

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

農薬抄録

イプロベンホス (IBP) (殺菌剤)

(昭和60年 9月27日 改訂)

(昭和61年 5月 9日 改訂)

(昭和63年 6月27日 改訂)

(平成 6年 1月20日 改訂)

(平成 9年 7月23日 改訂)

(平成14年 6月20日 改訂)

(平成19年 8月24日 改訂)

(平成19年11月 1日 改訂)

(平成21年 2月13日 改訂)

(平成21年11月16日 改訂)

クミアイ化学工業株式会社

連絡先	クミアイ化学工業株式会社
担当者	TEL:
E-mail :	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

目 次

I.	開発の経緯	3
II.	物理的・化学的性状	4
III.	生物活性	17
IV.	適用および使用上の注意	18
V.	残留性及び水質汚濁性	21
VI.	有用動植物等に及ぼす影響	29
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等	53
VIII.	毒性	54
	1. 原体	
	(1) 急性毒性	59
	(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	74
	(3) 皮膚感作性	76
	(4) 急性神経毒性	78
	(5) 急性遅発性神経毒性	79
	(6) 90日間反復経口投与毒性	80
	(7) 21日間反復経皮投与毒性	100
	(8) 90日間反復吸入毒性	101
	(9) 90日間反復経口投与神経毒性	102
	(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	107
	(11) 慢性毒性及び発癌性	108
	(12) 繁殖性及び催奇形性	133
	(13) 変異原性	146
	(14) 生体機能への影響	168
	2. 代謝物	175
	3. 製剤	189
IX.	動植物及び土壌等における代謝分解	202
	開発年表	257

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

I. 開発の経緯

作物の病害防除については、永年の間、浸透移行性殺菌剤の要望が強かったにもかかわらず、実用化されるものが殆ど見当たらなかった。

昭和 38 年、クマイ化学工業株式会社は世界に先駆けて有機リン系殺菌剤 EBP (O,O-diethyl S-benzyl phosphorothiolate、商品名キタジン) が稲いもち病に有効であることを発見し、当時の有機水銀剤の代替用農薬として早速実用化に成功した。その後、上記 EBP の類縁化合物について種々の研究を重ねた結果、S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate (イプロベンホス、IBP、商品名キタジン P) が茎葉処理による防除効果だけでなく植物浸透移行性による防除効果を有することを見出し、粒剤の湛水施用によるいもち病防除への実用性が注目を集めた。

昭和 40 年より、農林省農事試験場をはじめとして、イプロベンホスは全国的な規模で委託試験が行われ、いもち病防除に極めて良い成績を示し、昭和 42 年 7 月に乳剤が、昭和 43 年 2 月に粉剤が、昭和 44 年 11 月に粒剤が農薬登録された。引き続き粒剤については、紋枯病および小粒菌核病に対する防除効果、スクミリンゴガイへの防除効果も確認され、それぞれ昭和 46 年、平成元年にこれらの防除が登録された。

更に、稲の倒伏防止効果に関しても、いもち病防除試験の際各地で認められ、昭和 47 年には日本植物調節剤研究協会委託による連絡試験の結果、実用化の判定を受けている。

以上のように、いもち病防除を中心とした多目的利用がイプロベンホスの特徴であり、現在でも全国的に使用されている。

尚、諸外国での登録状況は以下のとおりである。

国名	使用剤型	登録取得年
インド	乳剤・粒剤	1984
ベトナム	粒剤	1974
ミャンマー	乳剤・粒剤	1993
タイ	乳剤	1972
台湾	乳剤・粒剤	1970
韓国	乳剤・粒剤	1970
コロンビア	乳剤	1974
キューバ	乳剤	1998

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

II. 物理化学的性状

1. 有効成分の名称および化学構造

(1) 一般名

IBP (MAFF名)

iprobenfos (イプロベンホス) (ISO名)

(2) 別名

商品名：キタジンP

(3) 化学名

S-ベンジル O,O-ジイソプロピル ホスホロチオアート (IUPAC名)

S-benzyl *O,O*-diisopropyl phosphorothioate

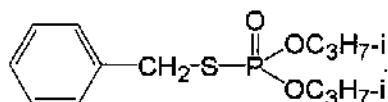
O,O-ジイソプロピル-S-ベンジルチオホスフェート (MAFF名)

O,O-diisopropyl *S*-benzyl thiophosphate

O,O-ビス(1-メチルエチル)-S-(フェニルメチル)ホスホロチオエート (CAS名)

O,O-bis(1-methylethyl)-*S*-(phenylmethyl)phosphorothioate

(4) 構造式



(5) 分子式 : $C_{13}H_{21}O_3PS$

(6) 分子量 : 288.34

(7) CAS No. : 26087-47-8

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 物理化学的性状

(1) 試験結果一覧

試験項目	測定結果 (測定条件)	測定方法 / (報告年)
色調	無色透明	目視検査 / (2000年)
形状	液体	目視検査 / (2000年)
臭気	腐卵臭	官能法 / (2000年)
密度	1.100 g/cm ³ (20℃)	OECD109 振動式密度計法 / (2000年) [GLP]
融点	常温で液体のため試験を省略した。	
沸点	187.6℃ (1862 Pa) 210℃付近で熱分解 (大気圧)	OECD103 DTA / (2000年) [GLP]
蒸気圧	1.22 × 10 ⁻² Pa (25℃)	OECD104 気体流動法 / (2000年) [GLP]
解離定数	解離しない	OECD112 分光光度法 / (2000年) [GLP]
溶解度	水	0.54 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	ヘキサン	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	トルエン	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	ジクロロメタン	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	アセトン	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	メタノール	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
	酢酸エチル	>500 g/L (20℃) OECD 105 フラスコ法 / (2000年) [GLP]
オクタノール/水 分配係数 (log Pow)	3.37 (20℃, pH7.1)	OECD 107 フラスコ振盪法 / (2000年) [GLP]
土壌吸着係数 (K _F ^{ads} _{oc} , K _F ^{ads})	土壌 I 253, 9.85 (25℃) 土壌 II 247, 10.63 (25℃) 土壌 III 580, 4.64 (25℃) 土壌 IV 295, 1.18 (25℃)	OECD 106 / (2000年) [GLP]
加水分解性	6267 時間 (25℃/pH 4) 6616 時間 (25℃/pH 7) 6081 時間 (25℃/pH 9)	OECD 111 / (2000年) [GLP]
水中光 分解性	自然水	半減期 6.9 日 (25℃, 400W/m ² , 300~800 nm) 9 農産第 5089 号 / (2000年) [GLP]
	滅菌蒸留水	半減期 11.6 日 (25℃, 400W/m ² , 300~800 nm) 9 農産第 5089 号 / (2000年) [GLP]
熱安定性	150℃まで安定	OECD113 DSC 法 / (2000年) [GLP]
スペクトル	UV/VIS, MS, ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, IR	OECD101 等 / (2000年) [GLP]
生物濃縮性	BCF _{ss} : 高濃度区で 11 低濃度区で 14	12 農産第 8147 号および OECD305 / (2007年) [GLP]

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 各種スペクトル

1) UVスペクトル

イプロベンホスの極大吸収の波長、吸光度を表1に示し、各スペクトルを図1-1～図1-3に示した。

表1 イプロベンホスの極大吸収ピークの波長、吸光度

条件	溶液のpH	濃度(ppm)	極大吸収波長
中性 (蒸留水)	6.92	31.5	極大吸収を示すピーク無し
酸性 (0.1M HCl)	1.25	31.5	極大吸収を示すピーク無し
アルカリ性 (0.1M NaOH)	12.83	31.5	極大吸収を示すピーク無し

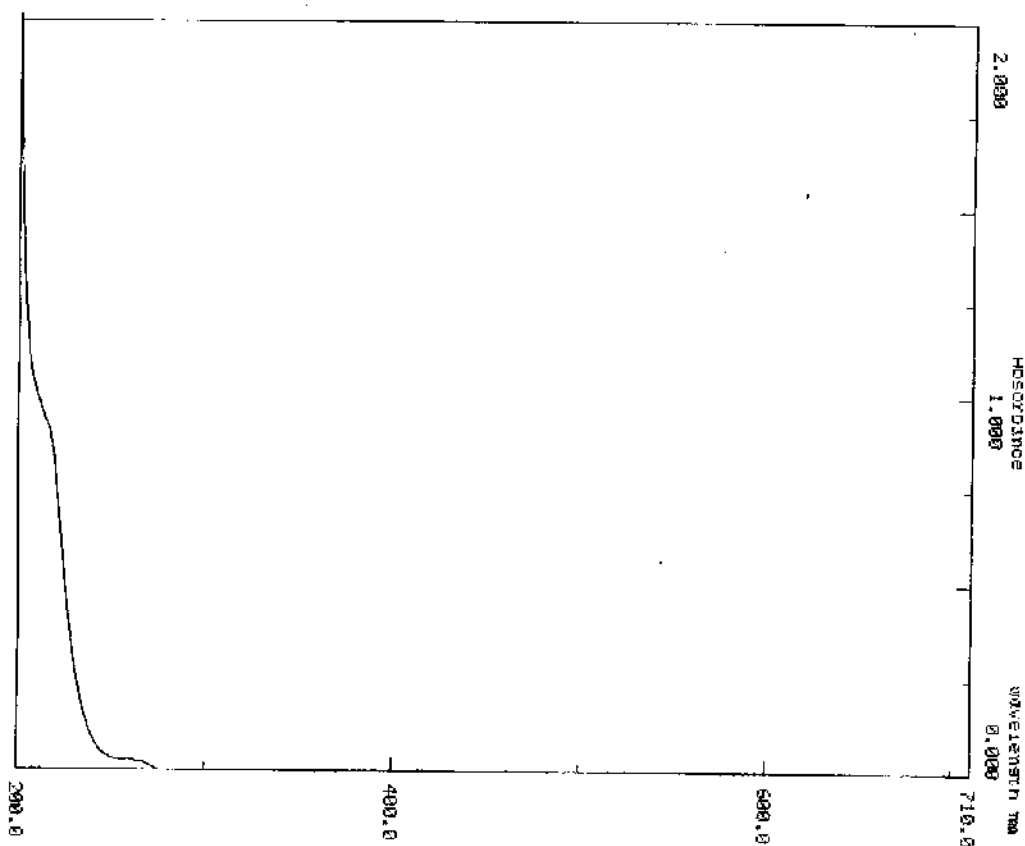


図1-1 イプロベンホスのUV吸収スペクトル (中性条件)

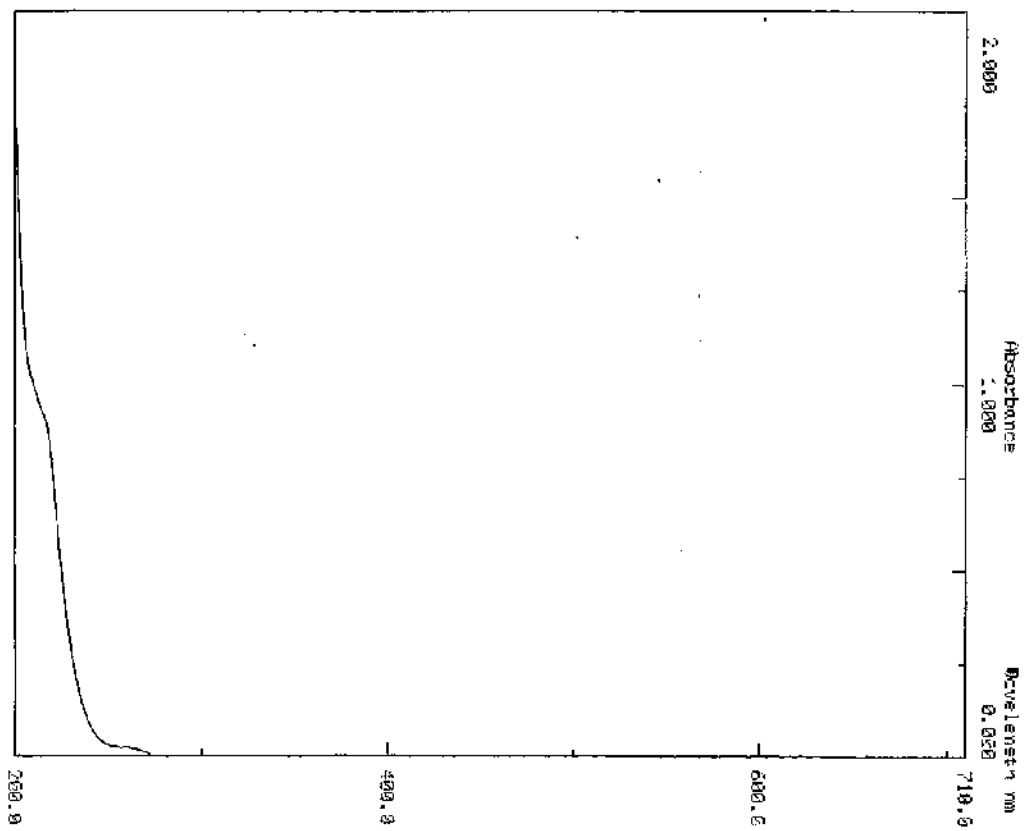


図1-2 イブプロフェンのUV吸収スペクトル (酸性条件)

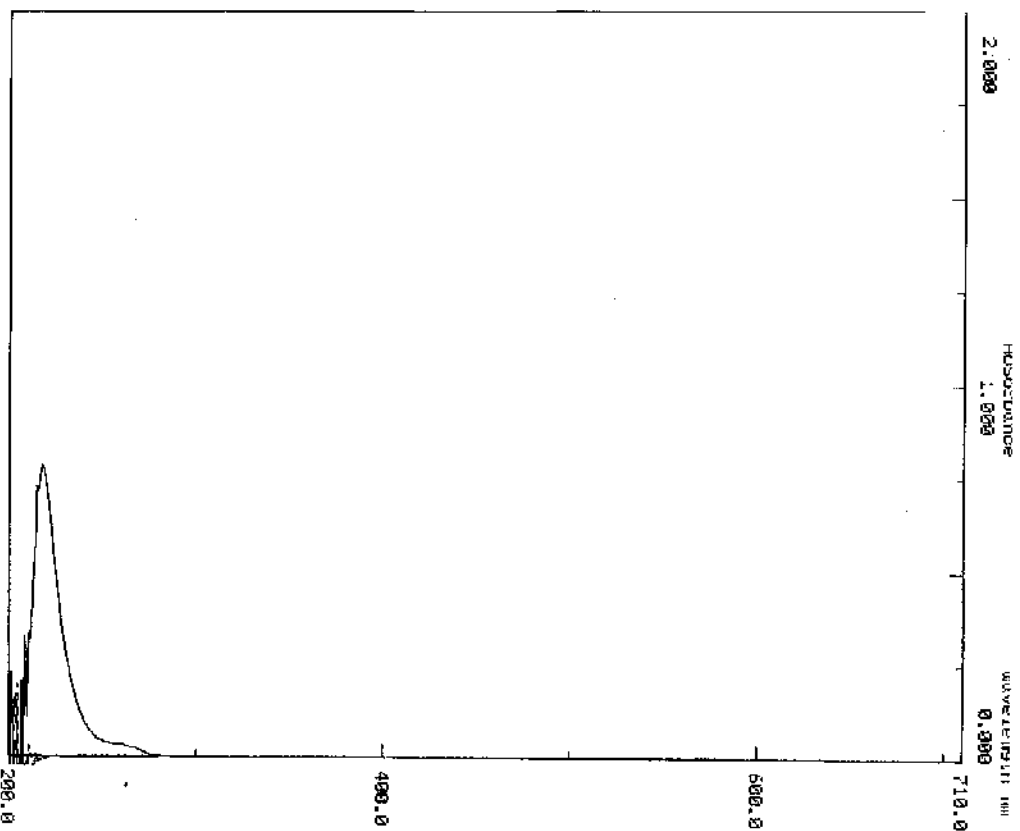


図1-3 イブプロフェンのUV吸収スペクトル (アルカリ性条件)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) マススペクトル

EI により測定したマススペクトルのチャートを図 3-1 に示した。イプロベンホスの分子量 288 と一致する分子イオンピークが見られた。また、表 2 及び図 2 に示したように、フラグメントイオンピークもイプロベンホスの部分構造と一致した。

CI により測定したマススペクトルのチャートを図 3-2 に示した。イプロベンホスの分子量 288 と一致する分子イオンピークが見られた。

表 2 イプロベンホスのフラグメント及び強度

M/Z	最高強度ピークを 100 とした際の 各ピークの強度
288	16
204	74
123	16
91	100
43	43

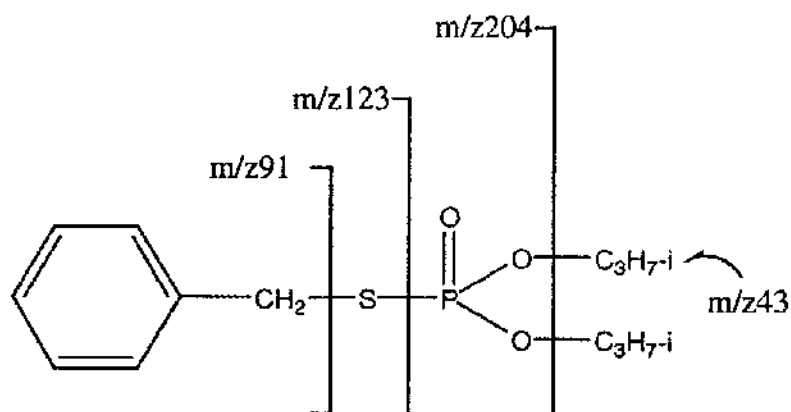
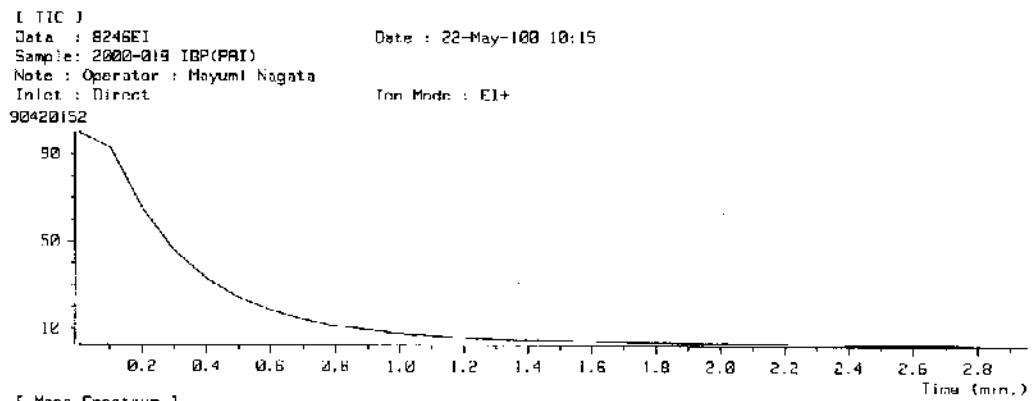


図 2 イプロベンホスの代表的なフラグメント

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[EI mode]
• TIC



• Mass Spectrum

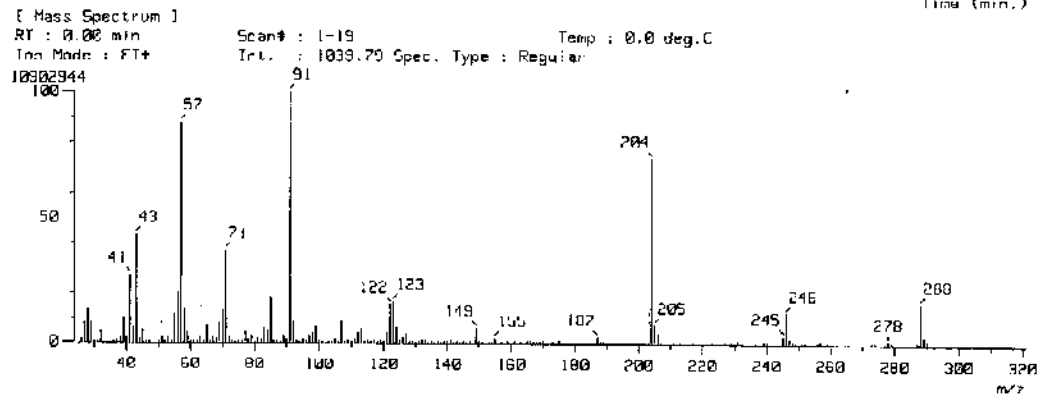
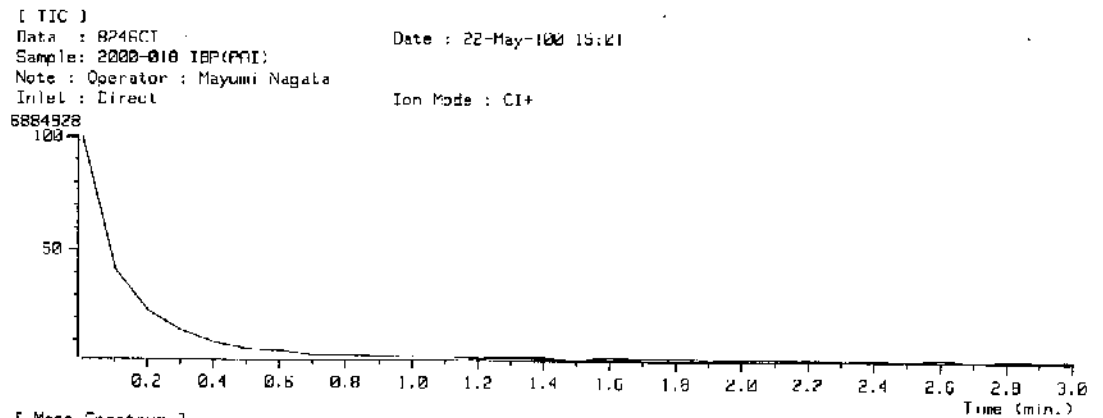


図3-1 イプロベンホスのEIモードにおけるマススペクトル

[CI mode]
• TIC



• Mass Spectrum

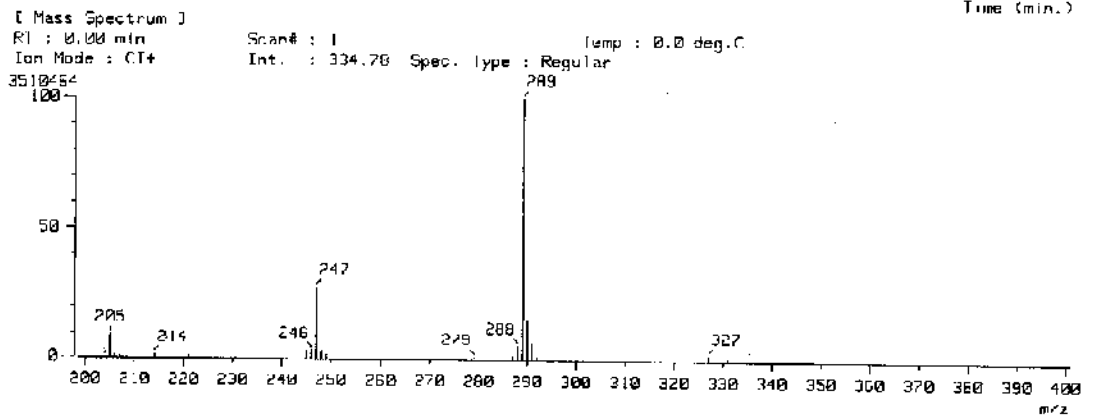


図3-2 イプロベンホスのCIモードにおけるマススペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

イプロベンホスの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを図5に示した。また、スペクトルデータを構造式に帰属させ、表3及び図4にしめた。

表3 イプロベンホスのピークの帰属

ケミカルシフト(ppm)	プロトン数とカップリング	帰属
1.21	d, 6H, $J_{\text{H(a)}-\text{H(d)}}=6.1\text{Hz}$	$\text{CH}_3(\text{a})$
1.25	d, 6H, $J_{\text{H(b)}-\text{H(d)}}=6.1\text{Hz}$	$\text{CH}_3(\text{b})$
3.98	d, 2H, $J^{31}\text{P-H(c)}=13.0\text{Hz}$	$\text{CH}_2(\text{c})$
4.55~4.67	m, 2H	$\text{CH}(\text{d})$
7.16~7.29	m, 5H	$\text{CH}(\text{e})$

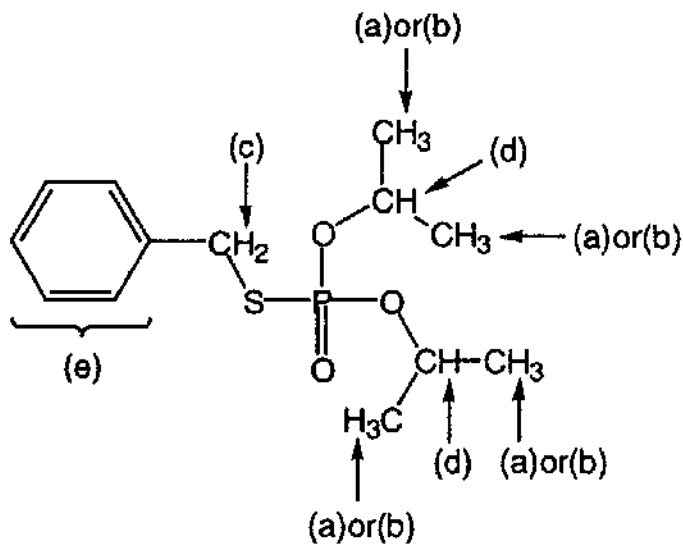


図4 イプロベンホスのピーク帰属図

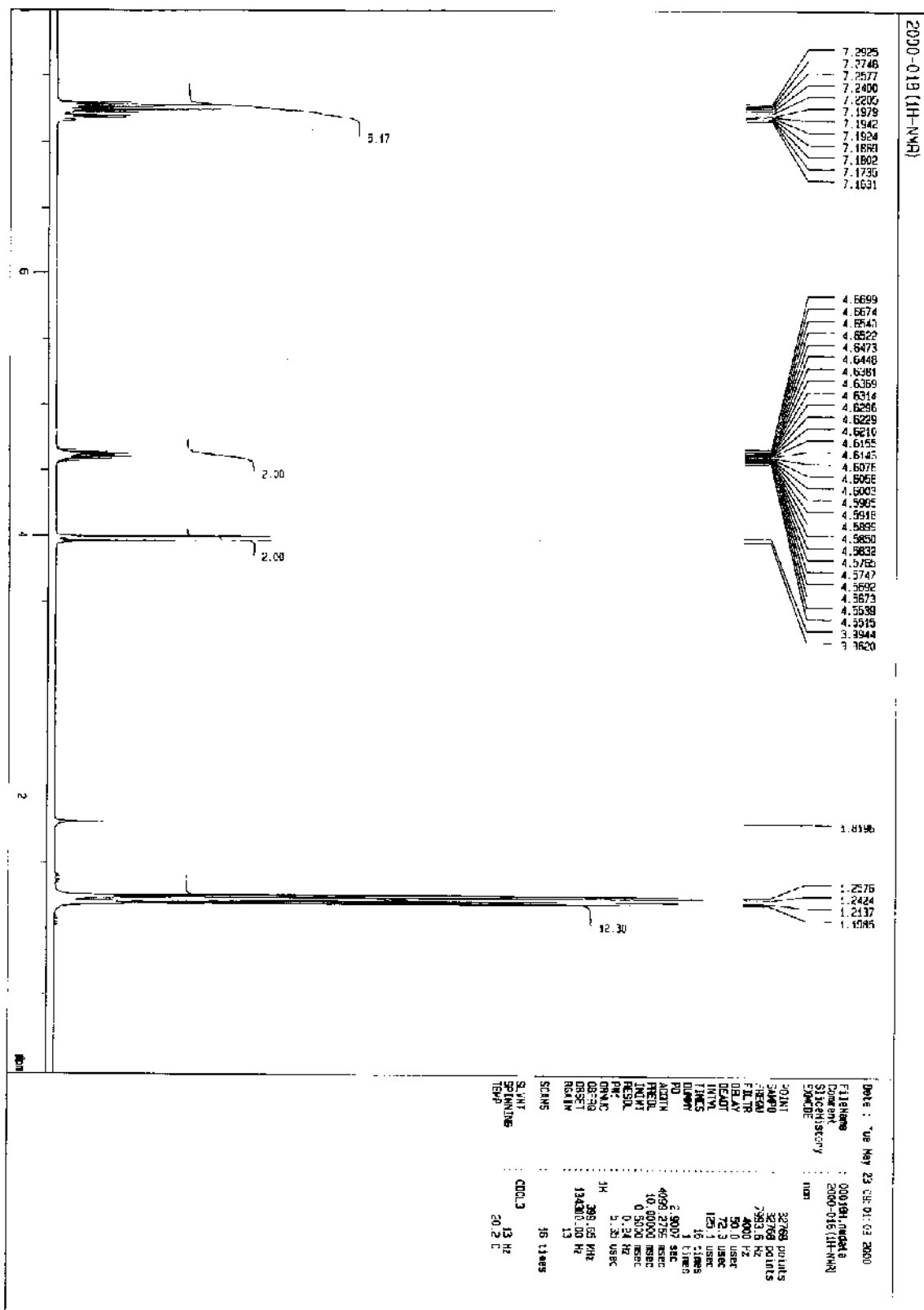


図5 イプロベンホスの¹HMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ^{13}C -NMR スペクトル

イプロベンホスの ^{13}C -NMR スペクトルを図7に示した。また、スペクトルデータをイプロベンホスの構造に帰属させ、表4及び図6に示した。

表4 イプロベンホスのピークの帰属

ケミカルシフト(ppm)	カーボン数とカップリング	帰属
23.47	d, 2C, $J^{31}\text{P-C(a)}=5.0\text{Hz}$	(a)CH ₃
23.77	d, 2C, $J^{31}\text{P-C(b)}=4.1\text{Hz}$	(b)CH ₃
35.14	d, 1C, $J^{31}\text{P-C(c)}=4.1\text{Hz}$	(c)CH ₂
72.62	d, 2C, $J^{31}\text{P-C(d)}=-6.6\text{Hz}$	(d)CH
76.68	—	CDCl ₃
77.00	—	CDCl ₃
77.32	—	CDCl ₃
127.51	s, 1C	(e)Ar-CH
128.59	s, 2C	(f)Ar-CH
128.88	s, 2C	(g)Ar-CH
137.42	d, 1C, $J^{31}\text{P-C(h)}=5.8\text{Hz}$	(h)Ar-C

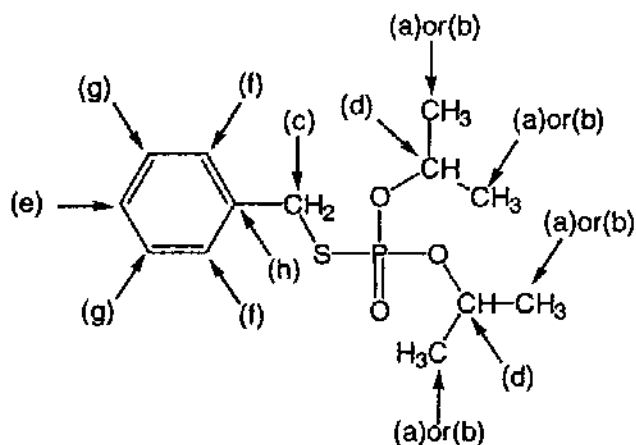


図6 イプロベンホスのピーク帰属図

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

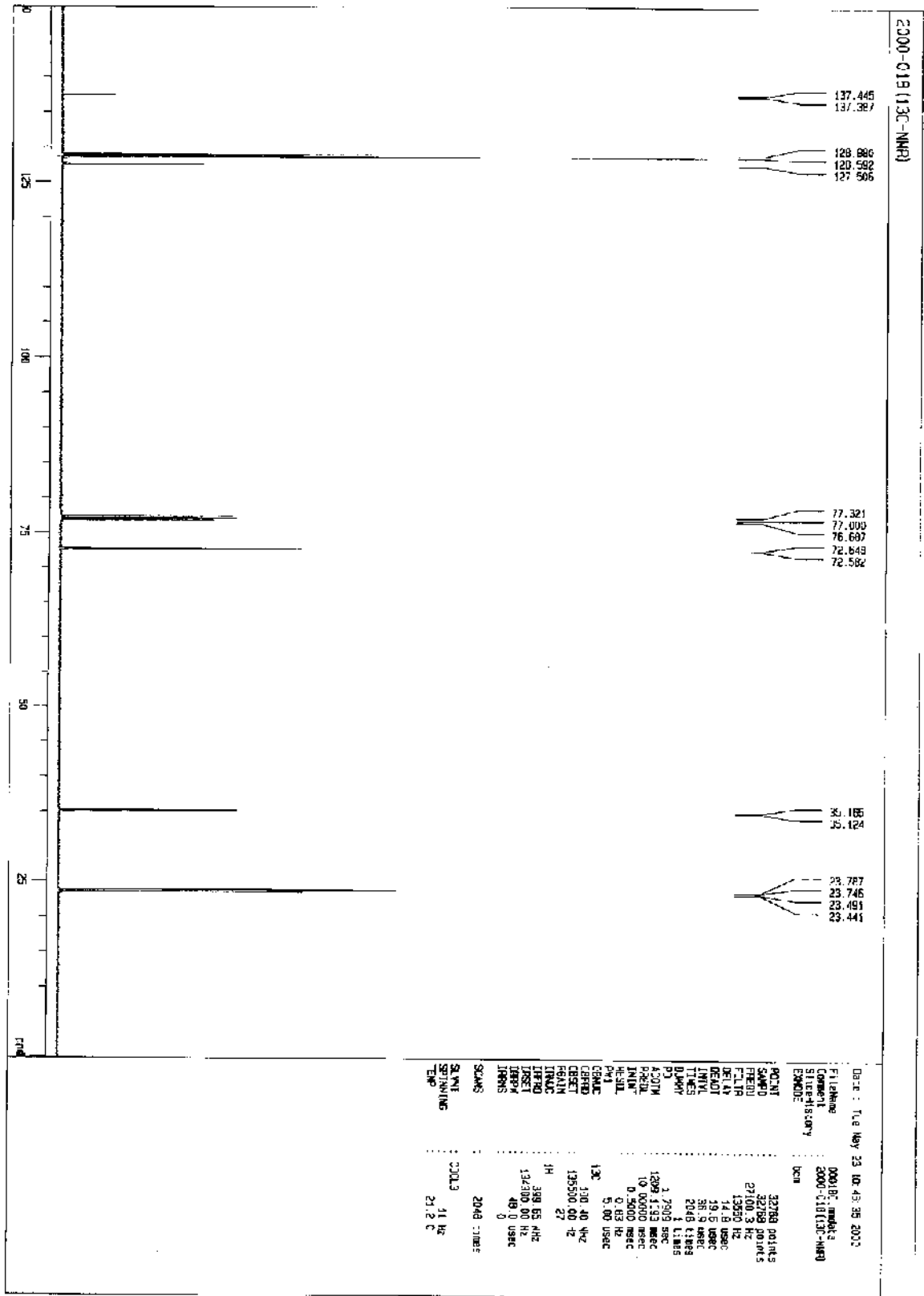


図7 イプロベンホスの¹³C-NMR スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) IR スペクトル

イプロベンホスの赤外吸収スペクトルを表5に、スペクトルを図8に示す。

表5 イプロベンホスの IR スペクトル帰属

Frequency (cm ⁻¹)	Observation	Assignment
3030	S singlet	C-H (ベンゼン環)
2955	M singlet	C-H (CH(CH ₃) ₂)
1240-1280	S singlet	P=O
960-1060	S singlet	P-O

S:強い M:中程度

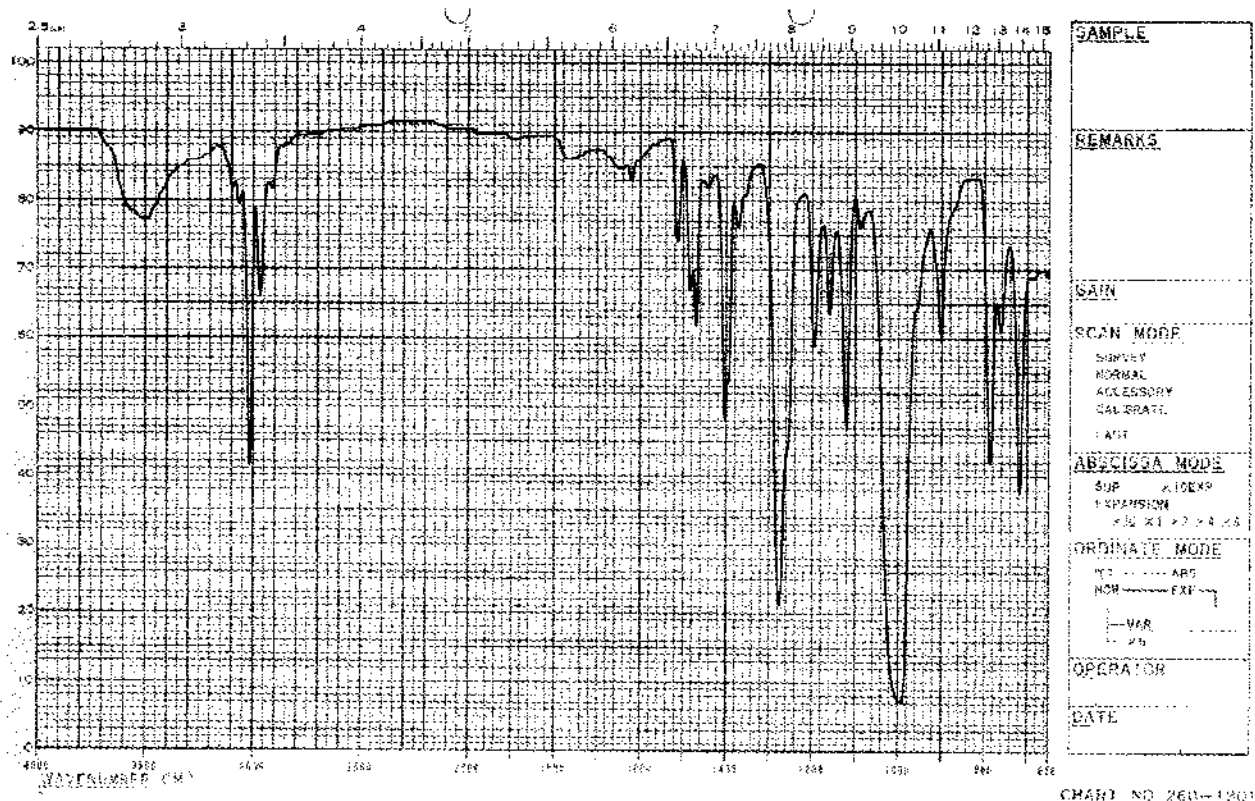
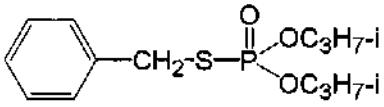


図8 イプロベンホスの IR スペクトル図

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式 分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名			規格値	通常値
有効成分	iprobenphos IBP	S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate		C ₁₃ H ₂₁ O ₃ PS 288.34		
原体 中 混 在 物						

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 17.0%粒剤 (キタジン P 粒剤)

イプロベンホス (IBP)	17.0%
鉍物質微粉等	83.0%

(2) 3.0%粉剤 (キタジン P 粉剤 30DL)

イプロベンホス (IBP)	3.0%
鉍物質微粉、凝集剤等	97.0%

(3) 2.0%粉剤 (キタジン P 粉剤 20)

イプロベンホス (IBP)	2.0%
鉍物質微粉等	98.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

実用的な効果が確認された病害虫

いもち病菌 *Pyricularia oryzae*

紋枯病菌 *Thanatephorus cucumeris*

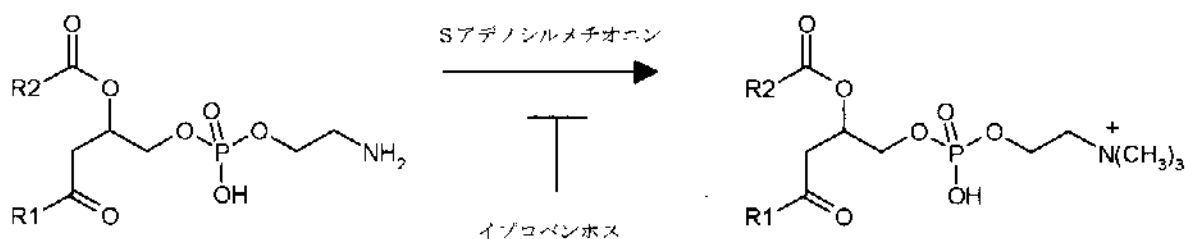
小粒菌核病菌

スクミリンゴガイ

2. 作用機構

(1) いもち病

リン資質の合成系に対する阻害作用と考えられている。すなわち、ホスファチジルエタノールアミンからホスファチジルコリンへのメチル化を特異的に阻害することにより、細胞膜の機能が損なわれることで殺菌作用を示すとされている（兎玉ら、1979）。



(2) 紋枯病

紋枯病に対しても効果が認められる。菌糸の形態学的観察では細胞壁に対し局所的な奇形を引き起こし、特に菌糸の先端部で著しく現れることが報告されている（石崎ら、1972）。

3. 作用特性と防除上の利点

(1) 浸透移行性を有することにより、茎葉処理のみならず湛水処理においても防除効果を有する。

また、安定した防除が期待できる。

(2) 近年食害が問題になっているスクミリンゴガイに対しても防除効果を発揮する。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 17%粒剤 (キタジンP粒剤)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	IBPを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~5 kg /10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	2回以内	散布	3回以内 (粒剤は 2回以内)
	紋枯病 小粒菌核病		出穂7~20日前			
	スクミ リンゴガイ		本田初期			

(2) 3%粉剤 (キタジンP粉剤 30DL)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	IBPを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg /10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	3回以内	散布	3回以内 (粒剤は 2回以内)

(3) 2%粉剤 (キタジンP粉剤 20)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	IBPを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4kg /10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	3回以内	散布	3回以内 (粒剤は 2回以内)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

(1) 17%粒剤（キタジンP粒剤）

- 1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- 2) 散布後少なくとも3～4日間は湛水状態（水深3～5cm）を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。
- 3) 病害防除に使用する場合、多発時の紋枯病、小粒菌核病には効果が劣ることがあるので注意すること。
- 4) 本剤処理により稲の稈長は短くなることがあるが、収量への影響は認められない。
- 5) 雨露などで葉のぬれているときに本剤を施用すると、葉害を生ずることがあるので散布をさけること。
- 6) 砂質土壌、漏水の多い水田での使用はさけること（適用土壌：砂壤土～埴土）。
- 7) 葉いもち及びスクミリンゴガイの防除に当っては、使用時期、使用方法等について病害虫防除所等関係機関の指導をうけることが望ましい。

(2) 3%粉剤（キタジンP粉剤30DL）

- 1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- 2) 本剤は飛散を少なくするように製剤されており、一般の粉剤に比べ、見かけ比重がやや大きく、流動性が良いので、散布の際は散粉機の開度を一目盛程度しぼって散布すること。
- 3) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

(3) 2%粉剤（キタジンP粉剤20）

- 1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- 2) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(1) 17%粒剤（キタジンP粒剤）

- 1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- 2) 水産動植物（魚類、甲殻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 3) 散布後は水管理に注意すること。
- 4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(2) 3%粉剤（キタジンP粉剤 30DL）

- 1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- 2) 水産動植物（魚類、甲殻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 3) 散布後は水管理に注意すること。
- 4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

(3) 2%粉剤（キタジンP粉剤 20）

- 1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- 2) 水産動植物（魚類、甲殻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- 3) 散布後は水管理に注意すること。
- 4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリルまたは含水アセトン等で抽出する。n-ヘキサンへの転溶またはn-ヘキサン/アセトニトリル混合溶媒によるアセトニトリルへの抽出を行い、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製後、GC-FTD（またはFPD）で定量する。

(2) 分析対象化合物

一般名：イプロベンホス

化学名：S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate

分子式：C₁₃H₂₁O₃PS

分子量：288.34

(3) 残留試験結果

作物名 [栽培形態] (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調整 場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					イプロベンホス		イプロベンホス	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) S44 年度 (作残-1)	粒剤(17.0%) 5kg/10a 散布	北海道 中央農試 (ひめぼなみ)	0	—	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			2	68	0.002	0.002	0.001	0.001
			4	68	0.008	0.007	0.003	0.003
		岩手農試 (フジミノリ)	0	—	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			2	69	0.002	0.002	0.003	0.003
			4	61	0.003	0.002	0.003	0.003
		新潟農試 (越みのり)	0	—	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			2	50	<0.001	<0.001	0.003	0.003
			4	50	0.010	0.009	0.010	0.009
		京都農試 (中生新千本)	0	—	<0.001	<0.001	0.003	0.003
			2	53	0.011	0.010	0.013	0.011
			4	53	0.027	0.022	0.028	0.024
		大分農試 (ホウヨク)	0	—	<0.001	<0.001	0.001	0.001
			2	78	0.012	0.010	0.019	0.019
			4	78	0.020	0.017	0.021	0.020
水稻 (玄米) S45 年度 (作残-2)	粒剤(17.0%) 5kg/10a 散布	秋田農試	0	—	<0.003	<0.003	0.002	0.002
			2	57	0.007	0.006	0.008	0.007
			4	57	0.029	0.028	0.042	0.042
		岡山農試	0	—	<0.003	<0.003	<0.001	<0.001
			2	51	0.041	0.039	0.084	0.080
			3	40	0.058	0.057	0.138	0.130
		鹿児島農試 (農林 18 号)	3	97	0.004	0.004	0.009	0.009
			0	—	<0.003	<0.003	0.002	0.002
			2	36	0.018	0.018	0.035	0.035
		3	27	0.165	0.163	0.066	0.060	
		3	73	0.009	0.008	0.010	0.010	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

作物名 [栽培形態] (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調整 場所 (品種)	使用回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					イプロベンホス		イプロベンホス	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) S51 年度 (作残-4)	粒剤(17.0%) 5kg/10a 散布	茨城農試 (大空)	0	—	0.005	0.004	0.004	0.004
			2	48	0.002	0.002	0.003	0.002
			2	67	0.003	0.003	0.003	0.003
			2	76	0.004	0.004	0.004	0.004
			2	88	<0.002	<0.002	0.003	0.002
		静岡農試 (晴々)	0	—	<0.002	<0.002	0.002	0.002
			2	43	0.010	0.010	0.011	0.010
			2	53	0.006	0.006	0.009	0.008
			2	63	0.010	0.009	0.010	0.010
			2	73	0.008	0.008	0.010	0.009
		兵庫農業総合 センター (中生新千本)	0	—	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			2	47	0.011	0.011	0.013	0.012
			2	58	0.008	0.008	0.011	0.010
			2	68	0.009	0.009	0.010	0.010
			2	77	0.006	0.006	0.008	0.008
		熊本農試 (トヨタマ)	0	—	0.002	0.002	0.002	0.002
			2	52	0.035	0.034	0.038	0.034
			2	62	0.015	0.014	0.017	0.016
			2	72	0.019	0.018	0.018	0.018
			2	82	0.022	0.022	0.023	0.022
水稲 (稲藁) S51 年度 (作残-4)	粒剤(17.0%) 5kg/10a 散布	茨城農試 (大空)	0	—	0.38	0.37	0.37	0.32
			2	48	0.69	0.64	0.67	0.66
			2	67	0.33	0.30	0.26	0.26
			2	76	0.67	0.67	0.75	0.72
			2	88	0.01	0.01	0.02	0.02
		静岡農試 (晴々)	0	—	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	43	1.56	1.45	1.09	1.08
			2	53	0.93	0.92	0.68	0.66
			2	63	1.58	1.50	0.79	0.77
			2	73	0.98	0.94	0.66	0.64
		兵庫農業総合 センター (中生新千本)	0	—	0.04	0.04	0.03	0.03
			2	47	3.60	3.58	2.73	2.72
			2	58	4.12	3.98	2.84	2.82
			2	68	3.56	3.48	1.95	1.81
			2	77	1.42	1.36	0.28	0.28
		熊本農試 (トヨタマ)	0	—	0.10	0.10	0.07	0.06
			2	52	5.58	5.40	2.29	2.21
			2	62	2.92	2.72	2.15	2.05
			2	72	2.80	2.70	2.03	1.82
			2	82	3.48	3.43	2.07	2.06

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

作物名 [栽培形態] (分析部位) 年度 (資料番号)	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 又は使用量 使用方法	試料調整 場所 (品種)	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					イプロベンホス		イプロベンホス	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) S52年度 (作残-5)	粒剤(17.0%) ①6kg/10a 散布 ②5kg/10a 散布	宮城農業センター (ササニシキ)	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			①2②1	35	0.010	0.010	0.005	0.005
			①3②1	35	0.011	0.011	0.005	0.005
		新潟農試 (越路早生)	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			①2②1	41	0.007	0.006	0.004	0.004
			①3②1	41	0.014	0.014	0.010	0.010
茨城農試 (コシヒカリ)	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002		
	①2②1 ①3②1	49 49	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002		
水稲 (稲藁) S52年度 (作残-5)	粒剤(17.0%) ①6kg/10a 散布 ②5kg/10a 散布	宮城農業センター (ササニシキ)	0	—	0.02	0.02	0.029	0.025
			①2②1	35	2.20	1.94	2.60	2.54
			①3②1	35	3.75	3.56	2.41	2.34
		新潟農試 (越路早生)	0	—	0.04	0.04	0.050	0.050
			①2②1	41	2.85	2.80	3.58	3.52
			①3②1	41	8.55	8.02	10.4	10.0
茨城農試 (コシヒカリ)	0	—	<0.02	<0.02	<0.004	<0.004		
	①2②1 ①3②1	49 49	0.29 0.13	0.26 0.12	0.261 0.237	0.244 0.230		
水稲 (玄米) S52年度 (作残-6)	粉剤(3.0%) 4kg/10a 散布	山形農試 (ササニシキ)	0	—	<0.005	<0.005	0.002	0.002
			4	14	0.056	0.054	0.042	0.042
			4	21	0.036	0.036	0.029	0.028
		鳥取農試 (ヤマホウシ)	0	—	<0.005	<0.005	0.002	0.002
			4	14	0.025	0.024	0.018	0.018
			4	22	0.011	0.011	0.012	0.012
水稲 (稲藁) S52年度 (作残-6)	粉剤(3.0%) 4kg/10a 散布	山形農試 (ササニシキ)	0	—	0.03	0.03	0.031	0.030
			4	14	3.0	2.9	2.47	2.42
			4	21	0.38	0.36	0.192	0.191
		鳥取農試 (ヤマホウシ)	0	—	0.06	0.06	0.093	0.092
			4	14	0.82	0.78	0.827	0.820
			4	22	0.54	0.54	0.733	0.726
水稲 (玄米) S48年度 (作残-7)	粒剤(17.0%) ①80g/m ² 箱処理 ②5kg/10a 散布	京都府立農業 研究所 (日本晴)	0	—	0.003	0.002	<0.005	<0.005
			①1②1	30	0.088	0.087	0.057	0.056
			①1②2	30	0.120	0.120	0.058	0.055
		愛媛農試 (日本晴)	0	—	0.004	0.004	<0.005	<0.005
			①1②1	34	0.028	0.026	0.040	0.039
			①1②2	34	0.029	0.026	0.037	0.034
水稲 (稲藁) S48年度 (作残-7)	粒剤(17.0%) ①80g/m ² 箱処理 ②5kg/10a 散布	京都府立農業 研究所 (日本晴)	0	—	0.375	0.360	0.33	0.32
			①1②1	30	13.5	12.8	17.3	17.10
			①1②2	30	32.0	31.4	18.2	17.00
		愛媛農試 (日本晴)	0	—	0.030	0.029	<0.03	<0.03
			①1②1	34	8.20	8.05	9.30	8.20
			①1②2	34	24.4	23.4	12.30	11.70

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 乳汁への移行性

1) 乳牛を用いた乳肉残留試験

(資料A-39)

試験機関

報告書作成年 1976年

検体：イプロベンホス

試験動物：ホルスタイン種乳牛

試験方法：

飼育管理；7日間の予備飼育を実施し、その間1日当り市販の家畜飼料を4.5kg並びに干し草を約13.0kgを与え、水は自由摂取とした。予備飼育期間の平均乳生産量をもとにして、対照群、検体3.0ppm投薬群、30ppm投薬群に各2頭、総計6頭を試験した。

投与； 検体を飼料に均一に混合し、1日あたり17.5kgを与えた（すなわち、検体3.0ppm投与群は52.5mg/日、30.0ppm投与群は525mg/日）。搾乳時には家畜飼料2.27kg、干し草12.0kgを与え、水は自由摂取とした。14日間検体を含む試料を与えた後、7日間は回復期として検体無添加の飼料を1日当り4.5kgと干し草13.0kgを与え、水は自由摂取とした。

試料採取； 混餌投与開始後0, 1, 3, 7, 14日目に乳汁試料を採取した。検体投与終了時に各群の1匹を屠殺し、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪の試料を採取した。
投与終了後、7日間の回復期間の3, 7日目に乳汁試料を採取し、F-7日目に各群の残りの1匹を屠殺し、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪の試料を採取した。

分析方法； 乳汁中の分析は次のように行った。乳汁とアセトニトリルを均質混合し、アセトニトリルからクロロホルムに分配した。さらにベンゼンに転溶し、アルミナカラムクロマトグラフィーを行い、これを濃縮後、FPD-GCで定量した。

肝臓、腎臓の残留分析は次のように行った。組織を磨砕し、水/メタノール/アセトニトリル(1:1:2)で均質にし、アセトニトリル層からクロロホルムに分配した。クロロホルムを濃縮乾固し、ヘキサン飽和アセトニトリルでアセトニトリル層に分配した。さらにベンゼンに転溶し、アルミナカラムクロマトグラフィーを行い、これを濃縮後、FPD-GCで定量した。

筋肉、脂肪中の残留分析は次のように行った。組織を磨砕し、ヘキサン/アセトニトリル中で混合し、アセトニトリル層に分配した。さらにベンゼンに転溶し、アルミナカラムクロマトグラフィーを行い濃縮後試料とし、FPD-GCで定量した。

試験結果； 乳および組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪）におけるイプロベンホスの検出限界はそれぞれ0.0025ppmおよび0.010ppmであった。乳および組織の平均添加回収率は93%および95%であった。分析結果は以下のとおり。尚、試験期間を通じて、病理所見、行動に異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

イプロベンホスの乳中分析結果

投与量 mg/日 (飼料中濃度)	投与開始後日数と分析値 ppm						
	0日	1日	3日	7日	14日 (投与終了 後0日)	17日 (投与終了 後3日)	21日 (投与終了 後7日)
0 (0ppm)	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025
52.5 (3ppm)	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025
525.0 (30ppm)	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025

イプロベンホスの臓器および組織中分析結果

分析部位	投与終了後日数	投与量 mg/日(飼料中濃度)と分析値 ppm		
		0(0 ppm)	52.5(3 ppm)	525.0(30 ppm)
肝臓	0日	<0.010	<0.010	<0.010
	7日	<0.010	<0.010	<0.010
腎臓	0日	<0.010	<0.010	<0.010
	7日	<0.010	<0.010	<0.010
筋肉	0日	<0.010	<0.010	<0.010
	7日	<0.010	<0.010	<0.010
脂肪	0日	<0.010	<0.010	<0.010
	7日	<0.010	<0.010	<0.010

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン抽出、ジクロロメタンに転溶、減圧・濃縮後、アセトンに溶解して GC-FTD で定量する。

(2) 分析対象化合物

一般名：イプロベンホス

化学名：S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate

分子式：C₁₃H₂₁O₃PS

分子量：288.34

(3) 残留試験結果

① 圃場試験（水田状態）

推定半減期：沖積埴壌土 15 日

沖積壤土 15 日

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(沖積埴壌土) S47 年 (上残-1)	粒剤 (17.0%) 5kg/10a 2 回散布	0	—	0.23	2	0.23
		2	直後	0.84	2	0.84
		2	7	2.10	2	1.98
		2	16	1.72	2	1.62
		2	33	0.54	2	0.54
		2	57	0.25	2	0.25
		2	61	0.46	2	0.42
(沖積壤土) S47 年 (上残-1)	—	0	—	—	—	—
		2	直後	3.51	2	3.42
		2	16	3.80	2	3.70
		2	31	0.24	2	0.20
		2	66	0.37	2	0.36

② 圃場試験（水田状態）

推定半減期：火山灰軽埴土 7 日未満

沖積砂質埴土 7 日未満

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	分析 回数	平均値
(火山灰軽埴土) H15 年 (土残-3)	粒剤 (17.0%) 5kg/10a 2 回散布	0	—	<0.01	—	<0.01
		2	0	24.9	2	24.9
		2	7	7.33	2	6.96
		2	14	8.80	2	8.78
		2	30	3.43	2	3.32
		2	45	4.73	2	4.55
		2	60	3.93	2	3.75
		2	90	2.87	2	2.87
		2	120	2.07	2	2.04
(沖積砂質埴土) H15 年 (上残-3)	—	0	—	<0.01	—	<0.01
		2	0	6.20	2	6.10
		2	7	1.33	2	1.30
		2	14	1.45	2	1.45
		2	30	1.01	2	0.97
		2	45	1.33	2	1.32
		2	60	1.47	2	1.45
		2	90	0.64	2	0.62
2	120	0.34	2	0.30		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

③容器内試験（水田状態）

推定半減期：沖積埴壌土 28日

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(沖積埴壌土) S46年 (土残-2)	原体 乾土当り 51ppm	0		<0.1	2	<0.1
		1	0	42.3	2	42.0
		1	4	38.5	2	38.5
		1	8	39.6	2	39.6
		1	16	27.3	2	27.3
		1	32	19.0	2	19.0
		1	64	11.6	2	10.2

④容器内試験（水田状態）

推定半減期：火山灰軽埴土 14～30日
沖積砂質埴土 90日以上

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(火山灰軽埴土) H15年 (土残-4)	純品 乾土当り 10.0 mg/kg	0	—	<0.01	2	<0.01
		1	0	10.9	3	10.7
		1	3	8.92	2	8.84
		1	7	7.00	2	7.00
		1	14	5.50	2	5.46
		1	30	5.17	2	4.94
		1	62	5.38	2	5.10
		1	90	6.00	2	5.26
(沖積砂質埴土) H15年 (土残-4)	純品 乾土当り 10.0 mg/kg	0		0.02	2	0.02
		1	0	11.4	3	11.2
		1	3	9.33	2	8.88
		1	7	8.17	2	8.04
		1	14	8.00	2	7.88
		1	30	4.57	2	4.48
		1	62	2.43	2	2.22
1	90	1.47	2	1.41		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4. 水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を固相抽出カラムで抽出後、メタノールで溶出する。溶出液を濃縮後、塩化ナトリウム水溶液を添加し、n-ヘキサンで抽出後、GC-MSで分析する。

(2) 分析対象化合物

一般名：イプロベンホス

化学名：S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate

分子式：C₁₃H₂₁O₃PS

分子量：288.34

(3) 残留試験結果

1) 粉剤

推定半減期：非固結水成岩砂壤土 2日

非固結火成岩壤土 2日

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(非固結水成岩砂壤土) H4年度 (水残-1)	粉剤(3.0%) 4kg/10a	0	—	<0.0003	2	<0.0003
		1	3h	1.15	2	1.14
		1	1	0.623	2	0.617
		1	3	0.0301	2	0.0297
		1	7	0.0085	2	0.0082
		1	14	0.0055	2	0.0054
(非固結火成岩壤土) H4年度 (水残-1)	粉剤(3.0%) 4kg/10a	0	—	<0.0003	2	<0.0003
		1	3h	1.44	2	1.36
		1	1	0.913	2	0.853
		1	3	0.244	2	0.242
		1	7	0.0622	2	0.0594
		1	14	0.0058	2	0.0056

2) 粒剤

推定半減期：非固結水成岩砂壤土 3日

非固結火成岩壤土 3日

試料調製及び採取場所 (資料番号)	供試薬剤の 使用量・回数	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
(非固結水成岩砂壤土) H5年度 (水残-2)	粒剤(17.0%) 5kg/10a	0	—	0.0013	2	0.0013
		1	3h	5.32	2	5.3
		1	1	6.43	2	6.1
		1	2	6.25	2	6.1
		1	3	3.58	2	3.5
		1	4	2.80	2	2.6
		1	5	1.15	2	1.1
		1	6	0.504	2	0.46
		1	7	0.1031	2	0.10
(非固結火成岩壤土) H5年度 (水残-2)	粒剤(17.0%) 5kg/10a	0	—	<0.0003	2	<0.0003
		1	3h	5.60	2	5.5
		1	1	8.20	2	7.8
		1	2	4.99	2	4.9
		1	3	4.52	2	4.4
		1	4	3.15	2	3.1
		1	5	1.32	2	1.3
		1	6	0.0330	2	0.032
		1	7	0.0135	2	0.011
1	14	0.0067	2	0.0063		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

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

(1) 原体

試験の種類 (資料番号) 検体	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	I.C ₅₀ 又はE.C ₅₀ (mg/L) カッコ内は純度換算値				試験機関 (報告年)	該 当 頁
					24 hr	48 hr	72 hr	96 hr		
魚類急性毒性試験 (水生-1) [GLP] 原体 (95.2%)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7	半止 水式	22±2	18.6 (17.7)	18.6 (17.7)	18.6 (17.7)	18.6 (17.7)	(2004年)	31
ミジンコ類 急性遊泳障害試験 (水生-2) [GLP] 原体 (94.4%)	オシロイ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	20±1	>1.00*	0.815*	—	—	(2007年)	32
ヌマエビ 急性毒性試験 (水生-3) [GLP] 原体 (97.5%)	ミナミヌマエビ <i>Neocaridina denticulata</i>	10	半止 水式	23±1	>22.5*	>22.5*	18.9*	10.9*	(2006年)	33
ヨコエビ 急性毒性試験 (水生-4) [GLP] 原体 (97.5%)	ヨコエビ <i>Gammarus nipponensis</i>	20	半止 水式	23±1	>16.0*	>16.0*	14.0*	12.2*	(2006年)	34
ユスリカ幼虫 急性毒性試験 (水生-5) [GLP] 原体 (97.5%)	セズノユスリカ <i>Chironomus yoshimatsui</i>	10	止水 式	23±1	>5.00*	1.45*	—	—	(2006年)	35
藻類生長阻害試験 (水生-6) [GLP] 原体 (95.2%)	藻類 <i>Selenastrum capricornutum</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	23±2	E _b C ₅₀ (0-72hr) : 5.82** E _r C ₅₀ (0-72hr) : 14.8**				(2003年)	36

*純度補正した設定濃度で算出

**実測値に基づく値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 製剤

試験の種類 (資料番号) 検体	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L) ()内は純度換算値				試験機関 (報告年)	該 当 頁
					24 hr	48 hr	72 hr	96 hr		
魚類急性毒性試験 (水生-7) [GLP] 17%粒剤※	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水 式	21~ 21.9	94.6	86.8	72.1	66.4	(2002年)	37
ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 (水生-8) [GLP] 17%粒剤※	オシロイ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	20.3~ 20.4	>4.0	2.29	—	—	(2002年)	38
藻類生長阻害試験 (水生-9) [GLP] 17%粒剤※	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.2~ 23.5	EbC ₅₀ (0-72h) : 22 ErC ₅₀ (24-72h) : 43				(2003年)	39
魚類急性毒性試験 (水生-10) [GLP] 3%粉剤※	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	7	半止 水式	22.0~ 22.1	504	504	504	382	(2003年)	40
ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 (水生-11) [GLP] 3%粉剤※	オシロイ <i>Daphnia magna</i>	20	止水 式	20.4~ 20.5	9.51	7.53	—	—	(2003年)	41
藻類生長阻害試験 (水生-12) [GLP] 3%粉剤※	藻類 <i>Selenastrum capricornutum</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	初期 濃度 1×10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	23	EbC ₅₀ (0-72h) : 162 ErC ₅₀ (24-72h) : 481				(2003年)	42

※17%粒剤：第 10543 号 キタジン P 粒剤

3%粉剤：第 14409 号 キタジン P 粉剤 30DL

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1. 水産動植物に対する影響

(1) 原体

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-1)

試験機関:

[GLP 対応] (2004 年)

検体の純度:

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

供試数: 一群各 7 尾、平均体長: 4.8 cm (4.5~5.0cm)

平均体重: 1.06 g (0.84~1.71 g)

環境条件: 水量: 30 L 水温: 21.8~23.0°C 溶存酸素濃度: 6.0~8.2 mgO₂/L pH: 7.3~8.0

暴露条件: 半止水式 (48 時間後に試験水を交換)

調製方法: 検体を直接試験水に溶解し、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	10, 18, 32, 56, 100	
測定濃度(mg/L)*	9.10~9.58, 16.4~17.1, 29.8~29.9, 53.3~54.3, 94.8~96.5	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	18.6 (95%信頼限界: 12.7~27.6) (17.7 (95%信頼限界: 12.1~26.3) **)
	48 hr	18.6 (95%信頼限界: 12.7~27.6) (17.7 (95%信頼限界: 12.1~26.3) **)
	72 hr	18.6 (95%信頼限界: 12.7~27.6) (17.7 (95%信頼限界: 12.1~26.3) **)
	96 hr	18.6 (95%信頼限界: 12.7~27.6) (17.7 (95%信頼限界: 12.1~26.3) **)
NOEC(mg/L)	10 (9.52**)	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L)	10 (9.52**)	

*10 mg/L 区及び 18 mg/L 区は暴露開始時、試験水交換前後及び暴露終了時の測定値の範囲、32 mg/L 以上の区は暴露 24 時間後に全ての魚が死亡したことから暴露開始時及び暴露 48 時間後の測定値の範囲を示した。

**純度換算値

測定濃度が設定濃度の±20%以内 (暴露開始時: 91~95%、試験水交換前: 93~97%、試験水交換直後: 94~96%、暴露終了時: 91~92%) であることから、LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。主な毒性症状は、横臥、死亡であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 水生-2)

試験機関:

[GLP 対応] (2007 年)

検体の純度:

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内

供試数: 一群 5 頭 4 反復

環境条件: 試験水量: 1 反復あたり 100 mL 水温: 20.2~20.3°C

溶存酸素濃度: 8.5~8.7 mgO₂/L pH: 7.7~7.9 暴露条件: 止水式

調製方法: 検体を試験用水に溶解し、112 mg a.i./L の試験原液を調製した。

この試験原液を用いて、下記に示す試験濃度に調製した。

試験結果:

供試生物	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	
設定濃度(mg a.i./L)	0.260, 0.364, 0.510, 0.714, 1.00	
測定濃度(mg/L)*	0.272~0.273, 0.358~0.367, 0.490~0.506, 0.734~0.768, 1.05~1.06	
対照区	無処理対照	
EC ₅₀ (mg a.i./L)	24 hr	>1.00
	48 hr	0.815
NOEC(mg a.i./L)	0.364	
遊泳阻害例の認められなかった最高濃度(mg a.i./L)	0.510	

*暴露開始時および暴露終了時の測定値の範囲

測定濃度が設定濃度の±20%以内(暴露開始時: 96~108%、暴露終了時: 98.3~105%)であることから、EC₅₀、NOEC、遊泳阻害例の認められなかった最高濃度は、設定濃度(純度補正値)を用いて求めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ミナミヌマエビを用いた急性毒性試験

(資料 水生-3)

試験機関：

[GLP 対応] (2006 年)

検体の純度：

供試生物：ミナミヌマエビ (*Neocaridina denticulata*) 成体と形態的に異なる段階のもの、未抱卵

供試数：一群 10 匹

環境条件：試験用水量：1 試験区あたり 2.5 L 水温：22.8~23.1℃ 溶存酸素濃度：5.9~8.6 mgO₂/L

pH：7.4~7.9 暴露条件：半止水式 (48 時間後に試験液を交換)

調製方法：検体を水に溶解し、100 mg a.i./L の保存溶液を調製した。

この保存溶液を試験用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果：

供試生物	ミナミヌマエビ (<i>Neocaridina denticulata</i>)	
設定濃度(mg a.i./L)	1.01, 4.44, 6.67, 10.0, 15.0, 22.5	
測定濃度(mg/L)*	0.982~1.05, 4.36~4.58, 6.67~6.85, 9.65~10.4, 14.9~15.9, 22.5~24.3	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg a.i./L)	24 hr	>22.5
	48 hr	>22.5
	72 hr	18.9(95%信頼限界：14.1~45.5)
	96 hr	10.9(95%信頼限界：8.96~13.1)
NOEC(mg a.i./L)	6.67	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg a.i./L)	6.67	

*暴露開始時、暴露 48 時間後の試験水交換前後、暴露終了時それぞれの測定値の範囲

測定濃度が設定濃度の±20%以内 (暴露開始時：96.5~106%、試験水交換前：97.7~107%、試験水交換直後：101~108%、暴露終了時：97.3~99.9%) であることから、LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度 (純度補正値) を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ニッポンヨコエビを用いた急性毒性試験

(資料 水生-4)

試験機関:

[GLP 対応] (2006 年)

検体の純度:

供試生物: ニッポンヨコエビ (*Gammarus nipponensis*)

供試数: 10 匹/試験容器 (20 匹/試験区)

環境条件: 試験用水量: 1.0 L/試験容器 (2.0 L/試験区) 水温: 22.7~23.0℃

溶存酸素濃度: 7.9~8.6 mgO₂/L pH: 7.9~8.0

暴露条件: 半止水式 (48 時間後に試験液を交換)

調製方法: 検体を水に溶解し、100 mg a.i./L の保存溶液を調製した。

この保存溶液を試験用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	ニッポンヨコエビ (<i>Gammarus nipponensis</i>)	
設定濃度(mg a.i./L)	1.00, 2.00, 4.00, 8.00, 16.0	
測定濃度(mg/L)*	1.01~1.06, 2.06~2.15, 4.00~4.29, 8.09~8.63, 16.7~16.9	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg a.i./L)	24 hr	>16.0
	48 hr	>16.0
	72 hr	14.0(95%信頼限界: 11.8~17.5)
	96 hr	12.2(95%信頼限界: 10.4~14.2)
NOEC(mg a.i./L)	4.00	
死亡例の認められ なかった最高濃度(mg a.i./L)	4.00	

*暴露開始時、暴露 48 時間後の試験水交換前後、暴露終了時それぞれの測定値の範囲

測定濃度が設定濃度の±20%以内 (暴露開始時: 105~108%、試験水交換前: 100~105%、試験水交換直後: 105~108%、暴露終了時: 101~105%) であることから、LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度 (純度補正值) を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) セスジユスリカ幼虫を用いた急性毒性試験

(資料 水生-5)

試験機関:

[GLP 対応] (2006 年)

検体の純度:

供試生物: セスジユスリカ (*Chironomus yoshimatsui*) 2~3 虫齢の幼虫

供試数: 10 体/試験区

環境条件: 試験用水量: 200 mL/試験区 水温: 22.8~22.9℃

溶存酸素濃度: 8.0~8.6 mgO₂/L. pH: 7.9~8.0

暴露条件: 止水式

調製方法: 検体を水に溶解し、100 mg a.i./L の保存溶液を調製した。

この保存溶液を試験用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	セスジユスリカ (<i>Chironomus yoshimatsui</i>) 2~3 虫齢の幼虫	
設定濃度(mg a.i./L)	0.0941, 0.254, 0.686, 1.85, 5.00	
測定濃度(mg/L)*	0.0825~0.0973, 0.226~0.250, 0.556~0.677 1.71~1.82, 4.87~4.99	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg a.i./L)	24 hr	>5.00
	48 hr	1.45(95%信頼限界: 0.993~2.26)
NOEC(mg a.i./L)	0.254	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg a.i./L)	0.254	

*暴露開始時及び暴露終了時の測定値の範囲

測定濃度が設定濃度の±20%以内(暴露開始時: 98.4~103%、暴露終了時: 81.0~97.4%)であることから、LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度(純度補正值)を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*) を用いた生長阻害試験 (資料 水生-6)

試験機関:

[GLP 対応] (2003 年)

検体の純度:

供試生物: 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*) 現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

初期細胞数: 1.0×10^4 cells/mL

環境条件: 水温: 23.0~23.2°C 暴露条件: フラスコ振盪 (100 rpm) 照度: 4110~4820 lux

pH: 7.8~10.4

調製方法: 検体を試験培地に溶解し、1000 mg/L の溶液を調製した。

この溶液を試験培地によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	
設定濃度(mg/L)	1.0, 2.2, 4.6, 10, 22, 46, 100	
暴露開始時測定濃度(mg/L)	0.805, 1.75, 3.51, 7.85, 17.3, 37.4, 86.6	
暴露終了時測定濃度(mg/L)	0.730, 1.62, 3.21, 7.38, 15.9, 34.9, 85.0	
幾何平均測定濃度(mg/L)	0.767, 1.68, 3.36, 7.61, 16.6, 36.1, 85.8	
対照区	無処理対照	
EC ₅₀ (mg/L)	0-72hr EbC ₅₀	5.82 (95%信頼限界: 5.34~6.34)
	24-48hr ErC ₅₀	7.66 (95%信頼限界: 7.15~8.20)
	24-72hr ErC ₅₀	11.7 (95%信頼限界: 11.0~12.4)
	0-72hr ErC ₅₀	14.8 (95%信頼限界: 13.4~16.3)
NOEC(mg/L)	1.68 (面積法), 3.36 (24-48 時間速度法), 7.61 (24-72 時間速度法), 3.36 (0-72 時間速度法)	

暴露開始時、暴露終了時の測定濃度が設定濃度の±20%を超過していた(70~87%)ことから、各 EC₅₀、NOEC は、暴露開始時の測定濃度と、暴露終了時の測定濃度の幾何平均値を用いて求めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 製剤

1) 17%粒剤のヨイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-7)

試験機関:

[GLP 対応] (2002 年)

検体: 17%粒剤 (キタジン P 粒剤)

組成	イプロベンホス (IBP)	17.0%
	鉱物質微粉等	83.0%

供試生物: ヨイ (*Cyprinus carpio*)

供試数: 群各 10 尾、平均体長: 4.3~5.0 cm、平均体重: 1.8~3.3 g

環境条件: 水量: 50 L 水温: 21.0~21.9°C 溶存酸素濃度: 6.3~8.2 mgO₂/L pH: 7.6~8.1

曝露条件: 半止水式 (48 時間に 1 回交換)

調製方法: 検体を直接試験水に希釈し、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	ヨイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度 (mg/L)	30, 41, 55, 74, 100	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	94.6 (95%信頼限界: 74.5~106)
	48 hr	86.8 (95%信頼限界: 75.3~109)
	72 hr	72.1 (95%信頼限界: 63.4~81.6)
	96 hr	66.4 (95%信頼限界: 60.7~72.0)
NOEC (mg/L)	30	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	55	

LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。

観察された毒性症状は自発運動減少、遊泳姿勢不安定、横転状態、反応過敏、死亡であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 17%粒剤のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 水生-8)

試験機関:

[GLP 対応] (2002 年)

検体: 17%粒剤 (キタジン P 粒剤)

組成	イプロベンホス (IBP)	17.0%
	鋳物質微粉等	83.0%

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内

供試数: 一群 5 頭 4 反復

環境条件: 培地量: 1 反復あたり 100 mL 水温: 20.3~20.4°C 溶存酸素濃度: 6.9~8.1 mgO₂/L

pH: 7.7~8.5 暴露条件: 止水式

調製方法: 本検体を希釈用水 (脱塩素水) に溶解し、10 mg/ml の試験原液を調製した。

この試験原液を用いて、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	
設定濃度(mg/L)	1.08, 1.40, 1.82, 2.37, 3.08, 4.00	
対照区	無処理対照	
EC ₅₀ (mg/L)	24 hr	>4.0
	48 hr	2.29 (95%信頼限界: 1.71~3.53)
NOEC(mg/L)	0.36	
遊泳阻害例の認められなかった最高濃度(mg/L)	0.36	

EC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 17%粒剤の緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) を用いた生長阻害試験

(資料 水生-9)

試験機関:

[GLP 対応] (2002 年)

検体: 17%粒剤 (キタジン P 粒剤)

組成	イプロベンホス (IBP)	17.0%
	鉱物質微粉等	83.0%

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期細胞数: 1.0×10^4 cells/mL

環境条件: 水温: 22.2~23.6°C 暴露条件: フラスコ振盪 (100 rpm) 光強度: 4000~4100 lux
pH: 7.5~8.0

調製方法: 本検体を試験培地に溶解して検体原液を調製した。

この原液および試験培地を用いて、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	緑藻 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	
設定濃度(mg/L)	1.0, 2.2, 4.6, 10, 22, 46, 100	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg/L)	0-72hr EbC ₅₀	22 (95%信頼限界: 21~23)
	24-48hr ErC ₅₀	45 (95%信頼限界: 32~62)
	24-72hr ErC ₅₀	43 (95%信頼限界: 36~49)
NOEC(mg/L)	10 (生長面積)、46 (24-48h 生長速度)	
	22 (24-72h 生長速度)	

EC₅₀、NOEC は、設定濃度を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 3%粉剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 水生-10)

試験機関:

[GLP 対応] (2003 年)

検体: 3%粉剤 (キタジン P 粉剤 30DL)

組成 イプロベンホス (IBP) 3.0%
 鋳物質微粉、凝集剤等 97.0%

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

供試数: 一群各 7 尾、平均体長: 4.9~5.5 cm 平均体重: 1.94 g (1.35~2.46 g)

環境条件: 水量: 30 L 水温: 22.0~22.1°C 溶存酸素濃度: 7.4~8.6 mgO₂/L pH: 5.8~8.4

暴露条件: 半止水式 (48 時間に 1 回交換)

調製方法: 本検体を水で希釈し 20 g/L の原液を調製した。この原液と希釈水を用いて、下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	
試験種類	急性毒性試験	
設定濃度(mg/L)	100, 180, 320, 560, 1000	
対照区	無処理対照	
LC ₅₀ (mg/L)	24 hr	504 (95%信頼限界: 334~700)
	48 hr	504 (95%信頼限界: 334~700)
	72 hr	504 (95%信頼限界: 334~700)
	96 hr	382 (95%信頼限界: 269~546)
NOEC(mg/L)	100	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L)	100	

LC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて求めた。主な毒性症状は、遊泳不能、死亡であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) 3%粉剤のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料 水生-11)

試験機関:

[GLP 対応] (2003 年)

検体: 3%粉剤 (キタジン P 粉剤 30DL)

組成 イプロベンホス (IBP) 3.0%
 鉱物質微粉、凝集剤等 97.0%

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 生後 24 時間以内

供試数: 一群 5 頭 4 反復

環境条件: 培地量: 1 反復あたり 100 mL 水温: 20.4~20.5°C 溶存酸素濃度: 8.0~8.1 mgO₂/L

pH: 7.9~8.0 暴露条件: 止水式

調製方法: 検体を試験用水に加えて混合し、1000 mg/L の希釈液を調製した。

この保存溶液を試験用水によりさらに希釈し下記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物		オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)
設定濃度(mg/L)		1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 18, 32
対照区		無処理対照
EC ₅₀ (mg/L)	24 hr	9.51 (95%信頼限界: 8.23~10.9)
	48 hr	7.53 (95%信頼限界: 6.68~8.47)
NOEC(mg/L)		3.2
遊泳阻害例の認められなかった最高濃度(mg/L)		3.2

EC₅₀、NOEC、死亡例の認められなかった最高濃度は、設定濃度を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) 3%粉剤の緑藻類 (*Selenastrum capricornutum*) への生長阻害試験 (資料 水生-12)

試験機関:

[GLP 対応] (2003 年)

検体: 3%粉剤 (キタジン P 粉剤 30DL)

組成 イプロベンホス (IBP) 3.0%
 鉍物質微粉、凝集剤等 97.0%

供試生物: 緑藻 (*Selenastrum capricornutum*) * 初期細胞数: 1×10^4 cells/mL

環境条件: 水温: 23.0°C 暴露条件: フラスコ振盪 (100rpm) 照度: 4500~4940 lux
pH: 7.8~10.4

調製方法: 検体を試験培地に懸濁させ、2000 mg/L の懸濁液を調製した。
この溶液を試験培地によりさらに希釈して記表に示す設定濃度とした。

試験結果:

供試生物	緑藻 (<i>Selenastrum capricornutum</i>) *	
設定濃度(mg/L)	10, 22, 46, 100, 220, 460, 1000	
対照区	無処理対照	
EC ₅₀ (mg/L)	0-72hr EbC ₅₀	162 (95%信頼限界: 147~179)
	24-48hr ErC ₅₀	437 (95%信頼限界: 413~464)
	24-72hr ErC ₅₀	481 (95%信頼限界: 455~509)
NOEC(mg/L)	46 (生長面積)、220 (生長速度)	

* 現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

EC₅₀、NOEC は、設定濃度を用いて算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用動植物への影響

(1) 蚕に対する影響

試験の種類 (資料番号) 検体	供試虫	1群当りの 供試数	試験種類	処理量	試験 結果	試験機関 (報告年)	資料 頁
蚕影響試験 (有用-1) 粉剤 (3.0%)	蚕 <i>Bombyx mori</i> 4 齢幼虫 錦秋×鑑和	1 群 50 頭 2 反復	残留毒性 試験	4kg/10a	安全日数 1 日未満	(2003 年)	44

(2) ミツバチに対する影響

試験の種類 (資料番号) 検体	供試虫	1 群 当りの 供試数	投与 方法	投与量	72 時間 LD ₅₀	観察 された 症状等	試験機関 (報告年)	資料 頁
ミツバチ 影響試験 (有用-2) 原体 (95.2%)	セイヨウ ミツバチ <i>Apis mellifera</i> 3~7 日齢	1 群 10 頭 3 反復	経口	1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μg a.i./頭	37.34 μg a.i./頭	死亡	(2003 年)	45
	セイヨウ ミツバチ <i>Apis mellifera</i> 3~7 日齢	1 群 10 頭 3 反復	接触	1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μg a.i./頭	30.66 μg a.i./頭	死亡		

(3) 天敵昆虫に対する影響

試験の種類 (資料番号) 検体	供試虫	1 群当りの 供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)	資料 頁
天敵昆虫影響試験 (有用-3) 原体 (95.2%)	リガリア <i>Phytoseiulus persimilis</i> 第 1 若虫	1 群 10 頭 3 反復	リ、フディスク法 12.6 μg/2 μL/cm ² (120 g/10 a)	48 時間後に 100%死亡	(2003 年)	47
天敵昆虫影響試験 (有用-4) 原体 (95.2%)	ネグネモ <i>Pardosa pseudoannulata</i> 2 齢幼虫	1 群 10 頭 3 反復	ドライフィルム法 12.6 μg/6 μL/cm ² (120 g/10 a)	48 時間後に 60%死亡	(2003 年)	48
天敵昆虫影響試験 (有用-5) 原体 (95.2%)	オリグ <i>Orius strigicollis</i> 2 齢幼虫	1 群 10 頭 3 反復	ドライフィルム法 12.6 μg/2 μL/cm ² (120 g/10 a)	48 時間後に 87%死亡	(2003 年)	49

(4) 鳥類に対する影響

試験の種類 (資料番号) 検体	供試生物	1 群当 りの供 試数	投与 方法	投与量	試験結果	観察された 症状等	試験機関 (報告年)	資料 頁
急性経口 毒性試験 (有用-6) [GLP] 原体 (96.9%)	コリン ウズラ <i>Colinus virginianus</i> 27 週齢	雌雄 各 5 羽	単回 経口 投与	65, 108, 180, 300, 500, 833, 1389 mg a.i./kg	LD ₅₀ 709 mg a.i./kg 無影響量 108 mg a.i./kg	翼下げ、羽の逆立て、 無気力、外部刺激に 対する反応低下、 協調運動失調、運動 低下、下肢の脆弱化、 死亡	(2003)	50
混餌投与 毒性試験	急性経口毒性試験において LD ₅₀ が 300 mg/kg 以上であることから、混餌投与毒性試験を省略した。							

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) 蚕に対する影響

1) 桑葉への残留毒性試験

(資料 有用-1)

試験機関：

(2003年)

検体：キタジン P 粉剤 30DL

組成	イプロベンホス (IBP)	3.0%
	鉱物質微粉、凝集剤等	97.0%

供試虫：蚕 *Bombyx mori* (系統：錦秋×鐘和) 4 齢起虫

検体処理区、無処理対照区いずれも 50 頭×2 反復

観察期間：投与後 17 日間

投与方法：桑葉に供試薬剤を 4 kg/10a(12 g a.i./10a) 散布し、所定日数後に蚕に与えた。

観察項目：暴露後の死亡率、結繭数、健蛹歩合、繭重量、繭層重量、発育の斉一度を記録した。

試験結果：

試験区		4 齢～5 齢 への 経過日数	発育の 斉 度	投与後 16 日後 までの死亡蚕数 (群あたり平均)	減蚕歩合 (%)
検体 処理区	散布後 20 日	14 日 18 時間	斉一	0	0
	散布後 14 日			0.5	1.0
	散布後 7 日			1.0	2.0
	散布後 3 日			1.0	2.0
	散布後 1 日			1.0	2.0
無処理区		14 日 18 時間	斉一	0.5	1.0

試験区	結繭 蚕数 (群あたり 平均)	健蛹 歩合 (%)	雌			雄			中毒 症状	
			繭重 (g)	繭層 重 (g)	繭層 歩合 (g)	繭重 (g)	繭層 重 (g)	繭層 歩合 (g)		
検体 処理 区	散布後 20 日	49.5	96.0	1.75	0.387	22.1	1.45	0.376	26.0	無し
	散布後 14 日	49.0	97.9	1.74	0.389	22.3	1.26	0.322	25.7	無し
	散布後 7 日	47.5	93.7	1.83	0.404	22.1	1.45	0.397	27.5	無し
	散布後 3 日	49.0	98.0	1.79	0.400	22.4	1.40	0.359	25.7	無し
	散布後 1 日	47.5	96.8	1.88	0.413	21.9	1.48	0.382	25.8	無し
無処理区		49.0	98.0	1.81	0.399	22.1	1.44	0.370	25.6	無し

いずれの検体処理区の蚕も、無処理区の蚕と同様の生育を示した。すなわち、結繭数、健蛹歩合、繭重量、繭層重量いずれにおいても同等であった。

以上から、イプロベンホスを 3% 含む粉剤を桑に散布した際の安全日数は 1 日未満と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) ミツバチに対する影響

1) ミツバチへの経口及び接触毒性試験

(資料 有用-2)

試験機関：

(2003年)

検体：イプロベンホス (IBP) 原体

純度：

供試虫：セイヨウミツバチ *Apis mellifera* の働き蜂 日齢3~7日

経口投与試験、接触毒性試験ともに区あたり10頭×3反復

観察期間：投与後72時間

試験方法：

①経口投与試験

検体に50%ショ糖液を加えて100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 mg/20 mLの濃度の懸濁液を調製した。各懸濁液を直径3cmの時計皿に200 μL入れ、さらにこの時計皿を直径9cm、高さ7.5cmのシャーレ内に静置し、3時間絶食させたミツバチを10頭ずつ放虫した。(それぞれ、100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 μg/頭)。

無処理対照区には試験期間中、試験区には放虫3時間後から検体を含まないショ糖溶液を与えた。放虫4, 24, 48, 72時間後の死亡および影響を調べた。

②接触毒性試験

検体をアセトンで溶解し、100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 mg/mLの溶液を調製した。これを炭酸ガス麻酔したミツバチの胸部背板にそれぞれ1 μL処理した。(それぞれ、100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 μg/頭)。対照区にはアセトン処理した。処理4, 24, 48, 72時間後の死亡および影響を調べた。

試験結果：

(1)経口毒性

試験区		経過時間における累積死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)			
		4 hr	24 hr	48 hr	72 hr
無処理対照区		0	6.7	6.7	6.7
検体 処理区	100 μg/頭	40.0	70.0 (67.9)	76.7 (75.0)	80.0 (78.6)
	50 μg/頭	16.7	43.3 (39.3)	60.0 (57.1)	60.0 (57.1)
	25 μg/頭	10.0	26.7 (21.4)	33.3 (28.6)	33.3 (28.6)
	12.5 μg/頭	16.7	16.7 (10.7)	30.0 (25.0)	30.0 (25.0)
	6.25 μg/頭	10.0	13.3 (7.1)	23.3 (17.9)	23.3 (17.9)
	3.125 μg/頭	6.7	6.7 (0)	13.3 (7.1)	13.3 (7.1)
	1.5625 μg/頭	3.3	6.7 (0)	10.0 (3.6)	10.0 (3.6)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②接触毒性

試験区		経過時間における累積死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)			
		4 hr	24 hr	48 hr	72 hr
無処理対照区		0	3.3	3.3	3.3
検体 処理区	100 μ g/頭	30.0	53.3 (50.0)	76.7 (75.0)	100.0 (100)
	50 μ g/頭	3.3	23.3 (17.9)	36.7 (32.1)	56.7 (55.2)
	25 μ g/頭	13.3	13.3 (7.1)	30.0 (25.0)	30.0 (27.6)
	12.5 μ g/頭	26.7	26.7 (21.4)	23.3 (17.9)	23.3 (20.7)
	6.25 μ g/頭	23.3	13.3 (7.1)	20.0 (14.3)	20.0 (17.2)
	3.125 μ g/頭	3.3	6.7 (0)	10.0 (3.6)	10.0 (6.9)
	1.5625 μ g/頭	3.3	3.3 (0)	6.7 (0)	6.7 (3.4)

以上から、ミツバチへの経口暴露及び接触暴露における72時間LD₅₀値はそれぞれ37.34 μ g/頭、30.66 μ g/頭であり、イプロベンホスはミツバチに対し弱い毒性を有すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 天敵昆虫への影響試験

1) チリカブリダニへの影響試験

(資料 有用-3)

試験機関：

(2003年)

検体：イプロベンホス (IBP) 原体

純度：

供試虫：チリカブリダニ *Phytoseiulus persimilis* の第1若虫

検体処理区、無処理対照区、陽性対照区いずれも1群10~13匹×3反復

試験期間：3日間

試験方法：[リーフディスク法]

検体 63 mg をアセトン 10 μ L に溶解後、蒸留水 10 mL に希釈した。陽性対照物質 (ジメトエート標準品) 43.7 mg をアセトン 100 μ L に溶解後、蒸留水 100 mL に希釈した。

この検体溶液または陽性対照物質溶液を円形 (直径 40 mm) にカットしたインゲン豆の葉に 2 μ L/cm² 散布し、供試虫を放飼した。無処理対照として、水を散布した区を設定した。放飼後 24 時間後、48 時間後の死亡数などを調査した。

試験結果：

試験区	累積死亡率 (%)	
	24 hr	48 hr
検体処理区	100	100
陽性対照区	100	100
無処理対照区	0	4.2

陽性対照区、検体処理区いずれも1日後の死亡率で100%、3日後の死亡率が100%となった。

以上から、3%粉剤の適用散布量である4kg/10aにおいて、イプロベンホスはチリカブリダニに対し影響があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) キクヅキコモリグモへの影響試験

(資料 有用-4)

試験機関:

(2003年)

検体: イプロベンホス (IBP) 原体

純度:

供試虫: キクヅキコモリグモ *Pardosa pseudoannulata* の2齢幼虫

検体処理区、無処理対照区、陽性対照区: いずれも1群10匹×3反復

試験期間: 3日間

試験方法: [ドライフィルム法]

検体 210 mg をアセトン 100 μ L に溶解後、蒸留水 100 mL 中に希釈した。陽性対照物質 (ジメトエート標準品) 43.7 mg をアセトン 100 μ L に溶解後、蒸留水 100 mL 中に希釈した。この検体溶液または陽性対照物質溶液をガラスシャーレ内部に 6 μ L/cm² だけ散布し、乾燥後、処理面が容器の内側になるように飼育容器を組み立て、供試虫を放飼した。無処理対照として、水を散布した区を設定した。放飼後1日後、2日後の死亡数などを調査した。

試験結果:

試験区	累積死亡率 (%)	
	24 hr	48 hr
検体処理区	60.0	60.0
陽性対照区	100	100
無処理対照区	0	0

陽性対照区では24時間後に全例が死亡した。これに対し、検体処理区での死亡率は60%、無処理区での死亡率は0%であった。

以上から、3%粉剤の適用散布量である4kg/10aにおいて、イプロベンホスはキクヅキコモリグモに対し影響があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) タイリクヒメハナカメムシへの影響試験

(資料 有用-5)

試験機関:

(2003年)

検体: イプロベンホス (IBP) 原体

純度:

供試虫: タイリクヒメハナカメムシ *Orius strigicollis* の2齢幼虫

検体処理区、陽性対照区、無処理対照区: いずれも10頭×3反復

試験期間: 3日間

試験方法: [ドライフィルム法]

検体 63 mg をアセトン 10 μ L に溶解後、蒸留水 10 mL に希釈した。陽性対照物質 (ジメトエート標準品) 43.7 mg をアセトン 100 μ L に溶解後、蒸留水 100 mL に希釈した。

この検体溶液または陽性対照物質溶液をガラス板に 2 μ L/cm² だけ散布し、乾燥後、処理面が容器の内側になるように飼育容器を組み立て、供試虫を放飼した。無処理対照として、水を散布した区を設定した。放飼後1日後、2日後の死亡数などを調査した。

試験結果:

試験区	累積死亡率 (%) (カッコ内は補正死亡率)	
	1日後	2日後
検体処理区	70.0	86.7
陽性対照区	100	100
無処理対照区	6.3	6.3

陽性対照区では24時間後に全例が死亡した。これに対し、検体処理区での死亡率は86.7%、無処理区での死亡率は0%であった。

以上から、3%粉剤の適用散布量である4 kg/10aにおいて、イプロベンホスはタイリクヒメハナカメムシに対し影響があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) 鳥類への影響試験

1) コリンウズラに対する急性毒性試験

(資料 有用-6)

試験機関:

[GLP 対応] (2003 年)

検体: イプロベンホス (IBP) 原体

純度:

供試動物: コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 約 20 週齢

試験群: 投与群あたり雌雄各 5 羽

対照群: 雌雄各 5 羽

試験開始時の体重: 雄 172~225 g、雌 172~203 g

観察期間: 15 日間

投与方法: コーンオイル中に検体を懸濁させ、17 時間絶食させた鳥にその懸濁液 4 mL/kg 体重を単回強制経口投与した。対照群はコーンオイルのみを 4 mL/kg 投与した。

観察項目: 一般状態の観察を、検体投与直後から投与 1 時間 35 分後までは連続で、その後投与当日は 4 回、検体投与後 1 日後以降は 1 日 2 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。

また、各体重を投与直前、及び投与 3 日後、7 日後、14 日後に測定した。

試験結果:

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 65, 108, 180, 300, 500, 833, 1389 mg a.i./kg
LD ₅₀	♂♀ 709 mg a.i./kg
死亡開始時間および終了時間	500 mg/kg 以下の群: 死亡例無し 833 mg/kg 群: 投与翌日~投与 3 日後まで (雌雄各 4 例死亡) 1389 mg/kg 群: 投与翌日~投与 2 日後まで (全例死亡)
症状発現時間および消失時間	108 mg/kg 以下の群: 異常なし 180 mg/kg 群: 試験期間中の体重増加量減少 300 mg/kg 群: 投与後 3 時間後~投与 2 日後 500 mg/kg 群: 投与後 3 時間 20 分後~投与 2 日後 833 mg/kg 群: 投与後 3 時間後~投与 3 日後 1389 mg/kg 群: 投与後 3 時間後~投与 2 日後
毒性徴候の認められなかった最高投与量	♂♀ 108 mg a.i./kg
死亡例の認められなかった最高投与量	♂♀ 500 mg a.i./kg

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

対照群、65, 108, 180 mg/kg 投与群に毒性徴候は認められなかった。

300 mg/kg 群では、投与3時間後に雌1例に羽の逆立て、翼下げが認められ、投与1日後には5例に羽の逆立てが認められた。これらは投与2日後に消失した。

500 mg/kg 群では、投与3時間20分後に雌2例に羽の逆立てが認められ、投与1日後には全例に毒性徴候が認められた。毒性徴候としては、羽の逆立て、無気力、外部刺激に対する反応低下、協調運動失調であった。これらの毒性徴候は投与3日後に消失した。

833 mg/kg 群では、投与3時間後に雌1例に羽の逆立て、雄1例に外部刺激に対する反応低下、羽の逆立てが認められた。投与1日後に残り6例に毒性徴候（羽の逆立て、翼下げ、無気力、外部刺激に対する反応低下、運動低下、協調運動失調および下肢のふらつき）が認められた。また、投与1日後に雌雄各2例が、投与2日後に雄2例と雌1例が、投与3日後に雌1例が死亡した。雌雄各1例の生存鳥については、投与3日後以降毒性徴候が消失した。

1389 mg/kg 群では、投与3時間に羽の逆立て等の毒性徴候が見られ、投与1日後に雄4例と雌5例が死亡し、投与2日後に残りの雄1例も死亡した。

対照群、65, 108 mg/kg 投与群に体重変化に異常は認められなかった。

180, 300, 500 mg/kg 群及び833 mg/kg 群の生存動物において投与当日から投与3日後までに体重増加量の低下または体重低下が認められた。180 mg/kg 群の雌、300, 500 mg/kg 群の雌雄、833 mg/kg 群の生存動物においては、投与3日後以降体重増加が認められた。

500, 833 mg/kg 群では投与3日後までの摂餌量の低下が認められた。500 mg/kg 群は投与4日後以降の摂餌量は対照群と同等であった。また、300 mg/kg 以下の群は試験期間を通じて摂餌量は対照群と同等であった。

群 (数値は投与量(mg/kg 体重))		平均体重 (カッコ内は変化量)			
		投与当日	投与3日後	投与7日後	投与14日後
対照区	雄	187	192 (+5)	190 (-2)	191 (+1)
	雌	185	189 (+4)	186 (-3)	190 (+4)
65	雄	193	198 (+5)	197 (-1)	201 (+4)
	雌	189	195 (+6)	193 (-2)	196 (+3)
108	雄	191	194 (+3)	193 (-1)	196 (+3)
	雌	188	194 (+6)	192 (-2)	197 (+5)
180	雄	206	206 (+0)	205 (-1)	206 (+1)
	雌	190	190 (+0)	189 (-1)	197 (+7)
300	雄	184	<u>186 (+2)</u>	188 (+2)	191 (+4)
	雌	192	<u>194 (+2)</u>	194 (0)	202 (+8)
500	雄	189	<u>175 (-14)</u>	181 (+6)	188 (+7)
	雌	189	<u>177 (-12)</u>	183 (+6)	193 (+10)
833	雄	188	<u>152 (-36)</u>	160 (+8)	188 (+28)
	雌	191	<u>153 (-38)</u>	164 (+11)	181 (+17)
1389	雄	196	—		
	雌	188			

※下線部斜体は検体投与に影響すると考えられる数値

以上から、イプロベンホスをコリンウズラへ強制経口投与した場合のLD₅₀は雌雄ともに706 mg/kgであり、無影響量は雌雄ともに108 mg/kgであった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) 鳥類への混餌投与毒性試験

鳥類への急性経口毒性試験結果 ($LD_{50}=708 \text{ mg/kg}$) から、試験を要しないと考えられたため省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項及び解毒方法

(1) キタジン P 粒剤 (17.0% 粒剤)

- 1) 本剤の解毒剤としては動物実験で、硫酸アトロピン製剤が有効であると報告されている。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(2) キタジン P 粉剤 30DL (3.0% 粉剤)

- 1) 本剤の解毒剤としては動物実験で、硫酸アトロピン製剤が有効であると報告されている。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(3) キタジン P 粉剤 20 (2.0% 粉剤)

- 1) 本剤の解毒剤としては動物実験で、硫酸アトロピン製剤が有効であると報告されている。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時における事故例

該当事例なし。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

VIII. 毒性

1. 原体

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg./kg)	LD ₅₀ /LC ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg./kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-1	急性毒性 7日間観察	マウス	♂, ♀各10	強制経口	♂:900, 1000, 1200, 1400, 1600, ♀:850, 900, 1000, 1200, 1400	♂ 1280 ♀ 1140	(1978)	59
A-2	急性毒性 7日間観察	マウス	♂, ♀各10	強制経口	♂:769~3713, ♀:1000~3713	♂:1920, ♀:2050	(1978)	60
					♂, ♀:1690~4827	♂:2780, ♀:3200		
					♂:769~2856, ♀:769~3713	♂:1800, ♀:2010		
					♂:1300~4827, ♀:1690~4827	♂:2860, ♀:2600		
					♂:1000~3713, ♀:769~3713	♂:1670, ♀:1850		
					♂:1300~4827, ♀:1690~4827	♂:2800, ♀:3450		
					♂:455~2197, ♀:455~4827	♂:990, ♀:990		
A-3	急性毒性 7日間観察	ラット	♂, ♀各10	強制経口	♂:432~1548, ♀:360~1290	♂:640, ♀:600	(1977)	63
					♂:432~1548, ♀:360~1290	♂:790, ♀:680		
A-4	急性毒性 4日間観察	イヌ	♂, ♀各1	強制経口	♂, ♀各200, 400, 800	♂♀:>800	(1976)	64
A-5	急性毒性 14日間観察	ヒト	♂, ♀各1	強制経口	♂, ♀各12.5, 50, 200	♂♀:>200	(1976)	65
A-6	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各10	経皮	♂, ♀各1000	♂♀:>1000	(1977)	66
A-57 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	経皮	♂, ♀各4000	♂♀:>4000	(2003)	67
A-7	急性毒性 7日間観察	ラット	♂, ♀各10	皮下	♂, ♀各 455, 591, 769, 1000, 1300	♂:769, ♀:525	(1975)	68
		ラット	♂, ♀各10	腹腔内	♂, ♀各169, 220, 286, 371	♂:594, ♀:220		
		マウス	♂, ♀各10	皮下	♂, ♀各1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4825	♂:1760, ♀:1590		
		マウス	♂, ♀各10	腹腔内	♂, ♀各220, 286, 371, 483, 628	♂:390, ♀:335		
A-8 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	吸入 (mg/l)	♂:0.51, 0.86, 1.10, 1.48 ♀:0.25, 0.34, 0.51, 0.59, 0.80, 1.10, 1.48	♂:1.12 mg/L ♀:0.34 mg/L	(1986)	70
A-62 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	吸入 (mg/l)	♂, ♀各5.15	♂♀:>5.15 mg/l	(2005)	72
A-9	皮膚刺激性	ウサギ	♀6	塗布	0.5ml/9cm ²	刺激性なし	(1984)	74
	眼刺激性	ウサギ	♀9	点眼	0.1(ml/眼) 9匹中3匹は洗眼処理した。	極めて弱い刺激性あり 洗眼効果あり		
A-58 CLP	皮膚感作性 Maximization法	モルモット	♂10	皮内注射 及び貼付	皮内5% 貼付100% 惹起50, 75%	中等度の感作性あり	(2003)	76
A-60	急性神経毒性	90日間反復経口投与神経毒性試験により、神経毒性を示唆する所見がないことから、本試験を省略した。						78

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-10	急性遅発性神経毒性 42日間観察	ニワトリ	♀ 10	強制経口	80, 160, 320	急性遅発性神経毒性は認められなかった。	(1978)	79
A-61	90日間反復経口投与毒性	イヌ	4週間及び1年間反復経口投与毒性試験結果より、90日間反復経口投与による毒性は評価可能と考えられたため、試験を省略した。					80
A-22 1	4週間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各3	カプセル投与	0, 0.05, 0.1, 1.0, 10	♂♀: 10	(1997)	81
A-11	亜急性毒性 90日間	ラット	♂, ♀各25	混餌	50, 100, 500 (ppm) 5.2, 9.8, 51.1	♂♀ 500ppm ♂ 47.5 ♀ 54.6	(1972)	85
		マウス	♂, ♀各40	混餌	5, 10, 50, 200, 1000 (ppm) 1.1, 3.5, 10.4, 37.9, 192.3	♂♀ 200ppm ♂ 38.7 ♀ 37.0		
A-12	亜急性毒性 90日間	マウス	♂, ♀各20	混餌	5, 10, 50, 200, 1000 (ppm) ♂: 0.8, 1.6, 8.5, 33.7, 163.0 ♀: 0.9, 1.6, 9.2, 29.4, 182.5	♂♀ 200ppm ♂ 33.7 ♀ 29.4	(1972)	97
A-13	亜急性毒性 90日間	ラット	♂, ♀各20	混餌	5, 10, 50, 200, 1000 (ppm) ♂: 0.4, 0.8, 4.4, 16.7, 88.6 ♀: 0.4, 0.8, 4.2, 17.2, 82.0	♂ 50ppm ♀ 200ppm ♂ 4.4 ♀ 17.2	(1972)	94
	21日間反復経口投与毒性	急性経皮毒性試験結果から、本化合物は経皮投与毒性が経口投与毒性を上回ることがないと考えられたため、本試験を省略した。					100	
	90日間反復吸入毒性	急性吸入毒性試験結果から、本化合物は吸入毒性が経口投与毒性を上回ることがないと考えられたため、本試験を省略した。					101	
A-59 GLP	90日間反復経口投与 神経毒性	ラット	♂, ♀各10	混餌	50, 200, 1000ppm ♂: 4, 15, 70 ♀: 3.8, 17, 80	1000ppmでも神経毒性所見無し	(2004)	102
	28日間反復経口投与 遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験結果から、本化合物は遅発性神経毒性がないと考えられたため、本試験を省略した。					107	
A-19	発がん性 24ヶ月間	マウス	♂, ♀各56	混餌	♂, ♀各 1, 10, 100, 3000 (ppm) ♂ 0.1, 1.1, 10.9, 380 ♀ 0.1, 0.92, 9.6, 339	♂♀ 100ppm ♂ 10.9 ♀ 9.6 催腫瘍性なし	(1976)	108
					♂, ♀各 1, 10, 100, 1000 (ppm) ♂ 0.04, 0.36, 3.54, 36.8 ♀ 0.04, 0.45, 4.35, 45.5	♂♀ 100ppm ♂ 3.54 ♀ 4.35 催腫瘍性なし		
A-20	慢性毒性 / 発がん性併合 24ヶ月間	ラット	♂, ♀各56	混餌	♂, ♀各 1, 10, 100, 1000 (ppm) ♂ 0.04, 0.36, 3.54, 36.8 ♀ 0.04, 0.45, 4.35, 45.5	♂♀ 100ppm ♂ 3.54 ♀ 4.35 催腫瘍性なし	(1976)	117
					♂, ♀各 1, 10, 100, 1000 (ppm) ♂ 0.04, 0.36, 3.54, 36.8 ♀ 0.04, 0.45, 4.35, 45.5	臓器蓄積性無し		
A-21	慢性毒性 / 発がん性併合 臓器中1BP分析	ラット	♂, ♀各56	混餌	♂, ♀各 1, 10, 100, 1000 (ppm) ♂ 0.04, 0.36, 3.54, 36.8 ♀ 0.04, 0.45, 4.35, 45.5	臓器蓄積性無し	(1976)	127
A-22 GLP	慢性毒性 52週間	イヌ	♂, ♀各4	経口	♂, ♀各 0.1, 1, 10	♂♀ 10	(1998)	128
A-23	繁殖性/催奇形性 52週間	ラット	♂, ♀各48	混餌	♂, ♀各 5, 300 (ppm) F0 ♂ 6.2, 359 ♀ 4.3, 256 F1 ♂ 7.8, 461 ♀ 5.3, 315	親動物 : ♂♀とも5 (ppm) F0 ♂6.2, ♀4.3 F1 ♂7.8, ♀5.3 児動物 : 300 (ppm) F0 ♂359, ♀256 F1 ♂461, ♀315 繁殖への影響なし 催奇形性なし	(1976)	133
					♂, ♀各 15, 150, 1500 (ppm) F0 ♂ 1.1, 10.2, 101 ♀ 1.2, 11.5, 112 F1 ♂ 1.5, 15.1, 154 ♀ 1.6, 16.0, 167	親動物及び児動物 : ♂♀とも150 (ppm) F0 ♂10.2, ♀11.5 F1 ♂15.1, ♀16.0 繁殖への影響なし		
A-24 GLP	繁殖性 38週間	ラット	♂, ♀各25	混餌	♂, ♀各 15, 150, 1500 (ppm) F0 ♂ 1.1, 10.2, 101 ♀ 1.2, 11.5, 112 F1 ♂ 1.5, 15.1, 154 ♀ 1.6, 16.0, 167	親動物及び児動物 : ♂♀とも150 (ppm) F0 ♂10.2, ♀11.5 F1 ♂15.1, ♀16.0 繁殖への影響なし	(1998)	138

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-25 GLP	催奇形性 13日間投与	ラット	♀25	強制経口	0, 1, 10, 100	親動物: 10 胎児: 100 催奇形性なし	(1999)	142
A-26	催奇形性 13日間投与	ウサギ	♀14~17	強制経口	0, 5, 20, 80	親動物: 20 胎児: 20 催奇形性なし	(1976)	144
A-27	変異原性 DNA損傷	枯草菌: H-17, M-45			1, 5, 10, 25, 50, 100 (% v/v)	陰性	(1976)	146
	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2hcr-			20, 100, 500, 1000 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性		
	変異原性 宿主経路試験	マウス	♂6	強制経口	100, 300	陰性		
A-28	変異原性 DNA損傷	枯草菌: H-17, M-45			10, 100, 1000, 10000 (μg/disk)	陰性	(1975)	150
	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2hcr-, WP2hcr+			100, 1000 (μg/plate)	陰性		
A-29	変異原性 宿主経路試験	マウス	♂ ♀	強制経口	強制経口 500	陰性	(1976)	152
		ネズミチフス菌: G64		筋肉内	筋肉内 750			
A-30	変異原性 宿主経路試験	ラット	♂ ♀	強制経口	強制経口 200	陰性	(1976)	154
		ネズミチフス菌: G64		筋肉内	筋肉内 600			
A-31	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100			10, 50, 100, 500, 1000, 3000 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性	(1977)	156
A-32	変異原性 DNA損傷	枯草菌: H-17, M-45			10, 100, 1000, 10000 (μg/plate)	陰性	(1977)	158
	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2hcr-			5, 50, 500 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性		
	変異原性 宿主経路試験	マウス	♂6	強制経口	100, 500	陰性		
A-33 GLP	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO K1B4)			直接法: 12.5, 25, 50, 100 代謝活性化法: 6.25, 12.5, 25, 50 (μg/ml)	直接法で陰性、代謝活性化法で陽性	(1988)	163
A-34 GLP	変異原性 復帰変異 (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性	(1999)	161
A-35 GLP	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター 肺腺癌芽細胞 (CHL)			直接法: 25, 50, 100, 200 代謝活性化法: 62.5, 125, 150, 200, 250, 300, 350 μg/ml	直接法で陰性、代謝活性化法で陽性	(1999)	165
A-36 GLP	変異原性 小核試験	マウス	♂5	強制経口	250, 500, 1000	陰性	(2000)	167
A-37	生体の機能に 及ぼす影響	1) 中枢神経系に対する作用 (マウス)		強制経口	100, 300, 1000	300	(1988)	168
		2) 循環器系に対する作用 (ウサギ)		静脈注射	0.2, 1, 5, 25	0.2		
		3) 自律神経に対する作用 (モルモット、ラット)		同腸、子宮浸漬	1×10 ⁻¹ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁶ g/ml	1×10 ⁻⁶ g/ml		
		4) RSP排泄能 (ラット)		強制経口	30, 100, 300	100		
A-38	解毒試験	ラット	♂5	強制経口	813	アトロピンの救命効果が認められた。	(1988)	171
		ウサギ	♂5	強制経口	250	PAMのポリオステラセチン活性回復は弱かった。		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-17	コリンエステラーゼ 活性試験 21日間	ヒト	6 計 ♂:25 ♀:5	経口	0.01, 0.03, 0.1, 0.3	♂♀: 0.3	(1976)	173

2. 代謝物

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-18	急性毒性	ラット	♂, ♀各10	強制経口	IBP: 290, 377, 490, 637, 828 : 500~2000 : 1000 代謝物E: 1000	♂: 540, ♀: 522 ♂: >1000 ♀: >2000 ♂♀: >1000 ♂♀: >1000	(1976)	175
	コリンエステラーゼ 活性阻害試験 (in vitro)	ウシ赤血球 ラット赤血球、血清、脳、肝臓			I ₅₀ (M) IBP: 1.82~3.80×10 ⁻⁵ : 5.58~40.9×10 ⁻⁴ : 2.12×10 ⁻³ ~>10 ⁻² : >10 ⁻²			
A-63 GLP	の急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 3	強制経口	♀: 300 (2群), 2000	♀: 300~2000	(2007)	177
A-65 GLP	の急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	強制経口	♀: 300, 2000 (2群)	♀: >2000	(2008)	178
A-66 GLP	の急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	強制経口	♀: 300, 2000 (2群)	♀: >2000	(2008)	179
A-64 GLP	の 変異原性 (復帰変異) (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			39.1, 78.1, 156.3, 312.5 625, 1250, 2500 (μg/plate)	S9 mixの有無にかかわらず陰性	(2007)	180
A-67 GLP	の 変異原性 (復帰変異) (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性	(2008)	183
A-68 GLP	の 変異原性 (復帰変異) (Ames test)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA			39.1, 78.1, 156.3, 312.5 625, 1250, 2500, 5000 (μg/plate)	S9-mixの有無にかかわらず陰性	(2008)	186

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3. 製剤

資料 No.	試験の種類 / 期間	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
A-42 GLP	17.0%粒剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀各 5000	♂, ♀とも >5000	(1986)	189
		ラット	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀各 5000	♂, ♀とも >5000		
		ラット	♂, ♀各5	経皮	♂, ♀各 2000	♂, ♀とも >2000		
A-49 GLP	17.0%粒剤 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	0.1 (g/眼)	中等度刺激性あり	(1986)	191
A-52 GLP	17.0%粒剤 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 g/6.3cm ²	軽度刺激性あり	(1986)	192
A-55 GLP	17.0%粒剤 皮膚感受性 Maximization 法 2日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 20	皮内投与 塗布	感作 皮内 0.5% 塗布 未希釈 惹起 塗布 未希釈	感受性なし	(1986)	193
A-43 GLP	3.0%粉剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀各 5000	♂, ♀とも >5000	(1991)	195
A-44 GLP	3.0%粉剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	強制経口	♂, ♀各 5000	♂, ♀とも >5000	(1991)	196
A-46 GLP	3.0%粉剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂, ♀各5	経皮	♂, ♀各 2000	♂, ♀とも >2000	(1991)	197
A-50 GLP	3.0%粉剤 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 6	点眼	0.1 (g/眼)	刺激性なし	(1991)	198
A-53 GLP	3.0%粉剤 皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 g/6.3cm ²	刺激性なし	(1991)	199
A-56 GLP	3.0%粉剤 皮膚感受性 Buehler 法 2日間観察	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10	塗布	感作 75%(w/w) 惹起 75%(w/w)	感受性なし	(1989)	200

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①マウスにおける急性経口毒性試験

(資料A-1)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物： ddy系マウス 4週齢 体重：雄 20g・雌 20g 1群雌雄各10匹

試験期間： 7日間観察

試験方法： サラダ油に懸濁させた検体を1回強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を7日間観察した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：900, 1000, 1200, 1400, 1600 雌：850, 900, 1000, 1200, 1400
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：1280 (1133~1446) 雌：1140 (1046~1243)
死亡開始時間及び終了時間	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後6時間から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：900 雌：850

中毒症状としては雌雄に関係なく振戦、静居、体形の縮小が認められた。また、雌の最高薬量では体形の縮小が著しく脱水症状のごとくなり体表面が乾燥していた。

②マウスにおける急性経口毒性試験

(資料A-2)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物： ddy系(Conventional)マウス 9週齢 体重：雄 29～40g・雌 23～31g
 ddy系(SPF)マウス 9週齢 体重：雄 31～40g・雌 23～30g
 ICR系(SPF)マウス 9週齢 体重：雄 28～40g・雌 22～30g
 C3H/He(SPF)系マウス 9週齢 体重：雄 32～41g・雌 23～31g
 1群雌雄各10匹

試験期間： 7日間観察

試験方法： 検体をエタノール、Tween80で混和し、0.25%CMC水溶液に懸濁させ経口投与した。
 動物は投与前18時間絶食させた。

試験項目： 中毒症状及び生死を7日間観察した。
 死亡動物及び試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

ddy系(Conventional)

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	雄：769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713 雌：1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713	雌雄とも：1690, 2197, 2856, 3713, 4827
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：1920 (1551～2377) 雌：2050 (1715～2450)	雄：2780 (2377～3252) 雌：3200 (2741～3735)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後当日から開始 投与後3日に終了	投与後当日から開始 投与後4日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後10分から発現 消失は不明	投与後10分から発現 消失は不明
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄：769 雌：1000	雌雄とも：1690

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ddy 系(SPF)

投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄：769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856 雌：769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713	雄：1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4827 雌：1690, 2197, 2856, 3713, 4827
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：1800 (1415~2290) 雌：2010 (1662~2431)	雄：2860 (2273~3599) 雌：2600 (2137~3164)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後当日から開始 投与後 3 日に終了	投与後当日から開始 投与後 6 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 10 分から発現 消失は不明	投与後 10 分から発現 消失は不明
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：769	雄：1300 雌：1690

ICR 系(SPF)

投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄：1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713 雌：769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713	雄：1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4827 雌：1690, 2197, 2856, 3713, 4827
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：1670 (1353~2062) 雌：1850 (1503~2277)	雄：2800 (2349~3338) 雌：3450 (2834~4200)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後当日から開始 投与後 6 日に終了	投与後当日から開始 投与後 6 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後 10 分から発現 消失は不明	投与後 10 分から発現 消失は不明
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄：1000 雌：769	雄：1300 雌：1690

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

C3H/He 系(SPF)

投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄：455, 592, 769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 雌：455, 592, 769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4827	雄：592, 769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713 雌：769, 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4827
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：990 (777~1261) 雌：990 (652~1502)	雄：1710 (1279~2286) 雌：1950 (1530~2485)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後当日から開始 投与後4日に終了	投与後当日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後10分から発現 消失は不明	投与後10分から発現 消失は不明
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：455	雄：592 雌：769

中毒症状としては雌雄に関係なく、動作緩慢、腹臥、呼吸促進、挙尾、けいれん、眼球周辺からの出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛が観察された。

死亡動物および試験終了時に屠殺した動物の剖検では異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

③ラットにおける急性経口毒性試験

(資料A-3)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット 9週齢 体重：雄 300～357g・雌 200～237g 1群雌雄各10匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体を少量のエタノールに溶かし、Tween80を添加後、0.25%CMC水溶液に懸濁させ経口投与した。動物は投与前18時間絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	雄：432, 518, 622, 746, 896, 1075, 1290, 1548 雌：360, 432, 518, 622, 746, 896, 1075, 1290	雄：432, 518, 622, 746, 896, 1075, 1290, 1548 雌：360, 432, 518, 622, 746, 896, 1075, 1290
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界 mg/kg)	雄：640 (576～802) 雌：600 (513～702)	雄：790 (695～898) 雌：680 (548～748)
死亡開始時間及び 終了時間	投与当日から開始 投与後5日に終了	投与当日から開始 投与後4日に終了
症状発現時間及び 消失時間	投与後10分から発現 消失は不明	投与後10分から発現 消失は不明
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄：432 雌：360	雄：432 雌：518

中毒症状としては雌雄に関係なく、動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、けいれん、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛が観察された。

死亡動物および試験終了時に屠殺した動物の剖検では異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

④イヌにおける急性経口毒性試験

(資料A-4)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬 体重：9～14 kg 1群雌雄各1匹

試験期間：4日間観察

試験方法：検体はゼラチンカプセルを用いて経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を4日間観察した。
体重および飼料摂取量を測定した。
静脈血を採取し、コリンエステラーゼをEllman法を用いて測定した。
試験終了時、投薬群の動物を屠殺し、内臓および組織を顕微鏡検査した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	200, 400, 800
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも：>800
死亡開始時間及び終了時間	死亡例無し
症状発現時間及び消失時間	中毒症状無し
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：800

試験期間を通じて中毒症状は認められなかった。

試験終了時に屠殺した動物の解剖では、有意な異常は観察されなかった。

全投与群で飼料摂取量の減少が認められた。

体重減少が、800 mg/kg 投与群の雌雄、400 mg/kg 雌および 200 mg/kg 雌で認められた。

雌雄とも全投与群で、血清および血漿コリンエステラーゼが投与1時間後に大きく減少した（血清コリンエステラーゼは投与前の2～9%、血漿コリンエステラーゼは投与前の11～27%に低下）。24時間後以降回復傾向が認められたが、96時間後でも全快はしなかった（血清コリンエステラーゼは投与前の36～67%、血漿コリンエステラーゼは投与前の52～74%に低下）。赤血球コリンエステラーゼは明瞭な変化が認められなかった。全血のコリンエステラーゼは雌2例、雌1例において中等度の阻害（投与前の30～42%に低下）を示した。肝および脳コリンエステラーゼは正常値域内であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

⑤ヒヒにおける急性経口毒性試験

(資料A-5)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：若齢ヒヒ 体重：3～5 kg 1群雌雄各1匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体は蒸留水で乳濁化し、強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。
体重および飼料摂取量を測定した。
静脈血試料を採血し、コリンエステラーゼをEllman法を用いて測定した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	12.5, 50, 200
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも：>200
死亡開始時間及び終了時間	死亡例無し
症状発現時間及び消失時間	投与後2時間から発現 投与後18時間で消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：200

中毒症状は200 mg/kg 投与群で嘔吐が認められた。

飼料摂取量および体重は投与による影響は認められなかった。

血清および血漿コリンエステラーゼは投与後大きく減少したが、7日以内に正常まで回復した。

全血のコリンエステラーゼについても減少を示したが、66時間後までには回復した。赤血球コリンエステラーゼは明瞭な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料A-6)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物： Wistar系ラット 11週齢 体重：雄 219～250g・雌 146～164g
1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体をラットの背部(4×5cm)に塗布した。
塗布1日後、蒸留水で検体を除去した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与直前、投与後7日及び14日に測定した。
14日間観察後、全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	1000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>1000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与当日から発現 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 — 雌 1000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 1000

中毒症状は雄で立毛現象および眼瞼に目やに、出血が観察された。
体重は雄で投与7日目に10例中6例で1～2gの減少が認められたが、観察期間終了時には順調な体重の増加が認められた。雌では順調に増加した。
剖検では異常は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料A-57)

試験機関：

〔GLP 対応〕

報告書作成年：2003年

検体の純度：

試験動物：SD-CD系ラット 8～12週齢 体重：雄 266～291g、雌 232～240g
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を希釈せずに動物の刈毛した皮膚部位にできるだけ均一に適用し、24時間貼付した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。
体重は投与直前、投与後7日および14日に測定した。
試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄：4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>4000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	中毒症状なし
無毒性量 (mg/kg)	雌雄とも：4000
死亡例の認められなかった 最高投薬量 (mg/kg)	雌雄とも：4000

すべての個体とも全身毒性や皮膚刺激性の徴候は認められず、体重増加も順調に推移した。
試験終了時に屠殺した動物の剖検では異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 急性皮下、腹腔内毒性 (参考)

ラットおよびマウスにおける急性毒性試験

(資料A-7)

試験機関:

報告書作成年: 1975年

検体の純度:

試験動物 : Wistar系ラット 6週齢 体重: 雌雄 105~128g 1群雌雄各10匹
ddy-S系マウス 6週齢 体重: 雌雄 26~30g 1群雌雄各10匹

試験期間 : 7日間観察

試験方法 : 検体を0.25%CMC水溶液に懸濁させ滅菌済注射針付ポンプで皮下または腹腔内に投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を7日間観察した。

試験結果 :

動物種	ラット	ラット
投与方法	皮下	腹腔
投与量 (mg/kg)	雄: 591, 769, 1000, 1300 雌: 455, 591, 769, 1000	雌雄とも: 169, 220, 286, 371
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄: 769 (669~884) 雌: 525 (377~732)	雄: 594 (321~1101) 雌: 220 (163~297)
死亡開始時間及び 終了時間	開始時間不明 投与後2日に終了	不明
症状発現時間及び 消失時間	投与20分後から発現 投与後2日に消失	投与直後から発現 投与後3日に消失
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雄: 592 雌: 455	雌雄とも: 169

皮下での中毒症状は脱力・自発運動の低下、沈うつ状態、間欠的痙攣が観察された。
腹腔での中毒症状は痙攣、立毛、牙関緊急様相が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果の続き：

動物種	マウス	マウス
投与方法	皮下	腹腔
投与量 (mg/kg)	雄：1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713, 4825 雌：1000, 1300, 1690, 2197	雄：220, 286, 371, 483, 628 雌：220, 286, 371, 483
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄：1760 (1301~2381) 雌：1590 (1267~1996)	雄：390 (280~542) 雌：335 (297~377)
死亡開始時間及び 終了時間	開始時間不明 投与後 3 日に終了	開始時間不明 投与後 1 日に終了
症状発現時間及び 消失時間	発現時間不明 投与後 2 日に消失	投与直後から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも：1000	雌雄とも：220

皮下での中毒症状は立毛、流涙、呼吸促迫が観察された。

腹腔での中毒症状は痙攣、チェーンストーク呼吸、立毛が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 急性吸入毒性

①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料A-8)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験動物 : Sprague-Dawley 系ラット 6~8 週齢 1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を原液のまま円筒型暴露チャンバーを用いて噴霧し、4 時間 全身暴露させた。
 設定濃度 ; 3.00, 4.27, 5.71, 8.59, (1.23, 1.66, 2.95 追加試験、雌のみ) mg/L
 測定濃度 ; 0.51, 0.80, 1.10, 1.48, (0.25, 0.34, 0.59 追加試験、雌のみ) mg/L

濃度測定 ; チャンバー内空気サンプルを、グラスファイバーフィルターで採取し重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件

計算表示濃度 (mg/L)	1.23	1.66	2.95	3.00	4.27	5.71	8.59
実際濃度 (mg/L)	0.25	0.34	0.59	0.51	0.80	1.10	1.48
粒子径分布 (%) *							
≥ 4.7 (μm)	9.8	7.7	6.7	8.4	8.3	10.0	9.1
3.3-4.7	13.4	5.4	6.7	8.4	8.3	10.0	9.1
2.1-3.3	16.6	31.6	29.3	25.2	20.9	20.0	18.2
0.65-2.1	46.9	44.7	48.1	41.3	41.7	42.5	45.5
< 0.65	13.4	10.8	9.4	16.8	20.9	17.5	18.2
平均直径 (μm)	1.72	1.75	1.71	1.62	1.43	1.6	1.50
吸入可能な $4.7\mu\text{m}$ 以下の粒子の割合 (%)	90.2	92.3	93.4	91.6	91.7	90.0	90.9
チャンバー容量 (L)	90						
暴露条件	エアロゾル 4 時間、全身暴露						

※ アンダーソンミニサンプラーを用いて 2 回測定した平均値

試験項目 : 暴露直前および暴露後 14 日間、中毒症状と生死を観察した。

体重を暴露前 (試験第 0 日)、2, 3, 4, 7, 10, 14 日および死亡時に測定した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雄 0.51, 0.80, 1.10, 1.48 雌 0.51, 0.80, 1.10, 1.48, 0.25, 0.34, 0.59
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	雄 1.12 (0.83-2.31) 雌 0.34 (0.12-0.48)
死亡開始時間及び終了時間	暴露 1 日後から開始 暴露 4 日後に終了
症状発現時間及び消失時期	暴露当日から発現 暴露 13 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄 0.51 雌 <0.51

中毒症状として、呼吸抑制、睡眠／昏睡、運動低下、立毛、行動抑制、弓なりの姿勢、毛のみだれ、うずくまり、振せん、衰弱、あえぎが観察された。

体重は、大部分の動物で暴露後減少した。生存動物では雄の 0.80 mg/L 群、雌の 0.25 mg/L 群を除き、14 日後には対照動物と同様な体重増加を示した。

死亡動物の剖検では、肝と胃腸管の出血、肝に青白色の斑点、胃及び腸管に緑黒色の液体が認められた。14 日後の生存動物の剖検では異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

②ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料A-62)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度：

試験動物：Crl:CD(SD)ラット 8週齢 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を原液のまま用いた。曝露試料を二流体ネブライザーでミスト化し、発生ミストと清浄な空気を混合して連続的に吸入チャンバーに供給して曝露した。吸入チャンバー中のミスト濃度を経時的に測定し、濃度が安定した時点でラットに曝露を開始した。ラットは、鼻部吸入曝露用保定管へ収容した。対照群には精製水を通して加湿した圧縮空気を吸入チャンバー内に供給した。曝露は、1回、4時間、鼻部吸入曝露とした。

検査項目：曝露開始後1, 2, 3時間と曝露終了後にはその直後、1および2時間に、その後は1日1回、動物の生死、外観・行動異常などを観察した。体重を第1日曝露前、2, 4, 8日および15日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

曝露濃度の設定：

予備試験として、0.1, 1.0, 2.0, および50 mg/Lの目標曝露濃度で雌雄各3匹のSDラットに、鼻部吸入曝露を行った。その試験結果、いずれの曝露濃度においても7日間の観察期間中、雌雄とも死亡例は見られなかった。従って、目標曝露濃度を試験ガイドラインの上限である50 mg/Lと設定した。

空気の捕集および濃度測定：

チャンバー排気部のミスト濃度をデジタル粉塵計で連続的に測定した。

曝露空気をガラス繊維フィルターで、曝露開始後0.5, 2.0, および3.5時間に捕集した(積算流量計付ポンプで捕集流量1.0 L/分、捕集時間5分間)。

粒度分布の測定：

曝露開始後10分および3時間50分にカスケードインパクターで曝露空気を7段階に分級捕集した。捕集流量0.5 L/分、捕集時間5分間、ガラス繊維フィルターを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

(1) 曝露濃度

次表のとおり、平均実測濃度は 5.15 mg/L、変動係数は 10%以下であったことから、実際の曝露濃度は均一であったと判断された。

	0.5 時間	2.0 時間	3.5 時間	全平均
平均 mg/L	5.15	5.04	5.26	5.15
CV%	3.8	0.8	7.9	

(2) 粒度分布

次表のとおり、曝露中ミスト粒径は吸入毒性試験で推奨されている 1-4 μm の範囲にあり、安定していたことが示された。

測定時間	粒径 μm と粒径分布重量比 (%)							
	8.23	5.21	3.42	2.11	1.55	1.05	0.48	フィルター
10 分	2.71	15.50	21.57	20.63	11.11	14.38	13.26	0.84
3 時間 50 分	2.62	14.83	22.95	19.20	12.39	15.18	11.26	1.57
	MMAD μm		幾何標準偏差		吸入可能な 4 μm 以下の粒子%			
10 分	2.47		2.02		75.4			
3 時間 50 分	2.43		2.07		75.4			

MMAD：空気力学的質量中位径

(3) 毒性発現状態

投与方法	吸入
曝露濃度 (mg/L)	雄 5.15 雌 5.15
LC ₅₀ (mg/L)	雄 >5.15 雌 >5.15
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時期	曝露終了直後 (4 時間) から発現 雄で第 6 日、雌で第 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雄 5.15 雌 5.15

中毒症状として、曝露終了直後に自発運動の低下、鼻汁、流涎が雌雄全例に認められ、その 1 時間後には鼻汁、流涎は消失したが、自発運動低下は雌では曝露終了 2 時間後まで続いた。また、雄ではラッセル音が第 5 日まで認められ、すべての症状の消失は雄で第 6 日、雌で第 2 日であった。第 2 日の体重およびその増加量が、雌雄とも対照群と比較して統計学的に有意な低値を示し、雄の体重の有意な低値が試験終了時まで続いた。しかし、雌雄とも体重増加量は第 4 日には増加に転じ有意差は認められなかった。

観察終了時の剖検では、雌雄とも異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚および眼一次刺激性試験

(資料A-9)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：日本白色種ウサギ

眼一次刺激性試験；体重：2.52±0.06 kg 1群雌9匹

皮膚一次刺激性試験；体重：2.58±0.06 kg 1群雌6匹

試験期間：72時間観察

<皮膚一次刺激性>

試験方法：検体0.5 mLを剪毛した動物の背部の皮膚(9 cm²)に4時間、半閉塞塗布した。塗布時間終了時に皮膚に残った検体は水道水で洗浄し、ペーパータオルで乾燥させた。

試験項目：検体除去後1, 24, 48および72時間後に塗布部位の刺激性の変化(紅斑および痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりである。

項 目	最高 値	投 与 後 時 間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	
非擦過 皮膚	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0
擦過 皮膚	紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
	合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は申請者が計算した6例平均

試験期間中、皮膚刺激性反応は全く認められなかった。

以上の試験結果より本検体はウサギの皮膚に対し刺激性なしと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

<眼一次刺激性>

試験方法 : 検体0.1 mLをそのまま右眼に投与した。左眼は無処置とし対照とした。
洗眼群については点眼20~30秒後に微温水道水で洗眼した。

試験項目 : 点眼後1, 4, 24, 48および72時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、
Draize J.H.の評点法に従って採点した。

試験結果 : 観察した刺激性変化の群平均点は以下のとおりである。

項目		最高 評点	投与後時間における評価点 (カッコ内は最高点)				
			1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	72 hr
非洗眼群 (6例の平均値)	角膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	1.7(5)	0.0	0.0
	結膜	20	2.0(2)	2.0(2)	1.0(6)	0.0	0.0
合計		110	2.0	2.0	2.7	0.0	0.0

項目		最高 評点	投与後時間における評価点				
			1 hr	4 hr	24 hr	48 hr	72 hr
洗眼群 (3例の平均値)	角膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計		110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

非洗眼群では、結膜の軽度な充血および虹彩の軽度な充血が認められたが、48時間後には回復した。
洗眼群では刺激性変化は認められなかった。

以上の試験結果より本検体はウサギの眼に対し、極く軽度の刺激性ありと判断された。
なお、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 A-58)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2003年

検体の純度:

試験動物 : Dunkin-Hartley系雄モルモット、体重: 363~437 g

検体投与群; 1群10匹、 対照群; 1群5匹

試験期間 : 23日間

試験方法 : [M&K Maximization法]

希釈溶媒には落花生油を用いた。

(1)濃度設定試験;

皮内感作時 検体濃度 5%v/v で皮内投与を行い、全身毒性とともに紅斑の程度を評価した。

局所感作時 未希釈および 75%、50%、25%v/v 検体を剪毛側腹部に 48 時間閉塞暴露し、紅斑および浮腫の程度を評価した。

中等度までの皮膚刺激性を示す最高濃度を本試験の局所誘起濃度とした。

局所惹起時 未希釈および 75%、50%、25%v/v 検体を剪毛側腹部に 24 時間暴露して、48 時間後までの紅斑および浮腫の程度を評価した。刺激性のない最高濃度とそれより低濃度を本試験の局所誘起濃度とした。

(2)本試験;

感作 肩部中心線の両側に以下の投与液を 1 例あたり 3 注射した。

a)完全フロインドアジュバント+蒸留水 1:1

b)検体 5%調製液 (ピーナツ油 BP)

c)完全フロインドアジュバント+蒸留水 1:1 中検体 5%調製液

皮内注射後約 24 および 48 時間に、検体処置側の紅斑の程度を評価した。

7 日後に上記の注射部位に検体を希釈せず紙パッチに染み込ませ局所適用し、48 時間閉鎖被覆した。パッチ除去後に 1 及び 24 時間後の紅斑や浮腫の程度を評価した。

惹起 誘起 21 日に剪毛した右側腹部に 75%あるいは 50%の検体を染み込ませたる紙パッチを適用し、惹起被覆除去 48 時間後までに、紅斑と浮腫の程度を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果の判定：

皮膚感作能の分類

感作動物%	分類
0	非感作性物質
> 0-- 8	弱感作性物質
> 8--28	低度感作性物質
>28--64	中度感作性物質
>64--80	強度感作性物質
>80--100	極度感作性物質

試験結果：

惹起部位における皮膚反応の例数

群	処理物質			供試動物数	24時間					48時間					発生率	
	皮内感作	貼付感作	巻起		反応動物数及び皮膚反応評点					反応動物数及び皮膚反応評点						
					0	紅斑1	紅斑2	紅斑2 浮腫1	判定 不能	陽性率※	0	紅斑1	紅斑2	紅斑2 浮腫1		判定 不能
感作群	検体5%	検体	検体75%	10	3	2	2	3		1.5 /3.0	4	4	1	1	1.0 /3.0	6/10
			検体50%		8	2				0.2 /3.0	8	2			0.2 /3.0	
対照群	溶媒	検体原液	検体75%	5	5					0	5				0	0/10
			検体50%		5					0	5			0		

※申請者が計算。最高点が3.0である。尚、試験機関が判定不能とした皮膚反応は評点3とした。

試験系の信頼性は、2003年1月21日から2月14日にかけて実施した2-mercaptobenzothiazoleにおける陽性対照試験で確認した。

以上の試験結果より、本検体は皮膚感作率60%を示し、本試験条件下ではモルモットの皮膚に対して中度感作性物質と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料A-60)

90日間反復経口投与神経毒性試験(後述)において、神経毒性を示唆する所見が無いことから、13生産3986号記4(ア)⑦アの記載に基づき、本試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

1) ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料A-10)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物：ニワトリ(Shavers 855系交雑種)、12~14ヶ月齢、体重：1.45~2.645 kg
一群雌 10羽

観察期間：43日間

試験方法：投与量設定のため、あらかじめ急性毒性試験を行い、その最大耐量に基づき検体をコーンオイルに溶かし、0、80、160および320 mg/kgの投与レベルで1回経口投与した。21日後の生存動物には、もう1回同じ投与を行なった。
陽性対照として tri-*o*-cresylphosphate (TOCP) 500 mg/kg を1回経口投与した。

観察項目：一般状態、神経症状毎日観察し、体重については投与開始日、投与1、2、3、8、15、22、23、24、29、36および43日後に測定した。飼料および水の摂取量は毎日調べた。TOCP投与群を除き43日目に全生存動物にペントバルビトン・ナトリウム塩 100 mg/kg を静注し、さらに中性ホルマリン生理食塩水を頸静脈より灌流させた。
坐骨神経および脊髄を摘出し病理組織学的に検査した。

試験結果：予備試験における検体の1回経口投与の最大耐量は320 mg/kgであった。
320 mg/kgまでの検体投与においては投与後42日間で神経学的異常徴候(行動異常)及び神経組織の組織損傷も無かった。一般状態の異常としては、320 mg/kg投与群の5/12例で2日間ないし4日間持続した嗜眠、意気消沈、流涎ないし汚糞が認められたが、これらはコリンエステラーゼ活性低下による症状であり遅発性神経/筋障害ではなく、また、これら以外では異常は認められなかった。160および320 mg/kg投与群で投与後2日目に体重減少が見られたが、その後、順調に増加した。
一方、TOCP投与群では全例に投与13~16日目に運動失調が見られ10/11例に神経組織の軸索の肥厚、脱ミエリン像が見られた。体重は、第2週に減少が認められ、それに平行して神経筋中毒徴候の発現と進行が認められた。
投与対照群には何の異常も認められなかった。

以上の試験結果から、本検体をニワトリに2回投与したが、急性遅発性神経毒性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(6) 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

(資料A-61)

イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験は、以下①②の知見より、1年間反復経口投与毒性試験及びその予備試験(4週間反復経口投与毒性試験)からイヌへの90日間反復経口投与による毒性が評価可能であると考えたため、試験を実施しなかった。

- ①イヌ1年間反復経口投与毒性試験の予備試験として、4週間カプセル反復経口投与毒性試験を、1群雌雄各2匹を用いて0, 0.05, 0.1, 1, 10 mg/kg/dayの用量で実施した。
その結果、1および10 mg/kg/day群で血漿コリンエステラーゼ活性値が対照群に対してそれぞれ20%および50%減少した。そのほかに検体投与による毒性影響は認められなかった。
- ②上記試験結果をもとにイヌ1年間反復経口投与毒性試験を0, 0.1, 1, 10 mg/kg/dayの用量で実施した結果、血漿コリンエステラーゼ活性阻害をエンドポイントとして無毒性量が求められている。この間1, 2, 3, 4, 13, 26, 39週目に血漿、血球の同酵素活性も測定されており、血漿コリンエステラーゼ活性阻害の程度は投与期間に関連なく1年間ほぼ一定であった。血球、脳コリンエステラーゼ活性には変化がなかった。
さらに、一般状態、体重変化、摂餌量、血液学検査、生化学検査、眼科学検査、尿検査、病理学検査等において検体投与による毒性影響は高用量群まで認められなかった。

尚、参考までに、4週間反復経口投与毒性試験の概要を次ページ以降に記載する。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) イヌを用いた4週間経口投与による慢性毒性予備試験 (資料A-22-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996年

検体の純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各3匹

投与開始時約6ヶ月齢、雄 7.1~9.7 kg、雌 7.7~9.5 kg

試験期間: 4週間 (1995年11月7日~12月5日)

投与方法: 検体をゼラチンカプセルに封入し経口投与した。

投与用量: 0, 0.05, 0.1, 1.0 および 10 mg/kg/day とした。

用量設定根拠: 1976年に実施したビーグル犬による30日間カプセル経口投与コリンエステラーゼ (以下、ChE) 活性阻害試験 (投与用量 0, 0.1, 0.3, および 1.0 mg/kg/day) の試験結果、10 mg/kg 群でのみ血漿 ChE 活性阻害が僅かに認められた。従って、本件試験では确实毒性影響量として 10 mg/kg を最高用量とし、以下公比 10 で 2 用量を、さらに最小用量として 0.05 mg/kg 群を設けた。

試験項目および試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも 1 H 2 回観察した。全動物が試験終了まで生存した。投与期間中観察された所見は、投与用量に関連しない散発的なもので、検体投与による一般状態の変化は見られなかった。

体重変化; 全動物について投与開始前1週、投与開始日、その後は毎週1回、給餌前に体重を測定した。雌雄とも検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

摂餌量; 投与開始前1週から解剖まで毎日摂餌量を測定した。摂餌量は、毎日の給餌の際、給餌後約24時間の残量から算出した。摂餌量は、雌雄とも試験期間を通じて対照群と検体投与群との間に差はなかった。

血液学的検査; 全動物について投与開始前および投与開始後4週に検査を行った。検体投与前に橈側皮静脈より採血し、以下の項目につき検査した。抗凝固剤として EDTA-3K を用いた。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球率、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)

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

統計学的有意差のみられた項目および対照群を 100 とした場合の値を以下に示す。

検査 時期 (週)	検査項目	投与群, mg/kg/day							
		雄				雌			
		0.05	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10	
4	ヘマトクリット値	△116							
	ヘマトクリット濃度	△117							
	MCV	△106	↑103	↑103					
	MCH	△107	↑105	↑105	▲103	▽96			
	MCHC	△101	▲103	△101	△101				
	血小板数	▽77	△123						
	白血球数		△138		△152				
	EOSN		▽50						
	網状赤血球率						▽56	▽44	

↑↓ : p<0.001 ▲▼ : p<0.01 △▽ : p<0.05 (Student の t 検定)
空欄 : 統計学的有意差なし

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い以下の項目を検査した。

総蛋白、アルブミン、血糖、リン脂質、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、ALT、γGTP、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

統計学的有意差のみられた項目および対照群を 100 とした場合の値を以下に示す。

検査 時期 (週)	検査項目	投与群, mg/kg/day							
		雄				雌			
		0.05	0.1	1.0	10	0.05	0.1	1.0	10
4	総蛋白		△115		△113				
	リン脂質					▽88			
	総コレステロール					▽79			
	総ビリルビン	△121	▲143		▽86			△143	△129
	塩素	▼99	▼99						
	無機リン	▲109	▲119	▲115	▲115				

↑↓ : p<0.001 ▲▼ : p<0.01 △▽ : p<0.05 (Student の t 検定)
空欄 : 統計学的有意差なし

血清蛋白電気泳動検査；蛋白分画比率を測定しアルブミン・グロブリン比を算出した。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

統計学的有意差のみられた項目および対照群を 100 とした場合の値を以下に示す。

検査 時期 (週)	検査項目	投与群, mg/kg/day							
		雄				雌			
		0.05	0.1	1.0	10	0.05	0.1	1.0	10
4	アルファ1	▽87	▽83		▽83				△115
	ガンマ				△125				

↑↓ : p<0.001 ▲▼ : p<0.01 △▽ : p<0.05 (Student の t 検定)

空欄 : 統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

コリンエステラーゼ活性検査；投与開始前、1, 2, 3 および 4 週後に血漿、血球について測定し、剖検時に脳 ChE 活性も測定した。雌雄とも 1.0 および 10 mg/kg 群の血漿 ChE 活性が、すべての測定時期において投与前よりそれぞれ約 20% および 50% の低値を示した。血球 ChE 活性は雌雄ともすべての投与群および測定時期において投与前のそれと差がなかった。脳 ChE 活性は雌の 0.1mg/kg 群で高値を示したが、用量相関のない変化であった。

統計学的有意差または傾向のみられた項目および対照群を 100 とした場合の値を以下に示す。

検査時期 (週)	検査項目	投与群, mg/kg/day							
		雄				雌			
		0.05	0.1	1.0	10	0.05	0.1	1.0	10
1	血漿ChE			▽71	▼39			79	45
2	血漿ChE			▽66	▼39			74	45
3	血漿ChE			73	↓41			72	44
4	血漿ChE			▽71	↓44			72	▽46
	脳ChE						△132		

^, : p<0.001 ▲▼ : p<0.01 △▽ : p<0.05 (Student の t 検定)

空欄 : 統計学的有意差なし

尿検査；投与開始前および 4 週後に 24 時間尿を採取し下記の項目を検査した。

尿量、色調、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣（顕微鏡検査）

いずれの投与群にも検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

剖検および臓器重量；試験終了時点で全動物を剖検し、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓

剖検所見では、検体投与に関連すると考えられる所見は見られなかった。

主な剖検所見としては、大腸の赤色斑/区域が雄の 0.05 mg/kg 群で 1 例、0.1 mg/kg 群で 2 例、10 mg/kg 群で 1 例、それぞれ観察された。臓器重量検査では、雄の 0.05 および 0.1 mg/kg 群で副腎が、さらに 0.05 mg/kg 群の肝臓で、それぞれ高値を示し、雌では 1.0 mg/kg 群で脳重量が高値を示したが、いずれも軽微な、あるいは用量相関性のない変化であった。

統計学的有意差のみられた項目および対照群を 100 とした場合の値を以下に示す。

検査時期 (週)	検査項目	投与群, mg/kg/day							
		雄				雌			
		0.05	0.1	1.0	10	0.05	0.1	1.0	10
4	脳 重量							▲116	
	肝臓 体重比	↑108							
	副腎 重量	△113							
	副腎 体重比		△111						

↑↓ : p<0.001 ▲▼ : p<0.01 △▽ : p<0.05 (Student の t 検定)

空欄 : 統計学的有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、通常の試験方法でパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施したのち鏡検した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、坐骨神経（左大腿部）、その他病変部位
雌雄とも検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

主な組織学的所見の発生例数

臓器・組織	所見	投与群, mg/kg/day									
		雄					雌				
		0	0.05	0.1	1.0	10	0	0.05	0.1	1.0	10
肝臓	肉芽巣	3	1	1	3	3	2	1		2	2
	細胞浸潤			1		1		1		1	1
腎臓	胎児型系球体遺残	2	2	2	3	2	2	1	3	2	3
	無構造物質沈着	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3
副腎	球状帯空胞化	1	1	3	2		1		1	1	
肺	泡沫細胞集簇							1	1	1	
	間質性肺炎	1			1			1	1	1	
	胸膜炎		1							1	
胃	限局性出血		1								
小腸	限局性出血		1								
大腸	限局性出血		1	1		1	1				
膀胱	限局性出血						1		1		

以上の試験結果から、本検体のビーグル犬 4 週間反復経口投与の影響として、雌雄とも 1.0 mg/kg 以上の投与群で血漿コリンエステラーゼ ChE 活性が用量相関性を持って低下した。しかし、真の ChE である血球 ChE 活性の低下は認められなかった。

本試験における無影響量は雌雄とも 0.1 mg/kg/day と考えられた。

(申請者註：現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼ活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価に適切ではないとの見解が一般的である。このことから、本試験の無毒性量は 10mg/kg/day と考えられる。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットを用いた飼料混入投与による3ヵ月間経口投与毒性試験 (資料 A-11)

試験機関:

報告書作成年: 1972年

検体の純度:

試験動物 : Wistar系ラット、1群雌雄各25匹、開始時6週齢
開始時平均体重 雄 129g、雌 123g

投与期間 : 1970年4月6日から3ヵ月間

投与方法 : 検体の飼料中の濃度が0、50、100および500ppmとなるように飼料中に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。

用量設定根拠: 本試験における用量は、本試験に先立って実施した急性経口毒性試験(資料 A-11内)の結果にもとづいて設定した。すなわち、LD₅₀値の1/100、1/50および1/10が1日摂取量となるように、飼料中の濃度を設定した。

観察・検査項目および結果:

臨床症状および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群の雌雄にも一般状態における変化および死亡は認められなかった。

体重: 1週間に1回、全ての動物の体重を測定した。第11週および第12週にのみ投与群の雄で統計学的に有意な値が一過性に認められたが、試験終了時である第13週には有意な差は認められなかった。

摂餌量: 1週間に1回、全ての動物の摂餌量を個体別に測定した。

投与群の雌雄で散発的に統計学的に有意な差が認められたが、全投与期間の平均摂餌量は雌雄ともいずれの群でも同程度の値であった。

検体摂取量: 投与期間における検体摂取量は次のとおりであった。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
50	4.9	5.5
100	8.8	10.8
500	47.5	54.6

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；第4週および第13週に各群雌雄各5匹より採血し、次の検査項目について検討した。なお、第4週と第13週では異なる検査動物を用いた。

ヘマトクリット値 (HCT)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率 (第13週のみ)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)

統計学的に有意な差が認められた検査項目は次のとおりであった。

(単位：対照群値に対する%)

時期	検査項目	50 ppm 群		100 ppm 群		500 ppm 群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
第4週	HGB				▽93		
	RBC	▽91		▽87	▽88		▼85
	MCV	△107					△123
	MCHC		▽94				▼91
第13週	HGB						△106
	MCV		▲116				
	MCH		△112				
	WBC			△131			
	リンパ球			▽86			△115
	単球			▲166			▽33
	好中球			△158			

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを意味する。

△▽：p<0.05 ▲▼：p<0.01

(申請者註：本試験実施当時は Student t test が一般的である)

赤血球数の減少が第4週に投与群の雌雄で認められたが、第13週においては全くこのような変化が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。そのほかに認められた統計学的に有意な差は一時的な変化と考えられるものか、あるいは用量相関性のない変化であった。

生化学的検査；第4週および第13週に各群雌雄各5匹より採血し、その血清を用いて次の検査項目について測定した。なお、第4週と第13週では異なる検査動物を用いた。

カルシウム (Ca)、無機リン (IPhos)、糖 (Glu)、尿素窒素 (BUN)、尿酸 (UA)、総コレステロール (TChol)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、総ビリルビン (TBil)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グロブリン分画 (α_1 、 α_2 、 β 、 γ)、A/G 比

また、第13週には血清コリンエステラーゼ (血清 ChE) および脳コリンエステラーゼ (脳 ChE) を測定した。

統計学的に有意な差が認められた検査項目は次のとおりであった。

(単位：対照群値に対する%)

時期	検査項目	50 ppm 群		100 ppm 群		500 ppm 群	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
第4週	IPhos						▽82
	Alb				△120		
	LDH			▽52			
	GOT			▼71			
	α ₁					△120	△115
	β				▲114		
	γ	▽63				▽53	
第13週	γ	▽69					
	血清 ChE ^{*)}	34	91	62	60	35	52
	脳 ChE ^{*)}	116	131	119	106	187	146

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを意味する。

*) : 有意差は認められなかったが、検体の特性を考慮して記載した。

△▽ : p<0.05 ▲▼ : p<0.01

(申請者注：本試験実施当時は Student t test が一般的である)

認められた統計学的に有意な差を示す変化は、いずれも一時的な変化あるいは用量相関性のない変化で、検体投与による影響とは考えられなかった。また、統計学的には有意ではなかったが、血清 ChE の減少が 100 ppm および 500 ppm 群の雌雄で認められた。なお、50 ppm 群の雄でも血清 ChE に低値が認められたが、用量相関性のない変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。脳 ChE に検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

尿検査 ; 第4週および第13週に各群雌雄各5匹より24時間尿を採取し、次の検査項目について測定した。なお、第4週と第13週で同一の動物を検査に用いた。

尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、比重

測定時期に一貫し、用量相関性のある変化はいずれの検査項目にも認められなかった。

臓器重量 ; 第13週の試験終了時に各群雌雄各5匹より次の臓器を摘出して絶対重量を測定した。また、屠殺後の体重に対する相対臓器重量(対体重%)を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣または卵巣

いずれの臓器の絶対重量および相対重量にも統計学的に有意な差は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 第13週の試験終了時に臓器重量を測定した動物(各群雌雄各5匹)を対象として肉眼的病理検査を行った。

検査したいずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；第 13 週の試験終了時に各群雌雄各 5 匹（臓器重量測定した動物とは別の動物）を対象として、次の臓器および組織について鏡検した。なお、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を基本としたが、一部の標本には Weigert 法あるいは Berlin blue 法を用いた。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、大腸、小腸、膀胱、甲状腺、精巣または卵巣

いずれの臓器あるいは組織にも検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 3 ヶ月間飼料混入投与による影響として、100 ppm 以上の投与群の雌雄で血清コリンエステラーゼの低下が認められた。したがって、本試験における無影響量は 50 ppm（雄 4.9 mg/kg/day；雌 5.5 mg/kg/day）であると判断される。

（申請者註：現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼ活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価に適切ではないとの見解が一般的である。このことから、本試験の無毒性量は 500 ppm（雄 47.5 mg/kg/day、雌 54.6 mg/kg/day）と考える。）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) マウスを用いた飼料混入投与による3ヵ月間経口投与毒性試験 (資料A-11)

試験機関:

報告書作成年: 1972年

検体の純度:

試験動物: ddy-S系マウス、1群雌雄各40匹、開始時5週齢、開始時平均体重 雄 22g、雌 22g

投与期間: 1972年7月17日から3ヵ月間

投与方法: 検体の飼料中の濃度が0, 5, 10, 50, 200および1,000 ppmとなるように飼料中に混入してペレット飼料を調製し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料を1ヵ月に1回調製し、投与するまで冷蔵した。

用量設定根拠: 本試験における用量は、本試験に先立って実施した急性経口毒性試験(資料A-II内)の結果を考慮して設定した。

観察・検査項目および結果:

臨床症状および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群の雌雄にも一般状態における変化および死亡は認められなかった。

体重: 1週間に1回、全ての動物の体重を測定した。

雄では第13週に10 ppm群で有意に高い体重が認められたが、用量相関性のない変化であった。また、雌では第4週に200 ppmおよび1,000 ppm群で、第6週に1,000 ppm群で有意に低い体重が認められたが、一過性の変化であった。

摂餌量: 1週間に1回、摂餌量をケージ単位(1ケージ10匹)で測定した。

投与群の雌雄で散発的に統計学的に有意な差が認められたが、

いずれも用量依存性のない変化あるいは一過性の変化であった。また、総摂餌量は雌雄ともいずれの群でも同程度の値であった。

検体摂取量: 投与期間における検体摂取量は次のとおりであった。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
5	1.0	1.1
10	3.2	3.7
50	9.7	11.1
200	38.7	37.0
1,000	200.0	185.2

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；第4週および第13週に各群雌雄各5匹より採血し、次の検査項目について検討した。

ヘマトクリット値 (HCT)、ヘモグロビン量 (HGB)、赤血球数 (RBC)、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)、白血球数 (WBC)、白血球百分率

統計学的に有意な差が認められた検査項目は次のとおりであった。

(単位：対照群値に対する%)

時期	性	検査項目	投与量 (ppm)				
			5	10	50	200	1,000
第4週	雄	HCT			▽96		
		RBC			↓75	▽86	↓77
		MCV			▲131		△118
		MCH			▲133	△120	↑134
		MCHC				△108	▲112
		WBC	▼57	↓41		↓43	
		リンパ球	▲105				
		好中球		▽50			
	雌	HCT					▼90
		HGB					▼89
		RBC		▼78			▼86
		MCV		▲130		△110	
		MCH		↑129			
		WBC		▽61		▽97	
第13週	雄	WBC				▽24	▽32
		単球				△41	▼38
		好中球(4分葉)	▽30				
	雌	MCHC			95		
		リンパ球	▼86			▽92	▼82
		好中球(総数)	▲218				▲248
		好中球(棒状)	▲200				△247
		好中球(3分葉)	△215		△340		△235

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを示す。

△▽：p<0.05 ▲▼：p<0.01 ↑↓：p<0.001

(申請者註：検定方法については報告書に記載が無いが、本試験実施当時は Student t test が一般的である)

第13週に200 ppm および1,000 ppm 群の雄で認められた白血球数の減少は対照群の値が幾分高かったことによるものと考えられた。また、同時期の1,000 ppm 群の雌で認められた好中球の総数、棒状球数、3分葉核球数の増加は5 ppm 群でも同程度の変化が認められることから、投与による明らかな影響とは考えられなかった。そのほかにも赤血球系指標など種々の検査項目で統計学的に有意な差が認められたが、いずれも用量依存性のない変化あるいは一過性の変化であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

生化学的検査；第 13 週に各群雌雄各 5 匹を対象として、その血清もしくは脳を用いて次の検査項目について測定した。

カルシウム (Ca)、無機リン (IPhos)、糖 (Glu)、尿素窒素 (BUN)、尿酸 (UA)、総コレステロール (TChol)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、総ビリルビン (TBil)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、血清コリンエステラーゼ (血清 ChE)、脳コリンエステラーゼ (脳 ChE)

統計学的に有意な差が認められた検査項目は次のとおりであった。

(単位：対照群値に対する%)

性	検査項目	投 与 量 (ppm)				
		5	10	50	200	1,000
雄	Ca			△109		
	TChol			△118		
	TP			↑113		▼88
	Alb			△109		▼77
	TBil			△110		▽72
	血清 ChE	(102)	(96)	↓74	↓59	↓51
	脳 ChE	▽74	(66)	▼68	▼60	▽50
雌	Ca	△104				
	IPhos	△114			▽86	
	Glu					▲148
	UA			↓74		
	TP			▽95		
	ALP				▽76	
	血清 ChE	(97)	(96)	↓72	↓46	↓29
	脳 ChE	(106)	(90)	(94)	(96)	↓69

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを示す。

() : 有意差は認められなかったが、検体の特性を考慮して記載した。

△▽ : $p < 0.05$ ▲▼ : $p < 0.01$ ↑↓ : $p < 0.001$

(申請者註：検定方法については報告書に記載が無いが、本試験実施当時は Student t test が一般的である)

50 ppm 以上の投与群の雌雄で血清 ChE が低下した。脳 ChE に関しては、雄では 5 ppm 以上の投与群で低い値が認められたが、意味のある低値は雌雄とも 1000 ppm 群のみであったと判断された。

1,000 ppm 群の雄の総蛋白、アルブミンおよび総ビリルビンの低値、ならびに同群の雌の糖の高値については、他の性で同様の変化が認められないことから、投与による明らかな影響とは考えられなかった。そのほかに認められた統計学的に有意な値には用量相関性が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。

尿検査； 第 4 週および第 13 週に各群雌雄各 5 匹より 24 時間尿を採取し、次の検査項目について測定した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血

用量相関性のある変化はいずれの検査項目にも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器重量；第 13 週の試験終了時に各群雌雄各 10 匹より次の臓器を摘出して絶対重量を測定した。また、屠殺後の体重に対する相対臓器重量（対体重%）を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣または卵巣
統計学的に有意な差が認められた検査項目は次表のとおりであった。

（単位：対照群値に対する%）

性	検査項目	検査項目	投 与 量 (ppm)				
			5	10	50	200	1,000
雄	絶対重量	腎臓 (左)	▽88				
		精巣 (左)		△116			
		精巣 (右)	▲117		△114	△114	
	対体重比	心臓		▽85			
		肝臓		▽92			
		腎臓 (左)	▼86				
腎臓 (右)		▽89	▽89				
		精巣 (右)	△114		△111	△114	
雌	絶対重量	心臓	△118			△126	
		腎臓 (右)					△110
		副腎 (左)					▽79
		卵巣 (左)		▽75			
	対体重比	心臓	△121	△110		△127	
		肝臓					△110
		脾臓					△114
		副腎 (左)					▽80
		卵巣 (左)		▽78			

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを示す。

△▽ : p < 0.05 ▲▼ : p < 0.01

(申請者注：本試験実施当時は Student t test が一般的である)

雄で認められた変化はいずれも用量相関性のない変化および/または片側性の変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。1,000 ppm 群の雌の腎臓(右)および副腎(左)における絶対重量および/または対体重比は片側性の変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。また、同群の雌における肝臓および脾臓の対体重比が統計学的に有意に増加したが、両臓器の絶対重量に変化が認められないことから、投与による明らかな影響とは考えられなかった。雌で認められたそのほかの変化は用量相関性のない変化であった。

肉眼的病理検査；第 13 週の試験終了時に、各群雌雄各 10 匹を対象として肉眼的病理検査を行った。検体投与との関連性のある肉眼的病変は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；第 13 週の試験終了時に、各群雌雄各 10 匹を対象として、次の臓器および組織について鏡検した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、胃、大腸、小腸、精巣または卵巣

1,000 ppm 群の雌雄で、軽度の肝細胞空胞化、腎臓の蛋白様円柱、脾臓のヘモジデリン沈着、副腎髄質周辺細胞の空胞化の発現頻度が上昇した。そのほかの病理組織学的変化には投与との明らかな関連性は認められなかった。

以上の結果から、検体のマウスに対する 3 ヶ月間飼料混入投与による影響として、50 ppm 以上の投与群の雌雄で血清コリンエステラーゼの低下が認められた。したがって、本試験における無影響量は 10 ppm (雄 3.2 mg/kg/day；雌 3.7 mg/kg/day) であると判断される。

(申請者註：現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼ活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価に適切ではないとの見解が一般的である。このことから、本試験の無毒性量は、1000 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 低下、肝細胞の空胞化、腎の蛋白円柱、脾臓のヘモジデリン沈着、副腎の髄質周辺細胞の空胞化が認められたことから、雌雄とも 200 ppm (雄 38.7 mg/kg/day、雌 37.0 mg/kg/day) と考える。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間経口投与毒性試験／回復試験 (資料 A-13)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、主試験群および回復試験群ともに 1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢、
開始時平均体重の範囲 雄 72.6～86.9 g、雌 67.5～81.9 g

投与期間：13 週間

投与方法：主試験群および回復試験群ともに検体の飼料中の濃度が 0, 5, 10, 50, 200 および 1000 ppm となるように飼料中に混入し、13 週間にわたって自由に摂食させた。13 週間の投与期間終了後に、主試験群の動物の場合は種々の検査ののち屠殺したが、回復試験群の動物の場合は、検体非混入飼料で更に 4 週間飼育した。

観察・検査項目および結果：

臨床症状および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群の雌雄にも一般状態における変化および死亡は認められなかった。

体重；主試験群および回復試験群の全ての動物の体重を 1 週間に 1 回測定した。

主試験群および回復試験群ともに、1,000 ppm 群の雌雄では試験開始直後より体重増加抑制が投与期間を通して認められた。また、体重増加抑制は雌よりも雄で顕著であった。回復期間に 1,000 ppm 群の雌雄で回復傾向が認められたが、回復期間の終了時においても対照群のそれぞれより幾分低い値であった。

その他の投与群では雌雄ともに対照群と同等の値であった。

摂餌量；1 週間に 1 回摂餌量を測定し、主試験群および回復試験群との値を合せて検討した。

投与期間においては、1,000 ppm 群の雄では第 5 週～第 8 週に、雌では第 1～4 週および第 5～8 週に軽度の低下が認められた。回復試験期間に 1,000 ppm 群の雌雄には回復が認められた。

その他の投与群では雌雄ともに対照群と同等の値であった。

検体摂取量；投与期間における検体摂取量は次のとおりであった。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
5	0.4	0.4
10	0.8	0.8
50	4.4	4.2
200	16.7	17.2
1,000	88.6	82.0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹より採血し、次の検査項目について検討した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分率
 雌においては赤血球数および白血球数の値が対照群で幾分低く、投与群で幾分高い傾向が認められたが、投与による影響は認められなかった。雌にはこのような傾向は認められなかった。その他の検査項目では対照群と各投与群の値は雌雄とも同等であった。

生化学的検査；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹より採血した血清あるいは脳を用いて次の検査項目を測定した。

血清コリンエステラーゼ（血清 ChE）、脳コリンエステラーゼ（脳 ChE）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、糖（Glu）、総コレステロール（TChol）、総蛋白（TP）、A/G 比、尿素窒素（BUN）

また、プロモスルホフタレイン（BSP）による肝機能検査も行った。

第 17 週に回復試験終了時に各群雌雄各 10 匹について次の検査項目を測定した。

血清 ChE、脳 ChE、GPT

対照群の測定値から 20%以上の変動を示した検査項目を次表に示す。

（単位：対照群値に対する%）

時期	性	検査項目	投 与 量 (ppm)				
			5	10	50	200	1,000
第 13 週	雄	血清 ChE	94	80	80	63	56
		脳 ChE	93	81	75	76	76
		GOT	83	74	83	102	101
		GPT	96	94	90	▲170	▲173
		ALP	94	91	85	79	75
	雌	血清 ChE	86	77	52	21	17
		脳 ChE	125	86	98	78	72
回復 期間後	雄	血清 ChE	85	109	99	89	112
		脳 ChE	96	110	96	114	89
	雌	血清 ChE	100	112	99	78	81
		脳 ChE	88	104	105	87	95

▲▼：p<0.01（申請者註：本試験実施当時は Student t test が一般的である）

イ) 13 週間投与後の変化

血清 ChE の場合、雌雄の投与群に低下傾向が観察されたが、意味のある変化は雄の 200 ppm 及び雌雄の 1000 ppm で観察された低値であった。脳 ChE の場合は 200 ppm 以上にわずかながら抑制傾向が観察されたが、対照群に比し有意差は観察されず意味のある変化ではなかった。

GPT が雄の 200 ppm 以上の群で上昇したが、雌では変化は認められなかった。

ALP が雄の 1,000 ppm 群で低下したが、その生物学的意義から考えて投与による明らかな影響とは考えられなかった。雌では ALP に変化は認められなかった。その他の検

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

査項目では対照群と各投与群との間に雌雄とも顕著な差は認められなかった。

ロ) 回復試験後の変化

200 ppm および 1,000 ppm 群の雌では血清 ChE に幾分低い値が認められたが、回復傾向にあることが確認された。これらの群の雄およびその他の投与群の雌雄においては、いずれの検査項目も対照群と同等の値であった。

尿検査；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹より採尿し、次の検査項目について検討した。

色調、pH、蛋白、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体
検体投与に関連すると考えられる変化はいずれの検査項目にも認められなかった。

臓器重量；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹より次の臓器を摘出して絶対重量を測定した。

大脳、小脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、腸間膜リンパ節、精巣または卵巣（子宮を含む）

また、心臓、肺、肝臓、腎臓および脾臓に関しては、屠殺後の体重に対する臓器重量体重比を算出した。

1,000 ppm 群の雌雄で屠体重、心臓、肺、肝臓、腎臓および脾臓の絶対重量に低い値が認められたが、これらの臓器の臓器重量体重比は対照群のそれぞれと同等の値であった。

肉眼的病理検査；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹を対象として肉眼的病理検査を行った。

検査したいずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査；第 13 週に主試験群の各群雌雄各 10 匹より採取した次の臓器および組織を対象として病理組織学的検査を行った。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、胃、小腸、大腸、胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓、精巣または卵巣

肺胞中隔の肥厚、気管支周囲リンパ組織の肥大、尿細管の蛋白様円柱、腎臓間質の小円形細胞浸潤、グリソン氏鞘の細胞浸潤などが認められたが、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、雄 200 ppm 群及び雌雄の 1000 ppm 群で血清コリンエステラーゼの低下が認められ、雄の 200 及び 1000 ppm 群に GPT が増加した。したがって、本試験における無毒性量は雄では 50 ppm (4.4 mg/kg/day)、また、雌では 200 ppm (17.2 mg/kg/day) であると判断される。また、4 週間の回復期間に動物はほぼ回復した。

(申請者註：現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼ活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価に適切ではないとの見解が一般的である。このことから、本試験の無毒性量は、1000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、200 ppm 群の雄で GPT 増加が認められたことから、雄は 50 ppm (4.4 mg/kg/day) 雌は 200 ppm (17.2 mg/kg/day) と考える。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間経口投与毒性試験 (資料 No. A-12)

試験機関:

報告書作成年: 1972 年

検体の純度:

試験動物 : ICR 系マウス、1 群雌雄各 20 匹、開始時 5~6 週齢、
開始時平均体重の範囲 雄 25.6~25.9 g、雌 21.6~22.5 g

投与期間 : 13 週間

投与方法 : 検体の飼料中の濃度が 0, 5, 10, 50, 200 および 1,000 ppm となるように飼料中に
混入し、13 週間にわたって自由に摂食させた。

観察・検査項目および結果:

臨床症状および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの投与群の雌雄にも一般状態における変化および死亡は認められなかった。

体重; 全ての動物の体重を 1 週間に 1 回測定した。

いずれの投与群の雌雄においても対照群のそれぞれと同等の値が認められ、検体投与
による影響は認められなかった。

摂餌量; 1 週間に 1 回摂餌量を測定した。

いずれの投与群の雌雄においても対照群のそれぞれと同等の値が認められ、検体投与
による影響は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間における検体摂取量は次のとおりであった。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
5	0.8	0.9
10	1.6	1.6
50	8.5	9.2
200	33.7	29.4
1,000	163.0	182.5

血液学的検査; 第 13 週に各群雌雄各 10 匹より採血し、次の検査項目について測定した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分率
1,000 ppm 群の雌雄でヘモグロビン量の低ト ($p < 0.05$) が認められ、同群の雄では赤
血球数に低ト傾向が認められた。

その他の検査項目では対照群と各投与群の値は雌雄とも同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

生化学的検査；第 13 週に各群雌雄各 10 匹より採血した血清あるいは脳を用いて次の検査項目について測定した。

血清コリンエステラーゼ（血清 ChE）、脳コリンエステラーゼ（脳 ChE）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、糖（Glu）、総コレステロール（TChol）、総蛋白（TP）、A/G 比、尿素窒素（BUN）

血清 ChE および脳 ChE における変動、ならびにその他の検査項目における統計学的に有意な差が認められた変動を次表に示す。

（単位：対照群値に対する%）

性	検査項目	投 与 量 (ppm)				
		5	10	50	200	1,000
雄	血清 ChE ^{*)}	97	93	73	▼12	▼10
	脳 ChE ^{*)}	116	98	111	95	115
	GOT					△131
雌	血清 ChE ^{*)}	99	97	▽47	▼9	▼8
	脳 ChE ^{*)}	77	73	79	101	81
	GOT					△134

注) 表中のブランクは有意差が認められなかったことを意味する。

^{*)} : 有意差が認められなかった投与群についても検体の特性を考慮して記載した。

△▽ : p < 0.05 ▲▼ : p < 0.01

(申請者註：本試験実施当時は Student t test が一般的である)

血清 ChE の場合、雌雄の投与群で低下傾向が観察されたが、意味のある変化は雌雄の 200 ppm 以上の投与群における低値であった。一方、脳コリンエステラーゼの場合は雌雄ともに意義のある変動は認められなかった。

GOT が雌雄ともに 1,000 ppm 群で上昇した。

その他の検査項目では対照群と各投与群との間に雌雄とも顕著な差は認められなかった。

尿検査；第 13 週に各群雌雄各 10 匹より採尿し、次の検査項目について検討した。

色調、pH、蛋白、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン
対照群の雄のみが幾分高い pH 値を示したことを除けば、いずれの検査項目にも特記すべき変化は認められなかった。

臓器重量；第 13 週に各群雌雄各 10 匹より次の臓器を摘出して絶対重量を測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓（副腎を含む）、脾臓、精巣または卵巣（子宮を含む）
また、心臓、肺、肝臓、腎臓（副腎を含む）および脾臓に関しては、屠殺後の体重に対する臓器重量体重比を算出した。

絶対重量には群間で若干の変動が認められたが、臓器重量体重比では変動は認められなかった。したがって、検体投与による影響はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；第 13 週に各群雌雄各 10 匹を対象として肉眼的病理検査を行った。
検査したいずれの動物にも特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査；第 13 週に各群雌雄各 10 匹より採取した次の臓器および組織を対象として病理組織学的検査を行った。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、大腸、精巣
または卵巣

腎臓で尿細管の蛋白様円柱および間質の小円形細胞浸潤が散見されたが、いずれも非特異的变化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。そのほかに変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による影響として、雌雄では 200 ppm 以上の投与群で血清コリンエステラーゼの低下が認められた。したがって、本試験における無影響量は雌雄とも 50 ppm（雄 8.5 mg/kg/day 雌 9.2 mg/kg/day）と判断される。

（申請者註：現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼ活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価に適切ではないとの見解が一般的である。このことから、本試験の無毒性量は、1000 ppm 投与群の雌雄で Hb 減少、GOT 増加が認められたことから、雌雄ともに 200 ppm（雄 33.7 mg/kg/day、雌 29.4 mg/kg/day）と考える。）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

急性経皮毒性試験の結果から、本化合物の経皮投与における毒性が、経口投与および吸入における毒性を上回るとは考えられないため、13生産第3986号記4の記載に基づき、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入投与毒性

急性吸入毒性試験の結果から、本化合物の吸入毒性が、経口投与および経皮投与における毒性を上回ることは考えられないため、13生産第3986号記4の記載に基づき、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 A-59)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

試験動物: Sprague-Dawley CrI:CD[®] (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹
開始時 5~6 週齢 (体重範囲: 雄 112~147 g、雌 108~143 g)

投与期間: 90 日間

投与方法: 検体を 50, 200 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製した。

用量設定根拠: 同試験機関で SD-IGS 系ラットを用い 500, 1000 及び 2000 ppm の投与量で実施した 13 日間反復経口投与予備試験の試験結果、2000 及び 1000 ppm 群で体重減少が、500 ppm 群で体重増加量減少が認められ、全群で用量依存性の摂餌量減少が認められた。これらの所見は検体の低嗜好性に起因し、全身毒性によるものではないと考えられた。この試験結果に基づき、本試験の投与量を 50, 200 及び 1000 ppm とした。

観察・検査項目及び試験結果:

死亡率: 生死を毎日観察した。
投与期間中に死亡例はなかった。

一般状態: 一般状態を毎日観察した。
いずれの群でも検体投与に関連のある異常は認められなかった。

体重変化: 投与開始前、開始から毎週 1 回、及び最終屠殺時に全動物の体重を測定した。
1000 ppm 群では雌雄ともに、投与期間を通じて平均体重が対照群より低く推移した。体重増加量について、対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を次に示す。

性別		雄			雌		
		50	200	1000	50	200	1000
投 与 週	1			▼-6			▼17
	2			▼38			
	3			▼58			
	4			▽74			
	5			▽76			
	7			▽75			
	9			▽74			

統計学的有意差: $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1000 ppm 群では雌雄ともに、投与 1 週目に対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量減少が認められた。雌では 2 週日以後に体重増加量減少は認められなかったが、雄では 9 週目まで体重増加量減少が継続して認められた。これらの変化は検体に対する低嗜好性に起因すると考えられた。

200 及び 50 ppm 群では雌雄ともに、投与期間を通じて体重に対する影響は認められなかった。

摂餌量； 各試験群の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

1000 ppm 群の雄で投与期間を通じて大幅な摂餌量減少が認められた（摂餌量は対照群の 43～77%）。1000 ppm 群の雌でも摂餌量減少が認められた（1～12 週目に対照群の 66～88%）が、減少量は雄よりも少なく、13 週日には対照群と同程度の摂餌量になった。

食餌効率低下は、1000 ppm 群の雄で 1 及び 2 週目に（食餌効率は対照群の 14 及び 72%）、雌で 1 週目に（対照群の 24%）認められた。

これらの変化は検体に対する低嗜好性に起因すると考えられた。

200 及び 50 ppm 群では雌雄ともに、投与期間を通じて摂餌量と食餌効率に対する影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった

平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4	15	70
	雌	4	17	80

飲水量； 各試験群の飲水量について、給水瓶の日視検査により明白な変化の有無を毎日観察した。試験群間に差は認められなかった。

行動評価； 投与開始前、2, 4, 8 及び 12 週日に全動物を対象として、観察用の囲いの中で詳細な症状観察を行った。観察項目を以下に示す。

歩行、振戦、攣縮、痙攣、奇異／異常／常同行動、流涎、立毛、眼球突出、流涙、低／高体温、皮膚の色、呼吸、眼瞼閉鎖、排尿、排便、移送覚醒反応（transfer arousal）、挙尾

投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

運動機能検査：投与開始前、2、4、8 及び 12 週目に全動物を対象として以下の項目を測定した。

自発運動量、前肢及び後肢握力

自発運動量の評価では、各動物の運動時間と歩行時間について全測定時間における百分率を記録し、全測定時間の最後 20% [漸近的期間 (asymptotic period) と考えられる] における百分率も記録した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

運動機能検査 検査項目	検査時期 (週)	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		50	200	1000	50	200	1000
総運動量	2	▽61		▽61			
漸近的総運動量	2			▼39			
漸近的歩行運動量	2			▼43			
歩行運動量	4			▽64			
後肢握力	8			▽82			
前肢握力	12				▲112	△110	▲112

統計学的有意差：△▽：p≤0.05、▲▼：p≤0.01 (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

1000 ppm 群の雄で 2 週目に総運動量と漸近的総運動量及び歩行運動量の統計学的に有意な減少が認められ、さらに、4 週目に歩行運動量の減少が認められたが、8 週目と 12 週目に異常は認められなかった。これらの所見について、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、体重増加量と摂餌量から示される検体に対する低嗜好性に起因している可能性がある。

50 ppm 群の雄でも 2 週目に総運動量の減少が認められたが、単発的であり、用量依存性がないため、偶発的なものと判断した。

1000 ppm 群の雄で 8 週目に後肢の握力減少が認められたが、差は僅かであり、単発的であるため、本所見は偶発的なものと判断した。雌の全群で 12 週目に前肢の握力増加が認められたが、用量反応関係が明白ではなく、単発的であるため、毒性学的意義はないと判断した。

感覚反応評価：投与開始前、2、4、8、及び 12 週目に全動物を対象として聴覚、視覚、及び固有感覚刺激に対する感覚反応を評価した。観察項目を以下に示す。

捕らえた際の反応、発声、趾ピンチ、尾部ピンチ、指を近付けた際の反応、

接触逃避行動、瞳孔反射、驚愕反射、瞬目反射

驚愕反射は ST1058 Startle Test Meter (Benwick Electronics) を使用して測定した。動物を 1 匹ずつ試験台に置いて落ち着かせた。可聴音を発生させ、試験台上の動物により生じた力の変化 (驚愕により発生した振戦による) を測定した。各動物について、平均反応、二乗平均平方根、及びピーク反応の百分率を計算した。驚愕反射についてのみ、対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた。次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

驚愕反射	検査時期 (週)	投与量(ppm)					
		雄			雌		
		50	200	1000	50	200	1000
平均反応 (%)	2			196			174
二乗平均平方根 (%)				▲255			194
ピーク反応 (%)				▲223			172
平均反応 (%)	4			△250			118
二乗平均平方根 (%)				△228			122
ピーク反応 (%)				△168			121
平均反応 (%)	8			100			160
二乗平均平方根 (%)				114			163
ピーク反応 (%)				134			147
平均反応 (%)	12		▼48	174			
二乗平均平方根 (%)			▽62	166			
ピーク反応 (%)			71	△159			

統計学的有意差：△▽： $p \leq 0.05$ 、▲▼： $p \leq 0.01$ (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1000 ppm 群の雄で 2、4、及び 12 週目に、驚愕反射の有意な亢進が認められ、統計学的有意差はないものの 8 週目にも亢進する傾向が認められた。1000 ppm 群の雌でも、統計学的有意差はないものの 2、4、及び 8 週目に驚愕反射が亢進する傾向が認められた。これらの所見について、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、体重増加量と摂餌量から示される検体に対する低嗜好性に起因している可能性がある。

200 及び 50 ppm 群では感覚反応について投与に関連した変化はなかった。50 ppm 群で 12 週目に統計学的に有意な驚愕反射の減弱が認められたが、用量依存性がないため、偶発的なものと判断した。

眼科学的検査；対照群と 1000 ppm 群の全動物を対象とし、投与前と投与 13 週目に眼科学的検査を実施した。

投与に関連のある異常は認められなかった。

脳重量；投与終了時に全動物を対象として測定し、対体重比も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性	雄			雌		
	50	200	1000	50	200	1000
投与量(ppm)						
脳重量/体重比			↑141			

統計学的有意差：↑↓： $p \leq 0.001$ (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1000 ppm 群の雄で統計学的に有意な脳の体重比重量の増加が認められた。本所見は本群における体重増加抑制に起因していると考えられる。

1000 ppm 群の雌と 200 及び 50 ppm 群の雌雄に異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を対象として検査した。

いずれの群にも肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に対照群と 1000 ppm 群の雌雄各 5 匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを静脈内に投与して麻酔し、グルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒドを用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

嗅球、前脳、大脳中央部（海馬を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、
後根神経節（頸部及び腰部領域）、後根及び前根線維（頸部及び腰部の縦断面）、
眼（縦断面）、視神経（縦断面）、坐骨神経（近位の縦断面及び横断面）、
脛骨神経（近位と腓腹筋分枝の縦断面及び横断面）、骨格筋（腓腹筋の横断面）、
脊髄（頸部と腰部の縦断面及び横断面）

いずれの所見についても対照群と 1000 ppm 群との間に統計学的有意差はなく、投与に関連した変化はなかった。

以上の試験結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、1000 ppm 群で嗜好性に関連した軽微な変化が認められたが、いずれの投与量でも神経毒性は認められなかった。

（申請者註；本試験の神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 1000 ppm（雄 70 mg/kg/日、雌 80 mg/kg/日）以上と考える。）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験結果から、本化合物は遅発性神経毒性を有しないと考えられたため、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(11) 慢性毒性および発がん性

1) マウスを用いた飼料混入投与による 24 ヶ月間慢性毒性試験 (資料 A-19)

試験機関:

報告書作成年: 1976 年

検体の純度:

試験動物: ICR 系マウス(SPF)、1 群雌雄各 56 匹、開始時 5 週齢

投与後 13 週目に各群雌雄 8 匹、26 週目に各群雌雄 7 匹及び 52 週目に各群雌雄 6 匹を
中間屠殺した。投与開始時体重範囲: 雄 20.7~30.7 g、雌 19.4~28.7 g

試験期間: 104 週間

投与方法: 検体を 0, 1, 10, 100, 3000 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を観察した。

3,000 ppm 濃度群の雌雄において、体重増加抑制に伴う体型の小型化が認められた以外は、検体投与によると思われる一般症状の変化は特に認められなかった。

試験終了時の死亡率(中間屠殺を除く)を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	1	10	100	3000
死亡率 (%)	雄	54.3	91.4	71.4	60.0	40.0
	雌	85.7	77.1	80.0	65.7	77.1

死亡率の検体投与によると考えられる影響はなかった。

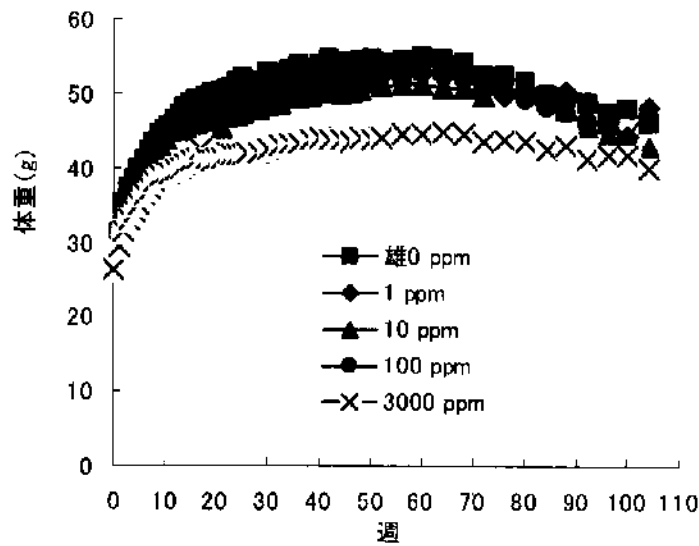
体重変化; 体重は 26 週目まで 1 週に 1 回、その後 52 週目まで 2 週に 1 回、その後 104 週目まで 4 週に 1 回測定した。

3,000 ppm 群の雌雄において、明らかな体重増加抑制傾向が認められた。

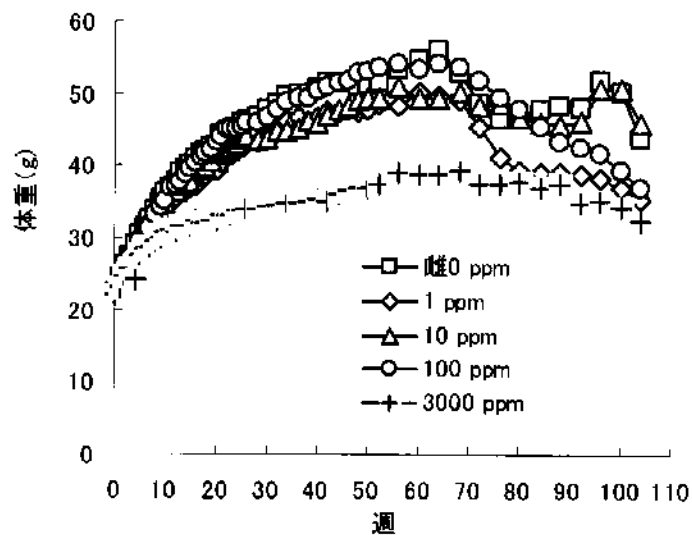
100, 10 ppm 群の雄および 10, 1 ppm 群の雌において、ごく軽度な体重増加抑制傾向が認められたが、用量に依存した変化ではなかった。

1 ppm 群の雄では統計学的に有意差のある変化は認められなかった。

体重変化（雄）



体重変化（雌）



摂餌量および食餌効率；投与期間中毎週 2 回測定し、食餌効率も算出した。

雌の検体投与群で飼料総摂取量の軽度の低下が認められたが、用量に依存した変化ではなかった。雄では、飼料摂取量の著しい変化は認められなかった。

雌の検体投与群で食餌効率の変動が認められたが、用量に依存した変化ではなかった。雄では、食餌効率の著しい変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)		1	10	100	3000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.106	1.09	10.9	380
	雌	0.097	0.92	9.6	339

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

飲水量；投与期間中毎週 2 回測定した。

検体濃度に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与後 13 週目に各群雌雄 8 匹、26 週目に各群雌雄 7 匹及び 52 週目に各群雌雄 6 匹、104 週には全ての生存動物について、後大動脈（白血球百分率検索用には尾静脈）から採血した血液を用いて下記の項目について測定した。採血には管壁をヘパリン添加生理食塩液でぬらした注射筒を用いた。

赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，白血球数，白血球百分率以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目および対照群の数値を 100 としたときの値を示す。

血液学的検査									
項 目	週	雄				雌			
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
		1	10	100	3000	1	10	100	3000
赤血球数	13						△110		
	26							▽94	▽87
	104							△117	
ヘマトクリット	13				▽93				
	26				▼85				▽93
ヘモグロビン	13		△108						▽92
	26				▽87				
	52				▽87				
白血球数	13						△146		▲223
白血球百分率	リンパ球数	13	▽78						
		52		△133	△131				
球百分率	分葉核好中球	13	△188						
		52		▼59	▽58				
	好酸球	52	▽11						

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Student-t 検定)

空欄：統計学的に有意な変化なし

3,000 ppm 群において、雄のヘマトクリット値の低下傾向、ヘモグロビン濃度の減少（26, 52 週目）がそれぞれ認められた。その他、有意差の認められる部分はあるが、用量や投与期間に関連すると思われる変化はなく、雌の薬物投与群、雄の 100 ppm 以下の群では特に変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得た血漿を用い以下の項目の測定した。

GOT, GPT, ALP, 血糖, 総蛋白, 尿酸窒素, コレステロール, ビリルビン値
血漿, 血球, 脳のコリンエステラーゼ活性値

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目および対照群の数値を 100 としたときの値を示す。

		生化学的検査								
項 目	週	雄				雌				
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)				
		1	10	100	3000	1	10	100	3000	
コリン エステ ラーゼ	血漿	13		↓24	↓16		↓50	↓28	↓8	
		26		▽71	↓29	↓10		↓22	↓5	
		52			▼32	▽14			↓32	↓10
		104		▽73	↓20	↓10			↓23	↓7
	血球	13				▼51				↓61
		26	△119			↓54		▼76	▽72	↓50
		52				▽58				
	脳	13				▽85				↓71
		26				↓72			▽90	↓73
		52	△110		△109	▽94				↓67
		104				↓67				↓72
	GOT	13		△159		↑193				
26					▲161					
GPT	13				↑440					
	26				▲321				△150	
	52				△214					
ALP	13				▲223					
	26					△138	△144			
	52				△181				△135	
血糖	104							▽76		
総蛋白	13				▽92					
	26				↓85				96	
	52				↓88			△110	▽92	
尿酸窒素	26		▽83							
	104		△126							

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01、↑↓：p<0.001 (Student-t 検定)

空欄：統計学的に有意な変化なし

3,000 ppm 群において、雌雄で血漿、血球、脳のコリンエステラーゼ活性値の顕著な減少、雄の GOT、GPT 値の増加、総蛋白量の減少 (13, 26, 52 週目)、雌の総蛋白量の減少 (26, 52 週目) がそれぞれ認められた。

100 ppm 群において、雌雄で血漿のコリンエステラーゼ活性値の減少が認められた。

10 ppm 群において、雄の血漿でコリンエステラーゼ活性値のごく軽度な減少が (26, 104 週目) 認められた。

その他、有意差の認められる部分はあるが、用量や投与期間に関連している変化はなく、10 ppm 群の雌、1 ppm 群の雌雄では変化は特に認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

尿検査；投与後 13, 26, 52 および 104 週目に尿を採取し、下記の項目について測定した。

pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, 潜血

用量に依存した変化は認められなかった。

剖検および臓器重量；投与後 13, 26, 52 週目の中間屠殺群、試験終了時（104 週目）の全生存動物について、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。

脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、
生殖腺（精巣、卵巣）、筋（左後肢下腿三頭筋）

以下に臓器重量につき、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目および対照群の数値を 100 としたときの値を示す。

性別		雄				雌				
投与群 (ppm)		1	10	100	3000	1	10	100	3000	
体重	13		△109						▼85	
	26	▼86		▽87	↓76				↓80	
	52				↓82				↓65	
	104				▼87				▽74	
脳	対体重比	13			△110				▲119	
		26	▲118	△113	↑120	↑134			▲126	
		52				▲116			↑156	
		104				▲115			△131	
脳下垂体	重量	13		△116						
		52		△128					▲152	
		104				△138				
	対体重比	26			△125	△147				
		52		△136		▲142				↑234
		104				▲165				
甲状腺	重量	52							↑166	
		104				△124				
	対体重比	26				△133				
		52			△138				↑243	
心	重量	13		▲116		▽85				
		26				↑77				
		104							▽83	
	対体重比	13							△111	
		26							↑121	
		52							↑144	
		104				▲115				

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

つづき

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		1	10	100	3000	1	10	100	3000
胸腺	重量	13	▲146		△142				
		104	▽48		▼52				
	対体重比	13			△133				
		52							↑200
	104			▽60					
肝	重量	13	▲121		△116				
	対体重比	13	△111		↑124				↑129
		26		△113	▲118				↑134
		52	△120			▲130			△135
		104							△139
腎	重量	13	△116						
		104				▽82			
	対体重比	13							▲119
		26		▲116	▲118				▲130
		52			△116				↑153
		104							↑140
脾	重量	13			△125				
	対体重比	13			△135				▲133
		26				△132			△129
副腎	重量	13	△117	△115	▼83				
		104		△133					
	対体重比	13		△122					
		26		△125			▽82		
		52							↑153
		104		△145					△133
精巣/卵巣	重量	52					△142		
	対体重比	52			△118		△152		▲165
筋	重量	26				▲115			
		104						▽78	
	対体重比	26			▲130				△117
		52			▲128				▲140
	104			▲118					

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student-t 検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし

3,000 ppm 群の雌雄において、臓器重量の変動が認められた。相対重量において、雌雄の肝、脳、雄の脳下垂体、雌の腎の増加をそれぞれ認めた。

その他、有意差の認められる部分はあるが、用量や投与期間に関連している変化はなく、100 ppm 以下の用量群の雌雄では特に変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、通常の方法でパラフィン切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色を施し鏡検した。計画屠殺以外の切迫殺動物や死亡動物についても同様に実施した。

大脳，小脳，延髄，眼球，脳下垂体，甲状腺，胸腺，肺臓，心臓，脾臓，胃，十二指腸，空腸，回腸，結腸，腎臓，脾臓，副腎，雄の精巣，精囊，前立腺，雌の卵巣，子宮，大腿骨骨髓，下腿三頭筋

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に、腫瘍性病変を表 2 に示す。なお非腫瘍性病変は軽微な変化を除いたものである。

計画屠殺群及び最終屠殺群の 3,000ppm 群の雌雄の肝臓に、検体に特異的な変化として、肝小葉周辺帯の肝細胞の膨化、核の肥大と小葉間結合組織内の色素沈着などの軽度の変性病変が認められた。この病変が死因となっている途中死亡例はなく自然発生疾患の範囲内のものであり、100ppm 群以下ではこの変化は認められなかった。

検体投与群で発生した腫瘍および代表的病変の診断と頻度は、いずれも対照群の自然発生率の範囲内であり、用量に関連して増加したものはなかった。

以上の結果から、本検体のマウスを用いた 24 ヶ月慢性毒性試験における影響として、雌雄の 3,000 ppm 群の体重の増加抑制、3,000 ppm 群の雄で 13, 26 週目のトランスアミナーゼ値の増加、雄の 10 ppm 群以上、雌では 100 ppm 群以上の血漿コリンエステラーゼ値減少、雌雄の 3,000 ppm 群の血球、脳コリンエステラーゼ値減少、雌雄の 3,000 ppm 群の臓器重量変動、雄の 3,000 ppm 群ならびに軽度ながら雌 3,000 ppm 群の肝の変性所見が認められたので、無影響量は雄 1 ppm (0.106 mg/kg/day)、雌で 10 ppm (0.92 mg/kg/day) と判断された。

また、催腫瘍性はないと考えられた。

(申請者註；現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼの活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価には適切ではないとの見解が一般的であることから、本試験における無毒性量は、3000 ppm 投与群の雌雄で見られた体重増加抑制、赤血球及び脳コリンエステラーゼ低下、肝臓、脳等の重量増加、肝の変性所見等を根拠に、100 ppm (雄 10.9 mg/kg/day、雌 9.6 mg/kg/day) と考えられる。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 1 [非腫瘍性病変]

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	1	10	100	3000	0	1	10	100	3000
所 見 / 動物数		56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
心	心内膜炎	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	心外膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
肺	肺炎	6	7	6	4	3	8	8	5	4	9
	肺血栓症	0	1	0	0	0		0	0	0	0
肝	肝炎	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪変性	1	3	1	2	0	3	4	2	1	0
	壊死	2	2	0	1	0	3	2	2	2	2
	過形成	4	2	5	8	8	1	0	1	2	2
腎	腎炎	2	2	0	6	4	0	0	0	0	0
	腎盂(腎)炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ネフローゼ	1	0	1	1	3	1	2	7	3	2
	糸球体硬化症	1	1	0	1	0	1	1	3	3	2
脾	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
消化管系	腸炎	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
生殖器官系	精子形成不全	2	1	0	0	3	0	0	0	0	0
	尿道栓塞	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	子宮内膜炎	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
泌尿器系(腎以外)	炎症	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0
感覚器系	角膜炎	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	皮膚炎	0	9	0	6	1	1	1	1	0	2
その他	腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	アミロイド症	7	10	17	10	9	9	6	3	5	4
	動脈炎	1	2	0	1	1	1	0	0	1	0
	動脈硬化症	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0
	菌血症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表2 [腫瘍性病変]

性 別		雄					雌				
		0	1	10	100	3000	0	1	10	100	3000
投与群 (ppm)		0	1	10	100	3000	0	1	10	100	3000
所 見 / 動物数		56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
肺	肺腺腫 (B)	9	8	6	10	12	5	5	4	9	3
	肺腺癌 (M)	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
肝	肝細胞腺腫 (B)	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
生殖器系	精巢間細胞腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣顆粒膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	子宮腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
	子宮筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺	良性腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
膵	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	髓質細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系	神経芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮下	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚付属腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚付属腺腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	未分化型肉腫 (M)	0	0	0	1	2	2	0	0	2	0
その他	リンパ腫 (B)	1	0	0	2	0	0	1	0	1	1
	リンパ性白血病 (M)	3	1	1	0	3	6	5	2	4	1
	細網細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	細網細胞肉腫 (M)	2	1	1	3	0	0	5	7	2	2
	骨髄性白血病 (M)	2	5	1	4	3	4	1	0	2	6
合 計	腫瘍数 良 性	17	9	7	15	15	6	8	4	16	6
	悪 性	8	9	3	9	8	12	12	10	11	12
	総腫瘍数	25	18	10	24	23	18	20	14	27	18

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 24 ヶ月間慢性毒性試験

(資料 A-20)

試験機関：

報告書作成年：1976 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、1 群雌雄 56 匹、開始時 5 週齢

投与開始時体重範囲：雄 97～123 g、雌 71～107 g

試験期間：104 週間

投与方法：オリーブオイル（飼料の 5%）で希釈した検体を 0, 1, 10, 100, 1000 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。動物は 1 ケージに 4 匹ずつ入れ飼育した。投与量は、3 ヶ月間亜急性毒性試験（資料 A-13）の結果を参考に設定した。すなわち、検体の 100 ppm 以上の群で血清コリンエステラーゼの減少、1000 ppm 群で体重増加抑制がみられたことより、104 週間投与試験の最高用量は 1000 ppm とし、以下公比 10 で 100, 10, 1 ppm を設定した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

一般状態では、検体投与に起因する症状の変化はなかった。

投与終了時における累積死亡数は 0, 1, 10, 100, 1000 ppm 群の順で、雄で 9, 6, 15, 9, 7、雌で 17, 8, 9, 5, 6 匹であった。投薬に起因すると考えられる死亡増加はなかった。

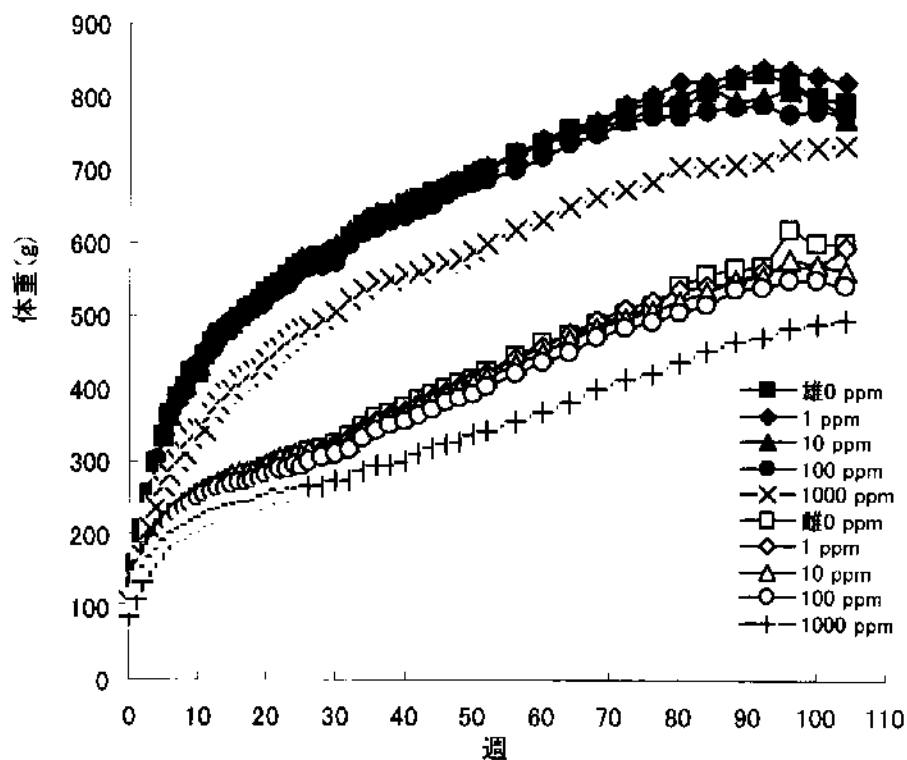
体重変化；投与開始から 26 週間は毎週 1 回、その後 52 週目までは 2 週間に 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

雌雄の 1000 ppm 群において、投与 1 週目より明らかな増加抑制がみられた。雌の 100 ppm 群で投与 17 週目よりごく軽度の抑制傾向がみられた。

（申請者註；雌の 100 ppm 群における軽度の体重増加低値は投与期間のごく一部であり、低下の割合は最大 6%であるため毒性影響とは考えられない。）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

体重変化



摂餌量、飲水量および食餌効率；摂餌量および飲水量は、雌雄各濃度群の固定した4ケージについて2週間に1回測定した。飼料効率は、体重および摂餌量から算出した。

摂餌量は、雌雄の1000 ppm群において試験開始時より軽度減少傾向を認め、総摂餌量では雌雄とも10%減少した。飲水量および食餌効率は、検体投与に起因する変化はなかった。

検体摂取量；検体投与濃度、摂餌量及び体重から算出した、各投与群の全試験期間における1日当たりの平均検体摂取量を以下に示す。

用量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
1	0.0360	0.0412
10	0.362	0.450
100	3.54	4.35
1000	36.8	45.5

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与開始後 13 週目に各群雌雄 8 匹、26、52、78 週目に各群雌雄 7 匹、104 週目はすべての生存動物について、エーテル麻酔下で後大静脈から抗凝固剤ヘパリンを用いて採血し、下記項目について測定した。104 週目の検査は各群 10～18 匹について実施した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率（尾静脈血を用いた）

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及び対照群の数値を 100 としたときの値を示す。

血液学的検査									
項目	週	雄				雌			
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
ヘマトクリット値	13						▽97		▽97
	26					▽94	▼93	▼93	▼90
	52	△106							
	78		▽95						
ヘモグロビン量	13								▽96
	26					▽95	↓94	▽96	↓89
	52	↑106							
	104		▽83						
赤血球数	13						↓93	▽96	↓92
	26						△116	△112	▲108
	78		▼91						
	104		▽79						
白血球数	13						▽86	▽87	
	26					▽86	▼77		
	104		↑178						

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01、↑↓：p<0.001 (Student-t 検定)

空欄：統計学的に有意な変化なし。

血液学検査の結果、投与週により有意差のみられた項目もあったが、その差は小さく、またほとんど 104 週には回復しており一貫した変化ではなかった。血液学検査では検体投与に起因する変化は認められないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査;血液学的検査時に採取した血液の血漿を用いて以下の検査を行った。また、血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。104週目の検査は各群10~18匹について実施した。

糖、総コレステロール、尿素窒素、総ビリルビン、総蛋白、GOT、GPT、ALP

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群の数値を100としたときの値を示す。

血液生化学検査									
項目	週	雄				雌			
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
総蛋白	13							△106	
	26				▼92				
糖	13						↑121		
	52								△115
	104					△121		△120	↑132
尿素窒素	13	△107			△114				
	26				△113		△118		
	52		▲129		▲118		△116		▲137
総ビリルビン	52	▽40							
GOT	13								△117
	26						▽82		
	104	△124							
GPT	13				△126				
	52			▼59					
	104			▼78	△119				
ALP	26				▽44				▼43
	52			▽67	▼50	▼60			▽61
	78				▼52		▼55		
	104				↓52				

次項に続く

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査(続き)									
項目	週	雄				雌			
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
血漿コリンエステラーゼ	13			▽76	▼69			↓41	↓17
	26	△116	△129		▼79			▼38	↓15
	52	▽87	▽77	↓43	↓40			↓26	↓23
	78		▽67	▼59	▼38			▼38	↓16
	104		▽75	↓58	↓47			▽70	▼50
赤血球コリンエステラーゼ	13				↓48				↓44
	26				↓45				↓16
	52		▲129		↓42				↓24
	78				↓32				↓23
	104		▼80	↓75	↓30		▽88		↓19
脳コリンエステラーゼ	13			▲114					▼52
	26				↓77				↓54
	52			▽90	↓80		▲111		↓66
	78				▼77				↓50
	104		▼90	▽93	↓65				↓42

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student-t 検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし。

血液生化学検査の結果、雌雄 1000 ppm 群で ALP の減少、雄 1000 ppm 群で尿素窒素の増加が認められた。コリンエステラーゼ活性検査では、1000 ppm 群では雌雄の血漿 ChE、赤血球 ChE、脳 ChE とも減少がみられ、100 ppm 群では雌雄の血漿 ChE、雄の赤血球 ChE と脳 ChE が減少し、10 ppm 群では雄の血漿 ChE、赤血球 ChE、脳 ChE で軽度減少がみられた。その他有意差のついた項目もあったが、用量や投薬期間に相関性がなく、検体に起因する変化とは考えられなかった。

(申請者註 : 10 ppm の雄及び 100 ppm の雌雄における赤血球及び脳の ChE 活性低下については、対照群に比べて軽微の変化のため、検体に起因する毒性ととらえない。)

尿検査 ; 全ての間中および最終屠殺動物を対象として、尿試験紙を用いて以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血

検体投与に関連した尿異常はなかった。

臓器重量 ; 全ての間中および最終屠殺動物を対象として、ユーテル麻酔下で採血後屠殺し以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。切迫屠殺及び死亡動物も病理解剖を行った。

脳、脳下垂体、甲状腺、心、胸腺、肝、腎、脾、副腎、精巣または卵巣、筋肉 (左後肢下腿三頭筋)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以下に臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目および対照群の数値を100としたときの数値を示す。

性 別	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000
投与群(ppm)								
体 重	13 週			↓77				▽89
	26 週			↓79				
	52 週							▽86
	78 週			▼80				
腦	104 週実重量	▼95		▲105				
	13 週対体重比			↑110				△114
	26 週対体重比			▲125				△120
	52 週対体重比			△109				
	78 週対体重比			△127				△124
脳下 垂体	104 週対体重比			△111				
	13 週実重量			↓78			△117	
	26 週実重量			▽89				
	78 週実重量	△103						
甲 状 腺	13 週対体重比						△116	
	104 週対体重比			△124				
	13 週実重量			▽80		▽79	▼77	
	104 週実重量		▲127	△123	△117	▽79		
	13 週対体重比					▽76	▼75	
心 臓	26 週対体重比			↑136				
	78 週対体重比			△131				
	104 週対体重比		△133	△125	▲128	▽74		
	13 週実重量	▽87		▽87	↓67			
	78 週実重量				▽88			
心臓	13 週対体重比	▽84	▽81		▽84			
	52 週対体重比							△113
	78 週対体重比		△115					

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

性 別		雄				雌			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
胸腺	13 週実重量					△147			
	52 週実重量					▽43			
	78 週実重量	▼58	↓78	↓95	↓92				
	104 週実重量		▽72	↓45					
	13 週対体重比					△143			▲139
	52 週対体重比					▽43			
	78 週対体重比	▽63							
	104 週対体重比			↓44					
肝臓	13 週実重量				▽81				
	26 週実重量				↓74				
	26 週対体重比		▼87						
	104 週対体重比			△114	↑119				
腎臓	13 週実重量	△116							
	26 週実重量				▼83				
	78 週実重量				▽82				
	104 週実重量					△111			
脾臓	13 週対体重比	△116			↑119				
	78 週対体重比								△112
	78 週実重量				▽77				
	104 週実重量		△121		▽85				
副腎	13 週対体重比			△114	▲121				
	104 週対体重比		△131			△125	△125		
	26 週実重量					▽77			
	104 週実重量		△120						
副腎	13 週対体重比				△118				
	26 週対体重比				▲129	▽68			
	78 週対体重比				△133				
精巣	13 週対体重比				↑132	—	—	—	—
	26 週対体重比				▲127	—	—	—	—
卵巢	13 週実重量	—	—	—	—	▼84			
	13 週対体重比	—	—	—	—	▼85			

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Student-t 検定)

空欄 : 統計学的に有意な変化なし。 — : 該当なし。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器重量測定の結果、主として雄の 1000 ppm 群で各種臓器の実重量減少および相対重量の増加がみられたが、いずれも同群でみられた体重増加抑制に起因する現象と考えられた。

病理組織学的検査；各計画屠殺動物（死亡・切迫屠殺動物を含む）について実施し、以下の臓器・組織を摘出して、10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、H&E 染色した後鏡検した。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、脳、眼球、大腿骨骨髓、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、精囊腺、筋肉、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺および子宮

次頁以降に、全検査動物について、観察された主な非腫瘍性および腫瘍性病変の分布表を示す。非腫瘍性所見数については軽微な変化は除いた。

病理組織学的検査の結果、投薬群の各計画屠殺および途中死亡・切迫屠殺動物において発生した非腫瘍性および腫瘍性病変の発生頻度は、いずれも対照群のそれと差がなく、また自然発生率の範囲内であった。検体投与に関連する病変はないものと判断された。

以上の結果から、本検体をラットに 1000 ppm を 104 週間飼料混入しても腫瘍の発生増加は示さず、発癌性は有しないものと判断された。慢性毒性の観点からは、雌雄の 1000 ppm 群において明らかな体重増加抑制がみられた。血液生化学検査の結果、雌雄 1000 ppm 群で ALP の減少、雄 1000 ppm で尿素窒素の増加が認められた。各種コリンエステラーゼ活性検査では、雄では 10 ppm 群以上の群で、雌では 100 ppm 群以上の群で血漿コリンエステラーゼの活性減少が、雌雄の 1000 ppm 群で赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性減少が認められた。無影響量は雄 1 ppm (0.036 mg/kg/day)、雌 10 ppm (0.45 mg/kg/day) と判断された。また、催腫瘍性はないと考えられた。

(申請者註；現在では、血漿もしくは血清コリンエステラーゼの活性は薬物暴露の指標にはなるが、毒性影響の評価には適切ではないとの見解が一般的であることから、本試験における無毒性量は、1000 ppm 投与群の雌雄で見られた体重増加抑制、赤血球及び脳コリンエステラーゼ低下等を根拠に、100 ppm (雄 3.54 mg/kg/day、雌 4.35 mg/kg/day) と考えられる。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的非腫瘍性病変発生頻度

臓器	病変	雄					雌					
		群(ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
		動物数	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
心	間質性心筋炎	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	
	線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	心外膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
肺	肺炎	1	2	8	3	1	0	1	1	1	0	
	肺胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
	肺水腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝	脂肪変性	1	0	4	5	1	2	5	2	4	0	
	壊死	2	1	1	0	1	2	0	0	1	0	
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腎	腎炎	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	
	腎盂腎炎	0	3	1	3	0	0	1	0	0	0	
	ネフローゼ	22	25	21	18	16	4	7	8	6	9	
脾	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
消化管	腸炎	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	
精巣	精子形成不全	4	5	7	8	5	—	—	—	—		
子宮	子宮内膜炎	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
膀胱	炎症	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	
	結石	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	
副腎	血腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脳、 神経 系	脳髄膜水腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脳内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	椎骨内出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
眼	網膜壊死・剥離	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
皮膚	皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
その 他	口蓋炎	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	
	腹膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	アミロイド症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	動脈硬化症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

— : 該当無し

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的腫瘍性病変発生頻度

臓器	病変	雄					雌					
		群(ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
		動物数	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
肺	肺腺腫(B)	1	0	0	1	2	0	0	0	0	1	
	血管内皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	気管支乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肺腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝	肝細胞腫(B)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	
脾	血管腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
腎	胎児性混合腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	間細胞腫(B)	1	0	0	1	0						
前立腺	腺癌(M)	0	0	0	1	0						
子宮	筋腫(B)						0	1	0	1	0	
膵	膵島腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	良性腫瘍(B)	0	0	0	0	0	10	9	11	7	10	
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	
下垂体	腺腫(B)	5	7	6	7	6	12	14	22	13	19	
甲状腺	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	
副腎	皮質細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	
	髓質細胞腫(B)	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	
骨	骨腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
皮膚	基底細胞癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
皮下	皮膚付属腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	線維腫(B)	2	0	2	0	0	0	2	0	1	1	
	線維肉腫(M)	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	
	脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	未分化型肉腫(M)	1	0	4	0	1	0	0	0	0	0	
	横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
その他	腹腔未分化肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	リンパ性白血病(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫(M)	1	1	0	2	1	1	0	0	1	0	
	リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	
合計	腫瘍数 良性	13	12	8	14	11	22	28	34	24	35	
	悪性	4	4	8	6	5	2	3	1	7	1	
	総腫瘍数	17	16	16	20	16	24	31	35	31	36	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍