

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

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

資料 No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 たりの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) [() 内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
水 1 GLP	魚類急性毒性 試験 原体 ()	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	半止水式	23±2	0.103 (0.0973)	0.103 (0.0973)	0.103 (0.0973)	0.103 (0.0973)	(2004)	97
水 2 GLP	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 原体 ()	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	半止水式	18~22	0.013*	0.0099*	—	—	(2002)	98
水 3 GLP	藻類に対する 生長阻害試験 原体 ()	緑藻 <i>Selenastrum capricornutum</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) : >2.2* ErC ₅₀ (0-72hr) : >2.2*				(2002)	99
水 4	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 (5%粒剤)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	21±2	0.36	0.23	—	—	(1995)	100
水 5 GLP	藻類に対する 生長阻害試験 (5%粒剤)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) : 284 ErC ₅₀ (24-48hr) : >1000 ErC ₅₀ (24-72hr) : >1000				(2004)	101
水 6	魚類急性毒性 試験 (1%粒剤)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	24~26	240	227	227	198	(1996)	102
水 7	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 (1%粒剤)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	25~27	0.15	0.15	—	—	(1996)	103
水 8	藻類に対する 生長阻害試験 (1%粒剤)	緑藻 <i>Chlorella vulgaris</i>	5×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	25~27	EbC ₅₀ (0-72hr) : >300 ErC ₅₀ (48-72hr) : >300				(1999)	104
水 9	魚類急性毒性 試験 (8%粒剤)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	22±2	17	14	14	14	(1998)	105
水 10	魚類急性毒性 試験 (8%粒剤)	ヒメダカ <i>Oryzias latipes</i>	10	止水式	22±2	>32	17	8.9	5.6	(1998)	106
水 11	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 (8%粒剤)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	21±2	0.054	0.034	—	—	(1998)	107
水 12 GLP	藻類に対する 生長阻害試験 (8%粒剤)	緑藻 <i>Pseudokirchnerie lla subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) : 86 ErC ₅₀ (24-48hr) : 109 ErC ₅₀ (24-72hr) : >729				(2004)	108

Pseudokirchneriella subcapitata : *Selenastrum capricornutum*は旧学名、* : 実測値に基づく EC₅₀ 値、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(つづき)

資料 No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 たりの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
水 13	魚類急性毒性 試験 (20%マイクロブセル)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	21±2	3.4	3.4	3.4	3.4	(1998)	109
水 14	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 (20%マイクロブセル)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	21±2	0.92	0.20	—	—	(1998)	110
水 15 GLP	藻類に対する 生長阻害試験 (20%マイクロブセル)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1×10 ⁴ cells/mL	振盪培養	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) : 21.6 ErC ₅₀ (24-48hr) : >145.8 ErC ₅₀ (24-72hr) : >145.8				(2004)	111

(参考)

資料 No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 たりの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24hr	48hr	72hr	96hr	
水 16	魚類急性毒性 試験 原体 ()	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	22± 0.5	0.65	0.65	0.65	—	(1983)
水 17	魚類急性毒性 試験 (5%粒剤)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	22± 0.5	115	85	82	—	(1984)
水 18	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 原体 ()	ミジンコ <i>Daphnia pulex de Geer</i>	20	止水式	25± 0.5	>10 (3hr) >10 (6hr)				(1983)
水 19	ミジンコ類に 対する急性遊 泳阻害試験 (5%粒剤)	ミジンコ <i>Daphnia pulex de Geer</i>	20	止水式	25± 0.5	>800 (3hr) >800 (6hr)				(1983)
水 20	魚類急性毒性 試験 原体 ()	ヒメダカ <i>Oryzias latipes</i>	10	止水式	22±0.5	0.45	0.29	0.25	—	(1984)
水 21	魚類急性毒性 試験 (5%粒剤)	ヒメダカ <i>Oryzias latipes</i>	10	止水式	22±0.5	180	37	24	—	(1984)
水 22	魚類急性毒性 試験 原体 ()	ワキン <i>Carassius auratus</i>	10	止水式	19±0.5	2.05	1.55	1.55	—	(1984)
水 23	魚類急性毒性 試験 (5%粒剤)	ワキン <i>Carassius auratus</i>	10	止水式	19±0.5	720	360	180	—	(1984)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(つづき)

資料 No.	試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当 たりの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24hr	48hr	72hr	96hr	
水 24	魚類急性毒性 試験 (8%粒剤)	ワキン <i>Carassius auratus</i>	10	止水式	22±2	100	56	53	53	(1998)
水 25	魚類急性毒性 試験 原体 ()	ドジョウ <i>Misgurnus anguillicaudatus</i>	10	止水式	21±1	5.3	4.9	4.0	—	(1984)
水 26	魚類急性毒性 試験 (5%粒剤)	ドジョウ <i>Misgurnus anguillicaudatus</i>	10	止水式	21±1	>128	>128	>128	—	(1984)
水 27	魚類急性毒性 試験 原体 ()	フナ <i>Carassius carassius</i>	10	止水式	22±0.5	2.4	2.0	1.4	—	(1984)
水 28	魚類急性毒性 試験 (5%粒剤)	フナ <i>Carassius carassius</i>	10	止水式	22±0.5	51	43	39	—	(1984)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：ベンフラカルブ原体（純度 ）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均全長 6.1 ± 0.2 cm、平均体重 2.86 ± 0.20 g

方法： 26L 容ガラス製水槽に 25L の試験水を加え、半止水式（24 時間毎に換水）で供試生物を暴露した。照明時間は 1 日あたり 16 時間明／8 時間暗とした。希釈水は活性炭処理し脱塩素した水道水を用いた。被験物質 40.0 mg をアセトンに溶解して 20 mL に定容し、被験物質溶液を調製し、所定量の被験物質溶液を希釈水に加えて所定濃度の試験水を調製した。公比は 2.2 とした。

試験水温： 23 ± 2 °C

結果：

試験濃度 (mg/L) *1	0.008、0.018、0.038、0.082、0.178	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	0.103 (0.0973) *2
	48h	0.103 (0.0973) *2
	72h	0.103 (0.0973) *2
	96h	0.103 (0.0973) *2
NOEC (mg/L)	0.018	
死亡例が認められなかった最高濃度 (mg/L)	0.018	

*1：設定濃度。

*2：括弧内の数値は被験物質純度による有効成分換算値。

試験液中の被験物質濃度は設定値の 80%以上であったことから、LC₅₀ 値を算出する濃度は設定濃度とした。

供試動物の症状として、異常呼吸、異常遊泳及び遊泳不能が観測されたが、遊泳不能は軽減傾向を示した。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時及び換水後において各設定値の 96.1～110.3%、試験完了時は 81.2～92.0%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002年

被験物質：ベンフラカルブ原体（純度 ）
ベンフラカルブ（放射化学的純度 ）

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)
一群各 10 頭 2 連制、24 時間齢未満

方法： 600 mL 容総ガラス製容器に 200 mL の試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は 1 日あたり 16 時間明/8 時間暗とした。希釈水は Milli-R0 水で調製した M7 培地を用いた。標識化合物を含むアセトン原液を正確に計り取り、1L の希釈水で希釈し試験水を調製した。公比は 2.2 とした。

試験水温：18～22℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0022、0.0046、0.01、0.022、0.046	
	実測濃度 ^{*1}	0.0018、0.0039、0.0088、0.019、0.04	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼区間)	24h	0.013 (0.011～0.016)	
	48h	0.0099 (0.0086～0.012)	
NOEC (mg/L)	0.0039		

*1：平均暴露濃度より算出した実測値

実測試験濃度は試験開始時の設定濃度とほとんど差がなく、初期濃度の 80%以上にほぼ維持されていた。EC₅₀ 値は平均曝露濃度に基づき決定した、プロビットと対応する被験物質濃度の対数により求めた。

試験液中の被験物質濃度は、試験終了時において、試験開始時の 78～80%、平均曝露濃度で 82～87%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

藻類成長阻害試験

(資料 水3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002年

被験物質：ベンフラカルブ原体（純度 ）

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名：*Selenastrum capricornutum*))
初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：被験物質を Milli-Q 水調製した M2 培地で希釈し、設定濃度の試験水を調製した。
100mL 容総ガラス製容器に 50mL の試験水を加え、振盪培養した。照明は TLD ランプ
($60 \sim 82 \mu\text{Em}^{-1}\text{s}^{-1}$) で連続照射した。

培養温度： 23 ± 2 °C

結果：

	設定濃度 (mg/L)	実測濃度 (mg/L)
試験濃度	10 (限度試験)	2.2 ^{*1}
EbC ₅₀ (0-72)	>10	>2.2
ErC ₅₀ (0-72)	>10	>2.2
NOEC	10	2.2

*1：平均暴露濃度

用量設定試験結果に基づき、限度試験を最高設定濃度で実施した。実測濃度は、試験開始時と終了時の測定濃度から算出した平均暴露濃度。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時で 2.37 mg/L、暴露後 24 時間で 2.34 mg/L (99%)、試験終了時で 1.99 mg/L (84%) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水4)

試験機関:

報告書作成年: 1995 年

被験物質: 5%粒剤

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)
一群各 20 頭、24 時間齢未満

方法: 100mL 容のガラスビーカーに 100 mL の試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は 14 時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。被験物質を乳鉢で粉碎し、その 200 mg を 100 mL の希釈水に分散させ、さらに 100 倍希釈して保存溶液を調製し、所定量の保存溶液を希釈して試験水とした。

試験水温: $21 \pm 2^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	0.10、0.18、0.32、0.56、1.0、1.8	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	0.36 (0.25~0.51)
	48h	0.23 (0.18~0.29)
NOEC (mg/L)	0.10	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

藻類成長阻害試験

(資料 水5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：5%粒剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：被験物質を適量秤量し、滅菌した OECD 培地で希釈して被験物質原液を調製し、被験物質原液を滅菌 OECD 培地で希釈して試験水を調製した。

300 mL 容ガラス製三角フラスコに 100 mL の試験水を加え、振盪培養した。照明は 4000~5000 Lux で連続照射した。公比は 2.5 とした。

培養温度：23.0 ± 2.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	10、26、64、160、400、1000
EbC ₅₀ (0-72) (mg/L)	284
ErC ₅₀ (24-48) (mg/L)	>1000
ErC ₅₀ (24-72) (mg/L)	>1000
NOEC (mg/L)	10 (面積法 0-72) 400 (速度法 24-72)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水6)

試験機関：

報告書作成年：1996年

被験物質：1%粒剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、平均全長 4.9 ± 0.33 cm、平均体重 1.1 ± 0.099 g

方法：15L容のガラス製円形水槽に10Lの試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は12時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。所定量の被験物質を共栓付き三角フラスコに入れ、100 mLの希釈水とともに50回転倒攪拌した。その全量を10Lの希釈水に分散させて試験水とした。

試験水温：24~26℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	25、50、100、200、400	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	240 (169~407)
	48h	227 (156~399)
	72h	227 (156~399)
	96h	198 (135~337)
NOEC (mg/L)	<25	
死亡例が認められなかった最高濃度 (mg/L)	50	

一般症状としては、遊泳力の低下並びに平衡失調が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水7)

試験機関：

報告書作成年：1996年

被験物質：1%粒剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各20頭、24時間齢未満

方法：100 mL容のガラスビーカーに30 mLの試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は14時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。被験物質を乳鉢で粉碎し、その100 mgを100 mLの希釈水に分散させ、保存溶液を調製し、所定量の保存溶液を希釈して試験水とした。

試験水温：25～27℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、 10	
EC ₅₀ (mg/L)	24h	0.15 ¹⁾
	48h	0.15 ¹⁾
NOEC (mg/L)	<0.032	

¹⁾：ダートロフの作図法で求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

藻類成長阻害試験

(資料 水8)

試験機関:

報告書作成年: 1999年

被験物質: 1%粒剤

供試生物: 緑藻 (*Chlorella vulgaris*)

初期濃度 5×10^4 cells/mL

方法: 250 mL 容ガラス製三角フラスコに 100 mL の改良プリストル培地で培養したクロレラに、微粉碎した被験物質を適量秤量して加え、試験水を調製し、振盪培養した。照明は 5000 Lux で連続照射した。

培養温度: 25~27 °C

結果:

試験濃度 (mg/L)	10、30、100、300
EbC ₅₀ (0-72) (mg/L)	>300
ErC ₅₀ (24-48) (mg/L)	>300
ErC ₅₀ (48-72) (mg/L)	>300
NOEC (mg/L)	10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水9)

試験機関：

報告書作成年：1998年

被験物質：8%粒剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、平均全長 4.9 ± 0.15 cm、平均体重 1.4 ± 0.17 g

方法： 15 L 容のガラス製円形水槽に 10 L の試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は 12 時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。所定量の被験物質を共栓付き三角フラスコに入れ、150 mL の希釈水とともに 50 回転倒攪拌した。その全量を 10 L の希釈水に分散させて試験水とした。

試験水温： 22 ± 2 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	1.8、3.2、5.6、10、18、32、56	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	17 (13~21)
	48h	14 (10~19)
	72h	14 (10~19)
	96h	14 (10~19)
NOEC (mg/L)	1.8	
死亡例が認められなかった最高濃度 (mg/L)	5.6	

一般症状としては、遊泳力の低下並びに平衡失調が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ヒメダカを用いた急性毒性試験

(資料 水10)

試験機関:

報告書作成年: 1998年

被験物質: 8%粒剤

供試生物: ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各10匹、平均全長 3.4 ± 0.16 cm、平均体重 0.41 ± 0.062 g

方法: 15L容のガラス製円形水槽に10Lの試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は12時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。所定量の被験物質を共栓付き三角フラスコに入れ、150mLの希釈水とともに50回転倒攪拌した。その全量を10Lの希釈水に分散させて試験水とした。

試験水温: 22 ± 2 °C

結果:

試験濃度 (mg/L)	1、1.8、3.2、5.6、10、18、32	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	>32
	48h	17 (12~30)
	72h	8.9 (6.4~12)
	96h	5.6 (4.1~7.7)
NOEC (mg/L)	1.0	
死亡例が認められなかった最高濃度 (mg/L)	1.8	

一般症状としては、遊泳力の低下または平衡失調が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水11)

試験機関：

報告書作成年：1998年

被験物質：8%粒剤

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各20頭、24時間齢未満

方法：100 mL容のガラスビーカーに100 mLの試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は14時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。被験物質を乳鉢で粉碎し、その20 mgを20 mLの希釈水に分散させ、さらに100倍希釈して保存溶液を調製し、所定量の保存溶液を希釈して試験水とした。

試験水温：21±2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0.010、0.018、0.032、0.056、0.10、 0.18、0.32、0.56、1.0	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	0.054 (0.044~0.067)
	48h	0.034 (0.029~0.041)
NOEC (mg/L)	0.010	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

藻類成長阻害試験

(資料 水12)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：8%粒剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：被験物質を適量秤量し、滅菌した OECD 培地で希釈して被験物質原液を調製し、被験物質原液を滅菌 OECD 培地で希釈して試験水を調製した。

300 mL 容ガラス製三角フラスコに 100 mL の試験水を加え、振盪培養した。照明は 4000~5000 Lux で連続照射した。公比は 3 とした。

培養温度：23.0 ± 2.0 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	1、3、9、27、81、243、729
EbC ₅₀ (0-72) (95%信頼限界) (mg/L)	86 (71~104)
ErC ₅₀ (24-48) (95%信頼限界) (mg/L)	109 (86~140)
ErC ₅₀ (24-72) (mg/L)	>729
NOEC (mg/L)	9 (面積法 0-72) ≥729 (速度法 24-72)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コイを用いた急性毒性試験

(資料 水13)

試験機関：

報告書作成年：1998年

被験物質：20%マイクロカプセル剤

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各10匹、平均全長 4.5 ± 0.057 cm、平均体重 1.1 ± 0.11 g

方法：15 L容のガラス製円形水槽に10 Lの試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は12時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。被験物質を希釈して10000 ppm 保存溶液を調製し、所定量の保存溶液を10 Lの希釈水に加えて試験水とした。

試験水温： 21 ± 2 °C

結果：

試験濃度 (mg/L)	1.0、1.8、3.2、5.6、10	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	3.4 (2.6~4.3)
	48h	3.4 (2.6~4.3)
	72h	3.4 (2.6~4.3)
	96h	3.4 (2.6~4.3)
NOEC (mg/L)	<1.0	
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1.0	

一般症状としては、遊泳力の低下並びに平衡失調が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水 14)

試験機関:

報告書作成年: 1998 年

被験物質: 20%マイクロカプセル剤

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)

一群各 20 頭、24 時間齢未満

方法: 100 mL 容のガラスビーカーに 100 mL の試験水を加え、止水式で供試生物を暴露した。照明時間は 14 時間/日とした。希釈水は活性炭ろ過装置を用いて脱塩素した水道水を用いた。被験物質を希釈水に混和して 10000 ppm 水溶液を調製し、さらに 100 倍希釈して保存溶液とした。所定量の保存溶液を希釈して試験水とした。

試験水温: $21 \pm 2^\circ\text{C}$

結果:

試験濃度 (mg/L)	0.010、0.018、0.032、0.056、0.10、 0.18、0.32、0.56、1.0	
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24h	0.92 (0.71~1.1)
	48h	0.20 (0.15~0.25)
NOEC (mg/L)	0.010	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

藻類成長阻害試験

(資料 水 15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：20%マイクロカプセル剤

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法：被験物質を適量秤量し、滅菌した OECD 培地で希釈して被験物質原液を調製し、被験物質原液を滅菌 OECD 培地で希釈して試験水を調製した。

300 mL 容ガラス製三角フラスコに 100 mL の試験水を加え、振盪培養した。照明は 4000~5000 Lux で連続照射した。公比は 3 とした。

試験水温：23.0 ± 2.0℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0.2、0.6、1.8、5.4、16.2、48.6、145.8
EbC ₅₀ (0-72) (mg/L) (95%信頼限界)	21.6 (16.5~29.1)
ErC ₅₀ (24-48) (mg/L)	>145.8
ErC ₅₀ (24-72) (mg/L)	>145.8
NOEC (mg/L)	0.2 (面積法 0-72) ≥145.8 (速度法 24-72)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) 蚕・ミツバチ・天敵に対する影響

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1区当たりの供試数	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)
1	蚕に対する影響 (原体)	蚕(春嶺鐘月) (4~5 齢)	10 頭/連 3 連	急性毒性 (局所施用)	LD ₅₀ : 0.44 μg/g (48hr)	(1984)
2	蚕に対する残毒性試験 (30%乳剤)	蚕 ①: 芙蓉×東海 1~3 齢 ②: 錦秋×鐘和 4~5 齢	①: 300 頭/連 ②: 100 頭/連 各 2 連	桑夏切株に 100 倍×150L/10a を散布後、発芽育成した新葉を給与	影響なし	(1983)
3	蚕に対する残毒性試験 (30%乳剤)	蚕 (秋光×竜白) (錦秋×鐘和)	50 頭/連 2 連	桑夏切株に 100 倍×150L/10a を散布後、発芽育成した新葉を給与	影響なし	(1983)
4	蚕に対する残毒性試験 (30%乳剤)	蚕 (日 137 号×支 137 号) (日 146 号×中 147 号)	100 頭/連 3 連	桑夏切株に 100 倍×150L/10a を散布後、発芽育成した新葉を給与	影響なし	(1983)
5	ミツバチに対する影響 (原体)	セイヨウミツバチ (羽化後 5~8 日齢)	30 頭/連 2 連	急性毒性 (局所施用)	LD ₅₀ : 0.287 μ/bee (48hr)	(1982)
6	クモ類に対する影響 (5%粒剤)	クモ類	80 株/連	水稻圃場試験被験物質を育苗箱に処理し、移植 21 日および 28 日に各区 80 株中の生存数を調査	影響なし	(1981、1983、1984)
7 文献	天敵に対する影響 (5%粒剤)	<i>Trichogramma chilonis</i> (寄生蜂)	①: 3 株/区 40 頭/株 ②: 10 頭 2 回放飼/100 株	①: ポット植キャベツ 2g/株植穴処理後 20 日に寄生数を調べた ②: キャベツ圃場試験 2g/株植穴処理後 28 日に寄生数を調べた	影響なし	四国植防 29、101~106 (1994)
8 文献	天敵に対する影響 (5%粒剤)	クモ類	①: 100 株/区 ②: 50 株/区	キャベツ圃場試験 ①: 2g/株植穴処理後 5 日、12 日、19 日および 27 日に各区の生存虫数を調べた ②: 2g/株植穴処理後 7 日、15 日、23 日、34 日 42 日および 50 日に各区の生存虫数を調べた	影響なし	関西病虫害 研究会報 34、43~44 (1992)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1 群当 たりの 供試数	投与 方法	投与 量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 値 及び無影響量	観測された影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 原体 ()	ウズラ	10 匹	強制 経口 投与	15 ～ 80.7 mg/kg	LD ₅₀ 、 ♂ : 48.3mg/kg ♀ : 39.9 mg/kg NOEL : 15mg/kg	開口、翼の下降、歩行失 調、筋攣縮、間代性痙攣、 流涎、流涙、縮瞳、四肢 麻痺、振頭、食欲不振	(1982)
2	急性経口 毒性試験 原体 ()	コリン ウズラ	10 匹	混餌 投与	56.2 ～ 562.0 ppm	LC ₅₀ : 558ppm NOEL : 178ppm	嗜眠、外界刺激に対する 反応低下、体重減少	(1982)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

3. その他

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生 物	1群当 たりの 供試数	試験方 法	試験水 温	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24hr	48hr	72hr	96hr	
1	急性毒性試験 原体 ()	アサリ	10	止水式	20±1	>32	>32	>32	11.8	(1984)
2	急性毒性試験 (5%粒剤)	アサリ	10	止水式	19±1	>1050	>1050	>1050	>1050	(1984)
3	急性毒性試験 原体 ()	ヤマト シジミ	10	止水式	22±1	>12.8	9.0	9.0	9.0	(1984)
4	急性毒性試験 (5%粒剤)	ヤマト シジミ	10	止水式	22±1	>1000	>1000	>1000	>1000	(1984)
5	急性毒性試験 原体 ()	オオタ ニシ	10	止水式	22±1	>50	>50	>50	—	(1984)
6	急性毒性試験 (5%粒剤)	オオタ ニシ	10	止水式	22±1	>1000	>1000	>1000	—	(1984)
7	急性毒性試験 原体 ()	マルタ ニシ	10	止水式	22±1	>50	>50	—	—	(1984)
8	急性毒性試験 (5%粒剤)	マルタ ニシ	10	止水式	22±1	>1000	>1000	>1000	—	(1984)
9	急性毒性試験 原体 ()	ニホンヒ キガエル (幼生)	10	止水式	20±1	4.5	4.15	4.15	—	(1984)
10	急性毒性試験 (5%粒剤)	ニホンヒ キガエル (幼生)	10	止水式	20±1	>128	>128	>128	—	(1984)
11	急性毒性試験 (5%粒剤)	シオカラ トンボ (幼虫)	10	止水式	21±1	57	<32	<32	—	(1984)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒方法

1. 使用時安全上の注意事項

1) オンコル粒剤5（登録番号 第16575号、ベンフラカルブ5%）

(1) 誤食などのないよう注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤による中毒に対しては動物実験で硫酸アトロピン製剤の投与が有効であると報告されている。

(3) 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。

(4) 使用の際は防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣を着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

(5) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2) オンコルOK粒剤（登録番号 第22787号、ベンフラカルブ5%）

(1) 誤食などのないよう注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤による中毒に対しては動物実験で硫酸アトロピン製剤の投与が有効であると報告されている。

(3) 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。

(4) 使用の際は防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

3) オンコル粒剤1（登録番号 第18190号、ベンフラカルブ1%）

(1) 本剤による中毒に対しては動物実験で硫酸アトロピン製剤の投与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) グランドオンコル粒剤（登録番号 第20317号、ベンフラカルブ8%）

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

- (2) 本剤による中毒の治療法としては硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。
- (3) 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。
- (4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

5) オンコルマイクロカプセル (登録番号 第 20337 号、ベンフラカルブ 20%)

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験で硫酸アトロピン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 使用の際は防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

VIII. 毒性

〔毒性試験一覧表〕

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
1	急性毒性・14日観察	マウス ICR系	♂: 10 ♀: 10	経口	64, 80, 100, 125, 156	♂: 106 (92.2~121.9) ♀: 102 (86.4~120.4)	(1982)	123
			♂: 10 ♀: 10	皮下	♂: 200, 228, 260, 296, 338, 385 ♀: 200, 228, 260, 296, 338, 385, 439	♂: 288 (261.8~316.8) ♀: 300 (272.6~336.0)		
			♂: 10 ♀: 10	腹腔内	60, 72, 86, 104, 124, 149	♂: 101 (89.3~114.1) ♀: 101 (89.3~114.1)		
2	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 10 ♀: 10	経口	♂: 80, 96, 116, 139, 167 ♀: 67, 80, 96, 116, 139, 167	♂: 110 (98.2~123.2) ♀: 105 (91.3~120.8)	(1982)	125
			♂: 10 ♀: 10	皮下	♂: 200, 240, 288, 346, 415, 498 ♀: 240, 288, 346, 415, 498, 597	♂: 340 (295.7~391.0) ♀: 410 (366.1~459.2)		
			♂: 10 ♀: 10	腹腔内	♂: 29, 35, 42, 50, 60, 72, 86 ♀: 24, 29, 35, 42, 50, 60, 72, 86	♂: 54 (47.8~61.0) ♀: 52 (45.6~59.3)	(1982)	
			♂: 10 ♀: 10	経皮	0, 250, 500, 1000 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1982)	126
			♂: 10	吸入	0, 11.3, 32.8, 46.5 53.6, 62.0 ppm 0, 0.19, 0.55, 0.78, 0.90, 1.04 mg/L	♂: 36.3 ppm (25.6~42.3) 0.61 mg/L (0.43~0.71)	(1983)	127
76 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経口	0, 135, 165, 202, 246, 300	♂: 222.6 (192.0~260.5) ♀: 205.4 (174.9~239.9)	(1996)	128
77 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経皮	0, 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1996)	129
78 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	吸入	0, 0.237, 0.307, 0.453 mg/L	♂: 0.392 (0.2828~0.5009) ♀: 0.300 (0.2405~0.3603)	(1997)	130
3	急性毒性・14日観察	イヌ ビーグル	♂: 2 ♀: 2	経口	175, 230, 300, 520	♂: ≒300 ♀: 230~300	(1982)	132
7-1	皮膚一次刺激性 7日観察	ウサギ 日本白色種	♂: 6	塗布	1ヶ所: 0.5 mL (2ヶ所/1匹)	刺激性なし	(1981)	133
79 (GLP)	皮膚一次刺激性 72時間観察	ウサギ 日本白色種	♂: 6	塗布	1ヶ所: 0.5 mL	刺激性なし	1997)	134
6-1	眼一次刺激性 7日観察	ウサギ 日本白色種	♂: 3~6	点眼	片眼に0.1 mL	極く軽度の刺激性	(1981)	135
80 (GLP)	眼一次刺激性 48時間観察	ウサギ 日本白色種	非洗眼♂: 6 洗眼 ♂: 3	点眼	片眼に0.1 mL	極く軽度の刺激性	(1997)	136
8 (GLP)	皮膚感作性 35日観察	モルモット Hartley系	♂: 5 ♀: 5	塗布	感作: 原体を0.2 mL 惹起: 50%を0.2 mL	皮膚感作性なし	(1982)	138
81 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 惹起後48時間観察	モルモット Hartley系	被験物質: 20	皮内・ 塗布	感作: 皮内 塗布 惹起: 塗布	皮膚感作性なし	(1997)	139

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
86 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット Fischer 344系	♂: 10 ♀: 10	経口	0, 1.6, 8, 40	無毒性量 ♂: 1.6 mg/kg ♀: 1.6 mg/kg	(2008)	142
9 (GLP)	急性遅発性神経毒性 14日間観察	ニワトリ 白色レグホン 系	♀: 4	経口	40, 50, 64, 80, 160 320	♀: 92.2 (63.0~135.1)	(1982)	150
	42日間観察	ニワトリ 白色レグホン 系	♀: 10	経口	0, 160	急性遅発性神経毒性なし		
90	亜急性毒性 6ヶ月	イヌ ビーグル	♂: 6 ♀: 6	経口	0, 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg/日	最大無作用量: ♂: 2.5 mg/kg/日 ♀: 2.5 mg/kg/日	(1982)	151
10	亜急性毒性 13週	マウス ICR系	♂: 25 ♀: 25	飼料 混入	0, 100, 300, 1000 ppm ♂: 0, 16.3, 47.1 161.9 ♀: 0, 22.8, 62.7 222.1	最大無作用量: 300 ppm ♂: 47.1 mg/kg/日 ♀: 62.7 mg/kg/日	(1982)	161
11 (GLP)	亜急性毒性 13週	ラット Fischer 344系	♂: 20 ♀: 20	飼料 混入	0, 200, 400, 800 ppm ♂: 0, 13.6, 27.9 58.0 ♀: 0, 15.7, 32.5 67.7	最大無作用量: <200 ppm ♂: <13.6 mg/kg/日 ♀: <15.7 mg/kg/日	(1982)	166
12 (GLP)	亜急性経皮毒性 21日	ウサギ New Zealand White種	♂: 5 ♀: 5	経皮	0, 30, 100, 300 mg/kg/日	最大無作用量: ♂: ≒30 mg/kg/日 ♀: ≒30 mg/kg/日	(1982)	172
82 (GLP)	亜急性経皮毒性 28日	ラット Wistar系	♂: 5 ♀: 5	経皮	0, 5, 25, 125 mg/kg/日	最大無毒性量: ♂: 25 mg/kg/日 ♀: 25 mg/kg/日	(2001)	175
	90日間反復吸入毒性	本剤の使用形態や蒸気圧から長期にわたって気道暴露をうけるとは考えられないため試験省略						
87 (GLP)	反復投与神経毒性試験 13週	ラット Fischer 344系	♂: 10 ♀: 10	飼料 混入	0, 30, 120, 480 ppm ♂: 0, 1.84, 7.64, 31.5 ♀: 0, 2.09, 8.60, 36.7	最大無毒性量: 30 ppm ♂: 1.84 mg/kg/日 ♀: 2.09 mg/kg/日	(2008)	179
	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の結果、明らかに遅発性神経毒性がないと認められるため試験省略						
13	慢性毒性 2カ年	イヌ ビーグル	♂: 6 ♀: 6	経口	0, 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg/日	最大無作用量: ♂: 2.5 mg/kg/日 ♀: 2.5 mg/kg/日	(1984)	188
14 (GLP)	慢性毒性・発癌性 12ヶ月 (ハイ・グループ)	ラット Fischer 344系	♂: 20 ♀: 20	飼料 混入	0, 200, 400, 800 ppm ♂: 0, 11.9, 24.7 51.3 ♀: 0, 14.0, 28.7 62.9	最大無作用量: <200 ppm ♂: <11.9 mg/kg/日 ♀: <14.0 mg/kg/日	(1983)	199
15 (GLP)	慢性毒性・発癌性 24ヶ月 (イン・グループ)	ラット Fischer 344系	♂: 50 ♀: 50	飼料 混入	0, 100, 200, 400 ppm ♂: 0, 11.9, 24.7 51.3 ♀: 0, 14.0, 28.7 62.9	最大無作用量: <100 ppm ♂: <5.5 mg/kg/日 ♀: <6.7 mg/kg/日	(1984)	207
16 (GLP)	慢性毒性・発癌性 24ヶ月 (確認試験)	ラット Fischer 344系	♂: 50 ♀: 50	飼料 混入	0, 25 ppm ♂: 0, 1.5 ♀: 0, 1.8	最大無作用量: 25 ppm ♂: 1.5 mg/kg/日 ♀: 1.8 mg/kg/日	(1986)	224

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載 頁
17 (GLP)	発癌性 18ヶ月	マウス ICR系	♂: 50 ♀: 50	飼料 混入	0, 100, 300, 1000 ppm ♂: 0, 15.4, 45.1 151.6 ♀: 0, 19.3, 56.5 189.8	発癌性なし 最大無作用量: 300 ppm ♂: 45.1 mg/kg/日 ♀: 56.5 mg/kg/日	(1984)	237
18 (GLP)	2世代繁殖 370日観察	ラット SD系	F0世代 ♂: 15 ♀: 30 F1世代 ♂: 15 ♀: 30	飼料 混入	0, 25, 100, 400 ppm ♂: 0, 1.6, 6.5, 27.5 ♀: 0, 2.0, 8.2, 36.3	親及び繁殖性: 25 ppm ♂: 1.6 mg/kg/日 ♀: 2.0 mg/kg/日	(1984)	257
89 (GLP)	2世代繁殖 18~20週間	ラット Wistar系	P世代 ♂: 24 ♀: 24 F1世代 ♂: 24 ♀: 24	飼料 混入	0, 30, 100, 300 ppm P ♂: 0, 1.89, 6.46, 18.8 ♀: 0, 2.29, 7.78, 23.1 F1 ♂: 0, 2.28, 7.62, 24.2 ♀: 0, 2.59, 8.94, 28.3	無毒性量: 30ppm ♂: 1.89 mg/kg/日 ♀: 2.29 mg/kg/日	(2010)	263
19 (GLP)	催奇形性 妊娠6-19日投与 20日観察	ラット SD系	妊娠♀: 24	経口	0, 2, 10, 40 mg/kg/ 日	催奇形性なし 最大無作用量: 2 mg/kg/日	(1983)	279
20 (GLP)	催奇形性 妊娠7-29日投与 30日観察	ウサギ New Zealand White種	妊娠♀: 18-20	経口	0, 5, 10, 15 mg/kg/ 日	催奇形性なし 最大無作用量: 5 mg/kg/日	(1983)	285
21-1	変異原性 Rec assay	枯草菌			50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 μg/disk	DNA損傷誘発性なし	(1982)	289
21-2	変異原性 復帰変異原性	大腸菌: WP2hcr サネネ菌: TA1535, TA100 TA1537, TA1538 TA98			10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 μg/plate	復帰変異原性なし		290
21-3 (GLP)	変異原性 復帰変異原性	サネネ菌: TA1535, TA100 TA1537, TA1538 TA98			61.7, 185.2, 555.6, 1666.7, 5000 μg/plate	復帰変異原性なし	(1982)	292
83 (GLP)	変異原性 哺乳動物細胞遺伝子突然変異	L5178Y マウスリンフォーマ細胞			+S9 mix: 0.3, 1.0, 1.8, 3.3, 5.6, 10, 18, 33 μg/mL -S9 mix: 0.3, 1.0, 1.8, 3.3, 5.6, 10, 13, 18, 24, 33 μg/mL	陰性	(1999)	294
23 (GLP)	変異原性 染色体異常誘発性 急性 亜急性	ラット SD系 ラット SD系	♂: 15 ♀: 15 ♂: 5 ♀: 5	経口 経口	0, 5, 15, 50 0, 5, 15, 50	染色体異常誘発性なし	(1983)	297
84 (GLP)	変異原性 染色体異常誘発性	ヒトリンパ球	♂: 3		24時間暴露: 10, 33, 100 μg/mL 48時間暴露: 1, 3, 10, 33, 56, 75, 100 μg/mL	陰性	(2002)	299

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
24 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス CD-1系	♂: 4 ♀: 4	経口	0, 5, 50	染色体切断能なし	(1983)	303
25	生体に及ぼす影響 コリンエステラーゼ活性 に及ぼす影響	<i>in vitro</i>	仔牛赤血球			<i>in vitro</i> でコリンエステラーゼ阻害活性は極めて弱い	(1983)	304
		<i>in vivo</i> ラット SD系	♂: 3-5	経口	0, 110, 143	全血、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼの阻害作用あり	(1983)	305
44	生体に及ぼす影響 (薬理試験)	<i>in vitro</i> ラットSD系 (輸精管) モルモット Hartley系(回腸) ウサギ日本白色種 (血液及び回腸)	♂: 3-5	添加	0, 10 ⁹ , 10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL	10 ⁸ ~10 ⁶ g/mL	(1988)	306
		<i>in vivo</i> マウスICR系 ラットSD系 ウサギ日本白色種	♂: 3-10	経口	0, 5, 15, 50 mg/kg	5 mg/kg		
26	解毒	ラットSD系	♂: 10	経口 腹腔内	ベンフラカルブ: 150, 200 mg/kg 硫酸アトロピン: 50, 100 mg/kg 2-PAM: 50, 100 mg/kg	解毒剤としては硫酸アトロピンが有効	(1984)	312
28	使用者安全 ボランティア試験	ヒト	♂: 12 ♀: 2	本剤暴露の影響を調べるため、水田でボランティア試験を実施した		影響なし	(1985)	313

申請者注：網掛けした試験項目は、残留農業安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類	供試動物	供試化合物	LD ₅₀ (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
5	急性経口毒性 7日観察 (代謝物)	ラット		6.4~14.1	(1976)	314
		ラット		17.9		
		ラット		69		
		ラット		1800~2200		
		ラット		1350		
		ラット		295		
		マウス		40~70		
	急性経口毒性 7日観察 (原体混在物)	マウス		163	(1984)	J. Agric. Food Chem 29, 1280 (1981)
		マウス		50~100		
		マウス		>100		
		マウス		>100		
		ラット		>5000		
	急性経口毒性 14日観察 (原体混在物)	マウス		>2000	(1982)	(1984)
		マウス		>2000		
22	変異原性 復帰変異原性	大腸菌: WP2uvrA サルモネラ菌: TA1535 TA100 TA1537 TA1538 TA98	投与量: 1, 5, 10 100, 500 1000, 5000 10000 μg/plate	復帰変異原性なし	(1981)	317
					(1981)	
					(1985)	
					(1982)	
					(1985)	
					(1982)	
					(1985)	
					(1982)	
					(1985)	
					(2014)	
大腸菌: WP2uvrA サルモネラ菌: TA1535 TA100 TA1537 TA98	2.44, 4.88, 9.77, 19.5, 39.1, 78.1, 156.313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	(2015)				
		(2015)				

3. 製剤を用いた試験成績

1) 5%粒剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
46 (GLP)	急性毒性・14日観察	マウス ICR系	♂: 5 ♀: 5	経口	0, 1000, 1300, 1600, 2100, 2700, 3600, 4600	♂: 2520 (1987~3137) ♀: 1944 (1562~2460)	(1988)	331
4	急性毒性・14日間	ラット SD系	♂: 10 ♀: 10	経口	0, 590, 770, 1000, 1300, 1690	♂: 1078.8 (961.3~1210.3) ♀: 924.4 (808.0~1050.1)	(1983)	332
			♂: 10 ♀: 10	経皮	0, 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1988)	
	急性吸入毒性	くん煙剤等のように、気化させて使用する剤型ではないため、試験省略						
7-2	皮膚一次刺激性 7日観察	ウサギ 日本白色種	♂: 6	塗布	1ヶ所に0.5g (2ヶ所/1匹)	軽微な刺激性	(1983)	333
6-2	眼一次刺激性 7日観察	ウサギ 日本白色種	♂: 3~6	点眼	片眼に0.1g	無洗眼: 軽微の刺激性 洗眼: 刺激性無し	(1983)	334
	皮膚感作性	原体および高含量製剤(8%粒剤)で皮膚感作性が認められないことから、皮膚感作性が無いと考えられるため試験省略						

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

2) 1%粒剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
47 (GLP)	急性毒性・14日観察	マウス CD-1系	♂: 5 ♀: 5	経口	5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1991)	335
48-1 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット CD系	♂: 5 ♀: 5	経口	5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1991)	336
48-2 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット CD系	♂: 5 ♀: 5	経皮	2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1991)	337
	急性吸入毒性	くん煙剤等のように、気化させて使用する剤型ではないため、試験省略						
50 (GLP)	皮膚一次刺激性 72時間観察	ウサギ New Zealand White種	♂♀: 6	塗布	1ヶ所に0.5g (2ヶ所/1匹)	刺激性なし	(1991)	338
49 (GLP)	眼一次刺激性 8日観察	ウサギ New Zealand White種	♂♀: 3-6	点眼	片眼に0.1g	刺激性なし	(1991)	339
51 (GLP)	皮膚感受性 30日観察	モルモット Hartley系	♂: 5 ♀: 5	塗布	感作: 50%を0.25mL 惹起: 50%、10%を0.25mL	感受性なし	(1991)	341

3) 8%粒剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
52 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経口	585、795、1081、1471、2000	♂: 1261.0 (1022.1~1555.7) ♀: 1254.6 (971.6~1659.8)	(1998)	343
53 (GLP)	急性毒性・14日観察	マウス ICR系	♂: 5 ♀: 5	経口	651、911、1276、1786、2500	♂: 1711.7 (1337.1~2244.2) ♀: 1315.6 (1005.3~1711.9)	(1998)	344
54 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経皮	2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1998)	345
	急性吸入毒性	くん煙剤等のように、気化させて使用する剤型ではないため、試験省略						
56 (GLP)	皮膚一次刺激性 72時間観察	ウサギ 日本白色種	♂♀: 6	塗布	1ヶ所に0.5g (2ヶ所/1匹)	軽微な刺激性	(1998)	346
55 (GLP)	眼一次刺激性 7日観察	ウサギ 日本白色種	♂♀: 9	点眼	片眼に0.1g	中程度の刺激性	(1998)	347
57 (GLP)	皮膚感受性 48時間観察	モルモット Hartley系	♀: 20	塗布	感作: 60%を0.2mL 惹起: 60%を0.2mL	感受性なし	(1998)	349

4) 20%マイクロカプセル

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	一群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	報告機関 (報告年)	記載頁
58 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経口	320、500、800	♂: 644 (464~1012) ♀: 643 (470~988)	(1997)	351
59 (GLP)	急性毒性・14日観察	マウス ICR系	♂: 5 ♀: 5	経口	492、614、768、956、1200、 1500	♂: 787.8 (665.8~931.6) ♀: 938.9 (789.9~1125.1)	(1998)	352
60 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	経皮	2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1997)	353
61 (GLP)	急性毒性・14日観察	ラット SD系	♂: 5 ♀: 5	吸入	1.07mg/L	♂: >1.07mg/L ♀: >1.07mg/L	(1997)	354
63 (GLP)	皮膚一次刺激性 96時間観察	ウサギ New Zealand White種	♂♀: 6	塗布	1ヶ所に0.5g (2ヶ所/1匹)	刺激性なし	(1997)	356
62 (GLP)	眼一次刺激性 72時間観察	ウサギ New Zealand White種	♂♀: 9	点眼	片眼に0.1g	軽度な刺激性	(1997)	357
64 (GLP)	皮膚感受性 72時間観察	モルモット Hartley系	♂: 20	塗布	感作: 原液を0.4mL 惹起: 50%を0.4mL	感受性あり	(1997)	358

申請者注: 網掛けした試験項目は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

急性経口、皮下、腹腔内及びに腹腔内毒性試験

マウスにおける急性経口、皮下並びに腹腔内毒性試験

(資料 1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： CRJ: CD-1 (ICR)系マウス(5週齢)、1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

方法： いずれの投与においても、検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内
投与量(mg/kg)	64、80、100、125、 156	200、228、260、296、 338、385、439(雌)	60、72、86、104、 124、149
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：106(92.2~121.9) 雌：102(86.4~120.4)	雄：288(261.8~316.8) 雌：300(272.6~336.0)	雄：101(89.3~114.1) 雌：101(89.3~114.1)
死亡開始時間及 び終了時間	15分 48時間	15分 48時間	15分 6時間
症状発現時間及 び消失時期	5分 2日	5分 2日	5分 2日
最大無作用量 (mg/kg)	〔死亡の認められな かった最高投与量： 雌雄共に64〕	〔死亡の認められなか った最高投与量： 雌雄共に200〕	〔死亡の認められ なかった最高投 与量：雌雄共に60〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

中毒症状としては、雌雄に関係なくうずくまり、全身の震え、流涎、流涙及び間代性痙攣を伴う腹臥姿勢が観察された。

各投与経路における毒性を比べると、腹腔内と経口投与では皮下投与に比べ毒性が強く発現した。皮下の場合は毒性が弱く、これらの組織から本剤は吸収され難いことが示唆された。

解剖所見においては、経口投与の死亡例では胃の出血が見られた。同投与の生存例では特記すべき異常はなかった。皮下投与の死亡例では皮下の投与部位に油状液体（検体様物質）の残留が見られた。同投与の生存例では、皮下の投与部位に膨隆（水腫様変化）が見られた。腹腔内投与の死亡例では、腹腔内に油状液体（検体様物質）の残留と胃の出血が見られた。同投与の生存例では、横隔膜及び肝臓の表面に白色斑点の散在が見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットにおける急性経口、皮下並びに腹腔内毒性試験

(資料 2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： CRJ: CD (SD)系ラット(5週齢)、1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

方法： いずれの投与においても、検体をコーンオイルに溶解して投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	67 (雌)、80、96、116、139、167	200 (雄)、240、288、346、415、498、597 (雌)	24 (雌)、29、35、42、50、60、72、86
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：110 (98.2~123.2) 雌：105 (91.3~120.8)	雄：340 (295.7~391.0) 雌：410 (366.1~459.2)	雄：54 (47.8~61.0) 雌：52 (45.6~59.3)
死亡開始時間及び終了時間	3時間 72時間	3時間 7日	1時間 6日
症状発現時間及び消失時期	5分 4日	15分 4日	5分 3日
最大無作用量 (mg/kg)	死亡の認められなかった最高投与量： 雄80、雌67	死亡の認められなかった最高投与量： 雄200、雌240	死亡の認められなかった最高投与量： 雄29、雌24

中毒症状としては、雌雄に関係なく全身の震え、流涎、流涙及び間代性痙攣を伴う腹臥姿勢、呼吸抑制、眼球突出、角膜反射の低下及び血涙が観察された。

各投与経路における毒性を比べると、腹腔内投与において最も強く毒性が現れた。皮下の場合は毒性が弱く、これらの組織から本剤は吸収され難いことが示唆された。解剖所見においては、経口投与の死亡例では胃の出血あるいは充血と脾臓の退色あるいは萎縮が見られた。同投与の生存例では特記すべき変化は認められなかった。皮下投与の死亡例では投与部位に油状液体（検体様物質）の残留と脾臓の退色あるいは萎縮が見られた。同投与の生存例では投与部位に膨隆（検体様物質の残留と水腫様変化）が見られた。腹腔内投与の死亡例では、腹腔内に油状液体（検体様物質）の残留と脾臓の退色及び萎縮が見られた。同投与の生存例では、腹腔内臓器の表面に白色斑点の散在が見られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： SD系ラット（雄：8週齢、雌：9週齢）、1群雌雄各10匹

試験期間： 14日間観察

方法： 刈毛した背部皮膚（40 cm²）に検体を24時間塗布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、250、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼区間)	雌雄共に>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	1時間 24時間
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄共に1000

中毒症状としては、雌雄とも2000 mg/kg投与群で軽度の振顫が観察された。解剖所見では、主要臓器に著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及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 2)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物： SD系ラット (6週齢)、1群雄10匹

試験期間： 7日間観察

方法： 実測濃度：0、11.3、32.8、46.5、53.6及び62.0 ppm
(0、0.19、0.55、0.78、0.90及び1.04 mg/L)

設定濃度：0、81.6、163.9、179.9、228.8及び261.1 ppm

暴露条件： チャンバー容積 100 L

通気量 42.5 L/分

噴射圧 0.25~1.0 kg/cm²

検体にキシレンを加え70%溶液を作製し、これを噴射し1時間全身暴露した。濃度はフレッシュエアーの噴射圧を変えることにより設定した。なお、対照として空気のみ通気した。

試験項目： 暴露中及び暴露後7日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	吸入
LC ₅₀ (95%信頼区間)	36.3 ppm、 (25.6~42.3)、 0.61 mg/L (0.43~0.71)
死亡開始時間 及び終了時間	15分 2日
症状発現時間 及び消失時間	数分 6日
最大無作用量 (ppm)	〔 死亡例のみられなかった 最高投与量：11.3 〕

中毒症状としては、自発運動の減少、流涎、流涙、眼球突出、不規則で遅い呼吸、呼吸困難、喘ぎ、振顫及び攣縮が観察された。

解剖所見において、死亡例では肺表面に赤色斑点、肺の褪色、肝の黒色化、胃腸内容物の減少及び胃腸内に黄色粘性液体の貯留がみられた。生存動物では主要臓器に著変は認められなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 76)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物： Crj:CD (SD) 系ラット、投与時約 5 週齢、
体重：雄 152.2~177.0 g、雌 124.7~140.2 g、1 群雌雄 5 匹

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁・混和して経口投与した。投与前に 1 晩絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 1、2、3、7 および 14 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、135、165、202、246、300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：222.6 (192.0~260.5) 雌：205.4 (174.9~239.9)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 5 分 投与後 2 日
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分 投与後 6 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：165 雌：135

一般状態では、すべての投与群に主に筋肉の線維束性収縮、流涎、活動性の低下、粘液便、紅涙、肛門周囲の汚れ等がみられ、更に投与量の増加とともにこれらの変化に加え、横臥姿勢、開口呼吸、鎮静、眼球突出が観察された。特に高用量群では短時間に発現する傾向がみられた。しかし、生存例では回復傾向を示し、投与後 6 日以降には各投与群に異常変化は認められなかった。

体重では、全ての投与群に有意な増加抑制がみられ、165 mg/kg 以上の投与群に有意な減少が認められた。しかし、雌では投与後 7 日以降には回復し、雄についても投与後 14 日には回復傾向がみられた。なお、246 mg/kg 群の雌及び 300 mg/kg 群の雌雄では死亡が多発したため、比較検定は出来なかった。

剖検では、各投与群の死亡例の胃（腺胃）粘膜に灰白色物質または灰黄色物質の付着がみられ、小腸にはいずれも黄白色内容物が認められた。また、一部の投与群の胃（腺胃）粘膜に暗赤色点が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 77)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：

試験動物： Crj:CD(SD)系ラット、投与時約7週齢

体重：雄 278.9～306.4 g、雌 190.5～216.8 g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を、剃毛した背部(4×5 cm)に24時間閉塞貼付した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。投与前、投与後1、2、3、7及び14日に体重を測定した。また、試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡なし
症状発現時間 および消失時間	症状なし
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>2000

観察期間を通じて各群雌雄に死亡例は認められず、一般状態においても特記すべき変化は認められなかった。

体重では、2000 mg/kg 群の雄の投与後2日に体重減少がみられ、投与後7日に増加抑制が認められた。しかし、投与後14日には有意な変化は認められなかった。同群の雌では、試験期間を通じて有意な変化は認められなかった。

剖検では、各群雌雄共に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及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 78)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

試験動物: SD系ラット、投与時約8週齢

体重: 雄 236~286 g、雌 196~228 g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をエアロゾル発生器によりミストを発生させ、4時間鼻部暴露した。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)		3.36	7.29	8.10
実測濃度 (mg/L) ¹⁾		0.237	0.307	0.453
粒子径分布 (%) ²⁾	<10 μm	99.3	98.3	98.7
	<6.0 μm	93.1	87.8	88.7
	<3.5 μm	75.1	63.5	64.5
	<2.0 μm	19.8	12.3	16.3
	<0.9 μm	2.0	1.5	2.2
	<0.5 μm	0.0	0.0	0.0
空気力学的質量中位径 (μm)		2.7	3.2	3.0
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)		96.3	92.6	93.6
チャンバー内容積 (L)		30		
チャンバー内通気量 (L/分)		10		
暴露条件		ミスト 4時間 鼻部暴露		

¹⁾: チャンバー内のミストをグラスファイバーフィルターにより捕集し、HPLC法により実測濃度を求めた。

²⁾: カスケードインパクターによる2回測定の平均値

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。暴露前、暴露後7および14日に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行い、肺の重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

結果：

性	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	0, 0.237, 0.307, 0.453	
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	0.392 (0.2828~0.5009)	0.300 (0.2405~0.3603)
死亡開始時間	暴露開始後2時間以内	暴露開始後1時間以内
死亡終了時間	暴露開始後1日以内	暴露開始後2日以内
症状発現時間	暴露開始後15分以内	暴露開始後15分以内
症状消失時間	暴露終了後5日に消失	暴露終了後10日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	0.237	<0.237

一般状態では、全ての投与群に暴露期間中に、筋肉の線維束性収縮及び排泄物による被毛の汚れがみられた。暴露後の観察期間中では、全身性の震顫、眼球突出、昏睡、体温低下、聴覚の低下、排泄物による被毛の汚れ、及び鼻口周囲の被毛の濡れがみられた。

0.453 mg/L の濃度区では、更に不規則呼吸や呼吸運動の異常がみられた。

体重変化については、0.307 mg/L の濃度区で暴露後1週間に全生存例で減少したが、暴露後2週間では対照群とほぼ同様な増加を示した。

剖検では、死亡例で肺の鬱血がみられた。また、死亡例の肺重量（対体重比）は対照群と比べ、高かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

イヌにおける急性経口毒性試験

(資料 3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬 (5ヶ月齢)、1群雌雄各2匹

試験期間： 14日間観察

方法： 検体をゼラチンカプセルに充填し、経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。また、体重、摂餌量及び摂水量についても毎日測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：175、300、520 雌：175、230、300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：≒300 雌：230~300
死亡開始時間 及び終了時間	1日 8日
症状発現時間 及び消失時期	30分 7日
最大無作用量 (mg/kg)	〔死亡の認められなかった 最高投与量：雄175、雌230〕

中毒症状としては、雌雄に関係なく、水様便、よろめき歩行、攣縮、嘔吐、流涙、血便、異常呼吸及び横臥状態が観察された。

雌雄とも各検体投与群で体重増加の抑制あるいは体重減少、摂餌量及び摂水量の減少が投与後1から7日間に見られた。

解剖所見においては、死亡例では胸腔及び腹腔内諸臓器の鬱血、消化器の粘膜下出血及び十二指腸下部より回腸上部にかけて重積が見られた。生存例では諸臓器に肉眼的な異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 7-1)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験動物： 日本白色ウサギ（体重 2.5~3.0 kg）1群雄6匹

試験期間： 7日間観察

方法： 背部被毛を刈毛した後、1匹につき6.25cm²の無傷皮膚部位と有傷皮膚部位をそれぞれ2ヶ所設け、各1ヶ所に0.5mLの検体を24時間塗布した。皮膚に残った検体は希釈中性洗剤液を用いて拭き取った。

観察項目： 塗布後24時間、48時間、72時間、4日、5日、6日及び7日後に塗布部位の刺激性変化（紅斑、浮腫及び痂皮）の有無と程度を観察した。

結果： 観察した刺激性変化をDraizeの評価表に従って採点した結果は、以下のとおりであった。

群	項目	観察項目	塗布後の時間						
			24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日
無傷皮膚 6匹平均	対照	紅斑・痂皮	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0
	検体	紅斑・痂皮	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0	0	0	0	0	0	0
有傷皮膚 6匹平均	対照	紅斑・痂皮	0.33	0.17	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0.33	0.17	0	0	0	0	0
	検体	紅斑・痂皮	0.5	0.33	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0
		合計	0.5	0.33	0	0	0	0	0

無傷皮膚においては、対照及び検体塗布部ともに刺激反応は認められなかった。無傷皮膚では塗布後24時間に対照及び検体塗布部ともに軽度の紅斑が見られた。この症状は塗布後48~72時間以内に消失した。

以上の結果より、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 79)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種ウサギ、投与時9～10 週齢、体重：1.98～2.21 kg、1群6匹

試験期間： 72 時間観察

方法： 0.5 mL の検体を刈毛した動物の背中 of 皮膚 (2.5×2.5 cm) に適用し、閉塞貼付した。
暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用蒸留水を用いて拭き取った。

試験項目： 暴露終了後1、24、48 および72 時間に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、採点した。採点は、農水省ガイドラインの方法に準じた。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表に示した。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

*：判定基準の最高評点

観察期間を通して、皮膚刺激性反応は認められなかったため、検体には皮膚刺激性はないと結論付けられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 6-1)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種ウサギ (体重 2.5~3.0 kg)、洗眼群 3 匹及び無洗眼群 6 匹

試験期間： 7 日間観察

方法： 0.1 mL の検体を右眼に点眼し、3 匹は 30 秒後に微温湯で 1 分間洗眼した (洗眼群)。残り 6 匹については洗眼しなかった (無洗眼群)。

観察項目： 点眼後 3 時間、24 時間、48 時間、72 時間、5 日、6 日及び 7 日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察した刺激性変化を Darize の評価表に従って採点した結果は、以下のとおりであった。

群	項目	観察項目	投与後の時間						
			3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	5 日	6 日	7 日
洗眼群 (3 匹平均)		角膜	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	2.0	1.3	0	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	2.0	0	0	0	0	0	0
	合計	4.0	1.3	0	0	0	0	0	
無洗眼群 (6 匹平均)		角膜	0	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	1.7	1.3	0	0	0	0	0
		浮腫	1.3	0	0	0	0	0	0
		分泌物	1.7	0	0	0	0	0	0
	合計	4.7	1.3	0	0	0	0	0	

洗眼群及び無洗眼群とも、点眼後 3 時間より結膜の発赤ならびに分泌物が多く動物に見られた。それらの程度は洗眼群では軽度で、無洗眼群では軽度から中等度であった。また、無洗眼群では結膜の軽度から中等度の腫脹が見られた。これらの症状は、以後その強度を増すことなく、点眼後 48 時間以内に消失した。両群とも点眼後 3 時間に縮瞳が見られたが、角膜の白濁並びに虹彩の損傷は認められなかった。

以上の結果より、本剤はウサギの眼粘膜に対して、極く軽度の刺激性 (minimally irritating) があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 80)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物： 日本白色種雄性ウサギ、投与時 13～14 週齢、体重 2.57～2.86 kg、

非洗眼群： 6 匹、洗眼群： 3 匹

試験期間： 72 時間観察

方法： 0.1 mL の検体を右眼に適用した。洗眼群については、点眼後 3 分に約 100 mL の生理食塩水で洗浄した。

試験項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに準じて採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示した。

非洗眼群では、投与後 1 時間目に評点 1 の結膜充血が 5 例、評点 1 の結膜浮腫が 2 例に、24 時間目には評点 1 の結膜充血が 3 例にみられた。洗眼群では、1 時間目にいずれも評点 1 の結膜充血及び結膜浮腫が 2 例に、24 時間目にも評点 1 の結膜充血が 2 例にみられた。これらの変化は 48 時間目にはすべて消失した。

以上より、本剤の眼一次刺激性はごく軽度であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

表 ベンフラカルブのうさぎに対する眼刺激性変化の採点

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群	動物番号1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	小計			13	2	0	0	0
	動物番号2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	小計			13	0	0	0	0
	動物番号3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	小計			13	2	1	0	0
	動物番号4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	小計			13	1	0	0	0
	動物番号5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
小計			13	1	1	0	0	
動物番号6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
小計			13	1	1	0	0	
合計			78	7	3	0	0	
平均			13	1.17	0.5	0	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.67	0.67	0	0	
		浮腫	4	0.67	0.0	0	0	
	合計*			13	1.33	0.67	0	0

* : 3匹による平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(3) 皮膚感作

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 8)

試験機関:

[米国 GLP 対応]

報告書作成年: 1982 年

検体純度:

試験動物: Hartley 系モルモット (体重: 雄 305~362、雌: 313~374g)、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 35 日間観察

方法: Buehler 法

感作: 背部の被毛を刈毛し、1 回につき 0.2 mL の原液を 6 時間塗布し、これを週 3 回の間隔で連続 3 週間 (合計 9 回) 行った。陽性対照としては、DNCB (2, 4-dinitro-chlorobenzene) の 0.63% エタノール溶液を同様に塗布した。

惹起: 最終感作の 2 週間後に、感作時と同様にベンフラカルブの 50% アセトン溶液 0.2 mL と陽性対照である DNCB の 0.1% エタノール溶液 0.2 mL を皮膚に 6 時間塗布した。

観察項目: 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果: 検体投与群においては皮膚反応は認められなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑が認められた。

以上の結果から本剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はO A Tアグリオ株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 81)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

試験動物： Hartley 系雌モルモット、投与時約5週齢、体重：278～332 g

群構成： 検体感作群：20 匹、検体非感作群：10 匹

観察期間： 48 時間観察

試験操作： Maximization 法

投与量設定根拠：

これらの結果から、皮膚感作には1%溶液を、塗布感作及び惹起には原液を使用することにした。

また、陽性対照物質として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用いた。

感作； 肩甲部を刈毛し、検体感作群は、1) 注射用蒸留水とフロイント完全アジュバント(FCA)の乳化液、2) 1%検体のコーンオイル液、3) 1%検体のコーンオイル-FCAの混合液の3種各0.05 mLを正中線を対称軸として左右各1ヶ所、計6ヶ所に皮内投与した。陰性対照群には、1)のみを皮内投与した。

さらに、皮内投与後7日に検体感作群には0.5mLの検体を48時間閉塞貼付した。

惹起； 最終感作の2週間後に刈毛した腹側部に0.1mLの検体を24時間閉塞貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

試験項目： 惹起後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。
皮膚反応の判定基準を以下に示した。

皮膚反応の判定基準

①紅斑	評点
紅斑なし	0
ごく軽度の紅斑	1
明らかな紅斑	2
中～強度の紅斑	3
強い紅斑～痂皮の形成	4
②浮腫	
浮腫なし	0
軽度の浮腫	1
中等度の浮腫	2
強度の浮腫	3

$$\text{平均評価点} = \frac{\Sigma [①+②]}{\text{全動物数}}$$

$$\text{感作率} = \frac{\text{陽性動物数}^*}{\text{全動物数}}$$

*紅斑または浮腫が評点 1 以上を示した動物

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										感作陽性率*	
				24 時間後					48 時間後						
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1-2	3	4	計	0	1-2	3	4	計	24hr	48hr
検体	1% 検体 (皮内投与)	100% 検体	20	19	1	0	0	1/20	19	1	0	0	1/20	5	5
	100% 検体 (経皮暴露)			10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	5	5	0	10/10	0	8	2	0	10/10	100	100
	溶媒	0.1% DNCB	10	10	0	0	0		10	0	0	0	0/10	0	0

*感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

被験物質群は、本剤の1%溶液で皮内感作後、原液で塗布感作した。感作処置終了後2週間目に原液で誘発した。その結果、誘発処置後24及び48時間目の20例中1例のみに軽度の皮膚反応（明らかな紅斑と軽度の浮腫）がみられた。しかしながら、その他全例には何らの皮膚反応も認められず、この個体のみが特異的な体質であったものと思われた。また、感作率も5%であったことから、EECの基準(Legislation, The Official Journal of the European Communities (L 180/57, Vol. 34, 8/7/91); Directive 91/325/EEC)により本剤は皮膚感作性なしと判定された。

陽性物質群は、DNCBの0.1%溶液で皮内感作し、1%溶液で塗布感作後、0.1%溶液で誘発した。その結果、全例の誘発部位に明らかな陽性反応が認められ、100%の感作率を示した。従って、DNCBには強い皮膚感作性のあることが確認された。

陰性対照群は、感作しない動物を本剤の原液または0.1%DNCB溶液で誘発した結果、全例に皮膚反応は認められなかった。この結果から、誘発時に使用した各濃度の試験物質には一次刺激性のないことが確認された。

以上の結果から、本試験条件下で本剤に皮膚感作性はないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 86)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体純度:

供試動物: Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCr1Cr1j)、1 群雌雄各 10 匹
投与時週齢; 6 週齢、投与時体重; 雄 109~127 g、雌 93~105 g

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をコーン油に懸濁して 0、1.6、8 及び 40 mg/kg の用量で、1 群雌雄各 10 匹のラットに胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。
用量設定根拠;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験期間中、いずれの用量群の雌雄においても死亡は認められなかった。

一般状態；全ての動物について一般状態を毎日観察した。

認められた所見を次表に示す。

性別	雄				雌				
投与量 (mg/kg)	0	1.6	8	40	0	1.6	8	40	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
症状									
攣縮	0	0	0	↑4	0	0	0	0	
縮瞳	0	0	0	↑9	0	0	0	↑9	
眼球混濁	0	1	0	0	1	0	0	0	
眼球腫大	0	1	0	0	1	0	0	0	
被毛湿潤	肛門周囲部	0	0	0	0	0	0	0	↑10
被毛の汚れ	口周囲部	0	0	0	0	0	0	0	3
	眼周囲部	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹部	0	0	0	0	0	0	0	1
	外陰部	0	0	0	↑6	1	0	0	1
	肛門周囲部	0	0	0	0	0	0	0	2

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Fisher 直接確率法：↑； $p \leq 0.05$ 、↑↑； $p \leq 0.01$

投与に関連した症状としては 40 mg/kg 群の雌雄で被毛（口周囲部、眼周囲部、腹部、外陰部、肛門周囲部）の汚れ、縮瞳が認められた。さらに雄では攣縮が、雌では被毛の湿潤（肛門周囲部）が認められた。

その他、対照群の雌及び 1.6 mg/kg 群の雄で認められた眼球混濁及び眼球腫大には、用量または経時的相関性が認められず、さらに正常な動物でもしばしば認められることから、偶発的変化であると判断した。

体重の変化；全生存動物について、投与開始前の機能検査実施日、投与日（試験 0 日）、投与後 7 日及び 14 日に測定した。

体重は、全ての動物で順調に増加し、雌雄とも対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

詳細な症状の観察；全ての動物について、投与前1回と投与後2時間、さらに投与後7日及び14日に、観察順を無作為化して、詳細な症状の観察を実施した。観察はケージ内あるいは外（オープンフィールド）で以下の項目を対象に実施し、それらの程度をスコアリングして記録した。

ケージ内：体位/姿勢、呼吸状態、攣縮、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性
オープンフィールド：眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物/付着物、筋緊張、取り扱いに対する反応、運動協調性、瞳孔径、瞳孔機能、常同行動、異常行動、被毛粗剛、立毛、皮膚色、活動性、探索行動、歩行異常、立ち上がり、糞個数、糞の状態、尿の状態

発生頻度に統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄				雌				
投与量 (mg/kg)	0	1.6	8	40	0	1.6	8	40	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
症状									
攣縮 (投与後2時間)	0	0	1	↑9	0	0	6	↑9	
歩行異常 (投与後2時間)	0	0	0	1	0	0	0	↑3	
筋緊張低下 (投与後2時間)	0	0	0	↑4	0	0	0	↑8	
流涙 (投与後2時間)	0	0	0	↑4	0	0	0	1	
分泌物/付着物 (投与後2時間)	眼周囲部	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻周囲部	0	0	0	1	0	0	0	0
運動協調性低下 (投与後2時間)	0	0	0	1	0	0	0	1	
縮瞳 (投与後2時間)	1	1	↑8	↑10	0	5	↑10	↑10	
瞳孔機能低下 (投与後2時間)	0	2	4	↑9	0	0	↑7	↑9	

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Dunnett 検定：↑↓； $p \leq 0.05$ 、↑↓； $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	1.6	8	40	0	1.6	8	40
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
症状								
警戒性 (投与後 2 時間)								
警戒性なし	0	0	0	0	0	0	0	0
警戒性低下	0	1	1	5	2	2	2	2
警戒性軽度の低下	10	9	9	5	8	8	8	8
警戒性の増大	0	0	0	0	0	0	0	0
警戒性の顕著な増大	0	0	0	0	0	0	0	0
有意差	—	—	—	↓	—	—	—	—
立ち上がり (投与開始前)								
0 回/分	1	1	5	4	1	0	3	1
1-5 回/分	7	7	5	5	9	10	6	7
6-11 回/分	1	2	0	1	0	0	1	2
11-15 回/分	1	0	0	0	0	0	0	0
有意差	—	—	↓	—	—	—	—	—

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Dunnett 検定: ↑ ↓ ; p ≤ 0.05

投与当日 (投与後 2 時間) の詳細な症状の観察で、8、40 mg/kg 群の雌雄ともに攣縮が認められた。また、40 mg/kg 群の雌雄では歩行異常、筋緊張の低下及び流涙が認められた。さらに、雄では眼及び鼻周囲部の分泌物付着が認められ、雌では運動協調性の低下が認められた。これらの症状は投与後 7 日までに消失した。詳細な症状の観察期間中、対照群を含む各検体投与群で認められた縮瞳及び瞳孔機能の低下は、投与当日に 8 及び 40 mg/kg 群の雌雄で最も症状の発現が著しく、また、発現した動物数も多かった。これらの有意な変化には用量相関性が認められたため、検体投与による影響であると判断した。

その他の症状として、統計学的有意な警戒性の低下が 40 mg/kg 群の雄で投与後 2 時間に認められたが、1 時点のみの変化に加え、経時的あるいは用量相関性が認められないことから、偶発的な変化であると判断した。また、統計学的有意な差は認められないものの、探索行動の亢進あるいは減少が対照群を含む各検体投与群において、投与前から散見されたが、経時的あるいは用量相関性が認められないことから、偶発的な変化であると判断した。

申請者注: 立ち上がり回数の統計学的有意な減少が 8 mg/kg 群の雄で投与前に認められたが、投与前の変化であることから検体投与とは無関係であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

機能検査；全ての動物について、投与前1回と投与後2時間、さらに投与後7及び14日の詳細な症状の観察に引き続き、以下の項目について機能検査を実施した。

感覚運動反応（位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射）、体温、握力（前肢、後肢）、着地時開脚幅、自発運動量

機能検査において対照群と比較して有意差が認められた検査項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	1.6	8	40	1.6	8	40
検査動物数	10	10	10	10	10	10
前肢握力 (投与後2時間)	96	93	∅80	94	102	∅79
後肢握力 (投与後2時間)	95	95	∅85	96	104	∅78
体温 (投与後2時間)	100	100	∅97	100	99	∅96
着地時開脚幅						
投与開始前	∅91	97	100	91	∅88	∅87
投与後2時間	∅95	102	103	107	105	100
自発運動量 (投与前)						
0-10分	97	88	102	83	90	88
10-20分	63	∅32	67	62	87	85
20-30分	23	55	8	39	11	13
30-40分	240	50	10	2*	0*	2*
40-50分	525	75	375	633	200	67
50-60分	45	9	218	40	140	40
1時間合計	88	73	91	76	84	82
自発運動量 (投与後2時間)						
0-10分	107	72	∅8	78	∅55	∅15
10-20分	80	41	∅3	70	37	∅14
20-30分	159	22	134	239	96	161
30-40分	0*	1*	∅31*	0*	∅63*	∅19*
40-50分	60	1920	640	0*	70*	25*
50-60分	100	3550	450	400	3000	∅750
1時間合計	99	71	∅13	79	62	∅20
自発運動量 (投与後7日)						
0-10分	100	87	109	∅73	∅74	80
10-20分	72	49	86	∅43	∅43	66
20-30分	70	23	87	∅7	∅18	24
30-40分	111	5	32	83	136	40
40-50分	150	50	50	0*	3*	0*
50-60分	0*	2*	63*	1*	1*	1*
1時間合計	90	∅70	103	∅55	∅57	∅67

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の数値を示す。

*：対照群あるいは投与群値が0の場合、実数を示す。

Dunnett検定：∅∅； $p \leq 0.05$ 、∅∅； $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からの続き

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	1.6	8	40	1.6	8	40
検査動物数	10	10	10	10	10	10
検査項目						
自発運動量 (投与後 14 日)						
0-10 分	79	76	89	♁73	♁73	82
10-20 分	114	101	119	78	82	65
20-30 分	214	152	305	36	75	♁14
30-40 分	↑2400	600	800	125	88	29
40-50 分	3*	0*	1*	900	50	250
50-60 分	150	150	50	1*	0*	1*
1 時間合計	90	82	98	↓71	76	↓67

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数値を示す。

* : 対照群あるいは投与群値が 0 の場合、実数を示す。

Dunnett 検定 : ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$, ♁ ♁ ; $p \leq 0.01$

40 mg/kg 群の雌雄において投与後 2 時間に検体投与の影響と考えられる、体温、前肢及び後肢握力の有意な低下が認められた。さらに雌 1 例で空中立ち直り反射の低下が認められた。

その他の有意な変化として、1.6 mg/kg 群の雄では投与前及び投与当日に着地開脚幅が有意に低下した。また、8、40 mg/kg 群の雌でも投与前に有意な低下が認められた。しかしこれらの変化には経時的及び用量相関性は認められず、偶発的な変化と判断した。また、統計学的有意な差は認められないものの、接近反応の低下が対照群及び検体投与群の雌雄において、投与前から散見されたが、経時的及び用量相関性は認められず、偶発的な変化と判断した。

自発運動量の測定では、投与当日に雄の 40 mg/kg 群、雌の 8 及び 40 mg/kg 群において検体投与に起因した有意な低下が認められた。これらの群では測定開始後 30-40 分あるいは 50-60 分の自発運動量が有意に増加したが、これは攣縮による不随意的な全身の震えによるものと考えた。

なお、投与後 7 および 14 日において各投与群の自発運動量に統計学的有意な変動が認められたが、これらの変動には明らかな用量相関性が認められない、あるいは投与当日の自発運動量と比較して増加していたことから偶発的な変化であると判断した。

肉眼的病理検査 ; 観察期間終了後 (投与後 14 日) に、各群各性 5 匹ずつを剖検した。

剖検の対象とする動物は、詳細な症状観察及び機能検査で異常が認められた動物の中から選出した。動物は、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、全身灌流固定の後、剖検した。剖検では各個体の全身を詳細に観察し、肉眼的異常を記録した。

剖検において対照群の雌 1 例において眼球腫大が認められたが、その他の剖検に供した動物では、検体投与に起因する異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

病理組織学的検査；対照群（0 mg/kg）及び40 mg/kg 群の剖検対象動物から採取した下表に示す組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

前脳^a（大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む）、中脳^a、小脳^a、橋^a、延髄^a、眼球（網膜を含む、両側）、視神経（両側）、脊髄^b（頸膨大及び腰膨大）、脊髄神経節（頸部及び腰部）、脊髄神経の前根及び後根（頸部及び腰部）、近位の坐骨神経^b（坐骨切痕部、片側）、近位の脛骨神経^b（膝部、片側）、脛骨神経の腓腹筋分岐部（片側）、腓腹筋（片側）

^a：視交叉中央部、視索後端（漏斗前端部）、乳頭体後端、橋の中位部、台形体後端及び菱形窩後端で横断切片を作製

^b：横断及び縦断切片を作製

病理組織学的検査で認められた組織病変を次表に示す。

性別		雄		雌		
投与量 (mg/kg)		0	40	0	40	
組織	検査動物数	5	5	5	5	
	所見					
橋（台形体）	軸索変性	3	3	1	2	
眼球	虹彩癒着	0	0	1	0	
	網膜萎縮（限局性）	0	0	1	0	
視神経	神経膠細胞過形成	0	0	1	0	
脊髄	頸膨大部	軸索変性	1	0	1	1
		軸索変性	0	0	1	0
	腰膨大部	表皮のう胞	0	0	1	0
頸骨神経 腓腹筋分岐部	軸索変性	0	0	0	1	

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

Fisher 直接確率法

40 mg/kg 群における雌雄で軽微な軸索変性が橋の台形体に認められ、さらに雌では軸索変性が頸膨大部脊髄、脛骨神経腓腹筋分岐部に観察された。対照群の雌雄においても軽微な軸索変性が橋の台形体、頸膨大部脊髄に認められた。いずれも40 mg/kg 群と対照群との間に統計学的有意差はなく、その程度は軽微で、また発生頻度は極めて低いことから、検体投与による神経病変の発生はなかったと判断した。その他の病理組織所見として、対照群の雌では腰膨大部脊髄の軸索変性及び表皮のう胞が認められた。また眼球腫大が認められた雌では虹彩癒着、限局性の網膜萎縮、神経膠細胞過形成（視神経）が認められた。いずれの所見も軽微あるいは軽度であり、これらの所見はFischer系ラットで自然発生することが知られていることから、偶発的な変化であったと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性の測定；観察期間終了後 (投与後 14 日) に剖検に供さなかった残りの動物 5 匹 (各群各性 5 匹) について血漿、赤血球及び脳の ChE 活性を測定した。

コリンエステラーゼ活性の測定結果を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	1.6	8	40	1.6	8	40
検査動物数	5	5	5	5	5	5
測定項目						
血漿	100	95	102	99	94	94
赤血球	108	↑ 112	107	100	101	104
脳	99	101	100	98	103	102

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数値を示す。

Dunnett 検定：↑ ↓ ; $p \leq 0.05$

雄の 8 mg/kg 群において、赤血球 ChE 活性の有意な増加が認められた。この変化は用量相関性のない僅かな増加であったことから、偶発的な変化であると考えた。その他の検体投与群における ChE 活性値は、対照群との間に統計学的有意差は示されなかった。

以上より、検体投与に起因する主要な症状として 8、40 mg/kg 群の雌雄で攣縮が、40 mg/kg 群の雌雄ならびに 8 mg/kg 群の雌で自発運動量の低下が一過性に認められた。これらの神経症状はその後回復し、体重は全動物で順調に増加した。神経病理組織学的検査では投与に関連した変化は認められず、ChE 活性測定においても変化は認められなかった。

これらの結果から、8 mg/kg 以上の用量で検体を単回投与した場合、神経機能に一過性的な変化が生じるものの、その作用は可逆性であり、神経系の構造には影響を及ぼさないことが示唆された。よって、ベンフラカルブを Fischer 系ラットに単回投与した場合の急性神経毒性における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに 1.6 mg/kg であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 9)

試験機関:

[米国 GLP 対応]

報告書作成年: 1982 年

検体の純度:

試験動物: 白色レグホーン雌鶏 (12ヶ月齢未満、体重 1.3-3.9 kg)、1群 10羽

方法: ①急性経口毒性: 検体をコーンオイルに溶解し、40、50、64、80、160 及び 320 mg/kg の用量で 1群 4羽に経口投与した。
②急性遅発性神経毒性: 検体をコーンオイルに溶解し、160 mg/kg の用量で実験 0 日と 21 日に経口投与した。保護剤としてアトロピン 10 mg/kg を検体投与後 1 時間おきに 8 回から 10 回投与した。陽性対照として TOCP (tri-ortho-cresyl-phosphate) を 750 mg/kg の用量で実験 0 日に経口投与した。

観察項目: ①急性経口毒性: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。
②急性遅発性神経毒性: 一般状態は実験開始前、投与後 4 時間までは 30 分おきにそれ以外は 1 日 1 回観察した。体重及び摂餌量は週 2 回測定した。最終投与後 3 週間にわたる症状観察を行い、ペントバルビタールで麻酔後、10%中性緩衝ホルマリン溶液で約 15 分間還流固定し、脳、脊髄 (脊椎) 及び坐骨神経を摘出し、病理組織学的に検査した。

結果: ①急性経口毒性: LD₅₀ 値は 92.2mg/kg (95%信頼限界: 63.0~135.1mg/kg) であった。
②急性遅発性神経毒性: 検体投与群では投与後 48~120 時間まで中毒症状が見られ、その後は残留毒性及び遅発性毒性の症状は認められなかった。陽性対照群では、実験 11~14 日より実験 18~32 日まで進行性の運動失調、脚の虚弱、硬直した足指及び行動の不活発化が見られた。
病理組織学的検査においては、陽性対照群では脊髄軸索の腫脹と坐骨神経の軸索の変性が見られた。検体投与後では、1 例のみ腰髄-仙髄及び右坐骨神経の軸索に巣状の腫脹が見られたが、これらは散発的にみられる軸索の死によるものと考えられた。

以上の結果から、アトロピンを保護剤として、本剤を 2 回投与したが、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及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

イヌを用いた6ヶ月経口投与による毒性試験

(資料 90)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（試験開始時6ヶ月齢）、1群雌雄各6匹

試験期間： 6ヶ月（1982年3月1日～1982年8月30日）

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0、2.5、5.0及び10.0 mg/kgの用量で6ヶ月（26週間）にわたって毎日1回経口投与した。なお、対照群の動物にはコーンオイルを同様に投与した。

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死について毎日1回観察した。

5.0及び10.0 mg/kg 投与群では投与期間中、投与後に粘性便の排出、攣縮及び後肢の失調がみられた。これらの症状は投与後24時間以内に回復する一過性の変化であった。

死亡例は認められなかった。

体重変化：週1回、全動物について体重を測定した。

5.0 mg/kg以下の雌雄各投与群および10mg/kg投与群の雌では、試験期間を通じて、対照群動物と同様の増加推移を示した。

10 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べ有意な差は認められなかったが（t検定、 $P>0.05$ ）、投与中期以降（13～26週）の体重増加が抑制される傾向がみられた。

摂餌量：全生存動物について摂餌量を毎日測定し、1週間の合計摂餌量から週別の1日平均摂餌量を算出した。

5.0 mg/kg投与群の雌で投与1週時に有意な増加が、10.0 mg/kg投与群の雌で投与11週時に有意な減少がみられた（t検定、 $P<0.05$ ）。これらの変化は、いずれも散発的であり、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

雌の他の投与群および雄においては、対照群と同様な摂餌傾向を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始1週前、投与開始直前、投与開始後1、2、3、4、5及び6ヶ月に全生存動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球百分比及びプロトロンピン時間について検査した。さらに、これらの検査値より平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) 及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC) を算出した。

次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差 (t 検定) の認められた項目を示す。これらの変化はいずれも散発的であり、用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、その血清または血漿を用いて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)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総蛋白質、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、グルコース、総コレステロール、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウムについて検査した。

次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差 (t 検定) の認められた項目を示す。これらの変化は、いずれも正常範囲内の変動であり、かつ用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：投与開始1週前、投与開始直前、投与開始後1、2、3、4、5及び6ヶ月に全生存動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、投与後6及び24時間の赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性について検査した。また、病理学的検査時に摘出した大脳を用いて、脳コリンエステラーゼ活性について同様に検査した。次頁以降の表に、対照群と比べ統計学的有意差 (t 検定) の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学検査

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
赤血球	-1週	95	101	104	100	101	100
	0	96	104	104	98	97	↓92
	1	96	94	108	98	97	99
	2	97	100	103	94	99	99
	3	99	102	102	95	92	⇓89
	4	↓93	96	98	95	95	94
	5	⇓92	97	98	⇓89	94	93
ヘモグロビン濃度	-1週	96	100	102	101	101	100
	0	94	102	104	101	100	96
	1	96	96	109	97	97	97
	2	96	99	102	95	99	99
	3	99	103	103	96	94	↓91
	4	⇓91	94	97	96	95	94
	5	↓92	98	100	⇓89	92	↓93
ヘマトクリット値	-1週	96	100	102	99	99	100
	0	95	103	105	99	98	95
	1	96	95	107	97	97	97
	2	98	100	103	96	99	99
	3	99	103	104	96	94	↓91
	4	↓93	96	98	95	94	92
	5	⇓91	97	99	⇓88	92	↓92
平均赤血球容積	-1週	101	99	98	99	98	99
	0	99	99	101	101	102	↑102
	1	100	100	100	100	100	99
	2	101	100	100	103	101	101
	3	100	101	↑103	↑101	⇓102	⇓103
	4	100	100	100	99	98	↓98
	5	99	100	100	↓99	98	100
平均赤血球血色素量	-1週	100	99	98	100	100	100
	0	98	99	100	103	↑103	↑104
	1	100	100	101	100	100	99
	2	99	100	99	101	100	100
	3	100	100	101	101	102	↑102
	4	↓98	↓98	98	100	100	100
	5	100	101	↑102	99	98	100
平均赤血球血色素濃度	-1週	99	99	101	102	102	101
	0	99	100	99	102	101	101
	1	99	100	101	100	100	100
	2	↓97	100	99	99	99	99
	3	99	100	98	100	100	100
	4	↓98	↓98	99	101	101	↑102
	5	↑101	101	↑101	101	100	100
6	↓98	100	100	101	100	100	

t検定、↑↓: $p \leq 0.05$ 、⇓⇓: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学検査 (続き)

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
血小板	-1週	118	119	↑122	91	110	97
	0	107	99	104	97	91	123
	1	90	94	98	94	96	99
	2	84	102	91	93	105	113
	3	103	102	91	89	92	92
	4	90	82	99	92	88	94
	5	99	↓82	88	↓88	95	93
	6	110	94	102	89	101	96
プロトロンビン時間	-1週	100	99	100	100	103	101
	0	95	99	100	96	95	↕90
	1	95	↕92	↕89	101	↓92	96
	2	↓95	↓94	↕92	99	↕95	↓96
	3	98	98	100	99	96	97
	4	100	98	103	↑105	100	97
	5	98	99	99	97	↓94	↕91
	6	96	96	↕92	105	↑108	106
白血球	-1週	104	101	108	109	120	109
	0	105	102	106	98	99	99
	1	107	112	98	107	101	104
	2	97	↑119	120	84	103	92
	3	90	109	111	102	96	100
	4	91	98	↓83	99	100	99
	5	84	99	94	97	100	91
	6	94	107	108	98	87	88
リンパ球比	-1週	92	102	99	86	78	97
	0	104	115	116	125	98	116
	1	86	87	92	88	89	83
	2	102	99	97	93	70	82
	3	120	97	↓73	86	81	74
	4	113	121	100	102	93	↓68
	5	110	99	93	79	84	↓66
	6	84	77	90	93	100	85
単球比	-1週	130	130	120	60	40	135
	0	↑192	150	183	125	225	250
	1	100	150	225	74	56	63
	2	128	94	72	120	133	187
	3	77	92	77	83	73	133
	4	72	44	94	133	87	↑280
	5	63	100	63	106	59	135
	6	214	214	100	106	76	135

t検定、↑↓: $p \leq 0.05$, ↕: $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査

検査項目	検査 時期 (月)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
GOT	-1週	84	85	91	102	94	104
	0	100	94	100	106	99	101
	1	97	102	98	82	↓76	76
	2	96	111	92	90	79	82
	3	100	109	91	82	87	86
	4	90	105	103	59	75	58
	5	96	114	89	77	75	73
	6	92	96	83	59	62	62
GPT	-1週	102	83	93	101	165	98
	0	105	↓80	101	102	134	115
	1	115	91	99	83	110	110
	2	102	94	100	81	98	108
	3	95	80	85	71	88	90
	4	85	↓77	86	49	75	62
	5	101	↓67	82	44	55	50
	6	94	↓79	84	50	60	62
LDH	-1週	93	85	77	109	62	99
	0	88	86	88	106	93	120
	1	99	87	↓77	↑130	127	↑143
	2	104	124	92	114	84	116
	3	94	101	101	↑133	100	101
	4	89	79	↓70	131	119	135
	5	88	97	↓63	136	106	118
	6	↓66	↓74	↓65	115	75	82
総蛋白質	-1週	98	102	102	100	100	↓96
	0	96	100	100	102	98	↓96
	1	↓96	98	105	102	100	100
	2	↓93	93	98	102	104	102
	3	96	96	102	100	100	98
	4	↓95	97	97	104	102	102
	5	97	97	100	98	98	98
	6	95	↓95	98	102	100	100
アルブミン	-1週	97	100	103	97	97	97
	0	97	100	103	100	100	100
	1	97	97	106	100	103	100
	2	↓94	97	100	103	103	103
	3	103	97	103	97	100	↓94
	4	97	97	97	100	100	97
	5	↓97	100	100	↓94	94	↓91
	6	100	97	100	97	94	94

t検定、↑↓: $p \leq 0.05$ 、↑↓: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査（続き）

検査項目	検査 時期 (月)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
グルコース	-1週	103	95	97	92	⇩91	↓95
	0	103	94	95	102	103	96
	1	99	98	95	↓93	99	↓94
	2	98	99	↓93	97	98	100
	3	99	↓94	↓94	95	97	97
	4	100	100	97	102	104	102
	5	99	98	⇩93	101	102	96
	6	101	102	95	102	103	98
総ビリルビン	-1週	90	90	110	111	100	100
	0	90	80	100	100	89	100
	1	100	109	118	108	92	125
	2	92	117	100	85	92	92
	3	108	117	142	100	100	100
	4	100	100	92	72	78	↓67
	5	100	108	92	↓88	⇩82	88
	6	92	100	92	↓86	93	93
ナトリウム	-1週	101	100	100	100	100	100
	0	101	101	101	100	101	↑101
	1	↑101	100	100	100	99	⇩99
	2	101	↑101	100	100	100	101
	3	101	99	98	100	100	99
	4	100	100	99	102	101	101
	5	100	⇩102	99	99	100	100
	6	↑101	101	100	101	100	100
カリウム	-1週	104	100	102	102	98	100
	0	100	100	104	100	98	↓92
	1	96	⇩92	94	100	100	102
	2	100	95	100	102	100	107
	3	104	102	104	⇩107	100	107
	4	102	100	105	102	100	105
	5	93	98	102	100	96	100
	6	100	98	100	102	100	104
カルシウム	-1週	100	101	100	↑103	101	101
	0	99	100	101	101	98	97
	1	98	99	99	103	100	101
	2	101	99	100	103	99	↓96
	3	102	101	101	98	97	98
	4	99	↓97	96	105	100	101
	5	101	102	99	102	102	96
	6	⇩96	101	⇩102	99	96	96

↑ 検定、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、⇩ ⇩ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

赤血球コリンエステラーゼ

検査 時期 (月)	投与後 時 間 (hrs)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
-1週	-	94	91	83	116	109	82
0	-	90	89	86	103	95	↓76
1	6	91	94	78	102	90	↓61
	24	90	95	85	108	100	79
2	6	74	88	79	107	89	↓67
	24	82	79	90	106	91	↓69
3	6	80	↓71	76	91	89	↓66
	24	81	85	90	100	100	77
4	6	79	↓72	74	100	96	↓70
	24	92	93	98	109	107	78
5	6	89	85	84	104	93	↕70
	24	94	87	89	108	107	83
6	6	84	↓77	↓78	95	87	↓64
	24	88	86	84	112	100	76

† 検定、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↕ ↕ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

血漿コリンエステラーゼ

検査 時期 (月)	投与後 時 間 (hrs)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
-1週	-	120	97	91	92	81	↓80
0	-	↕128	111	104	99	83	86
1	6	113	96	↕60	89	↕63	↕46
	24	116	95	88	91	↓80	↓79
2	6	103	96	↓65	85	↓75	↕60
	24	117	104	100	99	89	87
3	6	104	↓78	↓74	83	↕66	↕54
	24	↕125	110	102	88	82	↕76
4	6	102	80	↕66	81	↕66	↕45
	24	↑121	102	96	92	81	↓76
5	6	98	87	↓70	83	↕70	↕51
	24	119	99	98	90	83	↕76
6	6	100	78	↓66	88	↕70	↕61
	24	115	95	92	96	83	81

† 検定、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↕ ↕ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

赤血球コリンエステラーゼ：投与後6時間における活性値については、5.0 mg/kg 投与群の雄で投与開始後3、4および6ヶ月に、10mg/kg 投与群の雄では投与開始後6ヶ月に、雌で投与開始後1~6ヶ月において統計学的に有意な減少がみられた。投与後24時間における活性値については、10 mg/kg 投与群の雌で投与開始後2ヶ月に有意な減少が認められた。2.5 mg/kg 投与群の雌雄では、有意な活性値の減少はみとめられなかった。

血漿コリンエステラーゼ：投与後6時間における活性値については、5.0 mg/kg 投与群の雄で投与開始後3ヶ月に、雌で投与開始後1~6ヶ月に、10mg/kg 投与群の雌雄で投与開始後1~6ヶ月において統計学的に有意な減少がみられた。投与後24時間における活性値については、5.0 mg/kg 投与群の雌で投与開始後1ヶ月に、10 mg/kg 投与群の雌で投与開始後1、3、4および5ヶ月に有意な減少がみられた。2.5 mg/kg 投与群の雌雄では、有意な活性値の減少はみとめられなかった。

脳コリンエステラーゼ：いずれの検査時期においても、対照群と検体投与群間で有意な差は認められなかった。

尿検査：投与開始1週間前、投与開始直前、投与後1、2、3、4、5及び6ヶ月に全生存動物を対象としてpH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、色調、沈渣、尿量、比重及び浸透圧について検査した。

尿量および尿比重に有意な増減のみられる投与群もあったが(t検定、 $P < 0.05$)、いずれも散発的なもので偶発的な変化と考えられた。他の検査項目に有意な変化はみとめられなかった。

BSP及びPSP排泄試験：全生存動物を対象として投与開始後25及び26週に、各々PSP及びBSPの排泄試験を実施した。

各検査時期とも、対照群と検体投与群間に統計学的有意差はなく(t検定、 $P > 0.05$)、肝臓及び腎臓の機能障害を示唆する異常は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始1週前、投与開始直前、投与開始後2、4及び6ヶ月に全生存動物を対象として、眼科学的検査を実施した。

いずれの動物にも結膜、角膜及び眼底所見に被験物質投与の影響はみとめられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

臓器重量：投与期間終了時に全生存動物を約16時間絶食させた後、解剖し、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、精巣、卵巣及び前立腺の各重量を測定した。

また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。また、前立腺では、2.5 mg/kg 投与群及び10 mg/kg 投与群の各1例に絶対重量と比重量の顕著な減少がみられた。

いずれの検査項目においても用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		2.5	5.0	10.0	2.5	5.0	10.0
体重		103	105	91	107	103	96
心臓	重量	94	90	↓85	97	104	94
	対体重比	93	↓87	94	89	103	99
肝臓	重量	103	91	97	101	102	89
	対体重比	100	↓88	106	94	99	93
腎臓	重量	100	↓87	94	99	110	100
	対体重比	96	↓83	104	95	109	105
副腎	重量	104	↑125	109	97	103	117
	対体重比	102	↑119	119	92	102	↑124
精巣	重量	↓83	93	96			
	対体重比	86	86	100			

t 検定、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

肉眼的病理検査：投与期間終了時に全生存動物を約16時間絶食させた後、解剖し、肉眼的観察を実施した。

前立腺の萎縮が2.5 mg/kg 投与群と10 mg/kg 投与群に各1例認められたが、いずれも1例のみの変化であり、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器と延髄、脊髄、顎下腺、胸腺、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、眼球、視神経、膀胱、気管、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨、大腿骨骨髓、大腿筋、皮膚、乳腺、坐骨神経、胸骨、胸骨骨髓及び大動脈について病理標本作製し、検鏡した。

軽微もしくは軽度な視床部、脊髄及び肺の出血、肺のうっ血及び限局性うっ血水腫、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ洞出血がみられたが、死亡時の微細出血と考えられた。

軽度な下垂体の中葉嚢胞及び空腸の粘膜下腺管は先天性の変化と考えられた。

軽微もしくは軽度な心臓の心内膜下繊維化巣、気管の粘膜下リンパ球浸潤、肺の肺胞壁部分的肥厚、気管支炎、限局性肺炎、嚥下性肺炎、肉芽種及び異物肉芽種、胃

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

の微小びらん、十二指腸の粘膜充血及び腺窩嚢胞状拡張、肝臓のグリソン鞘リンパ球浸潤及び小葉内微小肉芽、膵臓の間質リンパ球浸潤、間質肉芽種及び終末部拡張、顎下腺の間質リンパ球浸潤、腎臓の皮質リンパ球浸潤、集合管石灰化および尿円柱、膀胱の移行上皮空胞化、前立腺の間質リンパ球浸潤、胸腺の萎縮、脾臓の被膜炎、皮膚の皮下肉芽種及び乳腺の間質出血は、軽微な偶発炎症ないし偶発性の所見と考えられた。

軽微な副腎の皮質細胞空胞化、心臓の心筋石灰化巣及びリンパ管拡張、肺の胸膜肥厚、肝臓の髓外造血、前立腺の萎縮、脾臓のうっ血及び白脾濾胞肥大、下顎リンパ節あるいは腸間膜リンパ節の濾胞肥大及び大腿骨骨髓の脂肪組織増加は、いずれも対照群でも同程度にみられ、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

軽度な回腸の粘膜腺腫及び卵巣の皮様嚢胞はいずれも偶発性の良性腫瘍と考えられた。

その他、検索したすべての臓器に被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の6ヶ月間経口投与による亜急性毒性試験における影響として、5.0 mg/kg 投与群では一般状態及び赤血球と血漿コリンエステラーゼ活性値に、10.0 mg/kg 投与群では一般状態、体重及び赤血球と血漿コリンエステラーゼ活性値に被験物質投与の影響がみられた。

最大無作用量は雌雄とも2.5 mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(6) 90日反復経口投与毒性

マウスを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 10)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： CRJ:CD-1 (ICR) 系マウス、1群雌雄各25匹、試験開始時5週齢
投与7週時に各群雌雄各5匹を中間屠殺した。

試験期間： 13週間 (1981年12月9日～1982年3月11日)

投与方法： 検体を0、100、300及び1000 ppmの濃度で基本飼料に混入し、13週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調整した。
投与量の設定に際しては、予備投与試験を実施し、その結果を参考とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

静穏、立毛及び眼瞼下垂の症状が1000 ppm投与群の雌雄に見られたが、投与4日までの一過性の症状であった。

300 ppm投与群の雄1例が不慮の事故により投与72日(11週時)に死亡したが、これ以外に死亡例は認められなかった。

体重変化：投与開始から1週間は週3回、それ以降は週1回、全生存動物について体重を測定した。

1000 ppm投与群の雌雄では投与終了時まで対照群と比べ統計学的有意な減少が認められなかった。300 ppm以下の投与群では、検体投与によると考えられる影響は無かった。

摂餌量及び食餌効率：投与開始から1週間は週3回、それ以降は週1回、全生存動物について摂餌量を測定し、週別の食餌効率を算出した。

1000 ppm投与群では雌雄とも投与1日に摂餌量の減少がみられたが、それ以降は対照群動物とほぼ同様の変化を示した。300 ppm以下の投与群では雌雄とも対照群動物と比べ統計学的有意な増減が散見されたが、これらの変化は生理的範囲内の変動であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

摂水量：投与開始から1週間は週3回、それ以降は週1回、すべての生存動物について摂水量を測定した。

1000 ppm 投与群では雌雄とも投与1日に摂水量の減少がみられたが、それ以降は対照群動物とほぼ同様の变化を示した。300 ppm 以下の投与群では雌雄とも対照群動物と比べ統計学的有意な増減が散見されたが、これらの変化は生理的範囲内の変動であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は100、300及び1000 ppm 投与群の雄では各々16.3、47.1及び161.9 mg/kg、雌では各々22.8、62.7及び222.1 mg/kgであった。

血液学的検査：投与7週時に各群雌雄各5匹、試験終了時に各群雌雄各20匹を対象として眼窩静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球率及び白血球数及び白血球百分比について検査した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目		100ppm		300ppm				1000ppm					
		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
		7	13	7	13	7	13	7	13	7	13	7	13
赤血球					↓								↓
白血球										↑			
ヘモグロビン													↓
ヘマトクリット					↓								↓
血小板										↑			
網状赤血球率							↓				↓		
白血球百分比	好酸球				↑								
	桿状好中球										↓		
	分節好中球									↑			↑
	リンパ球							↓	↓				↓

↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

前記のうち、白血球百分比以外の変化は用量相関性がみられなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。白血球百分比では各分画比の増減が軽度であったことより、いずれも正常範囲内の変動と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、腹大動脈より採血し、その血漿を用いて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)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白、アルブミン、グルコース、総コレステロール、尿酸窒素 (BUN)、総ビリルビン、A/G 比について検査した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
ALP	7	64	83	75	92	91	93
	13	114	102	108	102	103	95
総蛋白	7	100	↑109	107	102	↑107	102
	13	100	100	100	102	102	100
グルコース	7	88	89	79	98	102	96
	13	97	105	99	95	89	↓82
総ビリルビン	7	88	88	104	74	111	84
	13	↑115	105	95	↓74	87	96
BUN	7	81	107	102	82	85	89
	13	90	↓72	↓68	↓68	87	↓67
A/G 比	7	100	101	↑106	100	102	68
	13	100	103	100	104	102	101

↑検定：↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

BUN 以外の変化は用量相関性がみられなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。BUN の減少については、その生物学的意義が認められなかったことより、偶発的变化と考えられた。

コリンエステラーゼ活性の検査：上記の血液生化学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、全血、血漿及び脳コリンエステラーゼ活性について検査した。

下表の対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
全血	7	121	↑147	121	90	140	115
	13	108	↑124	87	94	100	103
血漿	7	120	133	↑148	96	109	106
	13	101	↑123	86	97	104	107
脳	7	99	105	95	116	100	113
	13	↑106	↑107	101	102	99	100

↑検定：↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

一般的にコリンエステラーゼ活性は中毒時に減少することより、上記の変化は偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

尿検査：投与7週時に各群雌雄各5匹、試験終了時に各群雌雄各20匹を対象として、pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重及び沈渣について検査した。

投与7週時に100 ppm投与群の雌で比重の減少がみられ、試験終了時に100及び1000 ppm投与群の雌で数例のケトン体が検出された。これらの変化は、いずれも用量相関性が認められなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量：投与7週時に各群雌雄各5匹、試験終了時に各群雌雄各20匹を対象として、解剖後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣の各重量を測定した。また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

以下の表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	検査時期(週)	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		100	300	1000	100	300	1000	
体重	7	101	101	100	102	98	96	
	13	101	101	↓95	99	99	↓92	
脳	重量	7	99	96	101	102	99	102
		13	103	100	102	102	103	99
	対体重比	7	98	96	102	99	101	103
		13	↑106	101	↑110	102	102	↑108
下垂体	重量	7	100	100	100	122	↑156	↑144
		13	133	119	↑152	93	113	97
	対体重比	7	98	98	100	120	160	↑147
		13	↑139	121	↑163	96	112	107
甲状腺	重量	7	100	83	100	92	158	117
		13	126	121	121	100	109	78
	対体重比	7	100	84	100	89	162	116
		13	130	125	↑131	104	109	89
胸腺	重量	7	121	112	97	109	99	100
		13	102	104	109	95	↑134	85
	対体重比	7	118	112	97	105	99	100
		13	104	107	117	97	↑133	93
心臓	重量	7	113	99	110	102	107	94
		13	101	95	↓88	96	100	↓92
	対体重比	7	111	99	110	99	108	95
		13	104	97	95	97	98	100
肺	重量	7	122	99	109	101	105	105
		13	103	105	103	101	107	95
	対体重比	7	120	99	108	97	107	107
		13	106	107	↑111	102	105	104
肝臓	重量	7	105	100	96	108	97	95
		13	103	99	↓91	93	95	↓85
	対体重比	7	103	99	97	104	100	96
		13	106	100	98	94	↓93	↓92
脾臓	重量	7	106	109	106	105	93	104
		13	96	85	97	101	↑116	84
	対体重比	7	104	108	107	101	94	105
		13	98	86	102	102	↑114	91

t検定：↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

前頁からのつづき

項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	300	1000	100	300	1000
腎臓	重量	7	104	99	99	106	103	98
		13	103	96	↓89	94	101	↓91
	対体重比	7	102	98	100	102	104	99
		13	106	98	96	95	99	100
副腎	重量	7	119	94	81	88	81	105
		13	136	119	↑138	93	↑121	96
	対体重比	7	116	92	80	85	83	105
		13	↑140	124	↑148	94	↑119	106

t検定：↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

1000 ppm 投与群の雌雄では、心臓、肝臓と腎臓の重量減少及び副腎（雄）の重量増過並びに脳、甲状腺（雄）、肺（雄）と副腎（雄）の対体重比の増加及び肝臓（雌）の対体重比の減少が試験終了時にみられた。これらの変化はいずれも検体投与による二次的な変化（体重増加の抑制）と考えられた。

これら以外の変化は散発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与7週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び試験途中の死亡動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

1000 ppm 投与群の雄1例に脾臓の萎縮がみられたが、散発的であり検体投与による影響とは考えられなかった。これ以外に特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器と顎下腺、食道、気管、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、前立腺、精囊、子宮、腸間膜リンパ節、膀胱、脊髄、大腿神経、乳腺、眼球（視神経を含む）、骨格筋、胸骨及び胸骨骨髄について、病理標本作製し、検鏡した。

投与7週時の中間屠殺動物において、下垂体中葉の嚢胞、腎盂の拡張、近位尿細管上皮の微細空胞、腎臓皮質のリンパ球浸潤、腎盂粘膜下のリンパ節浸潤、副腎皮質の空胞及び肺泡喰細胞の集簇がみられた。これらの変化はいずれも偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

試験終了時の屠殺動物あるいは試験途中の死亡動物について肝臓、腎臓、心臓、副腎、膵臓、前立腺、骨格筋、胸骨及び視神経に異常がみられたが、いずれの変化も自然発生的あるいは偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1000 ppm 投与群に静穏、立毛及び眼瞼下垂などの中毒症状、体重増加の抑制及びそれに起因すると考えられる心臓、肝臓と副腎の重量減少及び脳、甲状腺、肺、副腎及び肝臓の対体重比の増減が認められた。

従って、本試験における最大無作用量は雌雄とも300 ppm（雄：47.1 mg/kg/日、雌：62.7 mg/kg/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1982 年

検体の純度：

試験動物： Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、試験開始時約 7 週齢

試験期間： 13 週間 (1981 年 12 月 7 日～1982 年 3 月 12 日)

投与方法： 検体を 0、200、400 及び 800 ppm の濃度で基本飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

投与量の設定に際しては、予備投与試験を実施し、その結果を参考とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態は週 1 回、生死は毎日観察した。

200 ppm 以上の投与群で被毛の尿による汚れ及び被毛の粗ざうが認められた。

試験終了時の死亡率は、対照群、200、400 及び 800 ppm 投与群の雄ではいずれも 0% で、雌では各々 5、10、0 及び 0% であった。死亡率については、対照群と検体投与群で統計学的有意差が認められなかったことより、検体投与による影響はないものと考えられた。

体重変化：投与開始から週 1 回、全生存動物について体重を測定した。

試験期間を通じて、800 ppm 投与群の雄及び各検体投与群の雌では対照群動物と比べ、体重増加の抑制が認められた。

摂餌量：全生存動物について摂餌量を週 1 回測定した。

400 ppm 以下の投与群では特に異常は認められなかった。800 ppm 投与群の雌雄では投与 1 週時に対照群動物と比べ摂餌量が減少したが、それ以降は対照群動物と同様の推移を示した。

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は、200、400 及び 800 ppm 投与群の雄では各々 13.6、27.9 及び 58.0 mg/kg、雌では 15.7、32.5 及び 67.7 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液学的検査：投与開始前5日に雌雄各10匹、投与8週及び13週時に各群雌雄各10匹を対照として、眼窩静脈洞より採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分比について検査した。さらに、白血球及び赤血球の形態学的検査も実施した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
ヘマトクリット	8	97	99	98	↓90	↓83	↓84
	13	↓93	↓94	95	↓92	↓86	↓80
ヘモグロビン	8	97	100	97	↓95	↓94	↓93
	13	↓96	98	↓96	↓94	↓94	↓93
赤血球	8	97	99	97	↓91	↓82	↓83
	13	↓95	↓95	↓95	↓93	↓87	↓82
白血球	8	113	109	103	↑123	↑125	↑122
	13	107	101	97	117	110	↑129
血小板	8	101	100	101	95	95	↓91
	13	104	96	95	↓88	↓91	↓89

Scheffeの多重比較法、↑↓:P<0.05 ♂↓:P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

上記のうちヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数については、雄では投与13週時に、雌では投与8週及び13週時にそれぞれ減少が認められた。

これらの変化の多くは用量相関的であった。また、血小板についても各検体投与群の雌では投与13週時に減少がみられた。白血球数の増加が各検体投与群の雌で投与8週時にみられ、800 ppm投与群の雌では、投与13週時にも同様の変化が認められた。

血液生化学検査：投与開始前5日に雌雄各10匹、投与8週時及び投与終了時(14週)に、各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈洞より採血し、その血清を用いて総蛋白、アルブミン、アルカリフォスファターゼ(ALK PHOS)、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、無機リン、直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素(LDH)、γ-グルタミン酸トランスペプチターゼ(GGT)、総コレステロールについて検査した。

次頁の表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
総蛋白	8	95	103	100	97	95	↓93
	14	100	99	99	98	95	102
アルブミン	8	100	103	103	100	↓92	↓92
	14	98	98	100	100	103	103
ALK PHOS	8	↓90	95	94	104	109	113
	14	87	93	91	97	96	104
カルシウム	8	97	99	98	↑112	96	96
	14	98	99	99	97	100	102
カリウム	8	102	105	100	102	100	105
	14	98	104	102	109	108	↑115
塩素	8	101	101	101	103	101	104
	14	↑106	↑104	↑105	100	99	101
クレアチニン	8	98	105	107	104	96	96
	14	111	105	102	96	91	↓82
グルコース	8	↓89	↓79	↓82	↓90	↓82	↓88
	14	↓76	↓79	↓66	90	88	↓84
無機リン	8	100	101	99	103	107	↑115
	14	99	104	110	112	116	↑137
LDH	8	82	119	78	↓69	83	↓56
	14	88	87	104	103	86	132
総コレステロール	8	95	↓77	↓73	100	103	104
	14	94	102	98	97	86	100

Scheffe の多重比較法、↑ ↓ : P<0.05 ♂ ♀ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

用量に相関したグルコース値の減少が雄では投与8週時及び投与終了時(14週)に、雌では投与8週時にそれぞれ認められた。また800ppm投与群の雌では、投与8週時及び投与終了時(14週)に無機リン値の有意な増過が認められ、雄においても有意ではないが軽度の増加がみられた。

これら以外の変化は、散発的であり用量相関性がみとめられなかったことより、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：投与開始前5日に雌雄各10匹、投与5、9及び13週時に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈洞より採取した血液を用いて血漿及び赤血球コリンエステラーゼ、投与後終了時(14週)に各群雌雄10匹を対象として脳コリンエステラーゼについてそれぞれ検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	検査時期 (週)	投与量					
		雄			雌		
		200	400	800	200	400	800
血漿	5	↓63	↓56	↓52	↓78	↓81	↓71
	9	↓71	↓61	↓61	↓81	↓75	↓70
	13	↓70	↓64	↓58	↓77	↓80	↓67
赤血球	5	104	↑108	↑109	102	↑112	↑108
	9	↑110	↑107	↑108	103	103	105
	13	↑109	↑112	↑116	104	102	↑113

Scheffe の多重比較法、↑↓: P<0.05 ♂♀: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

雌雄いずれの検体投与群においても、血漿コリンエステラーゼ活性値の減少が各検査時期に認められた。赤血球コリンエステラーゼ活性については、全ての検体投与群の雄で各検査時期に増加が認められた。脳コリンエステラーゼ活性については、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

尿検査：投与開始前5日に雌雄各10匹、投与8週及び13週時に各群雌雄各10匹を対象として、外観、pH、比重、グルコース、ケトン体、蛋白、潜血、尿量、ビリルビン（投与終了時のみ）及びウロビリノーゲン（投与終了時のみ）について検査した。また尿沈渣の顕微鏡検査を実施した。

尿量の減少と比重の増加が800 ppm投与群の雄では投与8週及び13週時に、雌では投与13週時にそれぞれ認められた。さらに、尿蛋白量の増加が800 ppm投与群の押すでは投与8週時にみられた。

臓器重量：投与終了時に各群雌雄各10匹を対象として、解剖後、脳（脳幹を含む）、心臓、肝臓、腎臓、精巣（精巣上体を含む）、卵巣（固定後）の各重量を測定した。また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
検査時期 (週)		14			14		
投与量 (ppm)		200	400	800	200	400	800
体重		101	99	93	97	96	↓90
脳	重量	102	103	101	101	102	102
	対体重比	100	104	↑108	105	↑107	↑113
心臓	重量	100	100	96	95	↓93	↓92
	対体重比	99	100	102	99	96	102
肝臓	重量	98	97	↓92	95	↓92	↓91
	対体重比	97	97	98	98	96	101
腎臓	重量	105	105	101	105	104	101
	対体重比	104	↑106	↑108	↑108	↑108	↑112
精巣	重量	100	101	100			
	対体重比	99	101	↑106			

Scheffe の多重比較法、↑↓: P<0.05 ♂♀: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

雄では主に 800 ppm 投与群に、雌では主に 400 ppm 以上の投与群に心臓及び肝臓重量の減少、並びに脳、腎臓及び精巣の対体重比の増加が認められた。これらの変化はいずれも体重減少による影響であり、検体投与による直接的な影響とは考えられなかった。

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

400 ppm 及び 800 ppm 投与群の雌雄では、変色、腫大あるいは突出したリンパ節並びに腺胃粘膜の損傷病変が多く見られた。これら以外の所見は偶発的な変化あるいは採血手技に関連した変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 800 ppm 投与群の動物を対象として、重量測定臓器と下垂体、脊髄、眼、唾液腺、気管、食道、甲状腺（副甲状腺を含む）、胸腺、肺、胃、脾臓、膵臓、副腎、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、前立腺、子宮、大腿骨、骨髄、骨格筋、坐骨神経、大動脈、皮膚、乳腺及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。また、200 及び 400 ppm 投与群の動物については肝臓、心臓及び腎臓について同様の検査を実施した。

800 ppm 投与群の雄では 20 匹中 9 匹に、雌では 20 匹中 16 匹に唾液粘液腺房の軽度の肥大が認められた。この所見はコリンエステラーゼ阻害による中毒時に発現する唾液分泌亢進と考えられた。

上記以外の所見を以下に記す。

肺：	血管及び気管支周囲のリンパ組織の過形成
心臓：	単核細胞の限局性浸潤
脾臓：	ごく軽度から軽度の髓外造血と色素沈着
肝臓：	単核細胞の限局性浸潤と非化膿性胆管周囲炎
腎臓：	進行性の慢性腎症、腎盂の小結石、皮質内側の軽度の石灰沈着
リンパ節：	リンパ網状組織の過形成と鬱血
卵巣：	副卵巣の嚢胞
子宮：	子宮腔の拡張
眼：	眼球周囲筋組織の出血、眼瞼筋肉炎、全眼球炎、角膜炎、ブドウ膜炎、前房出血、眼瞼炎、虹彩前後の癒着。

これらの所見は対照群と各検体投与群に同様の発生頻度で見られ、かつ同程度の病変強度であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また眼の病変は採血手技に関連した変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

以上の結果から、本剤の13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、200及び400 ppm投与群の雌雄に被毛の汚れ、体重増加の抑制（雌）、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少、白血球数の増加（雌）、血小板の減少（雌）、グルコース値の減少及び血漿コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。さらに、800 ppm投与群の雌雄に無機リン値の増加、尿量の減少、尿比重の増加、尿蛋白量の増加（雄）及び唾液粘液腺房の軽度肥大がみられた。従って、最大無作用量は200 ppm（雄：13.6 mg/kg/日、雌：15.7 mg/kg日）未満であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

(7) 21日反復経皮投与毒性

ウサギを用いた亜急性経皮毒性試験

(資料 12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： New Zealand White 種ウサギ、1群雌雄各5匹、
試験開始時体重；雄 2356～2984 g、雌 2424～2980 g

試験期間： 21日間（1982年6月29日～1982年7月22日）

投与方法： 投与開始前に動物の背部被毛を刈毛した。体表の約10%に相当する背部無傷皮膚に0、30、100及び300 mg/kgの用量で、無希釈の検体を毎日6時間21日間反復して塗布した。なお、対照群動物には300 mg/kg投与群と同用量の生理食塩水を塗布した。

試験項目及び試験結果：

一般状態：一般状態を1日1回、生死を1日2回観察した。

300 mg/kg投与群の雌1例に食欲欠乏、雌2例と雄3例に軟便が観察された。また、検体塗布部位に紅斑が各検体投与群の全ての動物にみられ、その発生頻度と病変強度は用量相関的であった。

30 mg/kg投与群の雄1例が投与16日に死亡したが、主たる死因は壊死性大腸炎であり、検体投与による影響とは考えられなかった。これ以外に死亡例は見られなかった。

皮膚刺激性：30 mg/kg投与群では極く軽度の紅斑が、100 mg/kg以上の投与群では極く軽度から明瞭な紅斑及び極く軽度の浮腫（300 mg/kg投与群の雄1例）がそれぞれ観察された。

体重変化：投与開始時とそれ以降は週1回、全生存動物について体重を測定した。
検体投与によると考えられる影響はなかった。

摂餌量：全生存動物について摂餌量を週3回測定した。
検体投与によると考えられる影響はなかった。

血液学的検査：投与終了時（22日）に全生存動物を対象として、正中耳静脈から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分比について検査した。さらに、白血球及び赤血球の形態学的検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

対照群と検体投与群間でいずれの検査項目についても統計学的な有意差はなく、検体投与による影響はないものと考えられた。

血液生化学検査：上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の動物を対象として、その血清を用いて、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、カルシウム、クレアチニン、 γ -グルタミン酸トランスペプチターゼ (GGT)、無機リン及びオルニチン・カルバミン酸トランスフェラーゼ (OCT) について検査した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	30	100	300	30	100	300
塩素	↑103	102	↑103	98	↓96	100
グルコース	110	106	↑142	116	↑119	↑119
SGOT	100	76	141	↑150	108	↑150

† 検定、↑ ↓ : P<0.05 † † : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

グルコース値の有意な増過が 100mg/kg 投与群の雌及び 300mg/kg 投与群の雌雄に認められた。また、30mg/kg 投与群の雌においても、統計学的有意ではないが、グルコース値の増加がみられた。これら以外の変化は偶発的なものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性の検査：血液学的検査と同一の検査時期及び同一の動物を対象として、血漿および赤血球コリンエステラーゼについて検査した。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	30	100	300	30	100	300
血漿	↓44	↓24	↓20	55	↓27	↓18

† 検定、↑ ↓ : P<0.05 † † : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

血漿コリンエステラーゼ活性については、30mg/kg 投与群の雌を除く全ての検体投与群の雌雄に対照群動物と比べ、現象がみられた。この変化は用量相関的であった。赤血球コリンエステラーゼ活性については、対照群と検体投与群間で統計学的有意差は認められなかったが、300mg/kg 投与群の雌雄で極く軽度の減少がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として、解剖後、肝臓、腎臓、副腎及び精巣（精巣上体を含む）の各重量を測定した。また、これらの臓器重量と最終体重から各臓器の対体重比を算出した。

臓器重量及び対体重比とも、対照群と検体投与群間で統計学的有意差はなく、検体投与による影響はないものと考えられた。

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

各検体投与群の雄と300 mg/kg投与群の雌では皮膚の血管新生が、100 mg/kg投与群の雄と300 mg/kg投与群の雌雄では皮膚の肥厚がそれぞれ対照群と比べ高い頻度でみられた。

上記以外の所見は偶発的な変化であり、検体投与による影響とはかんがえられなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物のうち、主に対照群と300mg/kg投与群の雌雄を対象として、重量測定臓器と脳、下垂体、眼、唾液腺、甲状腺（副甲状腺を含む）、気管、胸腺、食道、肺、心臓、脾臓、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、腸間膜リンパ節、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、皮膚（塗布部と非塗布部）、脊髄、骨髄、骨格筋及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

検体投与群の全てのウサギの皮膚に、検体投与によると考えられる組織形態学的変化が認められた。この病変は極く軽度から中等度に表皮肥厚、角質の過増殖及び種々の炎症性細胞の真皮への浸潤を特徴とするものであったが、これらの病変の発生頻度と病変強度については検体投与群間で差はなかった。

肝臓及び腎臓に以下の所見が観察された。

肝臓：極く軽度から中等度の非化膿性胆管周囲炎（雄より雌に高頻度でみられた）、出血を伴う肝細胞の限局性壊死、軽度あるいは中等度の肝炎。

腎臓：尿細管上皮の変性と繊維形成を伴い、主に単核細胞の浸潤を特徴とする軽度から中等度の腎症（雌に高頻度でみられた）。

これらの所見は対照群動物にも認められたことにより、自然発生病変あるいは偶発的な病変であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

また、これら以外の病変についても、検体投与によると考えられる影響はなかった。

以上の結果から、本剤の21日間反復塗布による亜急性経皮毒性試験における影響として、30 mg/kg投与群では血漿コリンエステラーゼ活性値の減少及び皮膚の組織形態学的変化（表皮肥厚、角質の過増殖及び炎症細胞の真皮への浸潤）がみられ、また100 mg/kg以上の投与群ではさらに中毒症状並びにグルコース値の増加がみられた。これらの影響は低用量である30 mg/kg投与群では、いずれも軽度であることから、最大無作用量は30 mg/kg/日に近い値と推察される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

ラットにおける 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 82)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体の純度：

試験動物： Wistar 系 SPF ラット、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時体重：200～300g

投与期間： 28 日間（2000 年 5 月 22 日～6 月 18 日）

投与方法： 検体をポリエチレングリコールに混和し、0、5、25、及び 125 mg/kg/日の濃度で、刈毛した背部皮膚に 6 時間/日、貼付した。パッチ除去後は水道水で塗布部位を洗浄した。溶媒中の検体の安定性は化学分析により確認した。

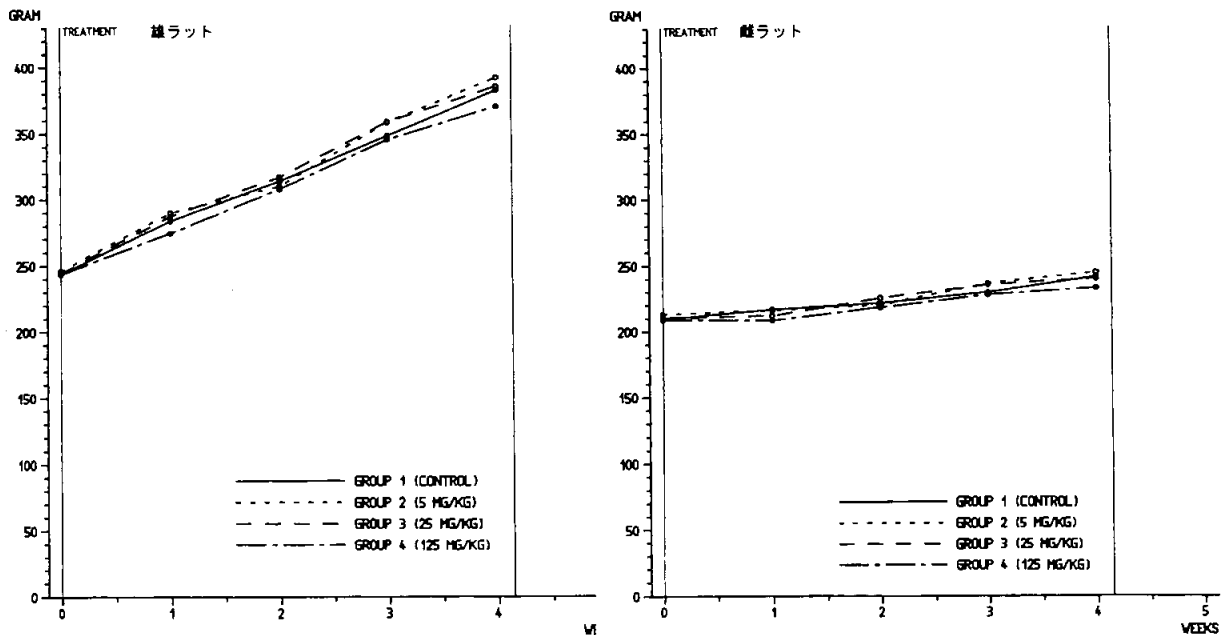
試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡状況を毎日観察した。

死亡及び検体投与に起因すると思われる一般状態の異常は認められなかった。

体重変化；投与 1、8、15、22 及び 29 日に全生存動物の体重を測定した。

投与開始時から終了時までの体重変化を下図に示した。



125 mg/kg/日群の雌雄において投与 4 週終了時の体重に軽微な減少がみられたが、用量依存性が認められないこと、および摂餌量の減少が伴っていないことから検体投与に関連し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及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

125 mg/kg/日群の雌において投与8日の体重増加量に統計学的有意な減少が認められたが、対照群の増加量は軽微であったことから検体投与に関連しないものと考えられた。

次表に体重増加量結果を示した。

体重増加量結果

性別	雄				雌			
	0	5	25	125	0	5	25	125
投与量 (mg/kg/日)								
投与8日	16	18	17	13	3	1	1	↓0
投与15日	29	26	30	27	6	3	7	5
投与22日	43	46	47	42	10	11	12	9
投与29日	57	59	57	52	16	15	14	12

Dunnettの多重比較法、↑↓: P<0.05

表中の数値は測定値 (g) を示した。

摂餌量及び食餌効率；体重測定時に摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与4週間投与終了後に、全動物を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、赤血球容積分布幅、血小板数、白血球数、白血球分類比、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	5	25	125	5	25	125
投与量 (mg/kg/日)						
平均赤血球血色素量	98	97	99	↓95	98	100
平均赤血球血色素濃度	99	100	100	↓96	97	97
活性化トロンボプラスチン時間	96	99	108	↓89	94	97

Dunnettの多重比較法、↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

5 mg/kg/日群の雌において、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、及び活性化トロンボプラスチン時間で統計学的有意差がみられたものの、その変化は軽微であり、また明確な用量相関性が認められないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後、以下の項目の測定を行った。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、ビリルビン、塩素、総コレステロール、クレアチニン、血糖、無機リン、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、カルシウム、カリウム、ナトリウム、血漿アセチルコリンエステラーゼ、脳アセチルコリンエステラーゼ

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄			雌		
	5	25	125	5	25	125
投与量 (mg/kg/日)	5	25	125	5	25	125
血漿アセチルコリンエステラーゼ	101	↓80	↓63	↓60	↓62	↓48
脳アセチルコリンエステラーゼ	94	95	↓70	102	96	↓66

Dunnettの多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

125 mg/kg/日群の雌雄において、脳アセチルコリンエステラーゼ及び血漿アセチルコリンエステラーゼが有意に低下した。5 mg/kg/日群の雌及び25 mg/kg/日群において、血漿アセチルコリンエステラーゼが有意に低下した。1

臓器重量；試験終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

性別	雄			雌			
	5	25	125	5	25	125	
投与量 (mg/kg/日)	5	25	125	5	25	125	
副腎	重量	↑131	104	107	91	95	100
	対体重比	↑127	100	107	89	93	104

Dunnettの多重比較法、↑↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

5 mg/kg/日群の雄において、副腎で統計学的有意差がみられたものの、その変化は軽微であり、また明確な用量相関性が認められないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；死亡・切迫殺動物及び試験終了時の全生存動物について、剖検を行った。

検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；死亡・切迫殺動物及び試験終了時の対照群と125 mg/kg/日群の動物は、以下に示した全ての組織について、また5及び25 mg/kg/日群では下線で記した組織について病理標本作製し、鏡検した。

処理部位の皮膚、副腎、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、肉眼的異常部位

検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はOATアグリオ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットを用いた28日間反復経皮投与による影響として、125mg/kg/日群の雌雄において、脳アセチルコリンエステラーゼ及び血漿アセチルコリンエステラーゼの有意な低下が認められた。5 mg/kg/日群の雌および25 mg/kg/日群において、血漿アセチルコリンエステラーゼの有意な低下が認められた。

従って、本試験における無毒性量は、雌雄とも確定できなかった。²

¹申請者注：5 mg/kg/日群の雌および25 mg/kg/日群の雌雄でみられた血漿アセチルコリンエステラーゼの有意な減少は、脳アセチルコリンエステラーゼの有意な低下が伴っていないこと、および末梢神経系への影響を示唆する毒性症状がみられなかったことから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

²申請者注：5あるいは25 mg/kg/日群でみられた血漿アセチルコリンエステラーゼの有意な減少は、毒性学的意義に乏しい変化であることから、本試験における無毒性量は、雌雄とも25 mg/kg/日であると考えられる。