1984)   | 毒 A-36  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 20, 200, 2000 ppm                                 | ♂♀ 200 ppm  |            |         |
| 毒 A19 (GLP) | 21日間反復経皮投与毒性          | ラット  | ♂♀各6                      | 経皮                               | ♂♀ 0, 10, 100, 1000                                  | ♂♀ 1000   | (1990)     | 毒 A-42  |
|             | 90日間反復吸入毒性            | 急性吸入毒性試験等の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略 |                           |                                  |  |   |            | 毒 A-46  |
| 毒 A20 (GLP) | 90日間反復経口神経毒性          | ラット  | ♂♀各16                     | 飼料中混入                            | ♂ 0, 4.10, 40.93, 117.30<br>♀ 0, 4.88, 47.76, 133.28 | 一般毒性<br>♂ 4.10, ♀ 4.88<br>神経毒性<br>♂♀ 70 ppm       | (2004)     | 毒 A-47  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 70, 700, 2000 ppm                                 | ♂ 117, ♀ 133<br>♂♀ 2000 ppm                       |            |         |
|             | 28日間反復投与遅発性神経毒性       | 急性遅発神経試験を提出する必要があることから、試験を省略する。                |                           |                                  |  |   |            | 毒 A-55  |
| 毒 A21 (GLP) | 1年間反復経口投与毒性 (12ヶ月間)   | イヌ   | ♂♀各6                      | 飼料中混入                            | ♂ 0, 3.33, 10.00, 34.10<br>♀ 0, 3.27, 10.69, 35.17   | ♂ 10.00<br>♀ 10.69                                | (1984)     | 毒 A-56  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 100, 300, 1000 ppm                                | ♂♀ 300 ppm  |            |         |
| 毒 A22       | 慢性経口投与毒性/発がん性 (24ヶ月間) | ラット  | ♂♀各80<br>うち発がん性:<br>♂♀各50 | 飼料中混入                            | ♂ 0, 3.7, 15.1, 62.0<br>♀ 0, 4.6, 18.0, 78.0         | ♂ 3.7<br>♀ 4.6                                    | (1984)     | 毒 A-63  |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 100, 400, 1600 ppm                                | ♂♀ 100 ppm<br>発がん性なし                              |            |         |
| 毒 A23       | 慢性経口投与毒性/発がん性 (24ヶ月間) | マウス  | ♂♀各80<br>うち発がん性:<br>♂♀各50 | 飼料中混入                            | ♂ 0, 16.2, 67.4, 296<br>♀ 0, 21.7, 88.1, 362         | ♂ 16.2<br>♀ 21.7                                  | (1984)     | 毒 A-102 |
|             |                       |  |                           |                                  | 0, 100, 400, 1600 ppm                                | ♂♀ 100 ppm<br>発がん性なし                              |            |         |
| 毒 A24       | 繁殖毒性 (予備試験)           | ラット  | ♂♀各6                      | 飼料中混入                            | 0, 400, 1200 ppm                                     | 親動物<br>♂ 400 ppm<br>♀ <400 ppm<br>繁殖性<br><400 ppm | (1982)     | 毒 A-129 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料 No.      | 試験の種類 (期間)                             | 供試生物   | 1群当りの動物数 | 投与方法            | 投与量 (mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)  | 試験機関 (報告年) | 記載ページ   |
|-------------|--|--|----------|-----------------|--|--|------------|---------|
| 毒 A26 (GLP) | 繁殖毒性/催奇形性 (2世代投与)                      | ラット  | ♂♀各30    | 飼料中混入           | F0世代: ♂0, 2.1, 4.8, 11.8<br>♀0, 2.5, 5.8, 13.9<br>F1世代: ♂0, 2.6, 5.8, 14.1<br>♀0, 2.8, 6.6, 16.2<br>F2世代: ♂0, 2.6, 6.0, 14.5<br>♀0, 3.0, 6.9, 16.4<br>0, 30, 70, 170 ppm | 親、児動物<br>♂4.8~6.0<br>♀5.8~6.9<br>♂♀70 ppm<br>繁殖性、催奇形性<br>♂11.8~14.5<br>♀13.9~16.4<br>♂♀170 ppm | (1984)     | 毒 A-139 |
| 毒 A27       | 催奇形性 (妊娠6日から16日目まで11日間投与)              | ラット  | ♀24      | 経口              | 0, 10, 35, 120   | 催奇形性なし   | (1984)     | 毒 A-152 |
| 毒 A28       | 催奇形性<br>—補足試験—<br>(妊娠6日から16日目まで11日間投与) | ラット  | ♀15      | 経口              | 0, 3   | 母動物 3<br>胎児 3  | (1986)     | 毒 A-158 |
| 毒 A29       | 催奇形性 (妊娠6日から16日目まで11日間投与)              | ラット  | ♀24      | 経口              | 0, 3, 7, 35  | 母動物 7<br>胎児 7  | (1986)     | 毒 A-162 |
| 毒 A30 (GLP) | 催奇形性 (妊娠6日から18日目まで13日間投与)              | ウサギ  | ♀15      | 経口              | 0, 50, 100, 200  | 母動物 50<br>胎児 100<br>催奇形性なし   | (1984)     | 毒 A-166 |
| 毒 A31 (GLP) | 変異原性<br>復帰変異性<br>(Ames 試験)             | ネズミチフス菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1538<br>大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> |          | <i>in vitro</i> | -S9,+S9 ともに、<br>0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000,<br>5000µg/プレート   | -S9, +S9<br>共に陰性   | (1987)     | 毒 A-169 |
| 毒 A32       | 変異原性<br>復帰変異性<br>(Ames 試験)             | ネズミチフス菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1538<br>大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> |          | <i>in vitro</i> | -S9,+S9 ともに、<br>0, 8, 24, 80, 240, 800, 2400, 8000<br>µg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性   | (1983)     | 毒 A-172 |
| 毒 A33 (GLP) | 変異原性<br>染色体異常                          | CHL 細胞   |          | <i>in vitro</i> | -S9: 0, 5, 10, 20 µg/L<br>+S9: 0, 5, 10, 20, 40 µg/L   | -S9, +S9<br>共に陰性   | (1987)     | 毒 A-174 |
| 毒 A34 (GLP) | 変異原性<br>小核試験                           | マウス  | ♂♀各5     | 経口              | 0, 160, 533.3, 1600  | 陰性   | (1984)     | 毒 A-176 |
| 毒 A35 (GLP) | 変異原性<br>遺伝子転換                          | 酵母   |          | <i>in vitro</i> | 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000<br>µg/プレート   | -S9, +S9<br>共に陰性   | (1984)     | 毒 A-178 |
| 毒 A36 (GLP) | 変異原性<br>DNA 損傷<br>(UDS)                | ラット初代<br>肝細胞   |          | <i>in vitro</i> | 0, 12.5, 15, 20, 25, 30, 40 µg/mL  | 陰性   | (1984)     | 毒 A-180 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類 (期間)              | 供試生物    | 1群当りの動物数 | 投与方法            | 投与量 (mg/kg)                    | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg)                                   | 試験機関 (報告年)                                   | 記載ページ   |         |                          |
|--------|-------------------------|---------|----------|-----------------|--------------------------------|---|--|---------|---------|--------------------------|
| 毒 A37  | 変異原性 DNA 損傷 (Rec-assay) | 枯草菌     |          | <i>in vitro</i> | 0, 24, 240, 2400, 24000 µg/テスタ | 陰性  | (1983)                                       | 毒 A-181 |         |                          |
| 毒 A38  | 生体機能影響                  | 一般状態    | マウス      | ♂3              | 腹腔内                            | 50, 100, 500  | <50  | (1984)  | 毒 A-182 |                          |
|        |                         |         | ラット      | ♂3              | 腹腔内                            | 100, 500, 750   | <100   |         |         |                          |
|        |                         | 中枢神経系   | 睡眠時間     | マウス             | ♂4~5                           | 腹腔内   | 0, 10, 25, 50                                |         |         | 10                       |
|        |                         |         | 抗痙攣作用    | マウス             | ♂5                             | 腹腔内   | 0, 50, 75, 100                               |         |         | <50                      |
|        |                         | 体温      | ウサギ      | ♂1~3            | 静脈内                            | 0, 50, 100, 200   | <50  |         |         |                          |
|        |                         |         | ラット      | ♂5              | 腹腔内                            | 0, 500  | <500   |         |         |                          |
|        |                         | 脳波 (皮質) | ウサギ      | ♂5              | 静脈内                            | 5, 10, 50   | <5   |         |         |                          |
|        |                         | 脳波 (深部) | ウサギ      | ♂6              | 静脈内                            | 2.5, 5, 10, 50  | 2.5  |         |         |                          |
|        |                         | 呼吸、循環器系 | ウサギ      | ♂6              | 静脈内                            | 1, 5, 10, 25, 50  | 5  |         |         |                          |
|        |                         | 自律神経系   | 摘出輸精管    | モルモット           | 6 標本                           | <i>in vitro</i>   | 1×10 <sup>-5</sup> , 1×10 <sup>-4</sup> g/mL |         |         | 1×10 <sup>-4</sup> g/mL  |
|        |                         |         | 摘出気管     | モルモット           | 7 標本                           | <i>in vitro</i>   | 1×10 <sup>-5</sup> , 1×10 <sup>-4</sup> g/mL |         |         | <1×10 <sup>-5</sup> g/mL |
|        |                         | 摘出回腸    | モルモット    | 8 標本            | <i>in vitro</i>                | 1×10 <sup>-5</sup> , 1×10 <sup>-4</sup> , 1×10 <sup>-3</sup> g/mL | <1×10 <sup>-5</sup> g/mL                     |         |         |                          |
| 骨格筋    | ウサギ                     | ♂8      | 静脈内      | 10, 30, 50      | 10                             |   |  |         |         |                          |
|        |                         |         |          |                 |                                |   |  |         |         |                          |
|        |                         |         |          |                 |                                |   |  |         |         |                          |
|        |                         |         |          |                 |                                |   |  |         |         |                          |
|        |                         |         |          |                 |                                |   |  |         |         |                          |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料<br>No. | 試験の種類<br>(期間) | 供試生物 | 1群当りの<br>動物数 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg) | LD <sub>50</sub> 又は<br>無毒性量<br>(mg/kg) | 試験機関<br>(報告年) | 記載<br>ページ |
|-----------|---------------|------|--------------|------|----------------|--|---------------|-----------|
|           |               |      |              |      |                |  |               |           |
|           |               |      |              |      |                |  |               |           |
|           |               |      |              |      |                |  |               |           |

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

| 資料 No. | 試験の種類 (期間)                | 供試生物 | 1群当りの動物数  | 投与方法      | 投与量 (mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載ページ  |
|--------|---------------------------|------|-----------|-----------|--|---------------------------------|------------|--------|
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 3471, 4167, 5000, 6000, 7200, 8640<br>♀ 2785, 3482, 4352, 5440, 6800, 8500         | ♂ 5882<br>♀ 3405                | (1984)     | 毒 B-1  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ >3000              | (1984)     | 毒 B-2  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ 2000-3000          | (1984)     | 毒 B-3  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ 約1000<br>♀ 約1000              | (1984)     | 毒 B-4  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ >3000              | (1984)     | 毒 B-5  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ >3000              | (1984)     | 毒 B-6  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各10 | 経口        | ♂ 3471, 4167, 5000, 6000, 7200<br>♀ 1561, 2107, 2845, 3841, 5185, 7000               | ♂ 4987<br>♀ 2131                | (1984)     | 毒 B-7  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各10 | 経口        | ♂ 1077, 1400, 1820, 2367, 3077, 4000<br>♀ 942, 1225, 1593, 2071, 2629, 3500          | ♂ 1935<br>♀ 2144                | (1984)     | 毒 B-8  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各10 | 経口        | ♂ 655, 819, 1024, 1280, 1600, 2000<br>♀ 401, 482, 579, 694, 833, 1000                | ♂ 961<br>♀ 771                  | (1984)     | 毒 B-9  |
| 毒 B1   | 代謝物<br>急性毒性<br>(14日間観察)   | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ >3000              | (1984)     | 毒 B-10 |
| 毒 B2   | 原体混在物<br>急性毒性<br>(14日間観察) | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ 3000               | (1984)     | 毒 B-11 |
| 毒 B2   | 原体混在物<br>急性毒性<br>(14日間観察) | ラット  | ♂♀<br>各5  | 経口        | ♂ 500, 1000, 2000<br>♀ 1000, 2000, 3000  | ♂ >2000<br>♀ >3000              | (1984)     | 毒 B-12 |
| 毒 B3   | 代謝物<br>90日間反復<br>経口投与毒性   | ラット  | ♂♀<br>各15 | 飼料中<br>混入 | ♂ 0, 3.1, 13.1, 53.1, 206.5<br>♀ 3.6, 14.4, 59.0, 232.2<br>0, 50, 200, 800, 3200 ppm | ♂ 206.5<br>♀ 59.0               | (1984)     | 毒 B-13 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料 No. | 試験の種類 (期間)                                      | 供試生物  | 1 群当りの動物数 | 投与方法            | 投与量 (mg/kg)  | LD <sub>50</sub> 又は無毒性量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載ページ  |
|--------|---|---|-----------|-----------------|--|---------------------------------|------------|--------|
| 毒 B4   | 代謝物<br>催奇形性<br>(妊娠 6 日から<br>16 日目まで<br>11 日間投与) | ラット   | ♀24       | 経口              | 0, 40, 100, 250  | 母動物 250<br>胎児 250<br>催奇形性なし     | (1984)     | 毒 B-18 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50,<br>75, 100, 200, 500, 1000, 5000<br>μg/プレート   | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-21 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | -S9: 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000, 5000, 10000, 50000<br>+S9: 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000, 5000, 10000<br>μg/プレート | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-23 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000,<br>10000<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-25 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | -S9: 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000, 5000, 10000, 50000<br>+S9: 0, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000, 5000, 10000<br>μg/プレート    | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-27 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000, 5000<br>μg/プレート   | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-29 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 5000<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-31 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 80,<br>100, 200, 400, 600, 1200, 2400<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-33 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000,<br>5000, 10000, 50000<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-35 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | -S9: 0, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500,<br>1000<br>+S9: 0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100,<br>500,<br>μg/プレート                        | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-37 |
| 毒 B5   | 代謝物<br>変異原性<br>復帰変異性                            | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 5000<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-39 |
| 毒 B6   | 原体混在物<br>変異原性<br>復帰変異性                          | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000,<br>10000, 50000<br>μg/プレート  | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-41 |
| 毒 B6   | 原体混在物<br>変異原性<br>復帰変異性                          | サモネリ菌<br>TA98, TA100, TA1535,<br>TA1537, TA1538<br>大腸菌 WP2 uvrA |           | <i>in vitro</i> | 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000,<br>5000, 10000<br>μg/プレート   | -S9, +S9<br>共に陰性                | (1984)     | 毒 B-43 |

### 3. 製剤を用いた試験成績

| 資料 No.         | 試験の種類<br>期間                        | 供試生物  | 1群当りの<br>動物数   | 投与方法      | 投与量<br>(mg/kg)      | LD <sub>50</sub> 又は<br>無毒性量<br>(mg/kg) | 試験機関<br>(報告年) | 記載<br>ページ |
|----------------|------------------------------------|-------|----------------|-----------|---------------------|--|---------------|-----------|
| 毒 C1<br>(GLP)  | 急性毒性<br>30%水和剤<br>(14日間観察)         | ラット   | ♀5             | 経口        | ♀300, 2000          | ♀ 300~2000                             | (2005)        | 毒 C-1     |
| 毒 C2<br>(GLP)  | 急性毒性<br>30%水和剤<br>(14日間観察)         | ラット   | ♂♀各5           | 経皮        | ♂♀ 0, 2000          | ♂♀ >2000                               | (2005)        | 毒 C-2     |
| 毒 C3<br>(GLP)  | 皮膚刺激性<br>30%水和剤<br>(3日間観察)         | ウサギ   | ♀3             | 塗布        | 0.5 g               | 刺激性なし                                  | (2005)        | 毒 C-3     |
| 毒 C4<br>(GLP)  | 眼刺激性<br>30%水和剤<br>(3日間観察)          | ウサギ   | 非洗眼♀3<br>洗眼♀3  | 点眼        | 0.1 g               | 軽度の刺激性<br>あり                           | (2005)        | 毒 C-4     |
| 毒 C5<br>(GLP)  | 皮膚感作性<br>30%水和剤<br>(2日間観察)         | モルモット | 検体群20<br>対照群10 | Buehler 法 |                     | 皮膚感作性<br>なし                            | (2005)        | 毒 C-6     |
| 毒 C6<br>(GLP)  | 急性毒性<br>15%乳剤<br>(14日間観察)          | ラット   | ♀3             | 経口        | ♀300, 2000          | ♀ 300~2000                             | (2007)        | 毒 C-8     |
| 毒 C7<br>(GLP)  | 急性毒性<br>15%乳剤<br>(14日間観察)          | ラット   | ♂♀各5           | 経皮        | ♂♀ 0, 2000          | ♂♀ >2000                               | (2007)        | 毒 C-10    |
| 毒 C8<br>(GLP)  | 皮膚刺激性<br>15%乳剤<br>(3日間観察)          | ウサギ   | ♀3             | 塗布        | 0.5 mL              | 強い刺激性<br>あり                            | (2007)        | 毒 C-11    |
| 毒 C9<br>(GLP)  | 眼刺激性<br>15%乳剤<br>(21日間観察)          | ウサギ   | 非洗眼♂3<br>洗眼♂3  | 点眼        | 0.1 mL              | 強い刺激性<br>あり                            | (2007)        | 毒 C-12    |
| 毒 C10<br>(GLP) | 眼刺激性<br>15%乳剤<br>5倍希釈<br>(21日間観察)  | ウサギ   | 非洗眼♀3          | 点眼        | 0.1 mL              | 洗眼効果あり                                 | (2008)        | 毒 C-15    |
| 毒 C11<br>(GLP) | 眼刺激性<br>15%乳剤<br>30倍希釈<br>(21日間観察) | ウサギ   | 非洗眼♀3          | 点眼        | 0.1 mL              | 洗眼効果あり                                 | (2008)        | 毒 C-17    |
| 毒 C12<br>(GLP) | 皮膚感作性<br>15%乳剤<br>(2日間観察)          | モルモット | 検体群20<br>対照群10 | Buehler 法 |                     | 皮膚感作性<br>なし                            | (2007)        | 毒 C-19    |
| 毒 C13<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察)        | ラット   | ♂♀各5           | 経口        | ♂♀ 2000, 3162, 5000 | ♂♀ >5000                               | (1989)        | 毒 C-21    |
| 毒 C14<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察)        | マウス   | ♂♀各5           | 経口        | ♂♀ 2000, 5000       | ♂♀ >5000                               | (1989)        | 毒 C-22    |
| 毒 C15<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察)        | ラット   | ♂♀各5           | 経皮        | ♂♀ 0, 2000          | ♂♀ >2000                               | (1989)        | 毒 C-23    |
| 毒 C16<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察)        | ラット   | ♂♀各5           | 吸入        | ♂♀ 0.0297 mg/L      | ♂♀<br>>0.0297 mg/L                     | (1989)        | 毒 C-24    |
| 毒 C17<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察)        | ウサギ   | ♀3             | 塗布        | 0.5 g               | 刺激性なし                                  | (1989)        | 毒 C-26    |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 資料<br>No.      | 試験の種類<br>期間                 | 供試生物  | 1群当りの<br>動物数     | 投与方法      | 投与量<br>(mg/kg) | LD <sub>50</sub> 又は<br>無毒性量<br>(mg/kg) | 試験機関<br>(報告年) | 記載<br>ページ |
|----------------|-----------------------------|-------|------------------|-----------|----------------|--|---------------|-----------|
| 毒 C18<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察) | ウサギ   | 非洗眼♂6<br>洗眼♂3    | 点眼        | 0.1g           | 軽度の刺激性<br>あり                           | (1989)        | 毒 C-27    |
| 毒 C19<br>(GLP) | 急性毒性<br>10%くん煙剤<br>(14日間観察) | モルモット | 検体群♀20<br>対照群♀10 | Buehler 法 |                | 皮膚感作性<br>なし                            | (1989)        | 毒 C-28    |



## 1. 原体を用いた毒性に関する試験成績

### ① 急性経口毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (資料No. 毒A1)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、6週齢

体重：雄 180～217g、雌 109～142g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14日間観察

投与方法：検体を 0.25%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2%添加) で乳化懸濁させ、金属胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14日間観察した。投与直前および投与後 7、14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD<sub>50</sub>値は Litchfield-Wilcoxon 法を用いて計算した。

| 投与方法                                  | 経口   |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg)                           | 雄 417, 500, 600, 720, 864, 1037, 1244, 1493<br>雌 417, 500, 600, 720, 864, 1037 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 715 (606～844)<br>雌 695 (605～798)   |
| 死亡開始および終了時間                           | 投与開始 8～24時間から開始<br>投与後 5日に終了   |
| 症状発現および消失時間                           | 投与開始 1時間から発現<br>投与後 6日に消失  |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 雄 417<br>雌 417   |

中毒症状として、雌雄とも音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、腹臥、背位、体温低下、流涎、流涙、眼瞼下垂および眼瞼閉鎖が観察された。

死亡動物の病理解剖では、雌の数例に膀胱内に濃い茶褐色様液が観察された。

試験終了時の病理解剖では、肉眼的異常は認められなかった。

体重は投与後 1 および 2 週で全例が増加していた。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A2)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系ラット、6 週齢

体重：雄 111～137 g、雌 92～110 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：投与後 14 日間観察

投与方法：検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD<sub>50</sub> 値は Probit 法（雄）もしくは Litchfield-Wilcoxon 法（雌）を用いて計算した。

| 投与方法                                  | 経口  |
|---------------------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg)                           | 雄 395, 593, 889, 1333, 2000<br>雌 592, 888, 1333, 2000, 3000, 4500 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 1057 (863～1297)<br>雌 1780 (1369～2314)                           |
| 死亡開始および終了時間                           | 投与開始 1 日から開始<br>投与後 3 日に消失  |
| 症状発現および消失時間                           | 投与開始 1 時間以内に発現<br>投与後 4 日に消失                                      |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 雄 593<br>雌 592  |

中毒症状として、雌雄とも歩行失調、腹臥位、脱力、流涙、体温の低下、尿失禁、閉眼、心拍数の低下、呼吸数の低下がみられた。

高投与群では雌雄ともに投与 1 日目に体重の減少が認められたが、以後回復した。

死亡動物の剖検では、肺の暗赤色化、胃・腸粘膜の出血および胸腺の赤色斑がみられたが、生存動物においては何ら異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 A3)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

供試動物：ICR 系マウス、6 週齢

体重：雄 23.5～32.9 g、雌 19.6～28.5 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：投与後 14 日間観察

投与方法：検体を 0.25%CMC 水溶液 (Tween 80 0.2% 添加) で乳化懸濁させ、金属胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD<sub>50</sub> 値は Litchfield-Wilcoxon 法を用いて計算した。

| 投与方法                                  | 経口   |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg)                           | 雄 347, 417, 500, 600, 720, 864<br>雌 347, 417, 500, 600, 720, 864, 1037 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 560 (468～670)<br>雌 510 (437～595)                                     |
| 死亡開始および終了時間                           | 投与開始 3 日から開始<br>投与後 7 日に終了   |
| 症状発現および消失時間                           | 投与開始 1 時間から発現<br>投与後 9 日に消失  |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 雄 347<br>雌 347   |

中毒症状として、雌雄とも音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、腹臥、間代性痙攣、体温低下、流涙、眼瞼下垂および眼瞼閉鎖が観察された。

死亡動物の病理解剖では、胃内出血および腸管内出血が観察された。

試験終了時の病理解剖では、肉眼的異常は認められなかった。

体重は投与後 1 週で数例減少したが、2 週では全例増加していた。

② 急性経皮毒性試験

1) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A4)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 196~236 g、雌 138~163 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体に生理食塩水を加えペースト状にして背部に塗布し、アルミ箔で覆った。24 時間後に塗布面を滅菌蒸留水で洗い、拭き取った。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

| 投 与 方 法                        | 経 皮                |
|--------------------------------|--------------------|
| 投与量 (mg/kg)                    | 雄雌 5000            |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)       | 雄 >5000<br>雌 >5000 |
| 死亡開始および終了時間                    | 死亡例なし              |
| 症状発現および消失時期                    | 中毒症状なし             |
| 毒性徴候の認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | 雄 5000<br>雌 5000   |
| 死亡例が認められなかった最<br>高投与量 (mg/kg)  | 雄 5000<br>雌 5000   |

試験期間中、雌雄いずれの動物にも異常な行動および中毒症状は認められなかった。

試験終了時の病理解剖では、雌雄ともに肉眼的異常は認められなかった。

体重は投与後 1 および 2 週で全例が増加していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 A5)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : SD 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 161~185 g、雌 125~148 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせた後、刈毛した背部に塗布し、24 時間ガーゼおよびアルミホイルで固定した。24 時間後検体をガーゼで拭き取った。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

| 投 与 方 法                       | 経 皮                        |
|-------------------------------|----------------------------|
| 投与量 (mg/kg)                   | 雄雌 2000, 5000              |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)      | 雄 >5000<br>雌 >5000         |
| 死亡開始および終了時間                   | 死亡例なし                      |
| 症状発現および消失時間                   | 投与開始 2 日から発現<br>投与後 4 日に消失 |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg) | 雄 5000<br>雌 5000           |

中毒症状として、雌で尿失禁がみられた。

体重および摂餌量は塗布翌日に減少したが以後回復した。

剖検においては何ら異常は認められなかった。

③ 急性皮下毒性試験

1) ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. 毒 A6)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 197~228 g、雌 142~156 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を生理食塩水 (Tween 80 0.2% 添加) で乳化懸濁し、滅菌注射ポンプおよび注射針を用いて背部皮下に投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

| 投 与 方 法                   | 皮 下                         |
|---------------------------|-----------------------------|
| 投与量 (mg/kg)               | 雄雌 5000                     |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 雄 >5000<br>雌 >5000          |
| 死亡開始および終了時間               | 投与開始 4 日から開始<br>投与後 5 日に終了  |
| 症状発現および消失時間               | 投与開始 3 時間から発現<br>投与後 6 日に消失 |
| 死亡例が認められなかつた最高投与量 (mg/kg) | 雄 5000<br>雌 -               |

中毒症状として、雌雄とも音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少および眼瞼下垂、さらには雌では横臥、腹臥、体温低下および流涙が観察された。

死亡動物の病理解剖では、注射部位の皮下に被験物質の痕跡が観察された。

試験終了時の病理解剖では、注射部位の皮下に局所的に茶褐色様流動物質および被験物質の痕跡が認められた。

体重は投与後 1 および 2 週で全例が増加していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. 毒 A7)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

供試動物：ICR 系マウス、6 週齢

体重：雄 29.4~33.1 g、雌 23.2~27.4 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：投与後 14 日間観察

投与方法：検体を生理食塩水 (Tween 80 0.2% 添加) で乳化懸濁し、滅菌注射ポンプおよび注射針を用いて背部皮下に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法                      | 皮下                          |
|---------------------------|-----------------------------|
| 投与量 (mg/kg)               | 雄雌 5000                     |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)  | 雄 >5000<br>雌 >5000          |
| 死亡開始および終了時間               | 投与開始 3 日から開始<br>投与後 5 日に終了  |
| 症状発現および消失時間               | 投与開始 2 時間から発現<br>投与後 7 日に消失 |
| 死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg) | —                           |

中毒症状として、雌雄ともに自発運動減少、腹臥、体温低下、流涙、眼瞼下垂および眼瞼閉鎖、さらに雄は音に対する反射消失、接触に対する反射消失、横臥および背位が観察された。

死亡動物および試験終了時の病理解剖では、雌雄ともに肉眼的異常は観察されなかった。

体重は投与後 1 週で数例減少したが、2 週では全例増加していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 急性腹腔毒性試験

1) ラットを用いた急性腹腔毒性試験

(資料 No. 毒 A8)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : Wistar 系ラット、6 週齢

体重 : 雄 164~218 g、雌 132~160 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を生理食塩水 (Tween 80 0.2% 添加) で乳化懸濁し、滅菌注射ポンプおよび注射針を用いて腹腔内に投与。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 : LD<sub>50</sub> 値は Litchfield-Wilcoxon 法を用いて計算した。

| 投 与 方 法                               | 腹 腔 内  |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg)                           | 雄 296, 385, 500, 650, 845, 1099,<br>1428, 1856<br>雌 385, 500, 650, 845, 1099 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 895 (729~1099)<br>雌 710 (583~864)  |
| 死亡開始および終了時間                           | 投与開始 8~24 時間から開始<br>投与後 4 日に終了   |
| 症状発現および消失時間                           | 投与開始 1 時間から発現<br>投与後 6 日に消失  |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 雄 296<br>雌 385   |

中毒症状として、雌雄とも音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、腹臥、背位、体温低下、流涎、流涙、含血分泌物 (眼)、眼瞼下垂および眼瞼閉鎖が観察された。

死亡動物の病理解剖では、雌雄ともに腹腔内の各臓器表面に被験物質の付着が観察された。

試験終了時の病理解剖では、雌雄ともに肝の局所的癒着および腹膜に硬結節が観察された。

体重は投与後 1 週で数例減少したが、2 週では全例増加した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) マウスにおける急性腹腔毒性試験

(資料 No. 毒 A9)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : ICR 系マウス、6 週齢

体重 : 雄 28.3~33.5 g、雌 21.9~26.1 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間 : 投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を生理食塩水 (Tween 80 0.2% 添加) で乳化懸濁し、滅菌注射ポンプおよび注射針を用いて腹腔内に投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前および投与後 7、14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 : LD<sub>50</sub> 値は Litchfield-Wilcoxon 法を用いて計算した。

| 投与方法                                  | 腹腔内   |
|---------------------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg)                           | 雄 385, 500, 650, 845, 1099<br>雌 296, 385, 500, 650, 845, 1099 |
| LD <sub>50</sub> (mg/kg)<br>(95%信頼限界) | 雄 710 (622~811)<br>雌 530 (459~612)                            |
| 死亡開始および終了時間                           | 投与開始 2 日から開始<br>投与後 7 日に終了                                    |
| 症状発現および消失時間                           | 投与開始 1 時間から開始<br>投与後 8 日に消失                                   |
| 死亡例が認められなかった<br>最高投与量 (mg/kg)         | 雄 385<br>雌 296  |

中毒症状として、雌雄とも音に対する反射消失、接触に対する反射消失、自発運動減少、横臥、腹臥、背位、間代性痙攣、体温低下、流涙、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖および挙尾が観察された。

死亡動物の病理解剖では、胃内および腸管内に濃い黒緑色液が観察された。

試験終了時の病理解剖では、肉眼的異常は認められなかった。

体重は投与後 1 週で雄 11 例 (385 mg/kg 群 2 例、500 mg/kg 群 4 例、650 mg/kg 群 4 例、845 mg/kg 群 1 例) および雌 10 例 (296 mg/kg 群 2 例、385 mg/kg 群 3 例、500 mg/kg 群 4 例、845 mg/kg 群 1 例) で減少したが、2 週では全例増加していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑤ 急性吸入毒性試験

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 毒A10)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、6週齢

体重：雄 171～200 g、雌 130～155 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：暴露終了後 14 日間観察

暴露方法：ダスト発生器を用いて検体をダストとして暴露室内に送付し、4時間全身暴露した。暴露濃度はダスト発生器が供給しうる最高濃度とした。

暴露空気をアンダーセン・サンプラーで採集し、粒径別に秤量して、濃度を測定した。

暴露条件：

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| 設定濃度 (mg/L)              | 14.0         |
| 平均実測濃度 (mg/L)            | 3.2          |
| 粒子径分布 (%) *              |              |
| <1.1 (μm)                | 0～2.1        |
| 1.1～2.1                  | 1.1～6.3      |
| 2.1～3.3                  | 5.3～10.0     |
| 3.3～4.7                  | 10.5～18.8    |
| 4.7～7.0                  | 28.4～44.7    |
| 7.0～11                   | 17.5～29.5    |
| ≥11                      | 9.2～14.4     |
| 質量中位径 (μm)               | 5.8          |
| 吸入可能な粒子 (<10 μm) の割合 (%) | 82.1         |
| チャンバー容積 (L)              | 590          |
| チャンバー内平均通気量 (L/min)      | 151          |
| 暴露条件                     | ダスト 4時間 全身暴露 |

\*暴露期間中 7 回測定

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果 :

| 投 与 方 法                       | 吸 入                    |
|-------------------------------|------------------------|
| 暴露濃度 (mg/L)                   | 雄雌 0, 3.2              |
| LC <sub>50</sub> (mg/L)       | 雄 >3.2<br>雌 >3.2       |
| 死亡開始および終了時間                   | 死亡例なし                  |
| 症状発現および消失時間                   | 暴露直後から発現<br>暴露後 2 日に消失 |
| 死亡例が認められなかった<br>最高暴露濃度 (mg/L) | 雄 3.2<br>雌 3.2         |

中毒症状として、自発運動低下、流涙、流涎、閉眼、鼻汁が雌雄ともに観察された。

暴露 1 日後に体重の減少が認められたが、2 日後には回復した。

剖検では何ら異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑥ 皮膚刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 A11)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

供試動物 : アンゴラ種ウサギ、4~5 ヶ月齢、平均体重 2.75 kg、1 群雄 6 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体 0.5 g を少量の水で湿らせ 3 cm 四方のガーゼに塗布し、刈毛した動物の背中の皮膚 (正常皮膚および擦過皮膚部位各 2 ヶ所/動物) に貼付して、その上からビニールの粘着テープでとめた。暴露時間は 24 時間とし、皮膚に残った検体は拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後 1 日目から 7 日目まで毎日、適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。  
正常皮膚、擦過皮膚部位ともに何ら皮膚の異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 動物<br>番号 | 部位    | 項 目   | 最高<br>評点 | 正常皮膚          |   |   |   |   |   |   | 擦過皮膚 |   |   |   |   |   |   |
|----------|-------|-------|----------|---------------|---|---|---|---|---|---|------|---|---|---|---|---|---|
|          |       |       |          | 暴 露 後 時 間 (日) |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |
|          |       |       |          | 1             | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6        | A     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          | B     | 紅斑・痂皮 | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|          |       | 浮腫    | 4        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計*     | 紅斑・痂皮 | 48    | 0        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |   |
|          | 浮腫    | 48    | 0        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |   |
| 平 均*     | 紅斑・痂皮 | 4     | 0        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |   |
|          | 浮腫    | 4     | 0        | 0             | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |   |

\*抄録作成者による計算

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑦ 眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 A12)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、約 4～5 ヲ月齡、平均体重 2.89 kg  
非洗眼群雄 6 匹、洗眼群雄 3 匹

観察期間：7 日間

投与方法：乳鉢で良くすりつぶした検体 0.1 g を左眼に適用し、3 匹は 20～30 秒後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 1～7 日目まで毎日、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。  
洗眼群、非洗眼群ともに結膜に中程度の刺激性が認められたが、洗眼群では 2 日目、非洗眼群では 3 日目には回復した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、ごく弱い刺激性があるものと思われる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 項 目              |               |          | 最高<br>評点 | 適用後時間 |     |     |     |     |     |     |   |
|------------------|---------------|----------|----------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
|                  |               |          |          | 1 日   | 2 日 | 3 日 | 4 日 | 5 日 | 6 日 | 7 日 |   |
| 非<br>洗<br>眼<br>群 | 動物<br>番号<br>4 | 角膜<br>混濁 | 程度       | 4     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 面積       | 4     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 虹<br>彩   | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               | 結膜       | 発赤       | 3     | 1   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 浮腫       | 4     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 眼脂       | 3     | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  | 動物<br>番号<br>5 | 角膜<br>混濁 | 程度       | 4     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 面積       | 4     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 虹<br>彩   | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               | 結膜       | 発赤       | 3     | 2   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 浮腫       | 4     | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
|                  |               |          | 眼脂       | 3     | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0 |
| 動物<br>番号<br>6    | 角膜<br>混濁      | 程度       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 面積       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 虹<br>彩   | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  | 結膜            | 発赤       | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 浮腫       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 眼脂       | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 動物<br>番号<br>7    | 角膜<br>混濁      | 程度       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 面積       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 虹<br>彩   | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  | 結膜            | 発赤       | 3        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 浮腫       | 4        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 眼脂       | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 動物<br>番号<br>8    | 角膜<br>混濁      | 程度       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 面積       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 虹<br>彩   | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  | 結膜            | 発赤       | 3        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 浮腫       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 眼脂       | 3        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 動物<br>番号<br>9    | 角膜<br>混濁      | 程度       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 面積       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 虹<br>彩   | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  | 結膜            | 発赤       | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 浮腫       | 4        | 1     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 眼脂       | 3        | 2     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 合 計*             |               |          | 660      | 40    | 4   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 平 均**            |               |          | 110      | 6.7   | 0.7 | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 洗 眼 群<br>(3 匹平均) | 角膜<br>混濁      | 程度       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 面積       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 虹<br>彩   | 2        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  | 結膜            | 発赤       | 3        | 0.3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 浮腫       | 4        | 0     | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
|                  |               | 眼脂       | 3        | 1.3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |
| 平 均*             |               |          | 110      | 3.3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   |   |

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

\*\* 抄録作成者による計算

⑧ 皮膚感作性試験

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 毒A13)

試験機関：

[GLP 非対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

供試動物：ハートレイ系モルモット、平均体重 405 g、1 群雌 12 匹

観察期間：惹起後 72 時間観察

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠：検体の皮内注射による感作濃度は、皮内注射により一次刺激性反応が生じない最大濃度である 10% (w/v) とし、閉鎖貼布による感作および惹起濃度は、容易にパッチ上に塗りつけることのできる最高濃度である 25% (w/w) とした。

感作：感作は 2 段階の手順、すなわち、第 1 段階は皮内注射、第 2 段階は閉鎖貼布によって行った。

1) 皮内注射による感作

背部を刈毛し、以下の試料①、②、③をそれぞれ 0.05 mL ずつ左右 2 カ所に皮内注射した。

① Freund's Complete Adjuvant (以下 FCA と略す) と蒸留水の等量混合液

② 検体の 10% (w/v) オリーブ油懸濁液\*

③ 検体の FCA 懸濁液\* と蒸留水の等量混合液

(混合液中の検体濃度は 10% (w/v))

\*；検体をエタノールに溶解し、オリーブ油あるいは FCA を加え、温水の中で暖めてエタノールを揮発させて調製した。

一方、陽性対照群には以下の試料①、②、③を検体処理群と同様に、それぞれ 0.05 mL ずつ 2 カ所に皮内注射した。

① Freund's Complete Adjuvant (以下 FCA と略す) と蒸留水の等量混合液

② PPDA (*p*-フェニレンジアミン) の 0.1% (w/v) オリーブ油溶液

③ PPDA の FCA 溶液と蒸留水の等量混合液

(混合液中の PPDA 濃度は 0.1% (w/v))

2) 閉鎖貼布による感作

陽性対照群では、皮内注射による感作 1 週間後、PPDA を 5% (w/w) 含む白色ワセリンを 2 × 4 cm の濾紙に塗布し、刈毛した皮内注射部位に、48 時間閉鎖貼付した。検体処理群では、閉鎖貼布の 24 時間前に皮内注射部位を刈毛し、10% ラウリン硫酸ナトリウム (白色ワセリン基剤) を塗った後、検体を 25% (w/w) 含む白色ワセリンを陽性対照群と同様に 48 時間閉鎖貼付した。

惹起：閉鎖貼布による感作の 13 日後に検体を 25% (w/w) 含む白色ワセリンを 2 × 2 cm の濾紙に塗布し、感作部位と異なる刈毛した右腹側部に 24 時間閉鎖貼付した。一方、陽性対照群には PPDA を 0.1% (w/w) 含む白



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

色ワセリンを同様にして閉鎖貼付した。

観察項目 : 惹起の貼布除去後、24、48 および 72 時間目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、以下の基準に従って反応を評価した。

| 評点 | 判定基準        |
|----|-------------|
| 0  | 反応なし        |
| 1  | 軽度または散在性の紅斑 |
| 2  | 中等度、び漫性の紅斑  |
| 3  | 強い紅斑に浮腫     |

結果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を下表に示す。

| 群    |                             |           | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |         |        |   |         |   |        |       |   |   | 陽性率 (%) |       |       |     |     |      |
|------|-----------------------------|-----------|-------|---------|---|---|---------|--------|---|---------|---|--------|-------|---|---|---------|-------|-------|-----|-----|------|
|      |                             |           |       | 24 時間後  |   |   |         | 48 時間後 |   |         |   | 72 時間後 |       |   |   | 24 時間   | 48 時間 | 72 時間 |     |     |      |
|      |                             |           |       | 皮膚反応 評点 |   | 計 | 皮膚反応 評点 |        | 計 | 皮膚反応 評点 |   | 計      |       |   |   |         |       |       |     |     |      |
| 検    | 皮内 ; 10% 検体貼布 ; 25% 検体      | 25% 検体    | 12    | 4       | 8 |   | 0       | 0      |   | 8/12    | 8 |        | 4     | 0 | 0 | 4/12    | 8     | 4     | 0   | 0   | 4/12 |
| 陽性対照 | 皮内 ; 0.1% PPDA 貼布 ; 5% PPDA | 0.1% PPDA | 12    | 0       | 0 | 0 | 12      | 12/12  | 0 | 0       | 0 | 12     | 12/12 | 0 | 8 | 3       | 1     | 12/12 | 100 | 100 | 100  |

検体処理群では、12 匹中 8 匹にごく弱い皮膚反応（軽微な発赤）がみられたが、4 匹では 48 時間後に消失した。

一方、陽性対照群では、全動物に強い皮膚反応（重度の発赤および浮腫）がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性はごく弱いものであると判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 A14)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体の純度 :

[比較対照として用いた化合物とその純度]

DNCB (2,4-ジニトロクロロベンゼン) 99%以上

マンゼブ (マンゼブ 75%WP) 約 75%

TPN (テトラクロロイソフタロニトリル) 98.2%

供試動物 : ハートレイ系モルモット、平均体重 390 g (1 週間の検疫期間終了後使用)、1 群雌 4~6 匹

観察期間 : 惹起後 72 時間観察

試験操作 : [Cumulative Contact Enhancement 法]

感作 : 上背部を刈毛し、以下に示した濃度の検体あるいは比較対照物質を含む白色ワセリンを塗ったガーゼ (2 x 4 cm) を貼って、少なくとも 1 日の間隔をおいて週 2 回、2 週間、計 4 回 24 時間閉鎖貼布した。閉鎖貼布 3 回目の直前に Freund's Complete Adjuvant を 0.1 mL ずつ貼布部位の両端に皮内注射した。

検体 60、6 および 0.6%

DNCB 1、0.1、0.01 および 0.001%

マンゼブ 30、3、0.3 および 0.03%

TPN 3、0.1、0.03 および 0.0001%

惹起 : 試験開始 21 日目に刈毛した腹側部に検体 60%、DNCB 1%、マンゼブ 20%あるいは TPN 0.5%を含む白色ワセリンを塗ったガーゼ (2 x 2 cm) を 24 時間閉鎖貼布した。

観察項目 : 惹起の貼布後、24、48 および 72 時間目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、以下の基準に従って反応を評価した。

| 記号   | 判定基準        |
|------|-------------|
| —    | 反応なし        |
| ±*   | かすかな紅斑      |
| +*   | 明瞭な紅斑       |
| ++*  | 浮腫を伴った明瞭な紅斑 |
| +++* | 痂皮、壊死を含む紅斑  |

\* : 陽性反応

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を下表に示す。

| 群                | 感作濃度 (%) | 惹起濃度 (%) | 供試動物数 | 感作反応動物数 |   |   |    |     |        |   |   |   |    |        |     |   |   |   | 陽性率 (%) |       |       |     |     |     |
|------------------|----------|----------|-------|---------|---|---|----|-----|--------|---|---|---|----|--------|-----|---|---|---|---------|-------|-------|-----|-----|-----|
|                  |          |          |       | 24 時間後  |   |   |    |     | 48 時間後 |   |   |   |    | 72 時間後 |     |   |   |   | 24 時間   | 48 時間 | 72 時間 |     |     |     |
|                  |          |          |       | 皮膚反応    |   |   |    |     | 皮膚反応   |   |   |   |    | 皮膚反応   |     |   |   |   |         |       |       |     |     |     |
|                  |          |          |       | -       | ± | + | ++ | +++ | 計      | - | ± | + | ++ | +++    | 計   | - | ± | + |         |       |       | ++  | +++ | 計   |
| 検<br>体           | 0.6      | 60       | 6     | 4       | 2 | 0 | 0  | 0   | 2/6    | 4 | 1 | 1 | 0  | 0      | 2/6 | 3 | 3 | 0 | 0       | 0     | 3/6   | 33  | 33  | 50  |
|                  | 6        |          | 6     | 3       | 3 | 0 | 0  | 0   | 3/6    | 4 | 1 | 1 | 0  | 0      | 2/6 | 3 | 3 | 0 | 0       | 0     | 3/6   | 50  | 33  | 50  |
|                  | 60       |          | 6     | 4       | 2 | 0 | 0  | 0   | 2/6    | 4 | 2 | 0 | 0  | 0      | 2/6 | 4 | 2 | 0 | 0       | 0     | 2/6   | 33  | 33  | 33  |
| D<br>N<br>C<br>B | 0.001    | 1        | 5     | 0       | 1 | 1 | 3  | 0   | 5/5    | 0 | 1 | 2 | 2  | 0      | 5/5 | 0 | 2 | 3 | 0       | 0     | 5/5   | 100 | 100 | 100 |
|                  | 0.01     |          | 6     | 0       | 0 | 1 | 5  | 0   | 6/6    | 0 | 0 | 0 | 6  | 0      | 6/6 | 0 | 1 | 2 | 3       | 0     | 6/6   | 100 | 100 | 100 |
|                  | 0.1      |          | 6     | 0       | 0 | 0 | 6  | 0   | 6/6    | 0 | 0 | 0 | 6  | 0      | 6/6 | 0 | 0 | 0 | 6       | 0     | 6/6   | 100 | 100 | 100 |
|                  | 1        |          | 6     | 0       | 0 | 0 | 6  | 0   | 6/6    | 0 | 0 | 0 | 6  | 0      | 6/6 | 0 | 0 | 0 | 6       | 0     | 6/6   | 100 | 100 | 100 |
| マ<br>ン<br>ゼ<br>ブ | 0.03     | 20       | 5     | 5       | 0 | 0 | 0  | 0   | 0/5    | 4 | 0 | 0 | 1  | 0      | 1/5 | 4 | 0 | 0 | 1       | 0     | 1/5   | 0   | 20  | 20  |
|                  | 0.3      |          | 6     | 2       | 4 | 0 | 0  | 0   | 4/6    | 0 | 3 | 2 | 1  | 0      | 6/6 | 0 | 5 | 1 | 0       | 0     | 6/6   | 67  | 100 | 100 |
|                  | 3        |          | 6     | 2       | 1 | 3 | 0  | 0   | 4/6    | 2 | 0 | 0 | 4  | 0      | 4/6 | 2 | 0 | 1 | 3       | 0     | 4/6   | 67  | 67  | 67  |
|                  | 30       |          | 5     | 1       | 1 | 0 | 3  | 0   | 4/5    | 0 | 1 | 1 | 3  | 0      | 5/5 | 2 | 0 | 0 | 3       | 0     | 3/5   | 80  | 100 | 60  |
| T<br>P<br>N      | 0.0001   | 0.5      | 5     | 3       | 1 | 1 | 0  | 0   | 2/5    | 1 | 0 | 1 | 3  | 0      | 4/5 | 0 | 1 | 2 | 2       | 0     | 5/5   | 40  | 80  | 100 |
|                  | 0.003    |          | 4     | 1       | 0 | 1 | 2  | 0   | 3/4    | 1 | 0 | 3 | 0  | 0      | 3/4 | 1 | 0 | 0 | 3       | 0     | 3/4   | 75  | 75  | 75  |
|                  | 0.1      |          | 5     | 1       | 0 | 3 | 1  | 0   | 4/5    | 0 | 1 | 1 | 3  | 0      | 5/5 | 0 | 0 | 3 | 2       | 0     | 5/5   | 80  | 100 | 100 |
|                  | 3        |          | 4     | 0       | 1 | 1 | 2  | 0   | 4/4    | 0 | 0 | 2 | 2  | 0      | 4/4 | 0 | 0 | 0 | 4       | 0     | 4/4   | 100 | 100 | 100 |

検体処理群の全濃度群において陽性反応がみられた。しかし、その皮膚反応はかなり微弱な反応であり、他剤のように明瞭な紅斑がみられたものは1例もなかった。また、他剤ではかなり低い感作濃度においても陽性率が高かったのに対し、検体処理群では60%の感作濃度でも陽性例は6匹中2匹のみであった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性はごく弱いものであると判断する。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑨ 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性経口投与神経毒性試験

(資料 No. 毒 A15)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：  
 供試動物：Crl:CD BR 系ラット、1 群雌雄各 11 匹、開始時 8 週齢  
 観察期間：約 2 週間（2003 年 5 月 27 日～2003 年 6 月 16 日）  
 投与方法：検体は 0、25、100 mg/kg を雌雄に、200 mg/kg は雌のみに、400 mg/kg は雄のみに単回強制経口投与した。投与薬液の分析はしなかった。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態および生死を 1 日に 2 回観察した。詳細な症状観察は群分けの前、試験 1 日目（投与前および投与後 8 時間以内の 2 回）、試験 8 および 15 日目に行なった。観察は皮膚、被毛、眼、耳、鼻、口腔、胸部、腹部、外生殖器、四肢、呼吸および循環への影響、自律神経系への影響（流涎等）、神経系への影響（振戦、痙攣）、取扱い時の反応、異常行動について行なった。

高用量群の雌雄各 1 匹が試験 4 日目に死亡した。死因は剖検、病理組織検査で明らかにできなかった。投与に関連した症状は 25 mg/kg 群にはみられなかった。100 mg/kg 群には投与日に活動性低下が雌雄の一部動物に認められた。400 mg/kg 群では雌雄に活動性低下、呼吸の変化、被毛/皮膚の変化、雌に正向反射障害、四肢機能障害がみられた。

|        |        | 性別          | 雄      |      |      |      | 雌    |      |      |      |
|--------|--------|-------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|
|        |        |             | 0      | 25   | 100  | 400  | 0    | 25   | 100  | 200  |
| 項目     |        | 投与量 (mg/kg) | 所見、試験日 |      |      |      |      |      |      |      |
| 行動/活動性 | 活動性減少  | 1日          | 1/11   | 1/11 | 3/11 | 9/11 | 0/11 | 0/11 | 4/11 | 9/11 |
|        |        | 8日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 1/10 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/10 |
| 外観     | 正向反射障害 | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 1/11 |
|        |        | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 2/11 |
| 被毛/皮膚  | 四肢機能障害 | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 2/11 |
|        |        | 1日          | 0/11   | 1/11 | 0/11 | 4/11 | 0/11 | 1/11 | 0/11 | 2/11 |
| 呼吸     | 皮膚温低下  | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 4/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 |
|        |        | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 5/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 3/11 |
| 呼吸     | 浅い呼吸   | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 4/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 4/11 |
|        |        | 1日          | 0/11   | 0/11 | 0/11 | 4/11 | 0/11 | 0/11 | 0/11 | 4/11 |

分子、分母は各々発生数と検査数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

体重変化；週1回測定した。

統計学的に有意な変化は何れの投与群にも認められなかった。

機能観察バッテリー（FOB）；投与前（試験4日前）および投与1日目（投与約2時間後）、8および15日目に、各群各性11匹を以下のように検査した。観察者には動物がどの実験群に属するか知らせなかった。

ホームケージ内での観察；間代性および強直性運動、眼瞼閉鎖

オープンフィールドでの観察；活動性および覚醒の評価、体位、立上り、異常行動、間代性および強直性運動、歩行、機動性、常同行動、正向反射、前肢および後肢の握力、後肢開脚幅、刺激への反応（接近、クリック、尾のつまみ、温度、接触）、眼瞼閉鎖、瞳孔反射、立毛、眼球突出、流涙、流涎、体温、体重、呼吸、糞と尿の量

活動性/覚醒：投与1日目に立上り回数の減少が雄の400 mg/kg群、雌の100および200 mg/kg群にみられ、雌で有意差が認められた。

神経/筋肉：投与1日目に歩行、移動度、正向反射における障害が高用量群雌雄に有意差をもってみられた。握力（前肢または後肢）の低下も中および高用量群の雌雄に投与量と関連して認められた。雌の投与群では後肢開脚幅の有意な増加がみられたが、投与量との関連がなく、雄にみられないことから、偶発所見と考えられる。

感覚運動：投与1日目に温度反応時間の延長（雌雄）、尾痛覚反応の減少（雌）が高用量群にみられた。これらの影響は、痛覚受容体の変化ではなく、上記の活動性/覚醒、神経/筋肉の変化と関連すると考えられる。

自律神経系：眼瞼閉鎖の増加、脱糞（糞塊数）の増減の変化がみられたが、検体投与と関連があるとは考えられない。

生理学：投与1日目に有意な体温低下が雄の高用量群、雌の中および高用量群にみられた。8および15日目にみられた雌投与群での増加は対照群の体温が異常に高かったことによる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

|        |                  | 性別          |  | 雄    |       |       | 雌     |       |     |
|--------|------------------|-------------|--|------|-------|-------|-------|-------|-----|
|        |                  | 投与量 (mg/kg) |  | 25   | 100   | 400   | 25    | 100   | 200 |
| 項目     |                  | 所見、試験日      |  |      |       |       |       |       |     |
| 活動性/覚醒 | 立ち上がり            | 1日          |  |      | 23    |       | 49 ↓  | 29 ↓  |     |
|        | 歩行               | 1日          |  |      | ↑     |       |       | ↑     |     |
| 神経/筋肉  | 移動度              | 1日          |  |      | ↑     |       |       | ↑     |     |
|        | 正向反射             | 1日          |  |      | ↑     |       |       | ↑     |     |
|        | 前肢握力             | 1日          |  | 73 ↓ | 32 ↓  |       | 69 ↓  | 54 ↓  |     |
|        | 後肢握力             | 1日          |  | 81 ↓ | 62 ↓  |       |       |       |     |
|        | 後肢着地時開脚幅         | 1日          |  |      |       | 133 ↑ | 134 ↑ | 126 ↑ |     |
|        |                  | 8日          |  |      | 83 ↓  |       |       |       |     |
| 感覚運動   | 尾痛覚反応            | 1日          |  |      |       |       |       | ↓     |     |
|        | 温度反応(秒)          | 1日          |  |      | 232 ↑ |       |       | 258 ↑ |     |
|        | 接触反応             | 15日         |  |      |       | ↓     |       |       |     |
| 自律神経系  | 眼瞼閉鎖(ホームケー<br>ジ) | 8日          |  |      | ↑     |       |       |       |     |
|        | 脱糞               | 1日          |  | 38 ↓ | 22 ↓  | ↑     |       |       |     |
| 生理学    | 体温               | 1日          |  |      | 93 ↓  |       | 95 ↓  | 92 ↓  |     |
|        |                  | 8日          |  |      |       | 98 ↓  |       |       |     |
|        |                  | 15日         |  |      |       | 98 ↓  | 98 ↓  | 98 ↓  |     |

Levene's検定の後、Dunnett's検定またはWelch's t-検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値で、有意差のない場合にも説明のために付記

運動活性測定;投与前(試験4日前)および投与1日目(投与約2時間後)、8および15日目に、機能観察バッテリーの直後に、各群各性11匹を以下のように検査した。個々の動物の運動活性を運動量測定装置で30分間、水平活動、垂直活動、距離総計(cm)、常同行動について計測した。

投与1日目に中および高用量群の雌雄で全ての運動活性計測値が減少し、投与量と関連していた。この減少は同日に行われた機能観察バッテリー(活動性/覚醒、神経/筋肉)で低値を示したことと関連すると考えられる。8日目には雄の高用量群で全ての運動活性計測値が増加し、垂直活動では雄の中用量群でも増加した。本所見は関連するFOBに異常がなく、雌にはみられないことから、生理学的意義は不明である。15日目にみられた低用量群雄の距離総計増加は、投与量と関連のない偶発所見と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

|      |    | 性別          |  | 雄     |       |       | 雌  |      |      |
|------|----|-------------|--|-------|-------|-------|----|------|------|
|      |    | 投与量 (mg/kg) |  | 25    | 100   | 400   | 25 | 100  | 200  |
| 水平活動 | 1日 | 0-10分       |  |       | 52 ↓  | 20 ↓  |    | 57 ↓ | 23 ↓ |
|      |    | 11-20分      |  |       | 41 ↓  | 9 ↓   |    | 30 ↓ | 11 ↓ |
|      |    | 21-30分      |  |       | 24 ↓  | 29 ↓  |    |      |      |
|      | 8日 | 11-20分      |  |       |       | 172 ↑ |    |      |      |
|      |    | 21-30分      |  |       |       | 191 ↑ |    |      |      |
|      |    |             |  |       |       |       |    |      |      |
| 常同行動 | 1日 | 0-10分       |  |       | 52 ↓  | 17 ↓  |    | 52 ↓ | 22 ↓ |
|      |    | 11-20分      |  |       | 40 ↓  | 7 ↓   |    | 32 ↓ | 11 ↓ |
|      |    | 21-30分      |  |       | 23 ↓  | 25 ↓  |    |      |      |
|      | 8日 | 11-20分      |  |       |       | 179 ↑ |    |      |      |
|      |    | 21-30分      |  |       |       | 200 ↑ |    |      |      |
|      |    |             |  |       |       |       |    |      |      |
| 距離総計 | 1日 | 0-10分       |  |       | 44 ↓  | 16 ↓  |    | 54 ↓ | 18 ↓ |
|      |    | 11-20分      |  |       | 33 ↓  | 5 ↓   |    | 25 ↓ | 8 ↓  |
|      | 8日 | 11-20分      |  |       |       | 220 ↑ |    |      |      |
|      |    | 15日 11-20分  |  | 201 ↑ |       |       |    |      |      |
| 垂直活動 | 1日 | 0-10分       |  |       | 57 ↓  | 15 ↓  |    | 51 ↓ | 22 ↓ |
|      |    | 11-20分      |  |       | 28 ↓  | 3 ↓   |    | 21 ↓ | 7 ↓  |
|      |    | 21-30分      |  |       | 16 ↓  | 19 ↓  |    | 28 ↓ | 2 ↓  |
|      | 8日 | 11-20分      |  |       | 137 ↑ | 147 ↑ |    |      |      |
|      |    | 21-30分      |  |       |       | 222 ↑ |    |      |      |
|      |    |             |  |       |       |       |    |      |      |

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑: P < 0.05、↓: P < 0.01  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

神経病理検査; 試験終了時に FOB に選択した動物のうち各群各性 6 匹を麻酔し(ペンタバルビタールナトリウム)、3%パラホルムアルデヒドおよび 3% グルタルアルデヒド溶液で灌流固定した。脳(大脳、小脳、橋、延髄)、坐骨神経、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、脊髄の頸膨大および腰膨大、三叉神経節、腹根神経節、背根および腹根線維を採取した。これら組織をパラフィンおよびプラスチック切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色し、対照および高用量群について顕微鏡検査を行なった。

対照群および高用量群の何れの臓器にも病変は認められなかった。

神経病理検査以外の動物の病理検査; 各群各性 5 匹(雌雄の高用量群は 4 匹)の動物を二酸化炭素の吸入により安楽死させ、詳細な剖検に付した。体重および下記臓器の重量を測り、相対重量(体重および脳に対する)を計算した(途中死亡動物を除く)。下記臓器を中性緩衝ホルマリンで、眼球と視神経、ハーダー腺は Davidson's 固定液で固定した。ヘマトキシリン・エオジン染色したパラフィン切片の顕微鏡検査を対照および高用量群について行った。肝臓、腎臓および肺については中および低用量群も観察した。

臓器重量: 副腎、脳、精巣上体、卵巣、精巣、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、前立腺、唾液腺、脾臓、胸腺、甲状腺/副甲状腺、子宮

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

鏡検臓器：副腎、大動脈、骨と骨髄（大腿骨、胸骨）、骨髄の塗抹標本（採取）、脳、脊髄（頸、胸、腰部）、精巣上部、眼と視神経、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣、肉眼病変、ハーダー腺、心臓、腎臓、外涙腺、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（顎下、縦隔、腸間膜）、乳腺（雌のみ）、睪腺、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋（大腿）、皮膚、脾臓、胸腺、甲状腺/副甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣

投与と関連した剖検所見はみられなかった（下表）。高用量群雌雄（1匹ずつ）の途中死亡動物に肉眼病変は認められなかった。

|    |      | 性別          |     | 雄   |     |     |     | 雌   |     |     |     |
|----|------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    |      | 投与量 (mg/kg) |     | 0   | 25  | 100 | 400 | 0   | 25  | 100 | 200 |
| 臓器 |      | 病変          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 腎臓 | 腎盂拡張 | 1/5         | 0/5 | 0/5 | 0/4 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 0/4 |     |     |
|    | 小型   | 1/5         | 0/5 | 0/5 | 0/4 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |     |     |

分子、分母は各々発生数と検査数

投与と関連した重量変化は両性の何れの臓器にも認められなかった。肝臓および下垂体の変化には投与量相関がみられなかった。胸腺では重量に伴った組織学的病変を欠いていた。子宮の変化は繁殖サイクルのステージの差に起因すると考えられ、顕微鏡検査で病変を認めなかった。

|     |        | 性別          |  | 雄     |     |       | 雌     |     |     |
|-----|--------|-------------|--|-------|-----|-------|-------|-----|-----|
|     |        | 投与量 (mg/kg) |  | 25    | 100 | 400   | 25    | 100 | 200 |
| 肝臓  | 重量(g)  | 126 ↑       |  |       |     |       |       |     |     |
|     | 体重(%)  |             |  | 118 ↑ |     |       |       |     |     |
| 下垂体 | 重量(g)  | 125 ↑       |  |       |     |       |       |     |     |
| 胸腺  | 重量(g)  |             |  |       |     | 140 ↑ |       |     |     |
|     | 体重(%)  |             |  | 71 ↓  |     | 135 ↑ | 138 ↑ |     |     |
|     | 脳重量(%) |             |  |       |     | 139 ↑ |       |     |     |
| 子宮  | 重量(g)  |             |  |       |     | 166 ↑ | 176 ↑ |     |     |
|     | 体重(%)  |             |  |       |     |       | 184 ↑ |     |     |
|     | 脳重量(%) |             |  |       |     | 167 ↑ | 178 ↑ |     |     |

Levene's 検定の後、Dunnett's 検定または Welch's t-検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

認められた顕微鏡所見は、この系統、週齢のラットに普通にみられるものであり、検体投与とは関連していなかった。高用量群の途中死亡動物の雄には心筋症が、雌には脾臓リンパ球の減少、胸腺の出血がみられた。死因は特定できなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

| 性別          |            | 雄   |     |     |     | 雌   |     |     |     |
|-------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 投与量 (mg/kg) |            | 0   | 25  | 100 | 400 | 0   | 25  | 100 | 200 |
| 臓器          | 病変         |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 精巣上体        | 精子肉芽腫      | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 1/4 | -   | -   | -   | -   |
| 眼球          | 網膜の褶曲/ロゼット | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 1/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |
|             | 眼球ろう       | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 1/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |
| 心臓          | 心筋症        | 1/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 2/5 | 0/0 | 0/0 | 2/4 |
| 腎臓          | 水腎症、片側     | 2/5 | 0/5 | 1/5 | 1/4 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 1/4 |
|             | 低形成、片側     | 1/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |
|             | リンパ球浸潤     | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 | 1/5 | 1/5 | 0/5 | 1/4 |
| 肝臓          | 全葉性肝細胞肥大   | 0/5 | 3/5 | 1/5 | 1/4 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |
|             | 亜急性炎症      | 5/5 | 4/5 | 5/5 | 3/4 | 5/5 | 4/5 | 4/5 | 3/4 |
|             | 空胞性変化      | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 1/4 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |
| 肺           | 急性炎症       | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 1/4 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/4 |
|             | 慢性炎症       | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 0/4 | 0/5 | 0/5 | 1/5 | 0/4 |
| 縦隔リンパ節      | 洞赤血球貪食     | 0/4 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 1/5 | 0/0 | 0/0 | 1/4 |
| 脾臓          | リンパ濾胞過形成   | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 1/4 | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |
|             | リンパ球減少     | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |
| 胸腺          | 萎縮         | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 1/4 | 1/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |
|             | 出血         | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |
| 膵臓          | リンパ球浸潤     | 0/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 | 1/5 | 0/0 | 0/0 | 0/4 |

分子、分母は各々発生数と検査数

検体を Crl:CD BR 系ラットに単回強制経口投与した。投与量は 0、25、100 mg/kg (雌雄)、200 mg/kg (雌) および 400 mg/kg (雄) とした。神経毒性の無作用量は 25 mg/kg であった。雌雄とも 100 mg/kg 以上の群では一般状態、機能観察バッテリー、運動活性に影響が認められたが、病理解剖、病理組織、神経病理組織検査に異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑩ 急性遅発性神経毒性試験

試験未実施

トリフルミゾールの急性遅発性神経毒性試験は、次のことから試験を省略する。

1. 急性毒性試験等の試験成績から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑫ 90日間反復経口投与毒性

1) イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験

試験は「イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験」(資料 No. 毒 A21)の一部として実施した。このため試験概要は、「イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験」の試験成績概要書(記載ページ 毒 A-56)に包含されている。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 No. 毒 A17)

試験機関:

[GLP 非対応]

報告書作成年: 1984 年

検体純度 :

供試動物 : CD 系ラット (6 週齢)、1 群雌雄各 20 匹

投与開始時平均体重 雄 175 g、雌 142 g

投与期間 : 3 カ月 (1979 年 5 月 22 日~8 月 24 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して、0、20、200、2000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与によると思われる症状の発現は認められず、また死亡もみられなかった。

体重変化; 週 1 回体重を測定した。

2000 ppm 群雄では投与初期に、同群雌では全投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。同群雌では 13 週間の体重増加量も対照群に比して少なかった。

13 週間の体重増加量を下表に示す。統計 (多重比較) は申請者が実施した。

| 投与量 (ppm)   |   | 20  | 200 | 2000 |
|-------------|---|-----|-----|------|
| 13 週間の体重増加量 | 雄 | 108 | 108 | 96   |
|             | 雌 | 96  | 92  | 84↓  |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓:  $P < 0.05$ 、↑↓↓:  $P < 0.01$ )  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

摂餌量および食餌効率；週 1 回ケージ毎に摂餌量を求め、食餌効率（平均値）を算出した。

2000 ppm 群雌雄で摂餌量の軽度な増加（雄では 1、3-6、9-10 週、雌では 1-4、10 週で有意）および食餌効率の軽度な減少が認められ、投与の影響と考えられた。他の群にも摂餌量に有意差が散見されたが一過性の変化で投与によるものとは考えられなかった。

| 性別         | 雄   |     |      | 雌   |     |      |
|------------|-----|-----|------|-----|-----|------|
|            | 20  | 200 | 2000 | 20  | 200 | 2000 |
| 投与量 (ppm)  | 20  | 200 | 2000 | 20  | 200 | 2000 |
| 摂餌量 (4 週)  |     |     | 112↑ |     |     | 113↑ |
| 摂餌量 (10 週) |     |     | 113↑ |     |     | 115↑ |
| 食餌効率 (4 週) | 100 | 100 | 93   | 100 | 111 | 67   |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm)            |   | 20  | 200  | 2000  |
|----------------------|---|-----|------|-------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/day) | 雄 | 1.4 | 15.3 | 176.5 |
|                      | 雌 | 1.8 | 17.2 | 217.9 |

飲水量； 12 週目の採尿時に各群雌雄 10 匹ずつについて 24 時間の飲水量を測定した。

20 ppm 群雌で飲水量の増加がみられた他に差はなく検体投与は飲水量に影響しないと考えられる。

血液学的検査；検査は投与開始時および投与終了前（投与 12～13 週目）に行った。投与前の検査は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹のラットを、投与終了前の検査は各群雌雄 10 匹ずつを用いた。血液は眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数、総白血球数、白血球分画、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)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄   |      |      | 雌  |     |      |
|----------|-----|------|------|----|-----|------|
|          | 20  | 200  | 2000 | 20 | 200 | 2000 |
| 赤血球数     |     |      |      |    |     | 92↓  |
| ヘモグロビン濃度 |     |      |      |    |     | 92↓  |
| MCV      | 98↓ | 97↓  |      |    |     | 105↑ |
| MCHC     |     | 102↑ |      |    |     | 95↓  |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↓: P < 0.01)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

雄の投与群には投与と関連した変化は認められなかった。雌では 2000 ppm 群に赤血球数、ヘモグロビン濃度および MCHC の減少と MCV の増加がみられた。

血液生化学検査；検査は投与開始時および投与終了時（投与 14 週目）に行った。投与前の検査は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹のラットを、投与終了時の検査は全動物を用いた。血液は 1 晩絶食後頸動脈より採血し、血清を用いて以下の項目について測定した。

Na、K、糖、BUN、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、LDH、GPT、GOT、Ca、ChE、A/G 比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別       | 雄         |    |     | 雌    |      |      |
|----------|-----------|----|-----|------|------|------|
|          | 投与量 (ppm) | 20 | 200 | 2000 | 20   | 200  |
| BUN      | 80↓       |    |     |      |      |      |
| 総コレステロール |           |    |     |      |      | 108↑ |
| 総蛋白      |           |    |     |      |      | 106↑ |
| アルブミン    |           |    |     |      |      |      |
| ALP      |           |    |     |      |      | 81↓  |
| ChE      |           |    |     |      |      | 75↓  |
| Ca       |           |    |     |      | 103↑ |      |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与と関連した統計学的に有意な変化は 2000 ppm 群の雌に認められた(総コレステロール、総蛋白の増加、ALP および ChE の減少)。

200 ppm 群雌に Ca の増加もみられたが、検体投与とは関連がないと考えられる。

尿検査；投与終了前（12 週目）に各群雌雄 10 匹ずつについて絶食下で 24 時間尿を集め、以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別  | 雄         |    |     | 雌    |      |     |
|-----|-----------|----|-----|------|------|-----|
|     | 投与量 (ppm) | 20 | 200 | 2000 | 20   | 200 |
| 尿量  |           |    |     |      | 132↑ |     |
| 尿比重 |           |    |     |      | 99.5 |     |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

20 ppm 群雌で尿量の増加および比重の低下（有意差なし）が認められたが、検体投与とは関連がないと考えられる。

臓器重量； 投与終了時に全屠殺ラットについて以下の臓器重量を測定し、さらに対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、生殖腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別        |      | 雄   |      |      | 雌  |     |      |
|-----------|------|-----|------|------|----|-----|------|
| 投与量 (ppm) |      | 20  | 200  | 2000 | 20 | 200 | 2000 |
| 体重        |      | 105 | 105  | 97   | 98 | 97  | 91↓  |
| 脳         | 対体重比 |     |      |      |    |     | 107↑ |
| 胸腺        | 重量   |     |      |      |    |     | 81↓  |
| 肺         | 重量   |     |      | 93↓  |    |     |      |
| 肝臓        | 重量   |     |      | 127↑ |    |     | 118↑ |
|           | 対体重比 |     | 107↑ | 131↑ |    |     | 129↑ |
| 脾臓        | 対体重比 |     |      |      |    |     | 111↑ |
| 右腎臓       | 重量   |     |      | 114↑ |    |     | 109↑ |
|           | 対体重比 |     |      | 117↑ |    |     | 119↑ |
| 左腎臓       | 重量   |     |      | 114↑ |    |     |      |
|           | 対体重比 |     |      | 118↑ |    |     | 118↑ |
| 右副腎       | 重量   |     |      | 85↓  |    |     |      |
| 左副腎       | 重量   |     |      | 85↓  |    |     |      |
|           | 対体重比 |     |      | 87↓  |    |     |      |
| 右卵巢       | 対体重比 | —   | —    | —    |    |     | 118↑ |
| 左卵巢       | 対体重比 | —   | —    | —    |    |     | 115↑ |

Bartlett 検定の後、Dunnett または Steel 検定 (↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

— : 該当せず

種々の臓器で統計学的有意差がみられたが、2000 ppm 群でみられた肝臓および腎臓の重量と対体重比の増加は検体投与による影響と考えられる。200 ppm 群の雄で肝臓の対体重比が増加したが、湿重量に有意差はなく、病理組織変化を伴っていないことから、毒性影響とは考えられない。

2000 ppm 群では上記変化の他に、雄で肺重量、副腎重量および対体重比の減少、雌で胸腺重量の減少、脳、脾臓および卵巢の対体重比の増加がみられた。これらは、同群の最終体重が低いこと（雌では有意）、病理組織変化を伴っていないことから、毒性影響とは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を屠殺解剖し、剖検した。

腹腔脂肪組織（ポリープ様塊状物）、脾臓（腫大）、脾臓、胃および膵臓（癒着）、肝臓（のう胞）、胃粘膜（黒色斑）、腎臓（黄色斑）、膀胱（結石）、白内障、胸腺（赤色化）、副腎（灰色斑）等が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与と関連がないと考えられる。

病理組織学的検査；投与開始前の臨床検査用ラットを除く全ラットについて以下の臓器または組織を観察した。

すべての肉眼的異常部位、脳、眼球、ハーダー腺、脳下垂体、甲状腺、副甲状腺、胸腺、副腎、心臓、大動脈、肺、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、腸管、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、リンパ節、大腿骨、骨髄、筋肉

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。統計は申請者が実施した。

| 性別        |            | 雄          |            |            |             | 雌          |            |            |              |
|-----------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|
| 投与量 (ppm) |            | 0          | 20         | 200        | 2000        | 0          | 20         | 200        | 2000         |
| 臓器        | 所見\検査動物数   | 20         | 20         | 20         | 20          | 20         | 20         | 20         | 20           |
| 肝臓        | 小葉周辺性脂肪変性  | 1<br>(1.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 20<br>(1.9) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 20↑<br>(1.8) |
| 心臓        | 線維化        | 3<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 2<br>(1.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)   |
| 膵臓        | 急性炎症       | 2<br>(1.0) | 3<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 4<br>(1.0)  | 1<br>(1.0) | 3<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 0<br>(0.0)   |
|           | ランゲルハンス島肥大 | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 2<br>(1.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)   |
| 脳下垂体      | のう胞        | 0<br>(0.0) | 1<br>(1.0) | 2<br>(1.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)   |
| ハーダー腺     | 急性炎症       | 1<br>(1.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 3<br>(1.0)  | 1<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 2<br>(1.0)   |

表中の数値は所見発現動物数、( )内は程度（1軽度、2中等度、3重度、4極めて重度）の平均を示す

Fisherの直接確率計算法（↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01）

心臓（線維化）、膵臓（炎症）、脳下垂体（のう胞）、膵臓（ランゲルハンス島の肥大）、ハーダー腺（炎症）等が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられない。

2000 ppm 群雌雄で肝臓の小葉周辺性脂肪変性がみられ、検体投与によるものと考えられる。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の増加、食餌効率の減少、臓器重量の変化（肝臓および腎臓の重量と対体重比の増加）、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

病理組織所見（肝臓の小葉周辺性脂肪変性）が認められた。2000 ppm 群の雌では血液学的変化（赤血球数、ヘモグロビン濃度、MCHC の減少と MCV の増加）、血液生化学的変化（総コレステロール、総蛋白の増加、ALP および ChE の減少）もみられた。従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 15.3 mg/kg/day、雌 17.2 mg/kg/day）であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A18)

試験機関 :

[GLP 非対応]

報告書作成年 : 1984 年

検体純度 :

供試動物 : ICR 系マウス (6 週齢)、1 群雌雄各 20 匹

投与開始時平均体重 雄 29.1 g、雌 24.2 g

投与期間 : 3 カ月 (1979 年 5 月 22 日~8 月 30 日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解して、0、20、200、2000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は月 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与によると思われる症状の発現は認められず、また死亡もみられなかった。

体重変化 ; 週 1 回体重を測定した。

2000 ppm 群雄で体重増加抑制がみられ、13 週間の体重増加量も対照群に比して少なかった。

13 週間の体重増加量を下表に示す。

| 投与量 (ppm)   |   | 20  | 200 | 2000 |
|-------------|---|-----|-----|------|
| 13 週間の体重増加量 | 雄 | 83↓ | 92  | 73↓  |
|             | 雌 | 94  | 91  | 85   |

対照群との有意差検定は t 検定を用いた (↑↓ :  $P < 0.05$ 、↑↑ :  $P < 0.01$ )

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

摂餌量および食餌効率 ; 週 1 回ケージ毎に摂餌量を求め、食餌効率を算出した。

2000 ppm 群雌雄では対照群に比して摂餌量が若干多い傾向を示した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量 (ppm)            |   | 20  | 200  | 2000  |
|----------------------|---|-----|------|-------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/day) | 雄 | 3.2 | 33.1 | 380.7 |
|                      | 雌 | 4.2 | 42.6 | 466.2 |

血液学的検査；検査は投与開始時および投与 13 週目に行った。投与前の検査は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹のマウスを、投与 13 週目の検査は各群雌雄 10 匹ずつを用いた。血液は眼窩静脈叢より採血し、次の項目について検査した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数、総白血球数、白血球分画、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)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別     | 雄  |     |      | 雌  |     |      |
|--------|----|-----|------|----|-----|------|
|        | 20 | 200 | 2000 | 20 | 200 | 2000 |
| ヘモグロビン |    | 94↓ | 95↓  |    |     |      |
| MCHC   |    |     | 96↓  |    |     | 94↓  |

対照群との有意差検定は t 検定を用いた (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

ヘモグロビン濃度が 200 および 2000 ppm 群雄で低値を示したが、投与量に相関した変化ではなかった。また、MCHC が 2000 ppm 群雌雄で低値を示したが、他の測定項目では変化はなく、投与によることは考えられない。他の検査項目では対照群と比して差はみられなかった。

血液生化学検査；検査は投与開始時および投与終了時 (投与 14~15 週目) に行った。投与前の検査は別に用意した同じ母集団の雌雄各 10 匹のマウスを、投与終了時の検査は全動物 (但し Ca のみ各群雌雄 10 匹ずつ) を用いた。血液はマウスを 1 晩絶食後眼窩静脈叢から採血し、血清を用いて以下の項目について測定した。

Na、K、糖、BUN、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALP、LDH、GPT、GOT、Ca、A/G 比

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

| 性別  | 雄         |    |      | 雌    |     |      |
|-----|-----------|----|------|------|-----|------|
|     | 投与量 (ppm) | 20 | 200  | 2000 | 20  | 200  |
| 総蛋白 |           |    | 103↑ |      |     |      |
| Na  |           |    |      |      | 98↓ |      |
| K   |           |    | 112↑ |      |     | 117↑ |
| GPT |           |    |      |      | 71↓ |      |
| Ca  |           |    | 106↑ |      |     |      |

対照群との有意差検定はt検定を用いた (↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

2000 ppm 群雌雄でみられた K の上昇、同群雄でみられた総蛋白と Ca の上昇以外は投与量相関もなく、検体投与による影響とは考えられない。

尿検査； 投与終了前（12～13 週目）に各群雌雄 10 匹ずつについて絶食下で 24 時間尿を集め、以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた定量項目を下表に示す。

| 性別  | 雄         |    |       | 雌    |    |     |
|-----|-----------|----|-------|------|----|-----|
|     | 投与量 (ppm) | 20 | 200   | 2000 | 20 | 200 |
| 尿比重 |           |    | 99.5↓ |      |    |     |

対照群との有意差検定はt検定を用いた (↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

200 ppm 群雄で比重の有意な減少がみられたが、投与量相関がなく検体投与によるとは考えられない。2000 ppm 群雌でケトン体の増加傾向（対照のグレードは-から+の範囲、2000 ppm 群では-から3+の範囲）がみられたが、増加の原因は明らかでない。

臓器重量； 投与終了時の全屠殺マウスについて以下の臓器重量を測定し、さらに対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表記する。

| 性別        |      | 雄    |      |      | 雌    |      |      |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| 投与量 (ppm) |      | 20   | 200  | 2000 | 20   | 200  | 2000 |
| 体重        |      | 95   | 98   | 92↓  | 94   | 93   | 91↓  |
| 脳         | 重量   |      |      | 99   |      |      | 101  |
|           | 対体重比 |      |      | 107↑ |      |      | 111↑ |
| 心臓        | 重量   |      |      | 105  | 104  |      | 106  |
|           | 対体重比 |      |      | 115↑ | 110↑ |      | 117↑ |
| 肝臓        | 重量   |      | 108↑ | 119↑ | 101  | 102  | 120↑ |
|           | 対体重比 |      | 109↑ | 129↑ | 107↑ | 109↑ | 132↑ |
| 右腎臓       | 重量   | 103  |      |      |      | 103  | 98   |
|           | 対体重比 | 109↑ |      |      |      | 111↑ | 108↑ |
| 左腎臓       | 重量   | 104  |      |      |      | 102  | 101  |
|           | 対体重比 | 110↑ |      |      |      | 109↑ | 110↑ |
| 右副腎       | 重量   |      |      |      | 113  | 110  | 113  |
|           | 対体重比 |      |      |      | 120↑ | 121↑ | 124↑ |
| 左副腎       | 重量   | 132↑ |      |      | 110  | 110  | 105  |
|           | 対体重比 | 138↑ |      |      | 118↑ | 119↑ | 118↑ |
| 左精巣       | 重量   |      |      | 101  | —    | —    | —    |
|           | 対体重比 |      |      | 110↑ | —    | —    | —    |
| 右卵巣       | 重量   | —    | —    | —    | 129↑ |      |      |
|           | 対体重比 | —    | —    | —    | 136↑ |      |      |

対照群との有意差検定はt検定を用いた (↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

—: 該当せず

以上のように種々の臓器に統計学的有意差がみられたが、2000 ppm 群雌雄の肝臓重量の増加は明らかに検体投与による影響と考えられる。

また、2000 ppm 群雌雄で他の種々の臓器で認められた対体重比の増加は、同群で体重が対照群に比して小さかったことによると考えられる。

200 ppm 群および20 ppm 群でみられた肝臓重量または対体重比の増加は、いずれも対照群との差は小さく、また両群の雌の最終体重が対照群のそれに比して若干小さかったことによるものであり、毒性的に重要ではないと考えられる。

その他に20または200 ppm 群でみられた変動は投与量相関もなく、偶発的なものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を屠殺解剖し、剖検した。

皮膚（痂皮）、眼（白色または黄色化、痂皮）、肝臓（赤色化）、脾臓（腫大）、肺（腫大および軟化）、卵巣（のう胞）、精巣（白色線状部）および子宮（結節）が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与と関連がないと考えられる。

病理組織学的検査；投与開始前の臨床病理検査用マウスを除く全マウスについて以下の臓器または組織を観察した。

すべての肉眼的異常部位、脳、眼球、ハーダー腺、脳下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、心臓、肺、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、腸管、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、リンパ節、骨髄、筋肉

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

| 性別        |          | 雄          |            |            |             | 雌          |            |            |            |
|-----------|----------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 投与量 (ppm) |          | 0          | 20         | 200        | 2000        | 0          | 20         | 200        | 2000       |
| 臓器        | 所見\検査動物数 | 20         | 20         | 20         | 20          | 20         | 20         | 20         | 20         |
| 肝臓        | 肝細胞腫大    | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 20<br>(1.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
|           | 小肉芽腫     | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 1<br>(1.0) | 1<br>(1.0)  | 3<br>(1.0) | 2<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 4<br>(1.3) |
|           | 髓外造血     | 0<br>(0.0) | 1<br>(1.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
|           | 脂肪変性     | 2<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 5<br>(1.0) | 2<br>(1.5)  | 3<br>(1.0) | 1<br>(1.0) | 3<br>(1.0) | 1<br>(1.0) |
| 脾臓        | 髓外造血     | 0<br>(0.0) | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
| 肺         | 気腫       | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
| 腎臓        | 尿細管空胞化   | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 1<br>(2.0) |
| ハーダー腺     | 急性炎症     | 3<br>(1.3) | 3<br>(1.0) | 2<br>(1.0) | 2<br>(1.0)  | 1<br>(1.0) | 2<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 2<br>(1.0) |
| 眼球        | 網膜線維化    | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
|           | 壊死       | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0)  | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
| 精巣        | 精子低形成    | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0)  | —          | —          | —          | —          |
| 卵巣        | 出血       | —          | —          | —          | —           | 1<br>(2.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) |
| 子宮        | 平滑筋腫     | —          | —          | —          | —           | 1          | 0          | 0          | 0          |

表中の数値は所見発現動物数、( )内は程度（1 軽度、2 中等度、3 重度、4 極めて重度）の平均を示す

対照群との有意差検定は実施しなかった

—：該当せず



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

脾臓（髄外造血）、肝臓（小肉芽腫、髄外造血、脂肪変性）、肺（気腫）、腎臓（尿細管空胞化）、ハーダー腺（炎症）、眼球（網膜の線維化、壊死）、精巣（精子低形成）、卵巣（出血）、子宮（平滑筋腫）が対照群を含む全群で散見されたが、いずれの変化も検体投与によるものとは考えられない。

2000 ppm 群雄で肝細胞腫大がみられ、検体投与によるものと考えられる。

以上の結果から、本剤のマウスに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、2000 ppm 群の雌雄に体重増加抑制、肝臓への影響（重量の増加、病理学的変化）が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppm（雄 33.1 mg/kg/day、雌 42.6 mg/kg/day）であると判断される。