

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

農薬抄録

エスプロカルブ

(除草剤)

(作成年月日)

(改訂年月日)

平成 24 年 2 月 24 日

(作成会社名)

日産化学工業株式会社

目 次

I.	開発の経緯.....	1
II.	物理的・化学的性状.....	2
III.	生物活性.....	16
IV.	適用及び使用上の注意.....	17
V.	残留性及び環境中予測濃度算定関係.....	24
VI.	有用動植物等に及ぼす影響.....	35
VII.	使用時安全上の注意、解毒法等.....	46
VIII.	毒性.....	VIII- 1
1.	原体	
(1)	急性毒性.....	VIII- 8
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII- 14
(3)	皮膚感作性.....	VIII- 16
(4)	急性神経毒性.....	VIII- 17
(5)	急性遅発性神経毒性.....	VIII- 18
(6)	90日間反復経口投与毒性.....	VIII- 19
(7)	90日間反復経口神経毒性.....	VIII- 31
(8)	28日間反復投与遅発性神経毒性.....	VIII- 35
(9)	1年間反復経口投与毒性及び発がん性.....	VIII- 36
(10)	繁殖性に及ぼす影響.....	VIII- 92
(11)	変異原性.....	VIII-107
(12)	生体機能影響.....	VIII-114
(13)	コリンエステラーゼ活性に対する影響.....	VIII-121
2.	原体中混在物及び代謝物	
(1)	急性毒性.....	VIII-124
(2)	変異原性.....	VIII-129
3.	製剤(15%粒剤)	
(1)	急性毒性.....	VIII-144
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII-147
(3)	皮膚感作性.....	VIII-152
4.	製剤(60%乳剤)	
(1)	急性毒性.....	VIII-154
(2)	皮膚及び眼に対する刺激性.....	VIII-156
(3)	皮膚感作性.....	VIII-160
IX.	動植物および土壌等における代謝分解.....	IX- 1
〔附〕	エスプロカルブの開発年表.....	附- 1

I. 開発の経緯

エスプロカルブ（試験コード：SC-2957、R-22957）は、米国ストウファー・ケミカル社（ICI社、ゼネカ社を経て現シンジェンタ社）が開発したチオカーバメート系除草剤である。

エスプロカルブは2.5葉期までのノビエに優れた殺草活性を示し、水稻に対する安全性が高いことから水稻用除草剤としての開発が進められた。

しかし、水田における総合的な除草においてはエスプロカルブのみの除草活性では不十分なことから、殺草スペクトラムを相補う薬剤との混合剤が検討され、エスプロカルブと米国デュポンが開発したベンスルフロンメチル（DPX-84）を混合したフジグラス粒剤25およびフジグラス粒剤17が開発された。

フジグラス粒剤25およびフジグラス粒剤17はおおの昭和59年および昭和60年から日本植物調節剤研究協会委託試験を開始し、初・中期一発剤として実用可の判定を取得した。両薬剤とも昭和62年に登録申請され、昭和63年3月に登録（ICI社）となった。その後日産化学株式会社が開発したピラゾスルフロンエチル（NC-311）との混合剤のスパークスター粒剤等、スルホニルウレア系除草剤との混合剤が実用化されている。外国では、主要米作地帯の韓国においてスルホニルウレア系除草剤との混合剤が実用化されている。

畑作分野では、平成16年からジフルフェニカンとの混合剤のバンバン乳剤が小麦で日本植物調節剤研究協会委託試験を開始し、実用化の判定を得て平成22年8月10日に登録された。

ADIは昭和63年1月に暫定ADIとして0.002mg/kg/dayが設定され、平成4年8月の食品衛生調査会において0.005mg/kg/dayと設定された。さらに平成12年7月の食品衛生調査会において現時点ではADIの見直しは行なう必要はないと評価された。平成20年1月に魚介類の残留基準値設定に伴う申請で食品安全委員会においてADIは0.01mg/kg/dayと設定された後、小麦の適用拡大申請により平成21年5月に食品安全委員会において再確認された。登録保留基準は昭和63年3月に告示され、残留基準が平成5年3月に告示された。その後、平成20年11月27日付で米（0.02ppm）及び魚介類（0.2ppm）が、平成22年8月10日付で小麦（0.05ppm）の残留基準値が告示されている。

なお、エスプロカルブ原体の所有権は、日産化学工業株式会社がシンジェンタジャパン株式会社より平成16年8月31日付けで承継している。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 一般名

和名：エスプロカルブ

英名：esprocarb (ISO名)

(2) 別名

商品名：フジグラス粒剤25、スパークスター1キロ粒剤、バンバン乳剤

試験名：SC-2957、R-22957、NY-432

(3) 化学名

S-ベンジル = (RS)-1, 2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

S-benzyl (RS)-1, 2-dimethylpropyl (ethyl) thiocarbamate (IUPAC名)

S-(フェニルメチル) (1, 2-ジメチルプロピル)エチルカルバモチオエート

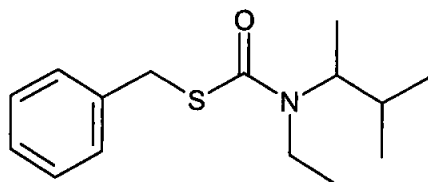
S-(phenylmethyl) (1, 2-dimethylpropyl) ethylcarbamothioate (CA名)

S-ベンジル = 1, 2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

S-benzyl 1, 2-dimethylpropyl (ethyl) thiocarbamate (MAFF名) *

* 本抄録中では、化学名はMAFF名に従って記載されている。

(4) 構造式



(5) 分子式 $C_{15}H_{23}NOS$

(6) 分子量 265.42

(7) CAS NO. 85785-20-2

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法	試験施設/ 報告年/GLP	
色調		無色	官能法	1987年	
形状		液体			
臭気		微かな芳香性のあるかび臭 あるいはじゃ香臭			
密度		1.0353 g/cm ³ (20℃)	振動式密度計 OECD 109	1987年	
融点		液体であるため、試験省略	—	—	
沸点		131~133℃ (46.66Pa)	蒸留法 OECD 103	1987年	
蒸気圧		0.01 Pa (25℃)	ガス飽和法 OECD 104	1987年	
解離定数 (pKa)		エスプロカルブ分子中には解離する基は含まれていないため測定不能	—	—	
溶解度	水	4.92 mg/l (20℃)	フラスコ法 OECD 105	1987年	
	有機溶媒	アセトン	>1000 g/l (20℃)	フラスコ法 OECD 105	1987年
		クロロベンゼン	>1000 g/l (20℃)		
		エタノール	>1000 g/l (20℃)		
		キシレン	>1000 g/l (20℃)		
		キシレン	>1000 g/l (20℃)		
		ヘキサン	>1000 ml/l (25℃)		
	ジクロロメタン	>1000 ml/l (25℃)	フラスコ法 OECD 105	2001年/GLP	
酢酸エチル	>1000 ml/l (25℃)				
オクタノール/水分配係数 (log Pow)		4.62 (25℃)	フラスコ振とう法 OECD 107	1987年	
生物濃縮性		BCF _{SS} =171 (0.03 mg/l) BCF _{SS} =165 (0.003 mg/l)	49基局第392号 化審法	1988年/GLP	
土壌吸着係数 (K, K' _{oc})		K K' _{oc} (25±1℃) 古川 136 4040 新潟 41.5 3370 牛久 55.0 1940 宮崎 37.2 2500	OECD 106	1991年	
加水分解性		pH5, 7, 9とも分解せず (30日間, 25℃および40℃)	OECD 111 EPA TG N, 161-1	1987年	
水中光分解性	滅菌緩衝液	t _{1/2} 21.1日 (pH7, 25±1℃, 15~20 W/m ² , 285~485 nm)	EPA TG N, 161-2	1987年	
	自然水	t _{1/2} 約93日 (25±1℃, 平均33.96 W/m ² , 300~400 nm)	9農産第5089号	2001年/GLP	
安定性	対熱	250℃で分解せず	ASTM試験法 [示差走査熱量計 (DSC)]	1987年	
	その他	なし	—	—	
スペクトル	UV-VIS	図1	—	1987年	
	IR	図2 帰属表1	KBr錠剤法		
	MS	図3 帰属表2	GC-EI法		
	¹ H-NMR	図4 帰属表3	—		
	¹³ C-NMR	図5 帰属表4	—	2001年/GLP	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

図-1 UV-VIS スペクトル

(上方トレース : $3.77 \times 10^{-5} \text{M}$ SC-2957 対 CH_3CN ,
下方トレース : CH_3CN 対 CH_3CN)

P-E LAMBDA 4B: ID 001: CYC/TIM 001/ 0.00
SCAN (G): SLT 1: RSP 3: SPD 120: CYC# 001

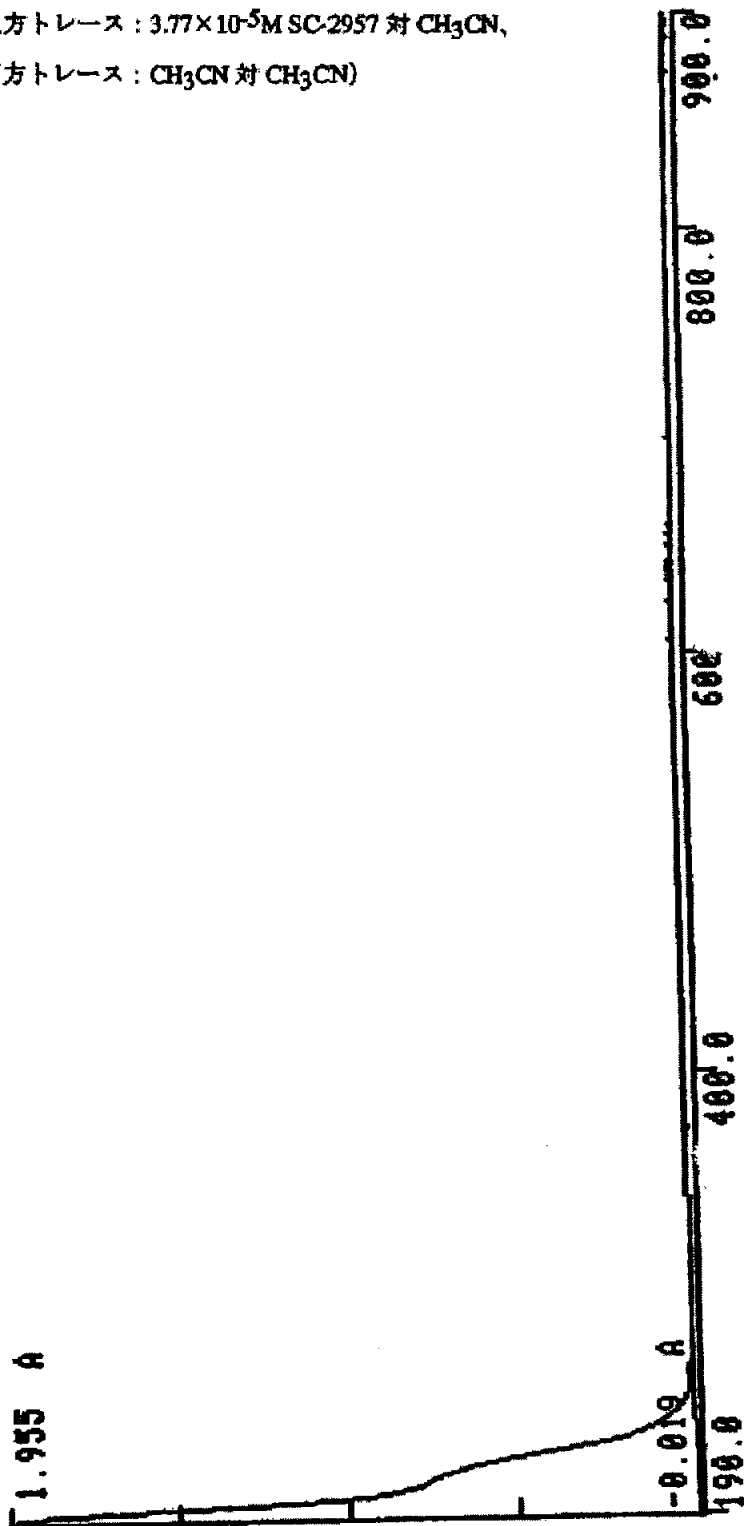


図-2 IR スペクトル

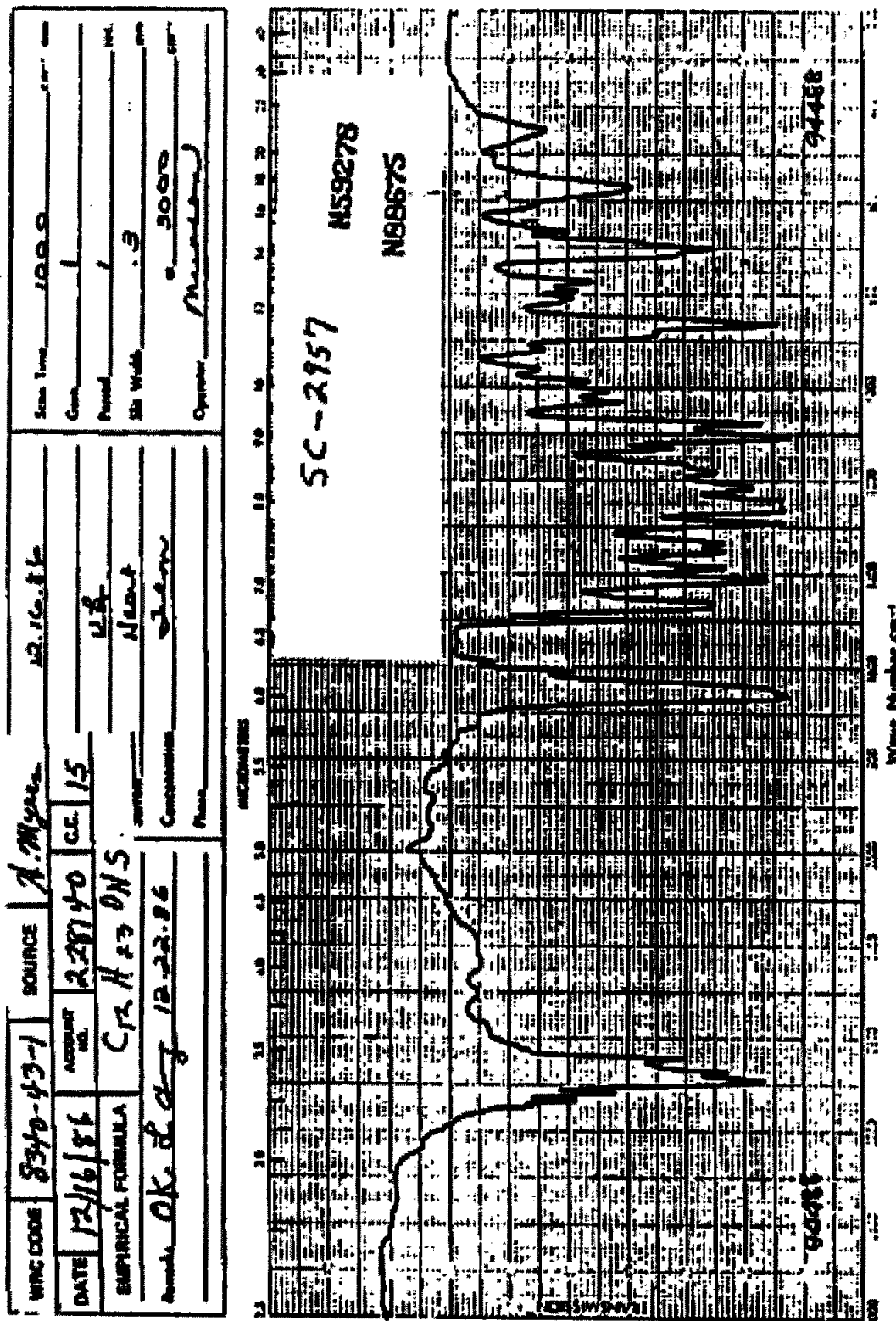
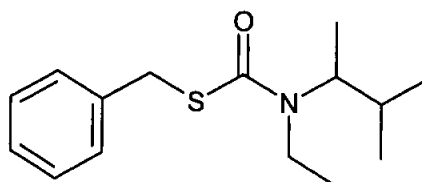


表-1 IR スペクトルの帰属

波数 (cm ⁻¹)	帰属 (推定)
3100~3000	C-H伸縮振動 (芳香族炭化水素)
3000~2900	C-H伸縮振動 (脂肪族炭化水素)
1650	C=O伸縮振動



エスプロカルブの構造式

申請者注) C-H伸縮振動 (芳香族炭化水素) 及びC-H伸縮振動 (脂肪族炭化水素) に相当するシグナルについて帰属を推定した。

図-3 MS スペクトル

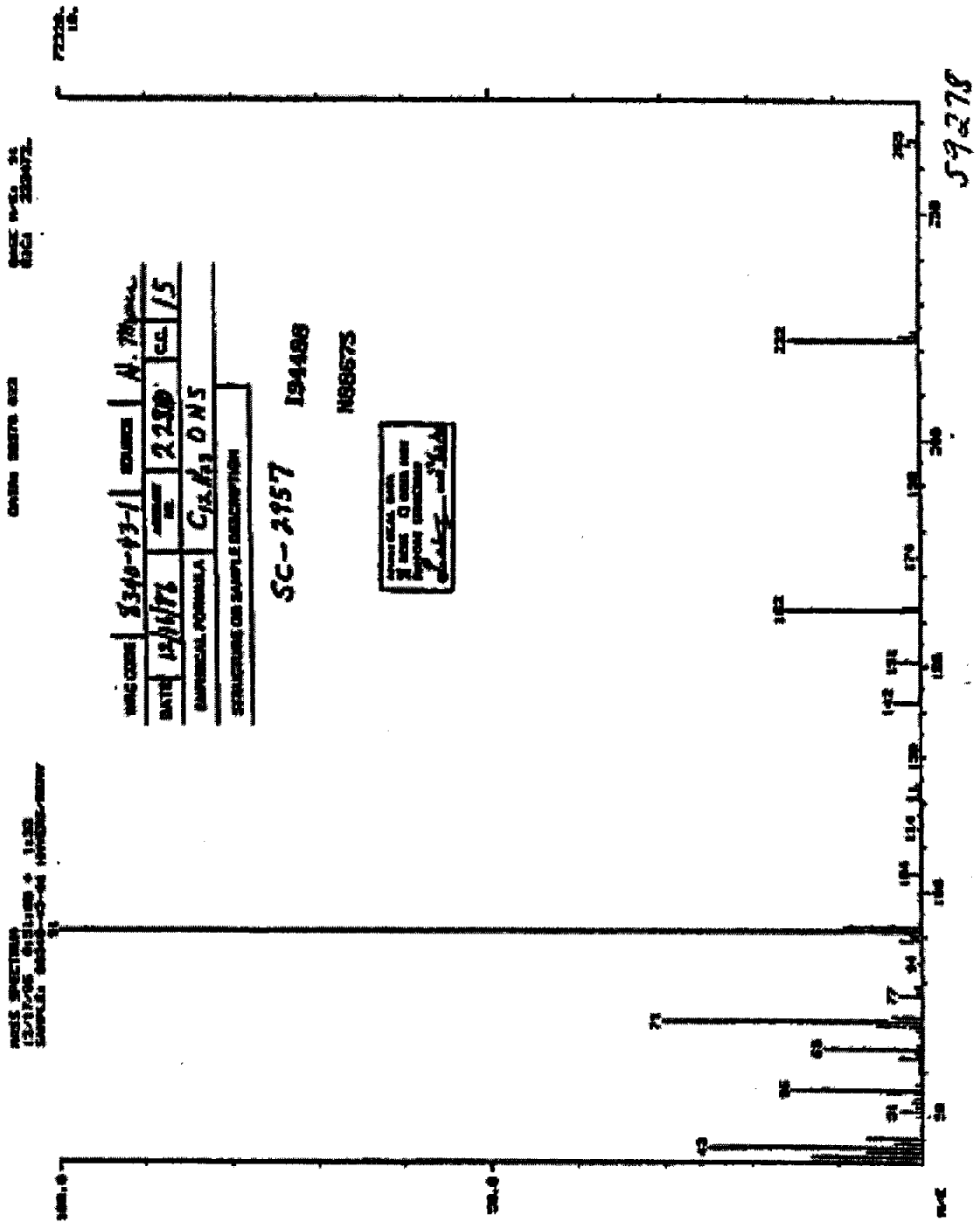
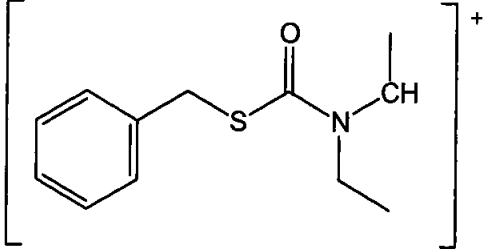
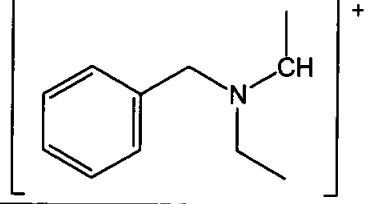
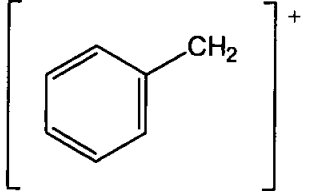
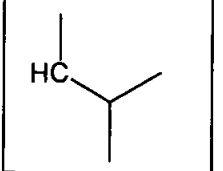
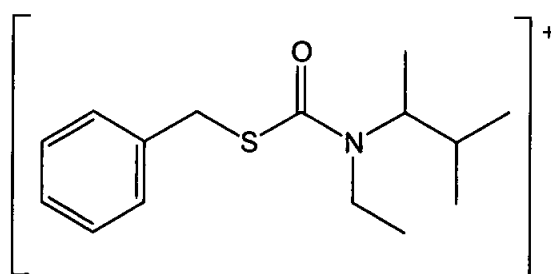


表-2 フラグメントイオンの帰属

m/z *	フラグメントイオンの帰属 (推定)
265 (3)	分子イオン
222 (20)	
162 (18)	
91 (100)	
71 (57)	

*: m/zのカッコ内の数値は相対感度を表す。



m/z = 265

エスプロカルブの構造式

申請者注) 各フラグメントイオンの帰属を推定した。

図-4 ¹H-NMR スペクトル

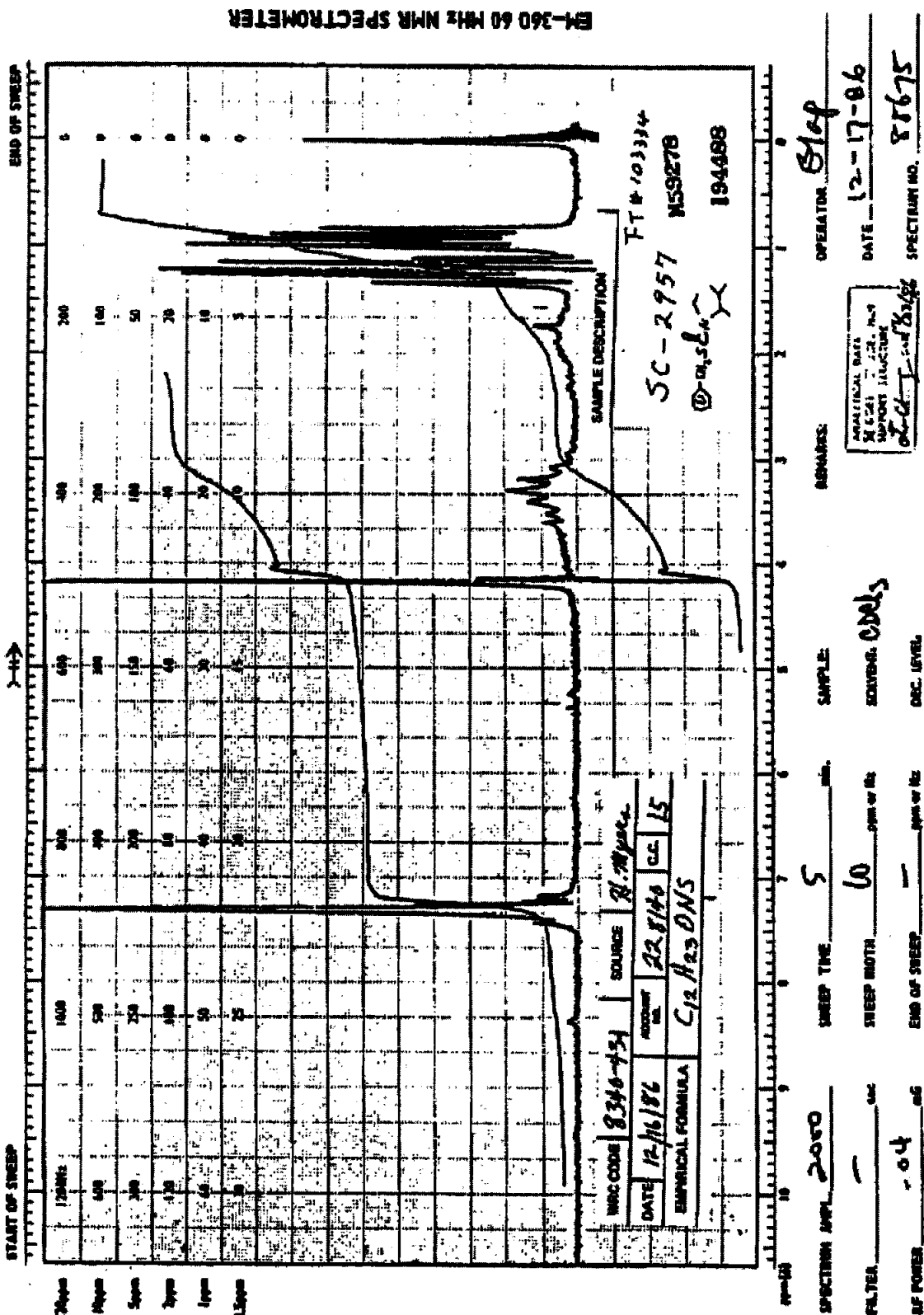
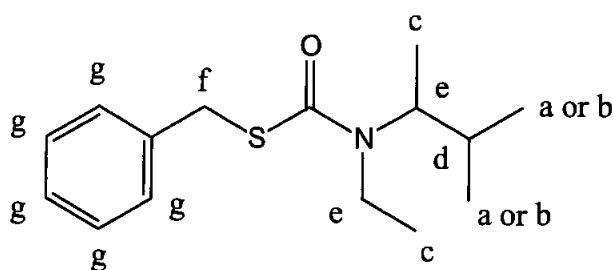


表-3 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの帰属

化学シフト (ppm)	多重度	プロトン数	帰属 (推定)
7.3	multiplet	5	g
4.16	singlet	2	f
3.00~3.9	multiplet	3	e
1.85	broad	1	d
1.22	multiplet	6	c
0.93	doublet	3	b
0.86	doublet	3	a
0.00	-	-	TMS



エスプロカルブの構造式

申請者注) 各シグナルの帰属を推定した。

図-5 ^{13}C -NMR スペクトル

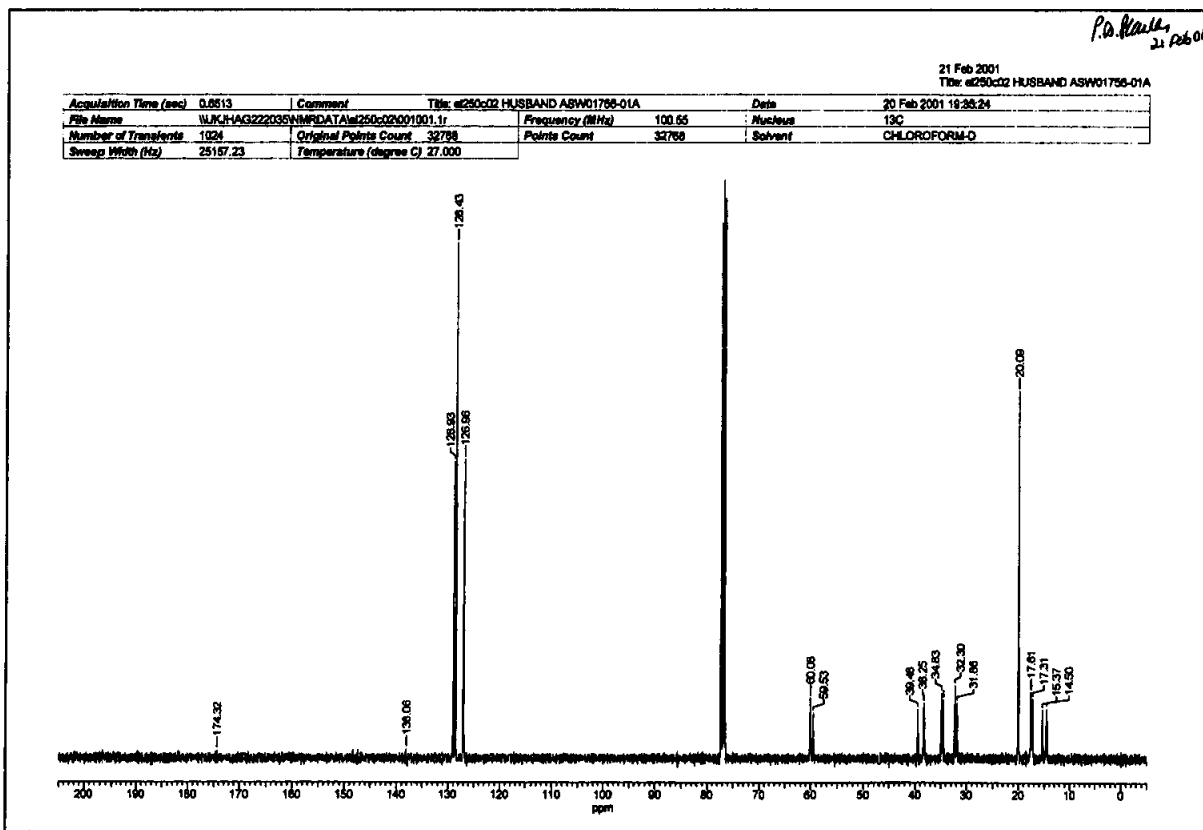


表-4 ^{13}C -NMR スペクトルの帰属表

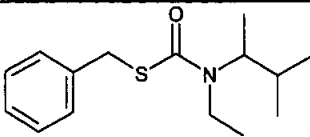
化学シフト (δ)	項目	帰属
174.3	s (1C)	チオカーバメート $\text{C}=\text{O}$
138.1	s (1C)	フェニル C-1
128.9	d (2C)	フェニル C-2 & 6
128.4	d (2C)	フェニル C-3 & 5
127.0	d (1C)	フェニル C-4
60.1	d	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
59.5	d	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
39.5	t	NCH_2CH_3
38.2	t	NCH_2CH_3
34.8	t	SCH_2CH_3
34.5	t	SCH_2CH_3
32.3	d	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
31.9	d	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
20.1	q (1C)	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
17.6	q	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
17.3	q	$\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
15.4	q	SCH_2CH_3
14.5	q	SCH_2CH_3

^{13}C 帰属には、DEPT分析で求めたシグナルの多重度に次の略語が用いられている。

s : シングレットシグナル、d : ダブルレットシグナル、t : トリプレットシグナル、
q : クワトレットシグナル。

1, 2-ジメチルプロピル(エチル)チオカーバメート類からの主要なシグナルは、エスプロカルブの回転アミド異性体を代表する2つの分離したシグナルとして存在する。

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	エスプロカルブ	S-ベンジル=1,2-ジメチルプロピル (エチル) チオカルバマート		C ₁₅ H ₂₃ NOS	265.42		
原体混在物							

4. 製剤の組成

(1) 7.0%粒剤 (フジグラス粒剤 25)

エスプロカルブ原体	7.0 %
ベンスルフロンメチル原体	0.25%
鉍物質微粉 等	92.75%

(2) 15.0%粒剤 (スパークスター 1 キロ粒剤)

エスプロカルブ原体	15.0 %
ジメタメトリン原体	0.60%
ピラゾスルフロンエチル原体	0.30%
プレチラクロール原体	4.5 %
鉍物質微粉 等	79.6 %

(3) 60.0%乳剤 (バンバン乳剤)

エスプロカルブ原体	60.0%
ジフルフェニカン原体	1.5%
有機溶剤、界面活性剤 等	38.5%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は水田におけるノビエ、タマガヤツリ等の一年生雑草に対して、有効成分量 10~21g/a で優れた殺草作用を示し、多年生雑草のマツパイ、ホタルイ等に対しては有効成分量 21g/a で強い抑制作用を示す。しかし、一年生雑草のコナギ、キカシグサ、アゼナ、ミゾハコベ等の広葉雑草、および多年生雑草のミズガヤツリ、ウリカワ等に対しては抑制作用は示すが、枯死には至らない。また、畑作におけるスズメノテッポウ、スズメノカタビラ、ノビエ、カズノコグサ等の一年生イネ科雑草に対し 30g/a で優れた殺草作用を示す。

以上から、本剤は概してイネ科雑草およびカヤツリグサ科雑草に対して強い殺草作用を示し、広葉雑草に対する作用は弱いと言える。

2. 作用機構

本剤は除草活性を有するチオカーバメート (チオカルバマート) 系化合物であり、対象雑草には吸収・移行型の特性を有し、選択的に作用する。

処理後、すみやかに雑草の根部、茎葉基部および茎葉部から吸収され、細胞分裂阻害により生育を抑制または停止させ、枯死に至らせる。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤はノビエおよびカヤツリグサ科雑草に対して優れた除草効果を示し、広葉雑草に対しては他のチオカーバメート系除草剤と同様、初期生育を抑制するが除草効果は不十分であり枯死に至らない。

本剤のノビエに対する処理適期は有効成分量 10~21g/a の場合、2.5 葉期までと広く、加えてマツパイ、ホタルイ、ミズガヤツリ、クログワイ等の多年生雑草に対して生育初期の栄養成長期に比較的強い抑制作用を示し、処理適期幅の広いいわゆる“体系是正剤”の混合母剤としての適用性が十分期待できる。

通常の水田条件では移植水稻に対して選択性を有し安全に使用することができる。砂質土壌、漏水田または浅植え等極端な不良条件が重なると一時的に初期生育は抑制されるが、その後の回復は早く枯死に至るような薬害は発生しない。

畑作ではイネ科雑草への処理適期は、有効成分量 30g/a で雑草発生前から 1~2 葉期までと広く、特に最近問題となっている S U 抵抗性スズメノテッポウにも高い防除効果を示すことから一年生雑草防除剤の混合母剤として有効である。

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

[エスプロカルブ7.0%・ベンスルフロメチル0.25%粒剤（フジグラス粒剤25）]

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ	移植後5日～ ル ¹ 2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～埴土	3kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
	クログワイ オモダカ ヘラオモダカ ヒルムシロ セリ（東北） コウキヤガラ（東北） シズイ（東北） イゾノササガサ（北海道） アオイト ² 藻類による表層 はく離		壤土～埴土				全 域 （北海道を除く） の普通期及び 早期栽培地帯

エスプロカルブを含む 農薬の総使用回数	ベンスルフロメチルを含む 農薬の総使用回数
1回	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[エスプロカルブ15.0%・ジメタメトリン0.60%・ピラゾスルフロンエチル0.30%・プレチラクロール4.5%粒剤（スパークスター1キロ粒剤）]

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ クログワイ (北海道を除く) オモダカ (北海道を除く) ヒルムシロ コウキヤガラ (北海道を除く) シズイ(東北) セリ(九州を除く) エゾノサヤマカグサ (北海道) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後5日～ ル'E2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域の 普通期及び 早期栽培地帯

エスプロカルブを含む 農薬の総使用回数	ジメタメトリンを含む 農薬の総使用回数	ピラゾスルフロンエチルを含む 農薬の総使用回数	プレチラクロールを含む 農薬の総使用回数
1回	2回以内	1回	2回以内

[エスプロカルブ60.0%・ジフルフェニカン1.5%乳剤 (バンバン乳剤)]

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用地帯
				薬量	希釈 水量			
小麦 (秋播)	一年生 雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	全土壌 (砂土を除く)	300~400 mL/10a	100L /10a	1回	全面 土壌 散布	北海道
				300~500 mL/10a				全域 (北海道 を除く)
		出芽直後~出芽揃期 (雑草発生始期まで)		300mL/10a				全域
大麦		は種後出芽前 (雑草発生前)		300~500 mL/10a				全域 (北海道 を除く)

エスプロカルブを含む 農薬の総使用回数	ジフルフェニカンを含む 農薬の総使用回数
1回	1回

2. 使用上の注意事項

[エスプロカルブ7.0%・ベンスルフロンメチル0.25%粒剤（フジグラス粒剤25）]

(1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。

(2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに時期を失しないように散布すること。特に多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。

なお、散布適期はホタルイ、ウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリは2葉期まで、オモダカは3葉期まで、クログワイは発定期まで、ヒルムシロ、コウキヤガラは発生盛期まで、セリは増殖期まで、シズイは草丈3cmまで、エゾノサヤヌカグサは4葉期（草丈20cm以下）まで、アオミドロ・藻類による表層はく離は発生始期までであるが、特にオモダカ、クログワイに対しては所定の使用時期の範囲内でなるべく遅く散布すること。

(3) クログワイ、コウキヤガラは発生期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さないため、必要に応じて有効な後処理剤と組み合わせて使用すること。

(4) 苗の植え付けが均一となるように代かきはていねいに行うこと。

未熟有機物を施用した場合は特にていねいに行うこと。

(5) 散布に当たっては水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3~4日間は通常の湛水状態（水深3~5cm程度）を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しをしないこと。

(6) 下記のような条件では葉害が発生する恐れがあるので使用を避けること。

1) 砂質土壌の水田及び漏水田（減水深2cm/日以上）

2) 軟弱な苗を移植した水田

3) 極端な浅植の水田

(7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。

(8) 散布後、数日間著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。

(9) 本剤はその殺草特性からいぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害する恐れがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。

(10) 散布田の水田水を他の作物に灌水しないこと。

(11) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。

(12) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[エスプロカルブ15.0%・ジメタメトリン0.60%・ピラゾスルフロンエチル0.30%・プレチラク
ロール4.5%粒剤（スパークスター1キロ粒剤）]

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。
- (2) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、ノビエの2.5葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布すること。
ホタルイ、ウリカワ、ヘラオモダカ、ミズガヤツリ、エゾノサヤヌカグサは2葉期まで、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生始期まで、シズイは草丈3cmまで、クログワイ、オモダカ、コウキヤガラ、アオミドロ、表層はく離は発生始期までが本剤の散布適期である。また、クログワイ、オモダカ、コウキヤガラ、シズイに対しては有効な剤との体系で使用する。
- (3) 苗の植付けが均一となるように代かきは丁寧に行なうこと。未熟有機物を施用した場合は、特に丁寧に行なうこと。
- (4) 散布に当っては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3~4日間は通常の湛水状態（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。
- (5) 下記のような条件下では葉害が発生する恐れがあるので使用をさけること。特に下記、①~③の条件と散布時または散布数日以内の梅雨明けなどによる異常高温が重なると初期生育の抑制が顕著になるので注意すること。
 - ① 砂質土壌の水田及び漏水の大きな水田（減水深2cm/日以上）。
 - ② 軟弱な苗を移植した水田。
 - ③ 極端な浅植えの水田、および浮き苗の多い水田。
- (6) 活着遅延を生ずるような異常低温が予測されるときは、初期生育の抑制などが生ずるおそれがあるので、このような条件下での使用に際しては、県の防除指針に基づき関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (7) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。
- (8) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は十分注意すること。
- (9) 本剤散布後の田面水を他作物に灌水しないこと。
- (10) いぐさの栽培予定水田では本剤を使用しないこと。
- (11) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象時は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

[エスプロカルブ60.0%・ジフルフェニカン1.5%乳剤（バンバン乳剤）]

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し、使い切ること。
- (2) 砂質土壌、透水性の大きい土壌では薬害の可能性があるので使用を避けること。
- (3) 水田裏作の小麦に使用する場合、排水不良田など土壌が過湿な条件では、碎土や覆土が不十分となり、効果むらや薬害の原因となることがあるので使用は避けること。
- (4) 本剤は播種深度が浅い場合、薬害を生ずる場合があるので使用しないこと。
- (5) 本剤の使用により、麦の葉身に白斑が見られることがあるが、その後回復し、麦の生育、収量には影響がない。
- (6) 碎土、整地は丁寧に行い、覆土深が2~3cm以上となるように細かく碎いた土を用いて丁寧に覆土を行い、鎮圧してから散布すること。
- (7) 本剤を使用した圃場で後作物を栽培する場合には、耕起を十分に行うこと。
- (8) 処理後に大量の降雨が予想される場合は使用しないこと。
- (9) 周辺農作物や有用植物に薬害を生ずる恐れがあるので、飛散しないように注意して散布すること。特に風の強い時の散布は避けること。
- (10) 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。
- (11) 使用後は、タンク、ホース、ノズル内に薬液が残らないよう散布器具は十分に洗浄し、他の用途に使用する場合には薬害の原因にならないよう注意すること。
- (12) 本剤は自動車、壁などの塗装面、大理石、御影石に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないよう注意すること。
- (13) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産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

[エスプロカルブ7.0%・ベンスルフロンメチル0.17%粒剤（フジグラス粒剤25）]

- (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（甲殻類、藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないように注意して使用すること。
- (3) 散布後は河川、養殖池等に流入しないよう、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。

[エスプロカルブ15.0%・ジメタメトリン0.60%・ピラゾスルフロンエチル0.30%・プレチラクロール4.5%水和剤（スパークスター1キロ粒剤）]

- (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（藻類）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) 散布後は河川、養殖池等に流入しないよう、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。

[エスプロカルブ60.0%・ジフルフェニカン1.5%乳剤（バンバン乳剤）]

- (1) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすおそれがあるので、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。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきる。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. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

1)

試料中のエスプロカルブをアセトンで抽出後、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。ヘキサン-アセトニトリル分配後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (NPD 検出器) で定量する。検出限界は 0.005ppm (玄米)、0.01ppm (稲わら)、定量限界 0.01ppm (玄麦)。

2)

試料中のエスプロカルブをアセトンで抽出後、ヘキサン-アセトニトリル-DMSO 分配する。アセトニトリル-DMSO 層からアセトニトリルを留去し、DMSO 残液に 5% 食塩水を加えてヘキサンに転溶する。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FTD 検出器) で定量する。検出限界は 0.005ppm (玄米)、0.02ppm (稲わら)。

3)

試料中のエスプロカルブをアセトンで抽出後、グラファイトカーボンミニカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ/質量分析計で定量する。定量限界は 0.01ppm (玄麦)。

(2) 分析対象の化合物

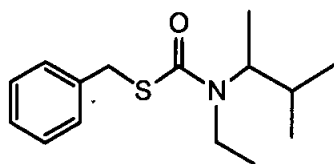
エスプロカルブ

化学名：S-ベンジル=1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

分子式：C₁₅H₂₃NO₂S

分子量：265.42

代謝経路図中での記号：A



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(3) 残留分析結果

資料 番号	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 又は使用量 使用方法	試料調製場所	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	
						エスプロカルブ		エスプロカルブ	
						最高値	平均値	最高値	平均値
1	水稲 (玄米) 昭和61年度	粒剤 (7.0%) 4kg/10a 湛水散布	岩手県立 農業試験場	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			日本植物調節 剤研究協会	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	大阪府農林 技術センター		0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			1	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	水稲 (稲わら) 昭和61年度		岩手県立 農業試験場	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				1	120	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			日本植物調節 剤研究協会	0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				1	102	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大阪府農林 技術センター		0	-	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02		
		1	108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02		
2	水稲 (玄米) 平成9年度	フロアブル (30.0%) 700mL/10a 湛水散布	岩手県農業 研究センター	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	100	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			大阪府農林 技術センター	0	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	水稲 (稲わら) 平成9年度		岩手県農業 研究センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			大阪府農林 技術センター	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	82	<0.01	<0.01	0.02	0.02
3	小麦 (露地) (玄麦) 平成18年度	乳剤(60%) 500ml/10a 散布 (播種後出芽前 処理)	日植調 研究所	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	216	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			日植調 福岡試験地	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	181	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		乳剤(60%) 300ml/10a 散布 (3葉期処理)	日植調 研究所	1	180	<0.01	<0.01	<0.01	<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日産化学工業株式会社にある。

No.	作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場所	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	
						エスプロカルブ		エスプロカルブ	
						最高値	平均値	最高値	平均値
4	小麦 (露地) (玄麦) 平成21年度	乳剤 (60.0%) 500mL/10a (東海) 300mL/10a (福岡) 散布 (3葉期処理)	日植調東海	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	145	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			日植調福岡	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	136	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	大麦 (露地) (脱穀した 種子) 平成20年度 (牛久、山口) 平成21年度 (佐賀)	乳剤 (60.0%) 500mL/10a 散布 (は種後出芽前 処理)	日植調牛久	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	191	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			山口農総技	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	185	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			佐賀農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			日植調牛久	1	153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			山口農総技	1	148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
佐賀農試	1	112	<0.01	<0.01	<0.01	<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日産化学工業株式会社にある。

[参考資料]

代謝物の作物残留性

(3) 残留分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍率 又は使用量 使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分 析 結 果 (ppm)				資料 番号
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (玄米) 昭和61年度	粒剤 (7.0%) 4kg/10a 湛水散布	岩手県立 農業試験場	0	-			-	-	1
			1	120			-	-	
		日本植物調節 剤研究協会	0	-			-	-	
			1	102			-	-	
		大阪府農林 技術センター	0	-			-	-	
			1	108			-	-	
水稻 (稲わら) 昭和61年度	粒剤 (7.0%) 4kg/10a 湛水散布	岩手県立 農業試験場	0	-			-	-	
			1	120			-	-	
		日本植物調節 剤研究協会	0	-			-	-	
			1	102			-	-	
		大阪府農林 技術センター	0	-			-	-	
			1	108			-	-	

2. 土壌残留性

試験 I (水田状態)

(1) 分析法の原理と操作概要

1) 圃場試験

試料中のエスプロカルブをアセトンで抽出する。濃縮後 n-ヘキサンに転溶し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FTD 検出器) で定量する。

検出限界は 0.02ppm。

2) 容器内試験

試料中のエスプロカルブをアセトンで抽出する。濃縮後 n-ヘキサンに転溶し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FTD 検出器) で定量する。

検出限界は 0.01ppm。

(2) 分析対象の化合物

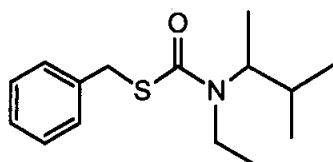
エスプロカルブ

化学名：S-ベンジル=1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

分子式：C₁₅H₂₃NO₂S

分子量：265.42

代謝経路図中での記号：A



(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期： 火山灰・埴土 114 日
 洪積・埴壤土 60 日

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (ppm)				
		濃度	回数		最高値	分析回数	平均値		
2	(財) 日本植物調節剤研究協会研究所 (茨城)	2.8ppm	原体	0	-	<0.01	2	<0.01	
				1	0	2.80	2	2.76	
				1	15	2.50	2	2.42	
				1	30	2.60	2	2.26	
				1	45	2.21	2	2.16	
				(火山灰・埴土) 水田	1	60	1.94	2	1.91
					1	90	1.87	2	1.84
				昭和61年度	1	120	1.30	2	1.29
					1	180	1.39	2	0.97
				1	240	1.01	2	0.84	
	大阪府農林技術センター (大阪)	25℃	(洪積・埴壤土) 水田	0	-	<0.01	2	<0.01	
				1	0	2.92	2	2.89	
				1	15	2.81	2	2.76	
				1	30	2.34	2	2.24	
				1	45	2.31	2	2.00	
				1	60	1.61	2	1.45	
				1	90	1.52	2	1.32	
				1	120	1.11	2	0.86	
				1	180	0.88	2	0.80	
				1	240	0.76	2	0.58	

② 圃場試験

推定半減期： 火山灰・埴土 7.5 日
 洪積・埴壤土 8.0 日

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (ppm)			
		濃度	回数		最高値	分析回数	平均値	
1	(財) 日本植物調節剤研究協会研究所 (茨城)	7%粒剤	(火山灰・埴土) 水田	0	-	<0.02	2	<0.02
				1	0	7.35	2	7.28
				1	1	8.19	2	7.36
				1	3	6.07	2	6.04
				1	7	4.28	2	3.70
				1	14	2.18	2	2.12
	昭和61年度	4kg/10a	(洪積・埴壤土) 水田	1	30	0.18	2	0.17
				1	60	0.12	2	0.12
				0	-	<0.02	2	<0.02
				1	0	5.49	2	5.45
				1	1	2.66	2	2.64
				1	3	2.59	2	2.49
	大阪府農林技術センター (大阪)	4kg/10a	(洪積・埴壤土) 水田	1	7	3.28	2	3.02
				1	14	1.42	2	1.40
				1	30	0.88	2	0.87
				1	60	0.23	2	0.19
				1	7	3.28	2	3.02
				1	14	1.42	2	1.40

試験Ⅱ（畑地状態）

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン及びメタノールで抽出する。スチレン-ジビニルベンゼン共重合体ミニカラム及びグラファイトカーボンミニカラムで精製し、UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィーで定量する。定量限界は分析成分全て 0.01 mg/kg。

(2) 分析対象の化合物

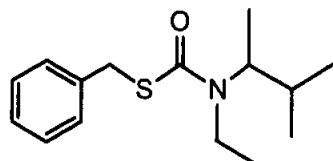
1) エスプロカルブ

化学名：S-ベンジル=1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

分子式：C₁₅H₂₃NO S

分子量：265.42

代謝経路図中での記号：A



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 容器内試験

推定半減期：エスプロカルブ

火山灰・軽埴土（茨城）
 沖積・埴壤土（兵庫）

33日
 28日

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)								
		濃度	回数		エスプロカルブ		最高値	平均値	最高値	平均値	合計 ¹⁾		
					最高値	平均値							
4	(財)日本植物調節剤研究協会研究所 (茨城)	純品	0	-	<0.01	<0.01							
			1	0	2.94	2.90							
			1	3	2.78	2.58							
			1	7	1.59	1.50							
			3 mg/kg	1	14	1.01	1.00						
				1	28	0.78	0.78						
				25 °C	1	61	0.51	0.49					
					1	93	0.41	0.29					
	1	120	0.18	0.18									
	兵庫県立農林水産技術総合センター (兵庫)	純品	0	-	<0.01	<0.01							
			1	0	2.94	2.91							
			1	3	2.58	2.56							
			1	7	1.79	1.66							
			3 mg/kg	1	14	1.60	1.59						
1				28	0.53	0.52							
25 °C				1	61	0.39	0.38						
				1	93	0.28	0.25						
1	120	0.13	0.13										

②圃場試験

推定半減期：エスプロカルブ

火山灰・軽埴土（茨城）	25日
沖積・埴壤土（兵庫）	19日
洪積・埴壤土（福島）	6.1日
火山灰・壤土（茨城）	21.5日

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)							
					エスプロカルブ						合計*)	
					濃度	回数	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値
3	(財)日本植物調節剤研究協会研究所 (茨城) 火山灰・軽埴土畑地 平成19年度	60%乳剤	0	-	<0.01	<0.01						
			1	0	3.15	3.06						
			1	1	2.28	2.27						
			1	7	2.10	2.06						
		0.5L/10a	1	15	1.71	1.68						
			1	30	1.46	1.44						
			1	62	0.35	0.34						
			1	90	0.26	0.25						
	兵庫県立農林水産技術総合センター (兵庫) 沖積・埴壤土畑地 平成19年度	60%乳剤	0	-	<0.01	<0.01						
			1	0	4.37	4.34						
			1	1	2.78	2.78						
			1	7	2.05	2.04						
		0.5L/10a	1	16	1.16	1.12						
			1	30	0.82	0.80						
1	60	0.28	0.28									
1	92	0.13	0.13									
5	(財)日本植物調節剤研究協会 福島試験地(福島) 洪積・埴壤土畑地 平成22年度	6%粉粒剤	0	-	<0.01	<0.01						
			1	0	2.05	2.01						
			1	1	3.21	3.20						
		5kg/10a	1	7	0.83	0.82						
			1	14	0.69	0.68						
			1	30	0.07	0.07						
	(財)日本植物調節剤研究協会研究所 (茨城) 火山灰・壤土畑地 平成22年度	6%粉粒剤	0	-	<0.01	<0.01						
			1	0	15.3	15.2						
			1	1	3.02	2.88						
			1	7	6.06	5.90						
		5kg/10a	1	14	3.80	3.72						
			1	30	1.59	1.58						
			1	62	0.78	0.74						
			1	90	0.42	0.42						

3. 環境中予測濃度算定関係

(1) 分析法の原理と操作概要

試料中のエスプロカルブをヘキサンで抽出し、濃縮する。フロリジルカラムクロマトグラフィー又はアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (NPD) で定量する。検出限界は 0.00005ppm。

(2) 分析対象の化合物

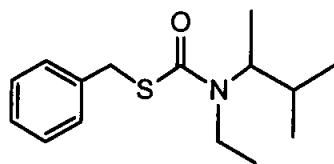
エスプロカルブ

化学名：S-ベンジル=1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

分子式：C₁₅H₂₃NO S

分子量：265.42

代謝経路図中での記号：A



(3) 残留試験結果

分析機関：株式会社化学分析コンサルタント

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (ppm)		
		濃度	回数		最高値	分析回数	平均値
1	アイ・シー・アイジャパン(株) 農業技術センター (多湿黒ボク土) 埴壤土) 平成3年度	イスプロカルブ 粒剤 (7%)	0	-	<0.00005	2	<0.00005
			1	0	0.418	2	0.384
			1	1	0.306	2	0.257
			1	3	0.176	2	0.156
			1	7	0.0506	2	0.0459
			1	14	0.0279	2	0.0175
			0	-	<0.00005	2	<0.00005
	アイ・シー・アイジャパン(株) 農業技術センター (不明) 微砂壤土 平成3年度	3kg/10a	1	0	0.431	2	0.426
			1	1	0.497	2	0.425
			1	3	0.296	2	0.239
			1	7	0.0520	2	0.0479
			1	14	0.00525	2	0.00432
			0	-	<0.00005	2	<0.00005
			1	0	1.12	2	1.05
2	埼玉県農業試験場 (灰色低地土) 埴壤土 平成9年度	イスプロカルブ フロアブル (30.0%)	1	1	0.492	2	0.488
			1	3	0.355	2	0.354
			1	7	0.0751	2	0.0738
			1	14	0.00518	2	0.00500
			1	21	0.00089	2	0.00088
			0	-	<0.00005	2	<0.00005
			埼玉県農業試験場 (多湿黒ボク土) 砂壤土 平成9年度	700mL/10a	1	0	1.03
	1	1			0.486	2	0.465
	1	3			0.339	2	0.336
	1	7			0.0310	2	0.0306
	1	14			0.00364	2	0.00356
	1	21			0.00314	2	0.00294

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り 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
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性 原体(%)	コイ	10	止水	21-21.4	1.78*1	1.78*1	1.78*1	1.78*1	(2004年)	36
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 原体(%)	材ミジンコ	20	止水	20.5-20.8	0.72*1	0.41*1	-	-	(2004年)	37
3 GLP	藻類生長阻害 原体(%)	緑藻*2	初期濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	22.5-23.7	ErC ₅₀ (0-72h): 0.066*1				(2004年)	38
4	魚類急性毒性 粒剤(7.0%)*3	コイ	10	止水式	24.0-25.0	36	33	30	30	(1986年)	39
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 粒剤(7.0%)*3	材ミジンコ	20	止水式	19.8-20.7	5.7	5.2	-	-	(2005年)	40
6 GLP	藻類生長阻害 粒剤(7.0%)*3	緑藻*2	0.7×10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	22.8-24.6	EbC ₅₀ (0h-72h): 0.15 ErC ₅₀ (24h-48h): 1.22 ErC ₅₀ (24h-72h): 1.41				(2005年)	41
10 GLP	魚類急性毒性 乳剤(60%)*4	コイ	10	半止水	22.7-22.9	2.89	2.89	2.89	2.89	(2007年)	42
11 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害 乳剤(60%)*4	材ミジンコ	20	止水	20.0	0.833	0.798	-	-	(2007年)	43
12 GLP	藻類生長阻害 乳剤(60%)*4	緑藻*2	初期濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.2-24.0	ErC ₅₀ (0-72h): 0.0356				(2007年)	44

*1: 実測値

*2: 緑藻の学名: *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧学名 *Selenastrum capricornutum*)

*3: 日農フジガラス粒剤 25 : イスノカルブ 7.0%・ベンシルロンメチル 0.25%混合剤

*4: ノンパン乳剤: イスノカルブ 60%・ジフルフェニカン 1.5%混合剤

1. 水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験 (原体)

3Iを用いた急性毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：エス^oカカ^o 原体 (純度 %)

供試生物：3I (*Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、体長；平均 3.7cm (3.1-4.1cm)、体重；平均 0.64g (0.068-1.57g)

方 法：暴露期間；96 時間

暴露方法；止水式

試験液量；10L/容器

照明；1 日 16 時間室内灯による照明。

給餌；なし

試験液の調製方法；被験物質 100mg/mL の濃度のストック原液は、20mL のジメチルホルムアミド (DMF) に 2.001g の被験物質を溶解することによって調製した。被験物質 6.3、13、25、50mg/mL のストック溶液を得るために、所定量のストック原液を 10mL の DMF に希釈した。各ストック溶液 1mL を採取し、10L の試験水に希釈した。

試験液の分析；試験開始時、全例死亡時および 96 時間後に測定を行った。

試験水温：21.0-21.4℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.63, 1.3, 2.5, 5.0, 10
	実測濃度	0.35, 0.69, 1.11, 2.87, 3.8
LC ₅₀ (mg/L) * (95%信頼限界)	24 時間	1.78 (1.1-2.87)
	48 時間	1.78 (1.1-2.87)
	72 時間	1.78 (1.1-2.87)
	96 時間	1.78 (1.1-2.87)

*：実測値に基づく値

2.87 および 3.8mg/L 濃度群の 24 時間後で全例に死亡が認められたが、その他の群では死亡は認められなかった。1.11mg/L 濃度群の 24 時間後で被験物質によると思われる症状 (不活発な魚や平衡感覚が異常な魚等) が認められたが、96 時間後には回復した。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時では設定濃度に対して 41~90%、全例死亡時又は試験終了時では 15~53%であり、設定濃度の±20%を超えたため、結果の算出には測定濃度の平均値を用いた。

2) ミノ類急性遊泳阻害試験 (原体)

(資料 No. 2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：イプロカブ 原体 (純度 %)

供試生物：オシロイソトシ (*Daphnia magna*)、一群各 20 匹 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：暴露期間 ; 48 時間
 暴露方法 ; 止水式
 供試生物数 ; 5 匹/試験容器/4 連制
 希釈水 ; 改良型 Elendt M4 培地
 試験液量 ; 200mL/試験区
 照明 ; 16 時間/日
 給餌 ; なし

試験液の調製方法：被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、試験原液を作製し、さらに所定量の試験原液を DMF に希釈し、試験濃度調製用試験原液とした。その液の所定量を試験水に添加した。

試験液の分析 ; 暴露開始後 0 時間および 48 時間後に被験物質の濃度を測定した。

試験水温：20.5-20.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.008, 0.025, 0.08, 0.25, 0.8
	実測濃度	0.010, 0.025, 0.073, 0.21, 0.79
EC ₅₀ (mg/L) * (95%信頼限界)		24 時間：0.72
		48 時間：0.41 (0.21-0.79)

*：実測値に基づく

遊泳阻害が 0.79mg/L 濃度群で 24 および 48 時間後に認められ、それぞれの阻害率は 55% および 100% であった。活動の低下が 0.21 および 0.79mg/L 濃度群の 24 および 48 時間後に認められた。

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時では設定濃度に対して 90~134%、試験終了時では 63~149% であり、設定濃度の ±20% を超えたため、結果の算出には測定濃度の平均値を用いた。

3) 藻類生長阻害試験 (原体)

(資料 No. 3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: イブ'ロルブ' 原体 (純度 %)

供試生物: *Pseudokirchneriella subcapitata*

(Plant Physiological Institute in Gottingen から入手し、培養維持したもの)

初期濃度 10^4 cells/mL

方 法: 暴露期間 ; 72 時間

暴露方法 ; 振とう培養方式 (約 65rpm)

照明 ; 3900-4400Lux で連続照明

試験液の調製方法; 被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し、試験原液を作製し、さらに所定量の試験原液を DMF に希釈し、試験濃度調製用試験原液とした。その液の所定量を培地に添加した。

試験液の分析 ; 暴露開始後 0 時間および 72 時間後に測定した。

培養温度: 22.5-23.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0016, 0.008, 0.04, 0.2, 1.0
	実測濃度	0.0018, 0.0063, 0.036, 0.19, 0.98
EbC ₅₀ (mg/L) * (95%信頼限界)		0-72 時間: 0.018 (0.00076-0.38)
ErC ₅₀ (mg/L) * (95%信頼限界)		0-72 時間: 0.066 (0.0043-1.1)
NOECr* (mg/L)		0.0018

*: 実測値に基づく

試験液中の被験物質濃度は、試験開始時では設定濃度に対して 100~119%、試験終了時では 68~113%であり、設定濃度の±20%を超えたため、結果の算出には測定濃度の平均値を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

4) コイを用いた急性毒性試験 (製剤)

(資料 No. 4)

試験機関:

[非 GLP]

報告書作成年: 1986 年

被験物質: 粒剤 (エス[®]コルブ[®] 7.0%、ペンシルフロンメチル 0.25%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、全長; 平均 4.6cm、体重; 平均 1.3g

方 法: 農林水産省農政局長通達 (S40 農政局長通達 B 第 2735 号、昭和 40 年 11 月 25 日) に準拠した。

暴露期間 ; 96 時間

暴露方法 ; 止水式

試験液量 ; 20L/容器

pH ; 7.8

溶存酸素 ; 7.7mg/L

試験液の調製方法; 被験物質 (粒剤) を乳鉢中で粉碎した後、秤量し、そのまま供試水に添加した。

試験水温: 24.0-25.0°C

結 果:

試験濃度* (mg/L)	11.6, 15.1, 19.7, 25.6, 33.3, 43.3
LC ₅₀ (mg/L)	24 時間: 36
	48 時間: 33
	72 時間: 30
	96 時間: 30

*: 設定濃度 (製剤濃度) で示した。

高濃度群では試験開始より 1-6 時間後に活動が緩慢となり、横転する個体が見られた。最高濃度群では狂奔および体表粘膜に薬剤の付着が見られた。15.1mg/L 以上の群で 24 時間経過すると活動が緩慢となった。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料 No. 5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: 粒剤 (エスプロカルブ 7.0%, ベンシルフロンメチル 0.25%)

供試生物: 材ミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 匹 (生後 24 時間以内の幼体)

方 法:

暴露期間 ; 48 時間
暴露方法 ; 止水式
環境条件 ; 水量; 100mL/容器
照明; 16 時間明、8 時間暗
給餌; 暴露期間中給餌なし
曝気; 暴露期間中曝気なし

試験液の調製方法 被験物質の 100mg を精秤、希釈水にて溶解、100mL に定容し 1000mL/L 液を得た。得られたストック液の所要量を希釈水によりさらに希釈し、最終濃度 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 および 16.0mg/L の試験液を得た。

試験水温: 19.8-20.7℃

結 果:

試験濃度* (mg/L)	0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0
EC ₅₀ (mg/L)	24 時間: 5.7
	48 時間: 5.2

*: 設定濃度 (製剤濃度) で示した。

6) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料 No. 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: 粒剤 (エプロカルブ 7.0%、ベンシルフロンメチル 0.25%)

供試生物: *Pseudokirchneriella subcapitata* (ATCC22662 株)

初期濃度 0.7×10^4 cells/mL

方 法:

暴露期間 ; 72 時間

暴露方法 ; 無菌、振とう培養法 (100r. p. m)

環境条件 ; 水量 ; 100mL、3 連制

pH ; 被験物質添加後、試験液の pH 調製はしなかった。

照明 ; 蛍光灯 (400-700nm)、連続照明 (約 4,000Lux)

試験液の調製方法 必要量の被験物質を秤量し、OECD 培地を用いて所定濃度となるように試験液を調製し、藻類を添加した。

培養温度: 22.8-24.6℃

結 果:

試験濃度* (mg/L)	0.002, 0.01, 0.05, 0.25, 1.25
EbC ₅₀ (mg/L)	0-72 時間: 0.15
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24-48 時間: 1.22 (1.01-1.56) 24-72 時間: 1.41 (1.08-2.11)
NOEC (mg/L)	NOECb : 0.01 NOECr : 0.25

*: 設定濃度 (製剤濃度) で示した。

7) コイを用いた急性毒性試験 (製剤)

(資料 No. 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

被験物質：乳剤 (エソ[®]ロカルブ 60.0%、ジ[®]フルフェニカン 1.5%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)、一群 10 匹、全長；平均 5.1cm、体重；平均 1.4g

方 法：暴露期間；96 時間

暴露方法；止水式

希釈水；脱塩素水道水

試験液量；50L/試験区

照明；16 時間明/8 時間暗

溶存酸素濃度；7.3-8.5mg/L

pH；7.6-8.0

試験液の調製方法；試験容器に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加後、攪拌して調製した。

試験水温：22.7-22.9℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) *	0, 2, 10, 2.73, 3.55, 4.62, 6.00
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 時間：2.89 (2.60-3.21)
	48 時間：2.89 (2.60-3.21)
	72 時間：2.89 (2.60-3.21)
	96 時間：2.89 (2.60-3.21)

*：設定濃度 (製剤濃度) で示した。

症状；暴露期間中に表層集中、平衡喪失、体幹の湾曲、嗜眠状態及び活動度の低下が認められた。

8) ジンコ類急性遊泳阻害試験 (製剤)

(資料 No. 9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 乳剤 (エスプロカルブ 60.0%、ジフルフェニカン 1.5%)

供試生物: 材ジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 匹 (生後 24 時間以内の幼体)

方法: 暴露期間 ; 48 時間

暴露方法 ; 止水式

希釈水 ; 脱塩素水道水

試験液量 ; 400mL/試験区 (100mL×4 試験容器)

照明 ; 16 時間明/8 時間暗

溶存酸素濃度 ; 8.3-8.5mg/L

pH ; 7.9

試験液の調製方法 ; 必要量の被験物質を秤量し、試験用水と混合、攪拌して試験原液を調製した。この試験原液を攪拌しながら必要量を分取し、試験容器に入れた試験用水に添加後、攪拌して試験液を調製した。

試験水温: 20.0℃

結果:

試験濃度 (mg/L) *	0, 0.420, 0.546, 0.710, 0.923, 1.20
EC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	24 時間: 0.833 (得られなかった) 48 時間: 0.798 (0.751-0.849)

*: 設定濃度 (製剤濃度) で示した。

症状 ; 暴露期間中に嗜眠状態、遊泳阻害及び活動度の低下が認められた。

9) 藻類生長阻害試験 (製剤)

(資料 No. 12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

被験物質: 乳剤 (エソ[®]ロカ[®] 60.0%、ジ[®]フルフェ[®]カン 1.5%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度; 約 10^4 cells/mL

方 法: 暴露期間; 72 時間

暴露方法; 旋回振とう培養 (約 100 回/分)

培地 ; OECD 推奨培地

試験液量; 600mL/対照区 (100mL×6 試験容器)

300mL/濃度区 (100mL×3 試験容器)

照明 ; 蛍光灯による連続照明 (光強度 $87-93 \mu E/m^2/s$)

pH ; 8.1-8.6

試験液の調製方法; 必要量の被験物質を秤量し、培地と混合、攪拌して試験原液を調製した。

この試験原液を攪拌しながら必要量を分取し、試験容器に入れた培地と

混合して試験液を調製した。

測定 ; 暴露開始後 24, 48 及び 72 時間にクロフィル蛍光値を分光蛍光光度計により測定した。

培養温度: 23.2-24.0°C (培養装置内温度)

結 果:

試験濃度 (mg/L) *	0, 0.00988, 0.0148, 0.0222, 0.0333, 0.0500
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	0-72 時間: 0.0356 (得られなかった)
NOECr (mg/L)	0.00988

*: 設定濃度 (製剤濃度) で示した。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) ミツバチ

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
1	セイヨミツバチ (羽化 8 日令)	20 頭 3 連制	原体 (%)	接触毒性 (塗布: 20, 100, 200 μ g/頭)	LD ₅₀ (48 時間): >200 μ g/頭 影響なし	(1986 年)

(2) 蚕

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
2	蚕 (朝日×東海) 4 齢	20 頭 3 連制	7077 μ ル (30%)	桑葉浸漬処理 (原液処理)	死虫率 (4 日後): 100% 影響あり	(2005 年)

(3) 天敵

No.	供試生物	1 試験区 当りの 供試虫数	供試薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
3	タリヒメハカメシ 成虫	5 頭 6 連制	原体 (%)	300,000ppm のアセトン溶液 にインゲン葉を浸漬処理後、 処理葉の上に虫を放した。	補正死虫率 (48 時間後): 100% 影響あり	(2005 年)
4	チカガリタニ 成虫	5 頭 6 連制			補正死虫率 (48 時間後): 100% 影響あり	(2005 年)
5	オンツツヤコバチ 成虫	26 頭		300,000ppm のアセトン溶液 をガラス容器内に処理 (2 μ g/cm ²)。その後、放虫した。 (ドライフィルム法)	補正死虫率 (48 時間後): 100% 影響あり	(2005 年)

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1 群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又は LC ₅₀ 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験 原体 (%)	コリンズラ 25 週令	雌雄各 5 羽	強制経口 投与	125, 250, 500, 1000, 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ (14 日後): >2000mg/kg 最大無作用量: 500mg/kg	1000mg/kg 以上で体重 減少	(1987 年)
2 GLP	急性経口 毒性試験 原体 (%)	マコモ 28 週令	雌雄各 5 羽	強制経口 投与	250, 500, 1000, 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ (14 日後): >2000mg/kg 最大無作用量: 2000mg/kg	なし	(1987 年)
3 GLP	混餌投与 毒性試験 原体 (%)	マコモ 10 日令	10 羽	5 日間 混餌投与	562, 1000, 1780, 3160, 5620 (ppm)	LC ₅₀ (8 日後): >5620ppm 最大無作用量: 5620ppm	なし	(1987 年)

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

[エスプロカルブ7.0%・ベンスルフロンメチル0.25%粒剤（フジグラス粒剤25）]

(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) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[エスプロカルブ15.0%・ジメタメトリン0.60%・ピラゾスルフロンエチル0.30%・プレチラクロール4.5%水和剤（スパークスター1キロ粒剤）]

(1) 誤食などのないよう注意すること。

(2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[エスプロカルブ30.0%・ジフルフェニカン1.5%乳剤（バンバン乳剤）]

(1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

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

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(3) 散布液調製時及び散布の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

(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日産化学工業株式会社にある。

2. 解毒法及び治療法

エスプロカルブ及びこれを含む製剤のラットにおける急性経口LD₅₀値は3000mg/kg以上であり、通常の使用方法を遵守する限り安全性の高い農薬である。

しかし誤食等により本剤を大量に摂取した場合、中毒症状を呈す可能性がある。

本剤は薬理学的特性が十分に解明されていないところから、解毒法または治療法は確立されておらず、中毒時の応急処理は対症療法が中心となる。

下記に一般的な対症療法の例を示した。

- (1) 可及的短時間に催吐させる。この場合、あらかじめ水を飲ませ、咽頭後壁を刺激する。
- (2) 胃洗浄を行う。その後活性炭を服用させる。
- (3) 下剤(硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等)を服用させる。
- (4) 経過を観察しつつ利尿剤、強心剤、SH製剤(グルタチオン、グルクロン酸等)を投薬する。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし。

VIII. 毒性

【毒性試験一覧表】

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当たり 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-(1)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	経口	雄:2276, 2959, 3846, 5000, 6500, 8450, 10985 雌: 1347, 1751, 2276, 2959, 3846, 5000, 6500	雄 4600 雌 3700	(1984年)	VIII-8
1-(2)		マウス	雌雄 10	経口	雄:3641, 4734, 6154, 8000, 10400, 13520, 17576 雌:4734, 6154, 8000, 10400, 13520	雄 8000 雌 9100	(1984年)	VIII-10
1-(1)		ラット	雌雄 10	経皮	5200	雌雄 > 5200	(1984年)	VIII-11
1-(3)		ラット	雌雄 5	吸入	0, 4.06 (mg/l)	雌雄 > 4.06 (mg/l)	(1986)	VIII-12
2-(3) GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼: 雄 6 洗眼: 雄 3	眼	0.1ml/眼	刺激性なし	(1987年)	VIII-14
3-(3) GLP	皮膚感作性 LLNA法 5日間観察	マウス	雌 4	25, 50, 100 % (v/v)		感作性あり	(2005年)	VIII-16
1-(10) 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						VIII-17
-	急性遅発性 神経毒性	有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有しないため試験省略。						VIII-18
4-(2) GLP	反復経口投与 90日間	マウス	雌雄 4	経口	0, 10, 45, 200, 500	雌雄 10	(1986年)	VIII-19
4-(1) GLP		ラット	雌雄 10	飼料混入	0, 100, 600, 1800, 5400 (ppm) 雄: 6, 37, 105, 328 雌: 7, 41, 117, 356	雄 算出できず 雌 41(600ppm)	(1986年)	VIII-26
4-(3) GLP		ラット	雌雄 10	飼料混入	0, 200, 1000, 5000 (ppm) 雄: 14, 70, 352 雌: 15, 72, 367	雄 352(5000ppm) 雌 367(5000ppm) 神経毒性なし	(2006年)	VIII-31
-	反復投与遅発性 神経毒性 28日間	有効成分がリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有しないため試験省略。						VIII-35
5-(1) GLP	1年間反復経口 52週間	マウス	雌雄 5	経口	0, 1, 8, 64	雌雄 1	(1987年)	VIII-36
5-(2) GLP	2年間反復経口 /発がん性 104週間	ラット	雌雄 60	飼料混入	0, 25, 125, 600, 1800 (ppm) 雄: 1.1, 4.9, 24, 73 雌: 1.1, 5.5, 28, 85	雄 1.1(25ppm) 雌 5.5(125ppm) 催腫瘍性なし	(1987年)	VIII-44

資料 No.	試験の種類 期	供 試 物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
5-(3) GLP	発がん性 78週間	マウス	雌雄 60	飼料混入	0, 25, 250, 2400 (ppm) 雄: 2.8, 27, 274 雌: 3.4, 34, 342	雄 2.8(25ppm) 雌 34(250ppm) 催腫瘍性なし	(1987年)	VIII-70	
6-(1) GLP	2世代繁殖毒性	ラット	雌雄 25	飼料混入	0, 5, 25, 125, 600 (ppm) P ₀ 雄: 0.29, 1.45, 7.2, 34 P ₀ 雌: 0.33, 1.69, 8.4, 38 P ₁ 雄: 0.29, 1.43, 7.2, 35 P ₁ 雌: 0.34, 1.73, 8.7, 41	一般毒性(親): P ₀ 雄1.45, 雌8.4 P ₁ 雄1.43, 雌8.7 (雄25 雌125ppm) 一般毒性(児): 雄7.2、雌8.4-8.7 (125ppm) 繁殖毒性: 繁殖への影響なし	(1987年)	VIII-92	
6-(2) GLP	催奇形性 15日間	ラット	雌 27	経口	0, 5, 50, 500	親 5 胎児 50 催奇形性なし	(1986年)	VIII-99	
6-(3) GLP	催奇形性 13日間	ウサギ	雌 18	経口	0, 20, 100, 200	親 100 胎児 100 催奇形性なし	(1987年)	VIII-103	
7-(1) GLP	変異原性 Ames	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537 TA1538株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	0, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 (μ g/プレート)	陰性	(1985年)	VIII-107	
7-(2) GLP	変異原性 染色体異常	CHL細胞		<i>in vitro</i>	《直接法》 0, 18, 36, 72 《代謝活性化法》 0, 18, 36, 72, 144, 288 (μ g/ml)	陰性	(1985年)	VIII-109	
7-(3) GLP	変異原性 Rec-Assay	枯草菌		<i>in vitro</i>	0, 2000, 5000, 10000, 20000, 26000 (μ g/disk)	陰性	(1985年)	VIII-111	
7-(4) GLP	変異原性 小核	マウス	雄 7	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2005年)	VIII-112	
8-(1)	《一般薬理試験》								
	一般症状 [Irwin法]	マウス	雌雄 5	経口	0, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000	握力低下	(1987年)	VIII-114	
	脳波	ウサギ	雄 3	静注	20, 50, 100 漸増投与	低振幅速波化			
	体温	ウサギ	雄 3	静注	0, 5, 20, 50, 100, 200	体温低下			
	呼吸・循環器	イヌ	雄 2	静注	50, 100, 200 漸増投与	呼吸興奮			
瞳孔径	ウサギ	雄 3	静注	0, 5, 20, 50, 100, 200	縮瞳				

資料 No.	試験の種類 期	供 試 物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
8-(1)	子宮運動	ウサギ	雌 3	静注	5, 10, 20, 50, 100, 200 漸増投与	律動抑制	(1987年)	VII-114
	摘出回腸収縮	モルモット	雄	—	最終濃度： $2.5 \times 10^{-4} - 10^{-3}$ (g/ml)	影響なし		
	摘出輸精管収縮	ラット	雄	—	最終濃度： $2.5 \times 10^{-4} - 10^{-3}$ (g/ml)	影響なし		
	小腸輸送能	ラット	雄 10	皮下	0, 250, 500, 1000, 2000, 4000	影響なし		
	前脛骨格筋収縮	ウサギ	雄 3	静注	6, 25, 50, 100 漸増投与	影響なし		
	溶血性	ウサギ	雄	—	$1.0 \times 10^{-6} - 10^{-3}$ (g/ml)	溶血作用		
	血液凝固	ウサギ	雄 3	静注	0, 10, 20, 50	凝固作用なし		
腎機能	ラット	雄 4	腹腔内	0, 250, 500, 1000, 2000	尿タンパク増加			
参考 3-(1) GLP								VII-121

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 動 物	1群当たり 供試数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
参考 1-(1) GLP	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口	雄:0, 1000, 2712, 3162, 3981, 5000, 5200 雌: 0, 1000, 1995, 2239, 2712, 3162	雄 4041 雌 2528	(1987年)	VII-124
参考 1-(2)	混在物 急性毒性	ラット	—	経口	—	3780		VII-125
参考 1-(3) GLP	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口	雄:0, 1713, 1982, 2437, 2673, 3157, 3910, 4338 雌: 0, 2640, 2665, 3036, 3547, 3903, 4147	雄 3002 雌 2198	(1987年)	VII-126
参考 1-(4) GLP	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5	経口	雄:0, 1618, 2067, 2768, 3266, 4698 雌: 0, 901, 1210, 1691, 2095, 2724, 4747	雄 2160 雌 1325	(1987年)	VII-127
参考 1-(5) GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 5-10	経口	雄:0, 1000, 1259, 1413, 1500, 1584, 1995, 2239, 2712, 5000 雌: 0, 1000, 1259, 1584, 1995, 2712, 5000	雄 1505 雌 1616	(1987年)	VII-128
参考 1-(2)	混在物 皮膚刺激性 24時間観察	ウサギ	—	—	500	軽度の刺激性あり		VII-125
参考 1-(2)	混在物 眼刺激性 24時間観察	ウサギ	—	—	500	軽度の刺激性あり		VII-125

資料 No.	試験の種類 期	供試 動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
参考 2-(1) GLP	混在物 変異原性 Ames	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2hcr ⁻ 株		<i>in vitro</i>	TA100： S-9(-)；20-10000 S-9(+); 10-160 TA100以外： S-9(-)；5-80 S-9(+); 10-160 ($\mu\text{g}/7^{\circ}\text{レト}$)	陰性	(1987年)	VIII-129
参考 2-(2) GLP	混在物 変異原性 Ames	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2hcr ⁻ 株		<i>in vitro</i>	TA100： S-9(-)；20-10000 S-9(+); 5-80 TA100以外： S-9(-)；125-2000 S-9(+); 5-80 ($\mu\text{g}/7^{\circ}\text{レト}$)	陰性	(1987年)	VIII-132
参考 2-(3) GLP	混在物 変異原性 Ames	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2hcr ⁻ 株		<i>in vitro</i>	TA100：20-10000 TA100以外：18.8-300 ($\mu\text{g}/7^{\circ}\text{レト}$)	陰性	(1987年)	VIII-135
参考 2-(4) GLP	混在物 変異原性 Ames	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2hcr ⁻ 株		<i>in vitro</i>	TA100：0.02-10.0 TA100以外：0.625-10.0 ($\mu\text{l}/7^{\circ}\text{レト}$)	陰性	(1987年)	VIII-138
参考 2-(5) GLP	代謝物 変異原性 Ames	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2hcr ⁻ 株		<i>in vitro</i>	TA100：0.02-10.0 TA100以外： S-9(-)；0.0375-0.60 S-9(+); 0.15-2.4 ($\mu\text{l}/7^{\circ}\text{レト}$)	陰性	(1987年)	VIII-141

3. 製剤を用いた試験成績

3-1. 15%粒剤

資料 No.	試験の種類 期間	供試 動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 GLP	急性毒性 15%粒剤 14日間観察	ラット	雌雄 10	経口	5000	雌雄 > 5000	(1992年)	VII-144
3 GLP		マウス	雌雄 10	経口	5000	雌雄 > 5000	(1992年)	VII-145
2 GLP		ラット	雌雄 10	経皮	2000	雌雄 > 2000	(1992年)	VII-146
5 GLP	皮膚刺激性 15%粒剤 6日間観察	ウサギ	雄 6	背部皮膚	0.5 g/パッチ	軽度刺激性あり	(1992年)	VII-147
4 GLP	眼刺激性 15%粒剤 8日間観察	ウサギ	非洗眼： 雄 6 洗眼： 雄 3	眼	0.1 g/眼	刺激性あり	(1992年)	VII-149
6 GLP	皮膚感作性 15%粒剤 Buehler法 31日間観察	モルモット	雄 20	感作：50% 惹起：25%		感作性なし	(1992年)	VIII-15:

3-2. 60%乳剤

資料 No.	試験の種類 期間	供試 動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
7 GLP	急性毒性 60%乳剤 14日間観察	ラット	雌 6	経口	2000	雌 > 2000	(2007年)	VIII-154
8 GLP		ラット	雌雄 5	経皮	2000	雌雄 > 2000	(2007年)	VIII-155
9 GLP	皮膚刺激性 60%乳剤 14日間観察	ウサギ	雌 3	背部皮膚	0.5 ml/パッチ	中等度刺激性あり	(2007年)	VIII-156
10 GLP	眼刺激性 60%乳剤 8日間観察	ウサギ	非洗眼： 雌 3 洗眼： 雌 3	眼	0.1 ml/眼	中等度刺激性あり	(2007年)	VIII-158
11 GLP	皮膚感作性 60%乳剤 Buehler法 30日間観察	モルモット	雌 20	感作：75% 惹起：25%		感作性なし	(2007年)	VIII-160

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 1-(1))

試験機関 :

報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Crj:SPF)系ラット、6週齢、体重 雄 176.1-176.8g 雌 127.2-127.5g、
1群雌雄各10匹

試験期間 : 単回投与後14日間観察

試験方法 : 検体を5%Tween80水溶液で50%(W/V)の濃度に懸濁し、1晩絶食後、単回強制経口投与した。

観察項目 : 症状及び死亡を投与直後及び1、3、6時間後、翌日から1日2回14日間観察した。14日間の死亡率からLitchfield-Wilcoxon法にてLD₅₀値を算出した。体重は投与前、投与後1、2、3、5、7、10及び14日目に測定した。全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2276、2959、3846、5000、 6500、8450、10985	1347、1751、2276、2959、 3846、5000、6500
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	4600 (3680-5750)	3700 (2960-4625)
死亡開始及び終了時間	1日/3日	1日/4日
症状発現及び消失時間	15分/5日	15分/5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2276	1347

死亡 ; 雄では投与後1日目から3日目、雌では1日目から4日目に見られた。

症状 ; 死亡例では、3846mg/kg群以上の雄及び2959mg/kg群以上の雌で自発運動低下、眼裂狭小、流涎、軽度の流涙、深く遅い呼吸、よろめき歩行に続き腹臥位または横臥位が認められた。生存例では、自発運動低下、尿失禁、体毛汚染、鼻周囲の血様物質による汚れ、血様眼脂及び深く遅い呼吸が認められたが、5日目には正常に回復した。

体重 ; 全群の雄及び2959mg/kg以上の雌で投与後1日目に軽度の体重減少が認められたが、2-5日目には回復した。

肉眼的病理所見 ; 死亡動物では、3846mg/kg群以上の雄及び2276mg/kg群以上の雌で膀胱粘膜の暗赤色化、膀胱内の血様物質貯蓄が、また全群で少数に胃粘膜に中等度の点状出血が認められた。生存動物には、目立っ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及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する経口投与による LD₅₀ 値は、雄：4600mg/kg、雌：3700mg/kg と結論された。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 1-(2))

試験機関 :

報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(Crj)系マウス、6週齢、体重 雄 28.9-29.0g 雌 21.3-21.4g、1群雌雄各 10匹

試験期間 : 単回投与後 14日間観察

試験方法 : 検体を原液のまま 16時間絶食後、単回強制経口投与した。

観察項目 : 症状及び死亡を投与直後及び1、3、6時間後翌日から1日2回14日間観察した。14日間の死亡率からLitchfield-Wilcoxon法にてLD₅₀値を算出した。体重は投与前、投与後1、2、3、5、7、10及び14日目に測定した。全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	3641、4734、6154、8000、 10400、13520、17576	4734、6154、8000、10400、 13520
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	8000 (6400-10000)	9100 (7583-10920)
死亡開始及び終了時間	1日/2日	1日/3日
症状発現及び消失時間	30分/5日	30分/5日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3641	4734

死亡 ; 自発運動低下、眼裂狭小、尿失禁、流涙、尾、耳介及び四肢肢端の蒼白、よろめき歩行、うずくまり、深く遅い呼吸及び腹臥位または横臥位などの症状を示しながら、投与1日目から雄は2日目、雌は3日目まで死亡が見られた。

症状 ; うずくまり、自発運動低下、粗毛がみられたが、2-5日目には回復した。

体重 ; 8000、10400及び17576mg/kgの雄、8000mg/kg以上の雌において投与1日目に平均体重が初期体重以下に減少したが、3-7日目には回復し、以後順調な体重増加を示した。

肉眼的病理所見 ; 死亡動物に著変は認められなかったが、生存動物では8000mg/kg以上の雌雄の各1匹で肝臓に針先大から大豆粒大の陥没性黄白色部位がみられたがその他の臓器に変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する経口投与によるLD₅₀値は、雄 : 8000mg/kg、雌 : 9100mg/kgと結論された。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 1-(1))

試験機関 :
報告書作成年 : 1984年

検体純度 : %
供試動物 : SD(Crj:SPF)系ラット、6週齢、平均体重 雄 202.4g 雌 150.0g、1群雌雄各10匹
観察期間 : 14日間観察
試験方法 : 動物の背部中央(4×5cm)を剪毛し、検体を原液のまま塗布し直ちに首輪をした。24時間後首輪をはずすと共に、投与部位を中性洗剤と温水で十分洗浄した。
観察項目 : 症状及び死亡を投与直後及び1、3、6時間後、翌日から1日2回14日間観察した。14日間の死亡率からLitchfield-Wilcoxon法にてLD₅₀値を算出した。体重は投与前、投与後1、2、3、5、7、10及び14日目に測定した。全動物について肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5200	5200
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5200	>5200
死亡開始及び消失時間	死亡例なし	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	1時間/14日	1時間/14日
死亡の認められなかった最高量 (mg/kg)	5200	5200

死亡数 ; 観察期間中に死亡を認めなかった。

症状 ; 雌雄ともに自発運動の低下、血様眼脂、鼻周囲に血様物質の付着、体毛汚染及び適用部位の軽度の脱毛が観察された。また3日目から後肢で塗布部位を掻く動作が頻繁に見られたが、6-7日目には消失した。

体重 ; 雌雄ともに投与1日目に軽度の体重減少が見られたが、2-3日目には回復した。
肉眼的病理所見 ; 異常所見を認めなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する経皮投与によるLD₅₀値は、5200mg/kg以上と推定された。

④ ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. 1-(3))

試験機関 :

報告書作成年 : 1986年

検体純度 : %

供試動物 : SD(Cr1:CD@[SD]BR)系ラット、10週齢、1群雌雄各5匹、
 体重 雄 投与群 ; 308±38g、対照群 ; 326±14g
 雌 投与群 ; 202±13g、対照群 ; 203±11g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を噴霧器を用いてエアロゾルとし、4時間にわたり全身暴露させた。対照群は清浄空気のみを暴露した。検体の暴露濃度は達成しうる最高濃度とした。

名目濃度 (mg/l)		6.96		
実際濃度 (mg/l)		4.06		
粒子径分布 * (累積%)	≤ 7.74 μm	95	96	95.5
	≤ 4.73	83	90	86.5
	≤ 3.29	67	73	70.0
	≤ 2.49	55	67	61.0
	≤ 1.69	37	50	43.5
	≤ 1.09	20	35	27.5
	≤ 0.449	2	4	3.0
空気力学的質量中位径 (μm)*		1.97		
呼吸可能な粒子 (<10μm) の割合 (%)		95.5		
チャンバー容積 (l)		447		
チャンバー内通気量 (l/分)		119.0		
暴露条件		4時間、全身暴露		

*カスケードインパクトを用いて2回測定した値の平均を申請者が算出した

観察項目 : 症状及び生死を1日2回14日間観察した。体重は暴露前、暴露後2、7、13及び14日目に全動物について測定した。14日の観察期間終了後全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与経路	吸入
性別	雌雄
暴露濃度 (mg/L)	0、4.06
LC ₅₀ 値 (mg/L) (95%信頼限界)	>4.06
死亡開始及び消失時間	死亡例なし
症状の発現及び消失時間	暴露終了後-14日
死亡の認められなかった 最高量 (mg/L)	4.06

死亡 ; 観察期間中死亡は認められなかった。

症状 ; 暴露中はエアロゾルの密度が高く、殆ど観察が不可能であった。観察可能だった動物では、口と首の周囲に湿潤、閉眼が認められた。暴露後は、口腔周囲及び被毛の湿潤、粗毛、血涙、着色鼻漏、顔、顎及び前肢に褐色斑が認められた。

体重 ; 暴露後2日目の体重測定時に雌雄共に対照群と比較して有意な体重増加抑制が見られたが、13日目までには回復した。

肉眼的病理所見; 肺の淡黄褐色化が検体処理群雄4匹、雌5匹及び対照群雄2匹に認められた。

以上の結果から、本剤のラットに対する経鼻暴露による急性吸入毒性のLC₅₀値は、4.06mg/L以上と推定された。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 2-(3))

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 1987年

検体純度 : %

供試動物 : 日本白色ウサギ、雄、体重 2.57-2.99kg 非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.1ml を右眼に点眼し、反対の眼は投与せず対照とした。3 匹は処理 2 分後に約 20ml の生理食塩水で洗眼した。

観察項目 : 点眼後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

判定は 59 農蚕第 4200 号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針、1985 年」に記載されている方法に従った。

項目	最高 評点	点 眼 後 時 間 (hr)			
		1	24	48	72
1	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
2	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
3	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
4	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
5	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
6	角膜	4	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0
合計		78	12	0	0
平均		13	2	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

項目		最高 評点	点 眼 後 時 間 (hr)			
			1	24	48	72
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	0	0	0
	結膜浮腫	4	1	0	0	0
合計		13	2	0	0	0

注) 合計及び平均は申請者が算出した

症状 ; 非洗眼群、洗眼群共に点眼1時間後において多少の血管の充血あるいは正常よりわずかな腫張が認められたが、24時間後には全て消失した。

体重 ; 検体による影響は認められなかった。

以上の結果から、点眼1時間後に軽微な充血及び腫張が認められたが、検体による物理的な作用の結果と思われることから、本剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性を有しないと判断された。また、点眼2分後の洗眼では、検体の刺激性に対する軽減効果は認められなかった。

(3) 皮膚感作性

① マウスを用いた局所リンパ節試験

(資料No. 3-(3))

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 2005 年

検体純度 : %

供試動物 : CBA/Ca 系マウス、1 群雌 4 匹、8-12 週齢、体重 16-21g

観察期間 : 5 日間

試験操作 : 検体原液及びアセトン/オリーブオイル (4:1) に 25、50% (v/v) 濃度で懸濁した検体溶液をマウスの耳介背側に 3 日間塗布した。投与容量は 50 μ l (片耳 25 μ l) /日とした。初回塗布 5 日後に ^3H -methyl thymidine ($^3\text{HTdR}$: 80 μ Ci/ml、比放射能 2.0 Ci/mmol) 250 μ l を尾静脈注射し、5 時間後にリンパ節内のリンパ球増殖によって取り込まれた $^3\text{HTdR}$ の放射能を β -シンチレーションカウンターで測定した。結果の判定は、溶媒対照群に対し、少なくとも 1 濃度で $^3\text{HTdR}$ 取り込み量が 3 倍以上に増加した場合に感作性陽性とした。

試験項目 : 全動物について、症状は 3 毎日観察し、体重は第 1 日 (検体処理前) 及び第 6 日 (剖検前) に測定した。

結果 :

アセトン/オリーブオイル中の検体濃度 (% v/v)	放射性壊変数 Dpm	放射性壊変数/リンパ節* Dpm/Node	スティムレーションインデックス (SI)*	結果
溶媒	8661.08	1082.64	N/A	N/A
25	70100.30	8762.54	8.09	陽性
50	134487.90	16810.99	15.53	陽性
100	153406.50	19175.81	17.71	陽性

* : Dpm 値を 8 (リンパ節数) で除した値

※ : スティムレーションインデックスが 3 もしくはそれ以上の場合陽性

N/A : 適用せず

全ての検体処理群でスティムレーションインデックス (SI) が 3 以上となり、感作性陽性と判定された。

死亡及び全身性の毒性症状は認められなかった。検体投与群の体重は溶媒対照群と同等であった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陽性であると判断された。

(4) 急性神経毒性

① 急性神経毒性

(資料No. 1-(10))

試験未実施

急性毒性試験及び反復経口投与神経毒性試験成績からの考察で対応。

ラットにおける急性毒性試験及び反復経口投与神経毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がないことから試験は実施しなかった。

下記に、急性及び反復経口投与神経毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び、急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

①急性経口毒性試験(資料番号 1-(1))

検体の単回投与後、14日間に亘り一般状態を観察した。

②反復経口投与神経毒性試験(資料番号 3-(3))

神経毒性に関連し、一般状態観察以外に、詳細な状態観察、機能検査、神経病理組織学的検査等を実施した。具体的項目については以下の通り。

- | | |
|--------------|--|
| 詳細な状態観察 | : 外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動 |
| 機能検査項目 | : 刺激に対する感覚運動反応、握力、自発運動量 |
| 神経病理組織学的検査項目 | : 脳、後根神経節、神経線維の前根及び後根、坐骨神経、脛骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器 |
| その他の検査 | : 脳重量測定、眼科学的検査 |

ラット急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラット反復経口投与神経毒性試験における詳細な状態の観察、神経病理組織学的検査等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、急性神経毒性試験の実施は不要と判断した。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠条文：

13生産第3986号、4. 試験成績の除外について、(2)の⑧のア. 及びイ.

具体的理由：

- ア. コリンエステラーゼ活性影響試験（資料No.参考3-(1)）から、有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないため。
- イ. 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬に該当するため。

(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試験

(資料No. 4-(2))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約7ヶ月齢、1群雌雄各4匹、体重雄10.4-12.9kg、雌8.6-12.0kg

試験期間 : 91日間(1984年11月12日-1985年2月15日)

試験方法 : 検体をゼラチンカプセルに充填し、0、10、45、200及び500mg/kg/日になるように、毎日1回給餌4時間後(週末は2時間後)に、91日間にわたって経口投与した。投与量は最も近い測定日の体重をもとに個体別に毎週計算し決定した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び死亡を毎日2回観察した。さらに投与前3週、投与後3、7、10及び12週目に詳細な全身検査さらに直腸温、脈拍数及び呼吸数の測定を実施した。

500mg/kg 群雄3匹、雌2匹を投与開始後46-79日の間に、衰弱のため切迫屠殺した。その他の動物は投与終了時まで生存した。

切迫屠殺動物では雌雄共に体重の減少、消瘦、脱水、粘膜の蒼白化、前後肢の黄色の着色が見られた。生存動物では500mg/kg 群で、体重の減少、消瘦、自発運動の低下、粘膜の蒼白化、流涎、腹側胸部と外部付属器官の黄色の着色などが認められ、200mg/kg 群では、流涎、腹側胸部と外部付属器官の黄色の着色が認められた。

嘔吐と下痢は全群の動物に見られたが、その頻度は200及び500mg/kg 群に多く見られた。

脈拍数、呼吸数においては対照群と比較して有意な差は認められなかった。

直腸温において対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	45	200	500	10	45	200	500
3週				97↓				
7週				96↓				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

Mann-Whitney 統計法 ↑↓ : p< 0.05 ↑↓ : p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

500mg/kg 群雄の 3 及び 7 週において軽度であるが有意な低下が認められた。その他の群では有意な変化は認められなかった。

体重変化 ; 毎週 1 回及び試験終了時に全動物の体重を測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	45	200	500	10	45	200	500
0 週	100	102	96	95	92	97	93	96
4 週	107	107	97	84 ↓	97	101	93	87
5 週	108	108	101	81 ↓	99	103	91	85
6 週	106	106	97	72 ↓	96	101	90	82
7 週	108	108	97	71 ↓	95	99	89	75
10 週	110	107	94	73	98	100	87	76
13 週	113	108	98	73	98	103	86	78

Dunnnett'st-検定 ↑↓ : p< 0.05 ↑↓ : p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

500mg/kg 群雄の 4-7 週において体重増加量の有意な減少が認められた。その他に統計学的な有意差は認められなかったものの、雌の 200 及び 500mg/kg 群でも体重増加抑制傾向が認められた。

摂餌量 ; 基準給餌量 350g を与えた、24 時間後の残余飼料より、毎週 1 回摂餌量を測定した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	45	200	500	10	45	200	500
0 週	100	100	100	100	81	84	121	87
4 週	100	100	100	40 ↓	104	104	85	35
5 週	100	100	100	13	100	100	100	49 ↓
6 週	100	100	100	17 ↓	100	100	100	29 ↓
8 週	100	100	100	48	100	100	89	69
10 週	100	100	100	100	100	79	100	0
12 週	100	100	100	53	100	84	88	14

Mann-Whitney-U 検定 ↑↓ : p< 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

500mg/kg 群雄の 4、6 週及び同群雌の 5、6 週において摂餌量が有意に減少し、その後も減少傾向が認められた。

血液学的検査 ; 投与 3 週前、投与後 5、9 及び 13 週に 16 時間以上の絶食後、全生存動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、

白血球百分率、網状赤血球率、プロトロンビン時間、

活性化部分トロンボプラスチン時間及び骨髓塗沫標本観察。

平均血球容積(MCV)、平均血球色素量(MCH)、平均血球色素濃度(MCHC)は

試験終了時及びヘマトクリット値が 32%以下のときのみ算出した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	45	200	500	10	45	200	500
赤血球数	5週			86↓	75↓				
	9週			(91)	(77)				
	13週			(98)	(82)				
ヘモグロビン	5週			84↓	75↓				
	9週			(88)	(74)				
	13週			(92)	(80)				
ヘマトクリット	5週			80↓	75↓				
	9週			(94)	(79)				
	13週			(92)	(82)				
血小板	5週				251↑				246↑
	9週	(130)	(132)	(176)	(420)			215↑	187↑
	13週	(102)	(118)	153↑	(273)	(123)	(117)	(166)	(155)
白血球数	9週				(161)				
	13週				(207)	(105)	(122)	(106)	(81)
白血球百分率	単球	9週				([0])	([1])	[2]↑	([<1])
		13週				([1])	([1])	([<1])	([3])
	リンパ球	13週							(124)
	分葉好中球	9週	74↓						
	桿状好中球	9週	[3]↑	([2])	([0])	([0])			
プロトロンビン	5週				117↑				
	9週								117↑
	13週								(117)
活性化部分 トロンボプラスチン時間	5週		117↑	125↑	133↑			120↑	
	9週		(117)	150↑	(167)			238↑	177↑
	13週		(108)	(133)	(133)			231↑	(177)
MCV	13週			95↓				91↓	(91)
MCH	13週			94↓				93↓	(88)
MCHC	13週	97↓	96↓						(97)

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。 ()内数値は参考値を示す。

[]内数値は実測値を示す。

500mg/kg 群雄の9、13週及び雌の13週は生存動物数が少ないため統計処理をすることができなかった。

200及び500mg/kg 群雄の5週において赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低下が認められ、その後も低下の傾向が認められた。一方、雌においては同じような傾向は見られなかったが、試験終了時に白血球数の減少、単球、リンパ球の増加の傾向が認められた。

また、45mg/kg 群以上の雄及び200mg/kg 群以上の雌において血小板の有意な増加及び増加傾向が認められ、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長も認められた。10及び45mg/kg 群の雄において、分葉好中球、桿状好中球及びMCHCで統計学的に有意な差が認められたが、それらはいずれも生理値内の変動であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与3週前、投与後5、9及び13週に16時間以上の絶食後、全生存動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

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)、
 γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)、
 アルカリホスファターゼ (ALP)、総タンパク (TP)、アルブミン (Alb)、
 トリグリセライド (TG)、総コレステロール (T-Chol)、グルコース、
 クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、リン (P)、カルシウム (Ca)、総ビリルビン (T-Bil)、直接ビリルビン (D-Bil、総ビリルビン > 0.4mg/dl 時のみ測定)、
 グロブリン (Glb)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、
 血清蛋白分画 (対照群、200 及び 500mg/kg 群の 5、9 及び 13 週で実施。低用量群は必要と認められた場合のみ実施)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	45	200	500	10	45	200	500
GOT	9週				(131)				
	13週		79↓	83↓	(59)				
GPT	9週				(415)				
	13週				(242)				
γ-GTP*	5週				[17]↑				
	9週				([94])				
	13週				([12])				([13])
アルカリホスファターゼ	5週			375↑	470↑			(304)	606↑
	9週		210↑	406↑	(1088)			(410)	931↑
	13週		217↑	438↑	(460)			512↑	(1088)
総蛋白	5週				81↓				
	9週				(84)				
	13週				(93)				
アルブミン	5週				66↓				75↓
	9週				(63)				79↓
	13週				(76)				(76)
総コレステロール	5週				35↓				
	9週				(44)				
	13週				(50)				
トリグリセライド	9週			260↑	(247)				
	13週			261↑	(191)				
グルコース	5週			84↓	66↓				
	9週			86↓	(71)				
	13週				(71)				
尿素窒素	5週				69↓				
	9週				(87)				
	13週				(100)				

一元配置分散分析及び Dunnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を表す。 () 内数値は参考値を示す。

[] 内数値は実測値を示す。

*: 対照群の値が 0 のため変動率の算出不能。

続き

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	45	200	500	10	45	200	500
カリウム	5週								119↑
	13週								(116)
カルシウム	5週				88↓				87↓
	9週				(90)				90↓
	13週							96↓	(92)
ナトリウム	5週			103↑					
総ビリルビン	5週			(200)	300↑				300↑
	9週			(200)	(400)				
	13週			200↑	(200)			200↑	(400)

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。 ()内数値は参考値を示す。

[]内数値は実測値を示す。

500mg/kg 群雄の9、13週及び雌の13週は生存動物数が少ないため統計処理をすることができなかった。

γ-GTPが500mg/kg群投与期間中の雄及び13週の雌で有意な増加または増加傾向が認められた。アルカリフォスファターゼ活性が45mg/kg以上の雄及び200mg/kg以上の雌において有意な増加もしくは増加傾向が認められた。

他に総ビリルビンが200mg/kg以上の雌雄で有意な増加し、カルシウムは500mg/kg雌雄で5及び9週で有意な低下もしくは低下が認められた。

トリグリセライドの増加及び増加傾向が200mg/kg以上雄の9週以降に認められた。アルブミンは500mg/kg雌雄の5、9週で有意な減少もしくは減少傾向が認められた。

尿検査 ; 投与3週前、投与後4、9及13週に全生存動物を対象として、24時間で採尿し、以下の項目を検査した。

尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣

検体投与による影響は認められなかった。

糞便検査 ; 尿検査と同様の投与3週前、投与後4、9及13週に全生存動物を対象として、以下の項目を検査した。

色調と外観、潜血、寄生虫

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与3週前及び投与後10週に、全生存動物を対象として実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時、全生存動物を対象として、屠殺後以下の臓器重量を測定し、さらに各臓器の体重比(相対重量)を算出した。

心臓、肝臓、腎臓、卵巣、精巣(精巣上体を除く)、下垂体、
甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脳

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	45	200	500	10	45	200	500
最終体重		113	106	97	70	97	103	85	75
心臓	絶対重量				(62)				
	脳重量比					86	85	76 ↓	82
肝臓	絶対重量		130 ↑	161 ↑	(167)		(133)	(137)	(127)
	体重比		(122)	166 ↑	(239)		129 ↑	163 ↑	(169)
	脳重量比		(129)	159 ↑	(166)		(118)	(134)	(128)
腎臓	絶対重量		126 ↑		(89)				
	体重比				(127)				(135)
	脳重量比		124 ↑		(88)	81 ↓			
精巣	絶対重量				(71)				
下垂体	絶対重量							75 ↓	75
	脳重量比					76 ↓	83	73 ↓	76
甲状腺	絶対重量				(62)				
副腎	体重比				(173)				
	脳重量比				(123)				
脳	絶対重量						113 ↑		
	体重比				(144)				

一元配置分散分析及びDunnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。 ()内数値は参考値を示す。

[]内数値は実測値を示す。

500mg/kg 群は生存動物数が少ないため統計処理をすることができなかった。

肝臓の絶対重量、体重比及び脳重量比いずれも45mg/kg 群以上の雌雄共に統計学的に有意な増加もしくは増加の傾向が認められた。

10mg/kg 群雌において腎臓の脳重量比及び下垂体の脳重量比が統計学的に有意に減少したが、投与量との明らかな関連は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼病理学的検査；全動物を対象として外表及び全臓器について実施した。

500mg/kg 群雌雄で各1匹に削瘦、同群雌1匹に歯肉の蒼白化が認められたが、その他に特異な所見は認められなかった。

500mg/kg 群における切迫屠殺動物では、削瘦が雄1匹、雌2匹、脱水状態が雄3匹雌2匹、歯肉の蒼白化が雄2匹、雌1匹、肺中葉の蒼白化が雄2匹、肝臓の蒼白化が雌雄各2匹に認められた。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織を固定し、鏡検した。

鼠径部皮膚、乳腺、半膜様筋、大腿骨、鼻腔、気管、肺(右中葉、左下葉)、心臓、胸部大動脈、胸腺、脾臓、後中部咽頭リンパ節、骨髓(胸骨)、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓(右・左葉)、胆のう、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮、膣、脳、脊髄(頸髄、腰髄)、坐骨神経、肉眼的病変部、卵巣、精巣、精巣上体、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、眼

主な病理組織学的所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/ 日)		雄					雌				
		0	10	45	200	500	0	10	45	200	500
検査動物数		4	4	4	4	1(3)	4	4	4	4	2(2)
肝臓	好酸性肝細胞			2	4	1(3)			3	4	2(1)
	肝細胞肥大			4	4	1(2)			3	4	2(2)
	壊死				1	(1)				4	(1)
	胆汁うっ滞					(3)				1	2(2)
腎臓	尿細管変性			1	3	1(2)					
	リンパ球性炎症				1						
	小肉芽腫				1						
	色素沈着				1	1(3)					1(1)
	石灰化 [平均程度]	4 [1.0]	4 [1.0]	4 [1.0]	3 [1.0]	1(3) [1.0 (3.3)]	4 [1.0]	4 [1.0]	4 [1.0]	4 [1.0]	2(2) [1.0 (1.5)]
骨髓	低形成				1(2)					0(2)	

Fisher直接確率法

空欄は「0」を示す

表中の数値は発現動物数を示す。()内は死亡動物。

統計学的に有意な発現ではなかったが、肝臓において肝細胞肥大、好酸性肝細胞、肝細胞壊死、胆汁うっ滞、腎臓において近位曲尿細管上皮細胞の変性、尿細管上皮の石灰化（程度の増強）、色素沈着などが認められた。また500mg/kg群では、骨髓の低形成が認められた。

その他の組織において、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌにおける90日間経口投与による亜急性毒性試験の影響として、500mg/kg群では死亡並びに消瘦・流涎等の症状が認められ、体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められた。200及び500mg/kg群の雄において赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低下及び低下の傾向が認められた。雌で同様な傾向は見られなかったが、試験終了時に白血球数の減少、単球及びリンパ球の増加の傾向が認められた。また、45mg/kg群以上の雄及び200mg/kg群以上の雌において血小板の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、アルカリフォスファターゼ活性の増加が認められた。さらに、45mg/kg群以上の雌雄で肝臓において好酸性細胞及び細胞肥大、45mg/kg群以上の雄の腎臓において尿細管変性が認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに10mg/kg/日であると考えられた。

② ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 4-(1))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley CD®系ラット、7 週齢、1 群雌雄各 10 匹
 体重 雄 156-258g 雌 140-188g

試験期間 : 13 週間(1984 年 7 月 10 日~1984 年 10 月 12 日)

試験方法 : 検体を 0、100、600、1800 及び 5400ppm の濃度で飼料に混入し、91-92 日間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は 4 週ごとに調製した。

投与量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び死亡を毎日 2 回、全身検査を週 1 回観察した。

5400ppm 群の雌雄各 1 匹が投与後 1 週間で、さらに同群雌 1 匹が 7 週後に死亡した。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化 ; 全動物を対象に試験期間中週に 1 回測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
6 日	97	94	89 ↓	77 ↓	102	100	90 ↓	85 ↓
27 日	101	89 ↓	92	85 ↓	103	96	90 ↓	92 ↓
48 日	100	91 ↓	87 ↓	84 ↓	104	98	87 ↓	87 ↓
69 日	98	90 ↓	85 ↓	81 ↓	108	99	90 ↓	89 ↓
90 日	98	91 ↓	87 ↓	80 ↓	104	97	90 ↓	85 ↓
0-90 日	100	84 ↓	83 ↓	75 ↓	109	93	73 ↓	60 ↓

一元配置分散分析、Dunnnett's t-検定 ↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

1800ppm 群以上の雌雄及び 600ppm 群雄ではほぼ全投与期間において、対照群と比較して体重は有意に低く、投与期間中の体重増加も有意な抑制が認められた。600ppm 群雌及び 100ppm 群雌雄では、各週の体重及び全期間中の体重増加量ともに有意な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日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率;全動物について試験期間中毎週1回、個体別に7日間の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
6日	100	78↓	78↓	61↓	94	83	56↓	56↓
27日	100	88	84↓	80↓	94	89	83↓	83↓
48日	100	92	75↓	83	106	94	76↓	76↓
69日	96	92	79↓	83	121	114	93	100
90日	100	91	91	87↓	100	107	107	86
0-90日	100	90	85	82	100	94	83	82

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: $p < 0.05$ ↑↓: $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

600ppm 群以上の雌雄において有意な減少もしくは減少傾向が認められ、とくに投与1週では著しい減少が認められた。これは検体混入による摂餌忌避のためと考えられ、その後回復が認められたが、全試験期間をとおして減少傾向を示した。

食餌効率の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
6日	100	86	103	94	125	119	36↓	188
13日	104	92	108	132↑	100	117	133	233↑
27日	105	100	79	74	108	86	102	141
48日	91	109	100	85	133	110	59	53
69日	84	99	127	77	81	209	58	37
90日	137	118	119	151	63	90	98	231
0-90日	98	97	106	99	102	108	87	120

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: $p < 0.05$ ↑↓: $p < 0.01$

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

投与6日目の1800ppm 群雌で有意な低下、13日目の5400ppm 群雌雄で有意な増加が見られたが、他に統計学的に有意な変化は無く、また試験期間を通して有意な変化は認められなかった。

検体摂取量;平均体重、摂餌量及び投与濃度から、平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		100	600	1800	5400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6	37	105	328
	雌	7	41	117	356

血液学的検査;試験終了時に全生存動物を対象として、一夜絶食後腹部大動脈より採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間*、活性化部分トロンボプラスチン時間*

*: 5400ppm 群と対照群のみ実施

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量(ppm)		雄				雌			
		100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
血小板				117 ↑			127 ↑		
プロトロン時間		-	-	-	92 ↓	-	-	-	-
活性化部分 トロンボプラズン時間		-	-	-	89 ↓	-	-	-	-
白血球 百分率	リンパ球			113 ↑			113 ↑	113 ↑	
	分葉好中球						57 ↓	52 ↓	

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: p< 0.05 ↑↓: p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

-: 検査対象外

対照群と比較し、統計学的に有意な変化が散見されたが、これらはいずれも軽度であり、また投与量との関係も認められないため、検体投与による影響では無いと判断した。

血液生化学的検査; 試験終了時に全生存動物を対象として、一夜絶食後腹部大動脈より採血し、以下の項目を検査した。ただし、サンプル量が不足した場合は上記項目より順に実施した。

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、γ-グルタミールトランスペプチダーゼ、
 尿素窒素、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、総タンパク、
 アルブミン、グロブリン、クレアチニン、グルコース、カルシウム、
 無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール、血漿蛋白分画
 血漿蛋白分画は雌では5400ppm群と対照群のみ実施した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量(ppm)		雄				雌			
		100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
GOT							76 ↓	70 ↓	
尿素窒素			131 ↑	123 ↑	123 ↑				
コレステロール					139 ↑		135 ↑	137 ↑	159 ↑
トリグリセライド			48 ↓						
グルコース					74 ↓				
カルシウム			109 ↑	107 ↑	104 ↑		106 ↑	105 ↑	
無機リン		119 ↑	140 ↑	129 ↑	124 ↑	128 ↑	133 ↑	132 ↑	130 ↑
カリウム			130 ↑	120 ↑			114 ↑	114 ↑	116 ↑
クロール				98 ↓			97 ↓	96 ↓	
蛋白 分画	アルブミン		110 ↑	113 ↑			-	-	
	α1		72 ↓	63 ↓			-	-	
	α2				116 ↑		-	-	

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: p< 0.05 ↑↓: p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

-: 検査対象外

5400ppm群雄でグルコースの有意な低下が認められたが、これは同群動物の摂餌量の減少に伴うものと考えられた。5400ppm雄及び600ppm以上の雌でコレステロールの有意な増加が認められた。この変化は投与量との関連が見られ、軽度の脂質代謝に対する影響も考えられるが、変化の値はどれも生理的変動範囲内であった。

他に対照群と比較し、統計学的に有意な変化が散見されたが、どれも通常の変動範囲内であり、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；試験終了時に全生存動物を対象として、血清、血球及び脳コリンエステラーゼ活性値を測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
赤血球コリンエステラーゼ ^a					135↑	125↑	121↑	130↑
脳コリンエステラーゼ ^a							117↑	115↑

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: p< 0.05 ↑↓: p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

100ppm以上の雌の赤血球及び1800ppm以上の雌の脳において統計学的に有意な上昇が認められたが、投与量との関連はなく、毒性学的な意義は無いものと考えられた。

尿検査；試験終了時に全生存動物を対象に一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、
ウロビリノーゲン、ビルビリリン及び尿沈渣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
尿量	(133)	162↑	(140)	(143)	(164)	(153)	(162)	(138)
比重	99↓	99↓	99↓	99↓	(99)	(99)	(99)	(100)

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: p< 0.05 ↑↓: p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。()内数値は参考値を示す。

600ppm群雄において尿量が統計学的に有意に増加した。この傾向は他の投与群及び雌においても認められた。また全投与群の雄において比重の有意な低下が認められた。これは尿量の増加により希釈されたものと考えられた。雌においてもこの傾向は認められた。しかしこれらの変化に投与量との関係は認められず、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

その他の項目については全投与群で対照群とほぼ同様の値を示した。

臓器重量；全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	600	1800	5400	100	600	1800	5400
最終体重		87↓	86↓	79↓			86↓	84↓
肝臓 体重比		111↑	112↑	135↑		112↑	115↑	131↑
精巣 体重比		114↑	120↑	128↑				
脳 体重比		111↑	115↑	122↑			113↑	116↑
腎臓	体重比		126↑	126↑			112↑	
	脳重量比		113↑					

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑↓: p< 0.05 ↑↓: p< 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

絶対重量においては、対照群と投与群との間に統計学的有意差が認められなかった。

体重比では、600ppm以上の雄の肝臓、精巣、脳、腎臓、600ppm以上の雌の肝臓及

び 1800ppm 以上の雌の脳において有意な増加が認められた。しかし、これらの臓器の脳重量比には有意差が認められなかったことから、体重変化を反映したものと考えられた。ただし、5400ppm 群雄の肝臓については増加量も大きく体重比の増加は検体投与による影響が考えられた。

腎臓では 600ppm 以上の雄及び 1800ppm 群雌の体重比また 600ppm 群雌の脳重量比において有意な増加が認められたが、投与量との関係が認められず、その意義は不明であった。

肉眼病理学的検査；全動物を対象として検査を行なった。

生存動物では、検体による影響は認められなかった。

途中死亡動物(5400ppm 群雄 1 匹雌 2 匹)では、脾臓の萎縮、腎臓の石灰沈着及び重度の腎盂腎炎等が認められた。生存動物で同様な変化が認められなかったことから、検体投与による特異的变化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織を固定し鏡検した。

鼠径部皮膚、乳腺、大腿筋、大腿骨、脛骨、気管、肺、心臓、大動脈、脾臓、胸骨(含骨髓)、胸腺、腸間膜リンパ節、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮、子宮頸部と膈、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳、脊髄(頸、胸、腰髄)、坐骨神経、肉眼的病変部

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	100	600	1800	5400	0	100	600	1800	5400
検査動物数	10	10	10	10	9(1)	10	10	10	10	8(2)
肝臓	細胞壊死				9(1)				1	8(2)
	好酸性細胞質				8					8(1)
	細胞肥大				9					8(1)
腎臓	ヒアリン小滴蓄積	2	9	9	10	8				
	過形成/肥大	1	8	9	10	8	1	1	2	3

表中の数値は発現動物数、そのうち()は切迫屠殺動物を示す。

空欄は「0」を示す。

5400ppm 群雌雄では肝細胞の壊死、細胞肥大、好酸性細胞質がほぼ全動物に認められた。また、雄の全投与群では腎臓尿細管上皮細胞におけるヒアリン小滴の過剰蓄積がみられ、多くは過形成/肥大を伴っていた。しかし、これら変化は雄のみに認められ、明らかな投与量との関係が認められなかった。

途中死亡動物では骨髓及びリンパ細網系障害が認められたが、試験終了時まで生存した動物にそのような所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 13 週間飼料混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、600ppm 以上の雄及び 1800ppm 以上の雌において摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められ、5400ppm 群雄の肝臓の体重比の増加が認められた。また同群雌雄においてほぼ全動物で肝臓における壊死、好酸性細胞質及び細胞肥大が認められた。また雄の腎臓では全投与群にヒアリン小滴の過剰蓄積が見られた。

従って、雄の無毒性量は求めることが出来ず、雌の無毒性量は 600ppm(41mg/kg/日)あると考えられた。

(7) 90日間反復経口神経毒性

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 (資料番号 4-(3))

試験機関 : (GLP 対応)
報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %
供試動物 : SD(CrI:CD® IGS BR)系ラット、1群雌雄各10匹、
開始時5-6週齢、体重:雄157-229g 雌142-193g
投与期間 : 90日間(2005年4月12日-2005年7月13日)
投与方法 : 検体を0、200、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、90日間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前及びその後2回(約1ヶ月に1回)調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果 :

死亡率及び一般状態; 1日1回観察した。

死亡は認められなかった。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化; 全動物について投与開始前日、開始後は週1回、さらに屠殺時に体重を測定した。体重増加量の変化を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	200	1000	5000	200	1000
1週	95	61↓	-46↓	88	69↓	-15↓
2週	96	80	110	100	100	130
4週	91	76	85	64	43↓	50↓
5週	90	69↓	62↓	62	85	69
6週	100	90	81	118	109	82
0-13週#	96	80	64	89	85	64

Dunnett, Mann-Whitney 検定 ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

原報告書の Table 9

原報告書の Table 13 から申請者が算出。10 から申請者が算出(統計は実施せず)。

1000及び5000ppm群雌雄で、体重増加量の減少が投与1週に認められた。雄では投与5週、雌では投与4週にも認められたが、その後回復した。その他に明らかな毒性兆候が認められず、また検体飼料に対する忌避が認められたことから、飼料の嗜好性に関連したものであり検体投与による影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量はケージ毎に週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000
1週	98	77	31	96	86	55
2週	96	86	85	104	89	92
3週	97	82	85	85	90	82
4週	98	83	86	85	86	77
8週	92	81	87	92	85	83
13週*	92	85	80	93	88	81
1-13週平均#	95	83	77	94	88	80

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

* 13週は6日のみ

原報告書のTable 13及び14から申請者が算出。

試験期間中、1000及び5000ppm群雌雄で摂餌量の減少が認められ、5000ppm群の投与1週で顕著であった。これらは検体の忌避作用に起因するものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。200ppm群では対照群とほとんど差がなかった。食餌効率の変化を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	200	1000	5000	200	1000
1週	97	79	-145	95	84	-26
2週	100	96	133	100	114	143
3週	106	83	122	108	108	77
4週	94	94	100	70	50	60
8週	75	125	88	100	100	125
13週*	91	109	109	100	100	71
1-13週平均#	99	98	62	97	100	73

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

* 13週は6日のみ

原報告書のTable 15及び16から申請者が算出。

5000ppm群雌雄では、投与1週の顕著な摂餌量減少を反映し、食餌効率が低下していた。200及び1000ppm群雌雄は対照群と同等であった。

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。

投与量 (ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	14	70	352
	雌	15	72	367

飲水量；ケージ毎に毎日目視観察した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与 2、4、8 及び 12 週に全動物を対象として、以下の項目を観察した。

歩行、流涙、振戦、体温上昇／体温低下、痙攣、被毛の状態、筋攣縮、呼吸状態、腹臥位、眼瞼閉鎖状態、異常行動、排尿、流涎、排便、立毛、移動時警戒性、眼球突出、挙尾

検体投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；投与開始前、投与 2、4、8 及び 12 週に全動物を対象として、以下の項目を観察した。

自発運動量（1 時間全体及び最後の 20%における移動及び運動量を評価）

前後肢握力

感覚反応（掴み反応、発声、足摘み、尾摘み、指接近、触覚反応、瞳孔反射、眼瞼反射、驚愕反射）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	1000	5000	200	1000	5000
前肢握力	4週		72↓	76↓			
測定時間全体での 移動活動	4週						162↑
	12週						207↑

Dunnett, Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, ↑ ↓ : p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

5000 及び 1000ppm 群雄において投与 4 週に前肢の握力低下が認められ、5000ppm 群雌において投与 4 週及び 12 週に測定時間全体における活動量の増加が認められた。しかし、これら所見は一過性及び単発的で用量相関性も認められないことから、神経毒性によるものでなく、一般健康状態に関連したものであると考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び試験最終週に、対照群及び 5000ppm 群の全動物を検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物を対象に検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

灌流固定；試験終了時、ペントバルビタールナトリウムを静脈注射し屠殺した各群雌雄各 5 匹を対象に、ヘパリン生理食塩水及びグルタルアルデヒド；パラホルムアルデヒド固定液を心臓から注入して灌流固定した。

脳重量；灌流固定動物の脳重量を測定し、体重比(相対)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下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	1000	5000	200	1000	5000
最終体重		100	91	78	97	96	82
脳	絶対重量		94↓	94↓			
	相対重量						117↑

Dunnett, Mann-Whitney 検定 (脳重量) ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

1000 及び 5000ppm 群雄で統計学的に有意な脳重量の低下が認められたが、脳相対重量に変化は認められなかった。5000ppm 群雌に統計学的に有意な脳相対重量の増加が認められた。いずれの場合も神経毒性を示唆する関連した所見は認められず、体重減少に起因した二次的変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

神経病理組織学的検査；灌流固定の後、脳、後根神経節、神経線維の前根及び後根、眼球、視神経、坐骨神経、脛骨神経、骨格（腓）筋、骨髄を摘出し、さらに10%中性緩衝ホルマリン液で浸漬固定した。その後、パラフィン包埋して5 μ m厚の切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジンにより染色した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた90日間混餌投与による神経毒性試験において特異的な神経毒性学的影響は認められず、無毒性量（NOEL）は5000ppmであると判断された。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠条文：

13生産第3986号、4. 試験成績の除外について、(2)の⑬

具体的理由：

以下の理由で、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため。

- ア. コリンエステラーゼ活性影響試験（資料No.参考3-(1)）から、有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないため。
- イ. 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬に該当するため。

(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口毒性試験

(資料No. 5-(1))

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約7ヶ月齢、体重 雄 8.0-11.1kg、雌 7.0-9.0kg、
1群雌雄各5匹

投与期間 : 1年間 (1985年6月12日-1986年6月13日)

投与方法 : 投与量は0、1、8及び64mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、1年間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 1日2回以上観察した。また、身体検査を週1回以上行った。さらに投与開始後3、6、9及び12ヶ月に詳細な健康状態の検査、行動、直腸温、脈拍及び呼吸回数を記録した。

試験期間中の死亡は認められなかった。

一般状態においても投与による影響は認められなかった。嘔吐、軟便、下痢、身体の汚れなどが散見されたが、通常の飼育においてしばしば観察されるものであり、検体投与によるものとは考えられなかった。

これらの症状は検体投与による影響とは考えられなかった。

直腸温において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	1	8	64	1	8	64
投与前				(101↑)	(101↑)	
3ヶ月					102↑	
6ヶ月				102↑		

一元配置分析及びDunnett's 検定 ↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

は参考値

()内の数値

脈拍において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	1	8	64	1	8	64
投与前						(138♂)
6ヶ月					120♂	

一元配置分析及びDunnett's検定 $\uparrow\downarrow: p<0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

()内の数値は参考値

雌において直腸温の上昇及び脈拍の増加が散見されたが、投与の影響とは考えられなかった。呼吸回数に統計学的有意差は認められなかった。

触知可能な腫脹を次表に示す

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0	1	8	64	0	1	8	64
発現動物数			1					2

8mg/kg/日群雄の腫瘍は投与184日に胸腹部で認められたが、柔らかく移動性のもので、196日以降消失した。64mg/kg/日群雌では2匹に右大腿部外側に、投与336日及び354日以降から試験終了時まで腫瘍が認められた。

体重変化；全動物について毎週1回投与終了時まで測定した。

体重増加量を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	1	8	64	1	8	64
0週	102	98	106	101	100	104
1週	103	99	106	104	101	106
8週	109	107	116	104	100	108
16週	109	106	116	106	103	110
24週	115	106	118	104	104	112
29週	114	107	119↑	102	100	111
36週	114	101	113	101	101	110
44週	118	104	111	104	100	110
52週	116	103	111	107	99	112
0-52週	166	126	134	121	94	135

一元配置分析及びDunnett's検定 $\uparrow\downarrow: p<0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

64mg/kg/日群雄の29週で統計学的に有意な増加が認められた他は対照群とほぼ同等であった。試験終了時までの体重増加量にも、対照群と比較し統計学的な有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から20週までは週1回、その後は4週間に1回、制限給餌量350g/日を与え24時間後の残量を秤量することで算出した。

平均摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	1	8	64	1	8	64
1週	100	100	100	100	100	87
5週	100	100	100	129	114	89
10週	100	100	100	117	117	92
20週	100	100	100	106	106	88
33週	100	100	100	100	100	65
49週	100	100	100	100	100	83
0-49週(中央値)	100	100	100	106	106	89

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

64mg/kg/日群雌において、摂餌量の軽微な低下傾向が認められた。

食餌効率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	1	8	64	1	8	64
1週	97	100	97	93	105	84
5週	92	84	86	128	116	91
10週	91	88	79	115	124	91
20週	93	100	97	103	112	91
33週	100	100	87	103	103	65
49週	87	87	87	103	106	75

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

64mg/kg/日群雌雄において、飼料効率の低下傾向が認められた。

眼科学的検査；投与前及び投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与3、6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。前夜から16時間以上絶食絶飲後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比、網赤血球、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)、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、骨髓塗抹標本観察

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		1	8	64	1	8	64
白血球	白血球	6ヶ月		134↑			
	リンパ球	6ヶ月	165↑	171↑			
		6ヶ月				46↓	38↓
白血球百分比	桿状好中球	6ヶ月					
		12ヶ月		0↓	0↓	29↓	29↓
血小板		3ヶ月					(141)
		6ヶ月					(137)
		12ヶ月					138↑

一元配置分析及びDunnett's検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

()内の数値は参考値

続き

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		1	8	64	1	8	64
MCV	12ヶ月				95 ↓	92 ↓	94 ↓
MCH	12ヶ月					96 ↓	93 ↓
MCHC	6ヶ月					104 ↑	104 ↑
有核赤血球	3ヶ月						-* ↑ [2]
	6ヶ月						-* ↑ [2]
活性化部分 トロンボプラスチン時間	6ヶ月			127 ↑			
	12ヶ月						123 ↑

一元配置分析及びDunnett's 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

表中の[]内の数字は実測値。

*: 対照群の値が0のため算出不能。

検体投与群の雌において、有核赤血球及びMCHCの増加、MCV及びMCHの低下が認められたが、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、網赤血球数に変化は認められず、塗抹血液像にも著変は認められなかったことより、赤血球系の変化は生物学的な意義が認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

また8mg/kg/日群雄6ヶ月においてリンパ球数及び白血球数の有意な増加、1mg/kg/日群雌においてリンパ球数の有意な増加、1及び8mg/kg/日群雌において桿状好中球の有意な低下が認められたが、どれも散発的であり、白血球系の変化は検体投与との関連は無いものと考えられた。

64mg/kg/日群雌の12ヶ月において血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が統計学的に有意な変化として認められ、血液凝固系の障害が示唆された。しかしながら、プロトロンビン時間の延長及び剖検時の出血傾向は認められず、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与3、6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。前夜から16時間以上絶食絶飲後、剉静脈から採血し、以下の項目について検査した。

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)、ソルビトル脱水素酸化酵素 (SDH)、
 γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)、尿素窒素 (BUN)
 総コレステロール (T-Chol)、中性脂肪、総ビリルビン (T-Bil)、
 直接ビリルビン (D-Bil、総ビリルビン>0.4mg/dl 時のみ測定)、
 総タンパク (TP)、アルブミン (A1b)、グロブリン (G1b)、
 アルブミン/グロブリン比、クレアチニン、グルコース、カルシウム (Ca)、
 無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、
 血清蛋白分画

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌			
		1	8	64	1	8	64	
GOT	6ヶ月		80↓	73↓				
アルカリホスファターゼ*	3ヶ月			215↑				
	6ヶ月			269↑			202↑	
	12ヶ月			494↑			284↑	
SDH	6ヶ月		60↓	60↓				
	12ヶ月	150↑						
γ-GTP	12ヶ月						-* [6]↑	
中性脂肪	12ヶ月			159↑				
総ビリルビン	12ヶ月				200↑ [0.2]	200↑ [0.2]	200↑ [0.2]	
総蛋白	6ヶ月				110↑			
アルブミン	3ヶ月		123↑					
	6ヶ月		109↑					
グロブリン	6ヶ月				126↑		117↑	
アルブミン/グロブリン比	6ヶ月		127↑		81↓	88↓	88↓	
グルコース	3ヶ月		128↑					
	6ヶ月	119↑						
	12ヶ月	136↑	139↑					
カリウム	6ヶ月				107↑			
蛋白 分 画	アルブミン	6ヶ月		108↑				
	α ₂	12ヶ月					127↑	
	γ	3ヶ月				154↑		
		6ヶ月				178↑		

一元配置分析及びDunnnett's検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 []内の数値は実測値を表す。
 *:対照群の値が0のため算出不能。

64mg/kg 群雄の試験期間を通して、同群雌の6及び12ヶ月においてアルカリホスファターゼの統計学的有意な増加が認められた。また同群雄の12ヶ月で中性脂肪、同群雌の12ヶ月でγ-GTPがそれぞれ有意な増加が認められた。しかし、GOT、GPT及びSDHにおいては増加が認められず、関連性が見られなかったことから、これらの変化は適応的变化の現れであり、肝臓に対する障害を示すものではないと考えられた。

アルブミン、グロブリン、グルコースにおいて統計学的変化が認められたが、投与量との関連性が認められず、生物学的意義があるとは考えられなかった。また全投与群雌の12ヶ月で総ビリルビンの有意な上昇が認められたが、その値はごく僅かであり、生物学的意義はないものと考えられた。

コリンエステラーゼ活性；投与3、6及び12ヶ月の採血時に血清及び血球コリンエステラーゼ活性値を、試験終了時に脳コリンエステラーゼ活性値を、全生存動物を対象として測定した。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量(mg/kg/日)		雄			雌		
		1	8	64	1	8	64
赤血球 コリンエステラーゼ	3 ヶ月					112 ↑	
	6 ヶ月	90 ↓					
	12 ヶ月	64 ↓		63 ↓			
血清コリンエステラーゼ	3 ヶ月				77 ↓	74 ↓	

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑ ↓: p < 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

赤血球コリンエステラーゼ及び血清コリンエステラーゼにおいて対照群と比較し統計学的に有意な変化が散見されたが、投与量との関連も見出せず、いずれも特に毒性学的な意義は無いものと考えられた。

尿及び糞便検査；投与開始前、投与3、6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。以下の項目について検査した。

尿：色及び外観、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

糞便：色及び外観、潜血、虫卵及び寄生虫

対照群と比較し、統計学的に有意な変動は全く認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全生存動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、最終体重を用いた補正重量も算出した。

心臓、肝臓、腎臓、卵巣、精巣（精巣上体を除く）、下垂体、
甲状腺副腎（上皮小体含む）、副腎、脳

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		1	8	64	1	8	64
最終体重		114	99	110	108	97	116
副腎(左)	絶対			128 ↑			
	体重比			134 ↑			
副腎(右)	絶対			122 ↑			
	体重比			138 ↑			151 ↑
甲状腺(左)	絶対			139 ↑			130 ↑
	体重比			131 ↑			155 ↑
	脳重量比			141 ↑			
甲状腺(右)	絶対			128 ↑			142 ↑
	体重比			132 ↑			122 ↑
	脳重量比			141 ↑			146 ↑
腎臓(右)	脳重量比						125 ↑

一元配置分散分析、Dunnett's t-検定 ↑ ↓: p < 0.05

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を表す。

64mg/kg/日群雌雄において肝臓の絶対重量及び相対重量が有意な増加が認められたが、血液性化学検査の結果と合わせ、適応的变化の現れであると考えられた。

64mg/kg/日群雄の副腎及び同群雌雄の甲状腺において、統計学的に有意な増加が認められた。

64mg/kg/日群雌の右側腎臓の脳重量比における有意な増加は、絶対重量及び体重比では認められず、片側のみの変化であり、さらに血液生化学的検査における尿素窒素及びクレアチニンなどでも有意な変化は認められなかったことから生物学的意義は特に無いものと考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、詳細な検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、肉眼的病変部についても検査した。

鼠径部皮膚、乳腺、半膜様筋肉、大腿骨、鼻腔、気管、肺(右中葉及び左中葉)、心臓、胸部大動脈、胸腺、脾臓、咽頭中央後方リンパ節、骨髄(胸骨)、腸間膜リンパ節、下顎唾液腺、食道、胃(幽門及び胃体部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓(右及び外側葉)、胆のう、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、子宮(子宮角、体部、頸部)、膣、脳、脊髄(頸部及び腰部)、坐骨神経

主な所見を次表に示す。

[非腫瘍病変]

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	1	8	64	0	1	8	64
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
肝臓	肥大				5↑	1		1	3
	壊死				1				
副腎皮質	過形成/肥大			4↑	5↑	1	2	1	1
甲状腺	過形成	1		1	5↑				3

Fisher直接確率法 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01

表中の数値は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す。

64mg/kg/日群雄の全動物及び、同群雌においても3匹に肝細胞肥大が認められたが、これは適応的变化と考えられた。壊死が64mg/kg/日群雄の1匹で認められたが、他の動物ではこの所見は認められなかった。8及び64mg/kg/日群雄において副腎皮質細胞の過形成/肥大が認められた動物が有意に増加した。しかし、血液生化学的検査においてリンパ球数の減少、好酸球数の減少などは認められず、機能面の影響は認められなかった。甲状腺では過形成が64mg/kg/日群雄で有意に増加し、同群雌では増加傾向を示した。

[腫瘍病変]

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	1	8	64	0	1	8	64
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
皮膚	B:線維乳頭腫								1
	B:扁平上皮乳頭腫								1

Fisher直接確率法

B:良性腫瘍

表中の数値は発現動物数を示す。

空欄は「0」を示す。

触知可能な腫瘍病変が2例認められた。病理組織学的検査では良性であることが確認された。これらの病変は偶発的であり、毒性学的意義は特に無いものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上、本剤のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験における影響として、64mg/kg/日群の雌で摂餌量の低下傾向、雌雄で食餌効率の低下傾向が認められた。また64mg/kg/日群雌雄では、肝臓、副腎及び甲状腺の有意な重量増加、並びに肝細胞肥大及び甲状腺過形成が認められ、さらに8mg/kg/日以上の雄で副腎皮質の過形成/肥大が認められた。従って、本剤の無毒性量は1mg/kg/日であると考えられた。