

2. 水産動植物以外の有用生物に及ぼす影響

No.	供試生物	一試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1 ※1	セイヨウ ミツバチ	20頭 3連制	乳剤 (50%)	[直接接触]CO <sub>2</sub> 麻酔した5~8日齢の働きバチに検体の0、500、1000の希釈液を直接スプレーし、1~2、24、48、72時間後に調査した。 [間接接触] 検体の0、500、1000倍希釈液の1mlをろ紙に浸みこませ、乾燥させてから放虫して30分間接触させた。接触1~2、24、48、72時間後に調査した。	処理区では、1~2時間以内に全例が死亡した。 処理区では、半数が20分後に死亡し、30分後には全例が死亡した。	玉川大学 (1978年)
2 ※1	蚕 (春嶺×鐘月)	25頭 2連制	乳剤 (50%)	[残毒試験]野外桑園に6倍希釈液を8ℓ/haで散布し、散布5、10、15日後に桑葉を採取し、稚蚕には1~3齢、壮蚕には4齢~上蔭まで連続給与した。	稚蚕:異常はみられなかった。 壮蚕:散布後5日の給与で蔭中、繭中歩合がやや多かった。 安全基準日数:10日	長野県 蚕業試験場 農林水産 航空協会 (1981年)
9 ※2	蚕 (錦秋×鐘和)	20頭 4連制	原体	[混餌]桑葉に160gai/10a相当を散布処理し、風乾後、蚕4齢幼虫を放虫した。処理1日後に生存、異常及び死亡虫数を調査した。	処理1日後に全ての供試虫が死亡した。	日本農薬㈱ (2006年)
3 ※1	キクヅキ コモリグモ (幼生)	1頭 16連制	原体	イネ実生に67g a.i./10a相当を散布処理し、風乾後試験管に入れ、幼生1頭及び飼料としてトビイロウンカ5頭を接種し、3時間、1、2日後に死亡及び異常を調査した。	異常がみられたが、その程度は低く、死亡はみられなかった。	日本農薬㈱ (2004年)
4 ※1	タイリクヒメハナ カメムシ (幼虫)	2頭 5連制	原体	ミンキイロザミウマ幼生に67g a.i./10a相当を散布処理し、風乾後供試動物2頭を接種し、1、2日後に死亡を調査した。	接種1日後に全例が死亡した。	日本農薬㈱ (2004年)
5 ※1	ショウガタマハエ (中齢幼虫)	10頭 2連制	原体	キュウリ葉に供試動物10頭及び飼料としてワタアブラムシ200頭を接種し、1日後、67g a.i./10a相当を散布処理した。処理3時間、1、2日後に死亡及び異常を調査した。	散布3時間後から全例で異常ないし死亡がみられた。	日本農薬㈱ (2004年)
6 ※1	オンシツヤコハチ (雌成虫)	約15頭 3連制	原体	原体の1000倍希釈液を1mg/cm <sup>2</sup> (50%乳剤1000倍散布に相当)で試験容器内面に処理し、雌成虫を放飼した。放虫2、4、7日後に累積死亡率を調査した。	放虫2日後に全例が死亡した。	日植防研究所 (2001年)
7 ※1	キクヅキ コモリグモ (2齢幼虫)	5頭 6連制	原体	原体の500ppm水溶液を6mg/cm <sup>2</sup> (600ℓ/ha相当)で試験容器内の供試虫に処理し、処理24、48時間後に調査した。	処理48時間後に死亡はみられなかった。	日植防研 宮崎 (2001年)
8 ※1	ミツクリ クオタマゴハチ (雌成虫)	14~21頭 3連制	原体	[ドライフィルム法]原体の500ppmアセトン溶液を試験容器の内面に処理し、乾燥後放虫して、1、2、4、7日後に調査した。	放虫1日後に全例が死亡した。	高知大学 (2001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	LC <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> 及び 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1 ※3	強制経口試験 原体	マガモ	♂♀ :各5	強制 経口 投与	0、75、 150、300、 600、1200 mg/kg	LD <sub>50</sub> : ♂226、 ♀491 mg/kg	症状 : 落ち着きのなさ、活動低 下、痙攣、嘔吐、起立/歩 行不能、ケージ床に平伏、 衰弱 剖検所見 : 体腔内の血塊、腸が非常に 赤い、嘴及び/または胸腔 に暗茶色の液体	(1987年)
2 ※3	混餌投与試験 原体	マガモ	10	混餌 投与	0、56、 141、352、 880、2200、 5500 ppm	LC <sub>50</sub> : >5500ppm	5500ppm群で平均体重増 加量及び平均摂餌量の低 値	(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

#### (1) 種類：BPMC乳剤

名称：住化バツサ乳剤（BPMC：50.0%）

- 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かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 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) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時及び空散用薬液の取り扱いの際は保護眼鏡を着用して、薬剤が眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、医師の手当を受けること。
- 4) 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に注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 5) 散布中や薬液または散布装置の取り扱いには、防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。また、散布液を吸い込んだり、浴びたりしないように注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
- 6) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に責任者を決めて保管すること。
- 7) 施設内で使用する場合、窓を開放するなど換気に十分注意し、散布液が施設内にこもらないようにすること。

#### (2) 種類：BPMC粉剤

名称：住友化学バツサ粉剤30DL（BPMC：3.0%）

- 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、眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、医師の手当を受けること。
- 4) 散布の際は防護マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。  
また、粉末を吸い込んだり、浴びたりしないように注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

#### (3) 種類：マラソン・BPMC粉剤DL

名称：マラバツサ乳剤（マラソン：1.5%、BPMC：2.0%）

- 1) 誤食などのないよう注意すること。
- 2) マラソンの解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤およびPAM製剤の投与が有効であると報告されている。  
BPMCの中毒に対しては、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) 本剤は眼に対して弱い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すること。
- 4) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。  
作業後はうがいをすること。
- 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本農薬株式会社にある。

(4) 種類：マラソン・BPMC乳剤

名称：マラバッサ乳剤（マラソン：30.0%、BPMC：40.0%）

- 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かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) マラソンの解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤の投与が有効であると報告されている。  
BPMCの中毒に対しては、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) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないように注意すること。  
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、医師の手当を受けること。
- 4) 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に注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 5) 散布の際は、防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除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。
- 6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- 7) 常温煙霧中はハウス内へ入らないこと。また、常温煙霧終了後はハウスを開放し十分換気した後に入室すること。

(5) 種類：BPMC・MEP乳剤

名称：住化スミバッサ乳剤（BPMC：30.0%、MEP：45.0%）

- 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かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) BPMCによる中毒に対しては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。  
MEPの解毒剤としては硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤が有効であると報告されている。
- 3) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 4) 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。
- 5) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、防護マスク、不浸透性手袋、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、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 6) 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。
- 7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(6) 種類：BPMC・MEPマイクロカプセル剤

名称：スミバッサMC（BPMC：10.0%、MEP：15.0%）

- 1) BPMC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。  
MEPの解毒剤としては硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤の投与が有効であると報告されている。
- 2) 本剤は眼に対して弱い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本農薬株式会社にある。

- 3) 無人ヘリコプターによる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。  
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。
- (7) 種類：テブフェンピラド・BPMCくん煙剤  
名称：シーマージェット（テブフェンピラド：10.0%、BPMC：4.0%）
- 1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
  - 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入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、医師の手当を受けること。
  - 3) 点火等の作業の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン、長袖の作業衣などを着用すること。  
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。
  - 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
  - 5) くん煙中はハウス内に入らないこと。また、くん煙終了後はハウスを開放し、十分換気下後に入室すること。
- (8) 種類：カルタップ・BPMC粒剤  
名称：STパダンバッサ粒剤（カルタップ：3.5%、BPMC：4.0%）
- 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) カルタップによる中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。  
BPMC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、眼科医の手当てを受けること。
  - 4) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないように注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
  - 5) 散布の際は防護マスク、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。
- (9) 種類：BPMC粒剤  
名称：ミミダス（カルタップ：3.5%、BPMC：4.0%）
- 1) 誤食などのないよう注意すること。
  - 2) 本剤による中毒に対しては、硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。
  - 3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。  
作業後はうがいをすること。

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本農薬株式会社にある。

(10) 種類 : BPMC・MEPマイクロカプセル剤

名称 : シバラックMC (BPMC : 10.0%、MEP : 15.0%)

- 1) BPMC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。  
MEPの解毒剤としては硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤の投与が有効であると報告されている。
- 2) 本剤は眼に対して弱い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すること。
- 3) 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。
- 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。
- 6) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

## 2. 解毒法及び治療法

解毒法としては、硫酸アトロピン製剤の投与が有効である。

## 3. 製造時、使用時等における事故例

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各5匹	経口	245, 319, 414, 538, 700	♂ 524 ♀ 425	(1986)	96
2 GLP	急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5匹	経口	81, 105, 137, 178, 231, 300, 391, 508, 660	♂ 505 ♀ 333	(1986)	97
7	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各10匹	経皮	1000, 3000, 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1977)	98
10	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各10匹	吸入 (ミスト)	実測濃度: 1620, 1920, 2500 mg/m <sup>3</sup>	♂♀ >2500mg/m <sup>3</sup>	(1982)	99
17	皮膚刺激性 3日観察	ウサギ	♂ 6匹	塗布	0.5ml/匹	軽度の刺激性あり	(1982)	101
12	眼刺激性 7日観察	ウサギ	非洗眼 ♂6匹 洗眼 ♂3匹	点眼	0.1ml/眼	軽度の刺激性あり。洗眼効果あり	(1982)	103
21 GLP	皮膚感受性 Maximization法 2日間観察	モルモット	検体 ♀20匹 陽性対照 ♀10匹	皮内 塗布	感作 皮内: 0.5%溶液 0.05ml 塗布: 0.5%溶液 0.5ml 惹起 塗布: 0.5%溶液 0.5ml	皮膚感受性なし	(1986)	106
43 GLP	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 各10匹	経口	0, 4, 20, 100mg/kg	♂♀ 4	(2004)	108
省略	急性遅発性 神経毒性							116
24	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂♀ 各10匹	飼料混入	0, 30, 90, 270, 810, 1620ppm ♂ 0, 3.7, 9.3, 27.5, 97, 238 ♀ 0, 4.5, 14.5, 43.7, 149, 332	90ppm ♂ 9.3 ♀ 14.5	(1972)	117
25	90日間反復 経口投与毒性	マウス	♂♀ 各10匹	飼料混入	0, 30, 90, 270, 810, 1620ppm ♂ 0, 5.1, 16.9, 45.4, 154, 265 ♀ 0, 5.5, 15.8, 51.3, 150, 294	90ppm ♂ 16.9 ♀ 15.8	(1972)	122
参考	28日間反復 経口投与毒性	イヌ	♂♀ 各2匹	飼料混入	0, 50, 200, 800ppm ♂ 0, 1.82, 7.66, 30.1 ♀ 0, 2.05, 7.68, 26.6	800ppm ♂ 30.1 ♀ 26.6	(1972)	127

網掛け:平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

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本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
省略	21 日間反復経皮投与毒性							129
省略	90 日間反復吸入毒性							130
44 GLP	反復経口投与神経毒性	ラット	♂♀: 各 10 匹	飼料混入	0, 100, 300, 1000ppm ♂:0, 6.9, 21.1, 69.6 ♀:0, 7.8, 23.4, 77.6	300ppm ♂:21.1 ♀:23.4 神経毒性なし	(2003)	131
省略	28 日間反復投与遅発性神経毒性							136
26	慢性毒性 2年	ラット	♂♀ 各 30 匹	飼料混入	0, 30, 100, 300ppm ♂:0, 1.2, 4.1, 12.6 ♀:0, 1.5, 4.9, 14.6	100ppm ♂ 4.1 ♀ 4.9 発がん性なし	IND (1975)	137
27	慢性毒性 2年	イヌ	♂♀ 各 4 匹	飼料混入	0, 100, 400, 1600ppm ♂:0, 2.7, 10.7, 43.7 ♀:0, 2.8, 10.6, 44.7	400ppm ♂ 10.7 ♀ 10.6	IND (1975)	145
28	発癌性 2年	ラット	♂♀ 各 50 匹	飼料混入	0, 10, 30, 100ppm	100ppm ♂ 4.1 ♀ 4.9 発がん性なし	IND (1975)	150
29 ※1	発癌性 2年	マウス	♂♀ 各 50 匹	飼料混入 (亜硝酸ナトリウム飲水添加)	0, 0.3, 3.0ppm ♂:0, 0.037, 0.30 ♀:0, 0.038, 0.27 (NaNO <sub>2</sub> の 200ppm 給水添加条件下)	3.0ppm ♂ 0.30 ♀ 0.27 発がん性なし	生薬資料部 (1982)	154

網掛け:平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済



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本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
30	繁殖毒性及び催奇形性 (3世代)	ラット	♂15匹 ♀30匹	飼料混入	0, 30, 300ppm	300ppm ♂ 21.5 ♀ 22.0 繁殖毒性及び催奇形性なし	(1975)	169
31	催奇形性投与期間 11日間	ラット	♀20匹 (母体数 15~20匹)	飼料混入	0, 500, 1500, 3000 ppm 0, 35.8, 96.6, 167	母動物 1500ppm 児動物 3000ppm 母動物 96.6 児動物 167 催奇形性なし	(1973)	179
22 GLP	催奇形性投与期間 14日間	ウサギ	♀17匹 又は15匹	経口	0, 5, 20, 80	母動物 5 児動物 80 催奇形性なし	(1986)	183
33	変異原性	復帰異変(Ames test) (遺伝子突然変異)			200, 1000, 2000, 2500 5000 µg/plate	陰性	(1975)	186
34 GLP	変異原性	復帰異変(Ames test) (遺伝子突然変異) (TA98, TA100, 菌株のみ)			1, 5, 10, 50, 100, 200 400, 500, 1000, 2000 5000 µg/plate	陰性	(1986)	189
33	変異原性	宿主経路試験 (遺伝子突然変異)			18, 236, 4 (2回投与)	陰性	(1975)	192
35 36 GLP	変異原性	マウス	♂5匹	経口	40, 80, 160 µg/ml 確認試験 120, 160, 200 µg/ml	S=9Mix 非共存下の48時間処理で弱い陽性	(1986)	195
37 GLP	変異原性	小核試験 (染色体異常誘発性)			1回投与 39, 78, 156 2回投与 156	陰性	(1986)	198
33	変異原性	細菌を用いたDNA修復 (DNA損傷誘発性)			200, 1000, 2000 µg/disk	陰性	(1975)	200

網掛け:平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

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本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
38	コリンエステラーゼ活性に及ぼす作用	ラット	♂ 6 ~ 8 匹	経口	23.1, 69.3, 208	無作用量 69.3 で回復時間は血漿、血球及び脳で各々24, 2及び6時間であった	(1982)	202		
42 GLP ×2	生体の機能に及ぼす影響	一般症状	マウス	♂♀各3匹	腹腔内	0.5, 10, 20, 40, 80, 160, 320	♂♀20	(1989)	204	
		一般症状	ウサギ	♂3匹	静脈内	0.0156, 0.652, 2.5, 10, 40	2.5			
		ベキリハルニアル睡眠	マウス	♂10匹	腹腔内	0.25, 5, 10, 20, 40, 80	10			
		脳液	ウサギ	♂3匹	静脈内	0.0156, 0.652, 2.5, 10, 40	0.625			
		体温	ウサギ	♂3匹	静脈内	0.0156, 0.652, 2.5, 10, 40	10			
		呼吸循環器系	ウサギ	♂3匹	静脈内	0.0156, 0.652, 2.5, 10, 40	0.625 2.5			
			呼吸数、血圧、心拍数、心電図							
		自律神経系		モルモット摘出輸精管		<i>In vitro</i>	0.10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL			10 <sup>-8</sup> g/mL
		消化器系	マウス	♂10匹	腹腔内	0.25, 5, 10, 20, 40, 80	10			
			(炭末輸送能)							
モルモット摘出回腸				<i>In vitro</i>	0.10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-8</sup> g/mL				
骨格筋	ラットの横隔膜神経筋標本				<i>In vitro</i>	0.10 <sup>-8</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-8</sup> g/mL			
血液	ウサギ	♂3匹	静脈内	0.0156, 0.652, 2.5, 10	10					
(溶血・凝固)										

網掛け：平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
39 ※1	解毒剤の検討	頭部に電極を装着したネコ7匹を用いた		検体 3mg/kg 投与(i.v.)の10分前 にアトロピン 2mg/kg 投与(i.v.)し、脳波への影響を検査した。		アトロピンは検体により惹起される覚醒パターンを完全に抑制した。アトロピンは解毒剤として有効と考えられた。	五光化成工業株式会社 (1978)	216
40 ※1	ニトロソ化の解明 (in vitro)	人工胃液に BPMC を添加し、 N-ニトロ/BPMC を生成させた。 生成量は、pH の変化、硝酸イオン 濃度及び NaNO <sub>2</sub> の濃度と比例して 増加する。			N-ニトロ/BPMC の生成量は、 1) 経時的に増加する。 2) pH が下がるほど増加する。 3) BPMC 濃度及び NaNO <sub>2</sub> 濃度に比例して増加する。 4) 製剤間では、50%乳剤>原体>>2%粉剤の順番で生成量が多い。		五光化成工業株式会社 (1975)	218
41 ※1	ニトロソ化の解明 (in vivo)			NaNO <sub>2</sub> の添加により、 N-ニトロ/BPMC の生成が促進され、 その生成量は、 N-ニトロ/BPMC の生成に 影響する。		N-ニトロ/BPMC は生体内では生成しにくい。	五光化成工業株式会社 (1975)	221

網掛け：平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
I-1 GLP	OSBP 急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5	経口	♂: 683, 888, 1154, 1500, 1950, 2535 ♀: 525, 683, 888, 1154, 1500	♂1255 ♀910	三井物産株式会社 (1986)	223
I-2 GLP	急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀: 1775, 2308, 3000, 3900, 5070	♂3445 ♀2350	三井物産株式会社 (1986)	225
I-3 GLP	急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5	経口	♂: 888, 1154, 1500, 1950, 2535 ♀: 888, 1154, 1500	♂1623 ♀1185	三井物産株式会社 (1986)	227
I-4 GLP	急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5	経口	♂: 455, 592, 769, 1000, 1300 ♀: 350, 455, 592, 769, 1000	♂650 ♀712	三井物産株式会社 (1986)	229
I-5 GLP	OSBP 変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異)			5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 μg/プレート	TA1535 菌株 S-9Mix 非存在下の み陽性	三井物産株式会社 (1986)	231
I-6 GLP	変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/プレート	S-9 Mixの 有無にかか わらず陰性	三井物産株式会社 (1986)	233
I-7 GLP	変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 μg/プレート	S-9 Mixの 有無にかか わらず陰性	三井物産株式会社 (1986)	235
I-8 GLP	変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異)			10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	S-9 Mixの 有無にかか わらず陰性	三井物産株式会社 (1986)	237
I-9 GLP	OSBP 変異原性	小核試験 (染色体異常誘発性)			1回投与 195, 390, 780, 960	陰性	三井物産株式会社 (1987)	239
I-10	OSBP 変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異) TA100, TA1535で実施			5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 μg/プレート	陰性 (S-9Mix非 存在下)	三井物産株式会社 (1987)	241
I-11	OSBP 変異原性	復帰変異(Ames test) (遺伝子突然変異) 誘発突然変異頻度算出法			20, 50, 100, 200 μg/プレート	陰性	三井物産株式会社 (1987)	243

網掛け:平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3	50%乳剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各10匹	経口	♂:367,472,619, 798,1050,1365 ♀:367,472,619, 798,1050	♂:703 ♀:609	(1983)	245
4 GLP	50%乳剤 急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5匹	経口	♂:350,455,592, 769,1000,1300 ♀:455,592,769, 1000,1300	♂:790 ♀:749	(1986)	247
8	50%乳剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各10匹	経皮	1050mg/kg	♂>1050 ♀>1050	(1983)	249
11 GLP	50%乳剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各10匹	吸入	実測濃度 1180,1740, 2630,3480 mg/m <sup>3</sup>	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) ♂約2700 ♀2290	(1986)	251
15	50%乳剤 眼刺激性 22日観察	ウサギ	非洗眼:6 洗眼:3	点眼	0.1ml/眼	重度の刺激性あり	(1983)	253
16	50%乳剤 100倍希釈液の 眼刺激性 3日観察	ウサギ	非洗眼 3匹	点眼	0.1ml/眼	軽度の刺激性あり	(1983)	254
	50%乳剤 500倍希釈液の 眼刺激性 3日観察					ごく軽度の刺激性あり		
18 GLP	50%乳剤 皮膚刺激性 7日観察	ウサギ	6匹	塗布	0.5ml/匹	中等度の刺激性あり	(1986)	255
19 GLP	50%乳剤 100倍稀釈液 皮膚刺激性 3日観察	ウサギ	6匹	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	(1986)	256
22 GLP	50%乳剤 皮膚感作性 Maximization法 29日間	モルモット	検体 20匹 陽性対 照:10匹	感作 惹起	皮内:3%検体液 経皮:3%検体液 経皮:3%検体液	皮膚感作性 なし	(1986)	257

網掛け:平成4年11月26日開催の残留農薬安全性委員会で評価済

3. 製剤を用いた試験成績(続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5 GLP	15%FD 剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各5匹	経口	808,1050,1365, 1775,2308,3000	♂ 1732 ♀ 1399	(1986)	260
6 GLP	15%FD 剤 急性毒性 14日観察	マウス	♂♀ 各5匹	経口	♂ 1050,1365,1775, 2308,3000,3900, 5070 ♀ 1050,1365,1775, 2308,3000	♂ 2496 ♀ 2133	(1986)	262
9 GLP	15%FD 剤 急性毒性 14日観察	ラット	♂♀ 各5匹	経皮	2000mg/kg	♂♀ >2000	(1986)	264
14	15%FD 剤 眼粘膜一次 刺激性 6日観察	ウサギ	非洗眼:6 洗眼:3	点眼	100mg/眼	中等度の刺 激性あり。洗 眼効果あり。	(1983)	266
20 GLP	15%FD 剤 皮膚一次 刺激性 3日観察	ウサギ	6匹	塗布	0.5g/匹	刺激性なし	(1986)	267
23	15%FD 剤 皮膚感作性 Maximization 法 29日間	モルモ ット	検体 20匹 陽性対 照:10	感作 惹起	皮内:7%検体液 経皮:7%検体液 経皮:7%検体液	皮膚感作性 なし	(1986)	268
13	2%粉剤 眼粘膜一次 刺激性 3日観察	ウサギ	非洗眼:6 洗眼:3	点眼	100mg/眼	軽度の刺激 性あり。洗眼 効果あり。	(1983)	271

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)

試験機関:  
報告書作成年: 1986年

「GLP 対応」

検体の純度

供試動物

SD系ラット、1群雌雄各5匹  
5週齢(体重:雄 101.4~115.5g、雌 90.0~103.4g)

観察期間

14日間観察

投与方法

固定用量法。検体をオリーブ油に懸濁し、体重1kg当り10mlを、金属製胃ソ  
ンデを用い、強制経口投与した。投与前一晩絶食した。

試験項目

中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生  
存動物について肉眼的病理検査を行った。  
体重測定は、投与前、投与3、7及び14日後に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 mg/kg	245,319,414,538,700	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	524	425
95%信頼限界	492~559	399~453
死亡開始時間	投与30分後	
死亡終了時間	投与24時間後	
症状発現及び 消失時期	雌雄とも、全群で自発運動量減少が認められ、それに伴ったうずくまりあ るいは横たわり姿勢も全群で認められた。また、異常歩行、流涙、流涎及 び間代性痙攣が全群で認められた。雄の414 mg/kg群で挙尾が認められ た。 雌雄とも、これらの症状は、投与30分後から認められ、かつ、ほとんどが 投与当日に限って認められた。自発運動量減少とそれに伴ったうずくまり 及び異常歩行は、雌雄とも、投与1~2日後にも観察されたが3日後には すべて消失した。	
体重変化	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	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄:245、雄:319	

1972年に実施されたラットを用いた急性経口毒性試験

のLD<sub>50</sub>値は、雄が623 mg/kg、雌が657 mg/kgであった。

2) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料No.2)

試験機関:

「GLP 対応」

報告書作成年: 1986 年

検体の純度

供試動物

ICR 系マウス、1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重: 雄 25.2~30.0g、雌 20.0~25.0g)

観察期間

14 日間観察

投与方法

固定用量法。検体をオリーブ油に懸濁し、体重 1kg 当り 10ml を、金属製胃ゾンデを用い、強制経口投与した。投与前 4~6 時間絶食した。

試験項目

中毒症状及び生死を 14 日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。  
体重測定は投与前、投与 3、7 及び 14 日後に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	81,105,137,178,231,300,391,508,660	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	505	333
95%信頼限界	391~906	282~427
死亡開始時間	投与 30 分後	投与 30 分後
死亡終了時間	投与 6 時間後	投与 24 時間後
症状発現及び消失時間	<p>自発運動量減少が全群で認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわりが全群で認められた。異常歩行が全群、流涎が 178 mg/kg 以上の群、流涎が 231 mg/kg 以上の群、間代性痙攣が 231、391 及び 508 mg/kg 群、拳尾が 178 mg/kg 以上の群に認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、早いものでは投与 1 時間後に消失したが、ほとんどの症状は投与 6 時間後まで継続した。</p> <p>すべての症状は投与 1 日後に消失した。</p>	<p>自発運動量減少が全群で認められ、それに伴ったうずくまりあるいは横たわりが全群で認められた。異常歩行が 105 mg/kg 以上の群、流涎が 231 mg/kg 以上の群、流涎が 178 mg/kg 以上の群、間代性痙攣が 137~508 mg/kg 群、拳尾が 137 mg/kg 以上の群に認められた。</p> <p>これらの症状のほとんどは投与 30 分後から認められ、早いものでは投与 1 時間後に消失したが、ほとんどの症状は投与 6 時間後まで継続した。</p> <p>すべての症状は投与 1 日後に消失した。</p>
体重変化	雌雄とも、178 mg/kg 以上の群で投与 3 日後に若干の増加抑制が認められたが、その後は順調に体重が増加した。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 178	

1972 年に実施されたマウスを用いた急性経口毒性試験  
mg/kg であった。これに基づき劇物に指定されている。

の LD<sub>50</sub> 値は、雄が 182 mg/kg、雌が 173



3)ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No.7)

試験機関:

報告書作成年: 1977年

検体の純度

供試動物

CD(SPF)ラット 1群雌雄各10匹

8週齢(体重雄 250~300g、雌 170~210g)

観察期間

14日間観察

投与方法

検体を1000、3000及び5000 mg/kgの3用量で、動物の背部中央を刈毛し、この部位に原液を塗布した。

塗布24時間後に、塗布部を洗浄した。

試験項目

中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び観察終了時における全生存動物について、剖検し肉眼的病理検査を行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000, 3000, 5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡開始時間 終了時間死亡	雌 5000 mg/kg 群で投与3日後に1例	
症状発現及び 消失時期	雄の少数例に尿失禁、流涎及び軽度な血様鼻汁が認められた。 雌に軽度な運動失調、筋弛緩、流涎が認められ、5000 mg/kg の2例に眼球突出があり、このうち1例は流涎及び歩行不能を呈し死亡した。しかし、以上の症状は5~6日後に回復した。	
肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄: 5000、雌: 3000	

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本農薬株式会社にある。

4)ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No.10)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度

供試動物

SD系ラット 1群雌雄各 10匹

6週齢(体重 雄 160~180g、雌 132~158g)

観察期間

14日間観察

暴露方法

検体をそのままネブライザーを用いてミスト化し、4時間全身暴露した。暴露量は大気微量分析用グラスフィルターを用いてミストを採集し、捕集重量を精秤し測定した。

暴露条件

設定濃度(mg/m <sup>3</sup> )	1500	2000	2500
実測濃度(mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	1620	1920	2500
粒子径分布(%) <sup>2)</sup>			
9.0以上(μm)	1.39	1.28	1.18
5.8~9.0	4.78	4.65	4.60
4.7~5.8	6.13	6.43	4.50
3.3~4.7	20.09	18.95	23.98
2.1~3.3	29.19	34.29	26.83
1.1~2.1	28.66	27.53	29.17
0.7~1.1	8.96	6.17	9.02
0.4~0.7	0.80	0.69	0.72
空気力学的質量中位径(μm) <sup>3)</sup>	2.50	2.56	2.48
4μm以下の粒子の割合(%) <sup>4)</sup>	79.8	79.4	80.7
チャンバー内容積	340ℓ		
チャンバー内通気量	68ℓ/分		
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露		

1)3時点測定の平均値。

2)アンダーセン大気用サンプラーを用いて採気し、分級捕集した各ステージの重量を測定して求めた。

3)粒子径分布データから申請者が算定した。

4)粒子径分布データから申請者が算定した。気管支に到達するとされる粒子径は4μmとされている。

試験項目

暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。体重測定は、暴露前、直後及び1、7、14日目に行った。

試験結果

	雄	雌
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) (実測濃度)	2500 以上	
死亡開始時間 死亡終了時間	暴露終了 14 日後まで死亡例なし	暴露終了後 1 日目 暴露終了後 2 日目
症状発現及び 消失時期	<p>全検体暴露群の雌雄全例に暴露 10 分後より自発運動の低下、半閉眼、うずくまり、50 分後より流涎、1 時間後より貧血症状を、約半数に 1 時間 30 分後より血様流涙、振せん、腹ばいを認めた。2500 mg/m<sup>3</sup>群、1920 mg/m<sup>3</sup>群では、2 時間後より軽度の呼吸困難を認めた。</p> <p>暴露終了直後には、各暴露群の全例に自発運動の低下、流涎、尿失禁、筋緊張の低下を、2500 mg/m<sup>3</sup>群、1920 mg/m<sup>3</sup>群の全例及び 1620 mg/m<sup>3</sup>群の約半数に血様流涙及び眼球突出を認めた。</p> <p>2500 mg/m<sup>3</sup>群の雌で、投与後 1 日目に 2 例、2 日目に 1 例の死亡を、1920 mg/m<sup>3</sup>群の雌で投与後 1 日目に 1 例の死亡を認めた。 これらの死亡例では、暴露終了後に、自発運動の低下、筋緊張の低下が顕著であった。</p> <p>暴露 1 日以後雄の全群に鼻口周辺の出血様痕を数例に、2500 mg/m<sup>3</sup>では筋緊張の低下をほぼ全例に認めた。雌の全群で、血様流涙痕、鼻口周辺の出血痕、腹部の汚れをほぼ全例に、2500 mg/m<sup>3</sup>群、1920 mg/m<sup>3</sup>群では、筋緊張の低下をほぼ全例に、また 1920 mg/m<sup>3</sup>群で尿失禁を約半数に認めた。これらの症状の多くは 1~5 日で回復した。</p>	
体重変化	<p>全検体暴露群とも、雄では暴露後 1 日目に体重の減少、又は増加の抑制を、雌では、顕著な体重の減少を認めた。7 日目には、全例において暴露前の体重以上の増加を認めた。1620 mg/m<sup>3</sup>群の雌の 2 例において 14 日目の体重に減少が見られたが、これは餌切れによる飼育管理上のミスによるもので、検体暴露に起因した変動ではない。</p>	
肉眼的病理検査	<p>雌の死亡例では、全例に口腔内から気管内にかけて浸透性粘液を、ほぼ全例に胃から腸管にかけての膨満、空腸の赤紫色斑、肺、気管支周囲の肝変を、2 例に脾臓の退色、萎縮を認めた。</p> <p>生存例の雄では、全検体暴露群の半数以上に脾臓の腫大を、約半数に肺の白色化を、2500 mg/m<sup>3</sup>群の 2 例に肺の表面粗造を認めた。1920 mg/m<sup>3</sup>群、1620 mg/m<sup>3</sup>群では肺の白色化を 2 例に認めた。</p> <p>雌では 2500 mg/m<sup>3</sup>群で肝臓の小葉明瞭化を 2 例に、軽度な肺の白色化を半数に認めた。全検体暴露群の数例に軽度な脾臓の腫大、及び肺の表面粗造を認めた。</p>	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	雄; 2500、雌; 1620	

(2)皮膚及び眼に対する刺激性

1)ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.17)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度

供試動物

日本白色種ウサギ 雄 6 匹 (体重 2.4~2.7kg)

試験期間

3日間観察

投与方法

検体 0.5mlを刈毛した動物の背部皮膚 (2.54 cm四方)の2ヶ所 (1ヶ所は健全皮膚、もう1ヶ所は表皮の角質層に傷を付けた皮膚(損傷皮膚))にそれぞれ塗布した。塗布時間は24時間とし、皮膚に残った検体は、含水脱脂綿で清拭した。

観察項目

塗布終了 1 時間、48 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、浮腫)の有無等を観察した。

刺激反応の判定は Draize の方法に従った。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。

健全皮膚群では紅斑(評点 1)を 24 時間後に 1/6 例認めたが、48 時間後には消失した。損傷皮膚群では紅斑(評点 1)を 24 時間後に 2/6 例認めたが、48 時間後には消失した。両群とも検体による刺激性変化は極めて軽度であり、検体に起因した中毒症状は認められなかった。

以上の結果から、BPMC 原体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと思われた。

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本農薬株式会社にある。

原体の皮膚刺激性試験の結果表

動物 番号	項目	最高 評点 ※	健全皮膚群			損傷皮膚群		
			暴露後時間					
			24 時間	48 時間	72 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
2	紅斑	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
3	紅斑	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
4	紅斑	4	1	0	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計	紅斑	24	1	0	0	2	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0
総平均スコア <sup>1)</sup>			0.042			0.083		
一次刺激性指数 <sup>2)</sup>			0.13					

1) 総平均スコア: 合計評点 ÷ 24 (24: 24 及び 72 時間の 2 時点 × 紅斑と浮腫の 2 × 供試動物数 6)

2) 一次刺激性指数: 健全皮膚と損傷皮膚の総平均スコアの合計

2)ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.12)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度

供試動物 日本白色種ウサギ 雄 9 匹 (体重 2.6~4.2kg)

観察期間 7日間観察

投与方法 検体 0.1mlを下眼瞼内に投与し、6匹については24時間後に洗眼した(非洗眼群)。3匹については投与30秒後に洗眼した(洗眼群)。

観察項目 投与1、4、24、48、72、96時間後及び7日後にスリットランプを用いて、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。非洗眼群では1及び4時間後のスリットランプによる観察はできなかった。

判定の基準はEPAの1978年のガイドラインに従った。

試験結果

観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。

非洗眼群では投与1時間後から結膜の発赤、分泌物の増加、浮腫が認められた。これらの結膜の変化は、投与4時間後から投与24時間後にかけて悪化した。投与24時間後からは、消失しはじめ、投与48時間後にはほぼ消失し、投与72時間後には完全に消失した。角膜の混濁が投与24時間に認められたが、経時的に軽減し投与72時間後には完全に消失した。虹彩の充血が投与1時間後から認められたが、投与48時間後には全例消失した。なお、瞳孔の縮小が投与1時間後から全例に観察され、経時的に徐々に消失し投与48時間後にはすべて消失した。

洗眼群では、投与1時間後より結膜の発赤、分泌物の増加、虹彩の充血が認められた。これらの症状に加え投与4時間後には2例に結膜の浮腫が認められたが、投与24時間後には、全例でこれらの症状はすべて消失した。角膜に刺激性変化は認められなかった。

両群とも、すべての症状が時間とともに軽減し、投与72時間後には完全に消失した。

洗眼群は非洗眼群にくらべ、症状の程度が軽く、消失が早かった。この差は、洗眼の影響と考えられる。

以上の結果から、BPMC原体はウサギの眼粘膜に対して軽度な刺激性があるものと思われる。また、洗眼効果はあると考えられた。

原体のウサギ眼刺激性の結果表

項目	最高 評点	適用後時間								
		1時間	4時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日		
動物 番号 1	角膜	混濁程度	4	0	0	0	1	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	0	1	0	0	0
	虹彩	2	0*	1*	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	1	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜	混濁程度	4	0	0	1	1	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	2	1	0	0	0
	虹彩	2	1*	1*	1*	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜	混濁程度	4	0	0	1	0	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	1	0	0	0	0
	虹彩	2	1*	1*	0*	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	0	0	0	0
動物 番号 4	角膜	混濁程度	4	0	0	1	0	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	1	0	0	0	0
	虹彩	2	0*	0*	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	2	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜	混濁程度	4	0	0	1	0	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	1	0	0	0	0
	虹彩	2	0*	1*	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	3	2	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0
動物 番号 6	角膜	混濁程度	4	0	0	1	1	0	0	0
		混濁面積	4	—	—	1	1	0	0	0
	虹彩	2	1*	1*	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0
平均眼刺激評点		—	—	—	13.0	2.8	0	0	0	
評点の範囲		—	—	—	4~25	1~7	—	—	—	

非洗眼群

\* 縮瞳が観察された

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

原体のウサギ眼刺激性の結果表(続き)

項 目			最高 評点	適用後時間							
				1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	
洗 眼 群	動物 番号 7	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	1	1*	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	2	1	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	1	0	0	0	0	0
			分 泌 物	3	2	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 8	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	1	1	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分 泌 物	3	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 9	角膜	混濁程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0*	0*	0*	0	0	0	0
結膜		発 赤	3	1	1	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	1	0	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	1	0	0	0	0	0	
平均眼刺激評点			-	-	-	0	0	0	0	0	
評点の範囲			-	-	-	0	0	0	0	0	

\* 縮瞳が観察された



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### (3)皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.21)

試験機関:

「GLP 対応」

報告書作成年: 1986 年

#### 検体の純度

#### 供試動物

ハートレイ系モルモット (雌) 1 群 20 匹

陰性対照群及び陽性対照群 1 群 10 匹

5~6 週齢 (体重 300~382g)

#### 観察期間

29 日間 (観察期間 48 時間)

#### 試験操作

Maximization 法

#### 試験群

(検体投与群) 感作・誘発とも検体を投与。

(陰性対照群) 感作には薬剤を用いず、誘発では検体及び DNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を異部位に投与。

(陽性対照群) 感作・誘発とも DNCB を投与。

薬剤投与濃度 (皮内、塗布): (検体) 0.5%オリーブ油溶液  
(DNCB) 0.05%オリーブ油溶液

投与濃度設定根拠:

#### 感作:

背部を刈毛し、1 日後、①Adjuvant+蒸留水 (1:1)0.05ml、②薬液 0.05ml、③薬液 (②の 3 倍濃度溶液)+Adjuvant+蒸留水 (1:1:1) 0.05 mlを皮内注射し、皮内注射 6 日後、同部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 0.5mlを塗布し、1 日後、薬液 0.5mlを塗布し、48 時間後閉塞貼布した。

#### 誘発:

感作貼布除去 11 日後、各動物の両腹側部を刈毛し、1 日後、第 1 回惹起暴露の薬液 0.5mlを左側に塗布し、右側にはオリーブ油を塗布し、24 時間閉塞貼布した。暴露終了 3 日後に刈毛し、1 日後、第 1 回目と同様な方法において第 2 回惹起暴露を行った。陰性対照群及び陽性対照群の DNCB については第 2 回目の惹起暴露は行わなかった。

#### 観察項目

誘発貼布除去 24 時間及び 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。

#### 試験結果

検体投与群、陰性対照群及びオリーブ油投与部位には全く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、評点 3 の紅斑及び浮腫が全例に認められ、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、BPMC 原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

原体の皮膚感作性試験の結果表

		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 <sup>1)</sup>												
			初回惹起					2回目惹起					初回惹起		2回目惹起										
			24時間後			48時間後		24時間後			48時間後		24時間後	48時間後	24時間後	48時間後									
			皮膚反応評点 <sup>2)</sup>			計 <sup>3)</sup>	皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計													
0	1	2	3	0	1		2	3		0	1		2	3											
感作	惹起																								
検体	皮内: 0.5%検体液 経皮: 0.5%検体液	<初回惹起> 左腹側部:0.5%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	0	
			<2回目惹起> 左腹側部:0.5%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20		
	無処置	<初回惹起> 左腹側部:0.5%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10					
			<2回目惹起> 左腹側部:0.5%検体液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10		
陽性対照	皮内: 0.05%DNCB液	<初回惹起のみ> 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	0	0	0	10	10/10	0	0	0	10	10/10								100	100	-	-	
			経皮: 0.05%DNCB	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10												
	無処置	<初回惹起のみ> 左腹側部:0.05%DNCB液 右腹側部:オリーブ油(溶媒)	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10												
				10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10												

1) 陽性率(%)= 皮膚感作陽性動物数 ÷ 供試動物数 × 100

2) 皮膚反応評点: 紅斑なし...0、弱い散在性紅斑...1、中等度のび慢性紅斑...2、強度の紅斑及び浮腫...3

3) 計: [感作陽性動物数 / 供試動物数]を示す。

(4)急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料No.43)

試験機関:

「GLP 対応」

報告書作成年: 2004年

検体の純度

供試動物

SD系ラット、10匹/性/群、投与開始時53～57日齢、  
(体重 雄243～325g、雌156～219g)

試験期間

投与方法

検体を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC・Na)水溶液に懸濁し、4、20又は100mg/kgの投与量で一晩絶食させた動物にゴム製カテーテルを用いて強制的に胃内に単回投与した。対照群の動物には、同様にCMC・Na水溶液のみを単回投与した。投与は毎日ほぼ同時刻に行い、4日間で全群の動物の投与を終了した。なお、投与液は事前に均一性及び安定性が確認され、妥当性が確認されている範囲内で調製、使用された。

投与量及び投与当

日の検査時期に関

する設定根拠

試験項目及び結果

一般状態及び死亡: 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。検体投与による一般状態の変化がみられた。詳細は神経行動スクリーニング(後述)に記載する。

体重変化:

すべての動物の体重を投与1週前、投与直前(第1日)、第8日及び第15日に測定した。さらに、神経行動スクリーニング時に体重を測定した。

検体の投与による体重の変化はいずれの性、いずれの投与群にもみられなかった。

摂餌量:

投与後14日間にわたって、全動物の摂餌量を毎日測定した。

検体の投与による摂餌量の変化はいずれの性、いずれの投与群にもみられなかった。

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本農薬株式会社にある。

神経行動スクリーニング: 投与前、第1日(投与後30分)、第8日及び第15日にすべての動物について機能観察総合評価法(FOB)検査及び自発運動量の測定を行った。FOBは各検査日のほぼ同時刻に行った。検査はブラインド法で実施された。各検査では次の項目について検査された。

ホームケージ内観察: 体位、振戦、攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、発声

手取り観察: ケージからの取り出し、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛状態、発声、ハンドリング時の反応

アリーナ内観察: 覚醒、歩行、身づくろい、活動数、立ち上がり回数、眼瞼閉鎖、体位、振戦、攣縮、痙攣、排糞数、排尿

用手操作の観察: 接近反応、接触反応、聴覚性驚愕反射、疼痛反応、正向反射、体温、着地開脚幅、体重、握力、瞳孔反射

自発運動量: 高位置と低位置にそれぞれ各5ヶの赤外線ビームをめぐるし、それらを遮る回数を計測した。6分毎10回、計1時間計測した。

#### 【ホームケージ内観察の結果】

ホームケージ内観察について、検体投与による変化のみられた項目を次表に示す。

第1日に腹臥位又は円背位、振戦が100mg/kg群の雌雄及び20mg/kg群の雌にみられた。過剰咀嚼が100及び20mg/kg群の雌にみられた。これらの症状は第8日及び第15日には雌雄ともに観察されなかった。一方、4mg/kg群では雌雄とも投与に関連した変化は観察されなかった。

【第1日のホームケージ内観察の結果表】

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
体位								
腹臥位	0	0	0	9	0	0	2	8
円背位	0	1	1	1	0	0	4	2
振戦								
軽度	1	1	1	3	0	0	5	4
中程度	0	0	0	6	0	0	1	3
重度	0	0	0	1	0	0	0	3
過剰咀嚼	0	0	0	0	0	0	3	1

#### 【手取り観察の結果】

手取り観察について、主要な変化を次表(次頁)に示す。

第1日に種々の変化がみられた。

粘性流涎が100mg/kg群の雌雄にみられ、投与に関連する変化と考えられた。漿液性の流涎が20mg/kg群の雌雄、4mg/kg群の雄にみられた。

4mg/kg群雄の流涎については、同群の雌で変化がみられなかったこと、雄の4mg/kg群で5例発現したのに対し、20mg/kg群では2例の発現で用

量に依存した発現数の増加がみられないことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

流涙、眼球突出、全身性の振戦、呼吸パターンの変化(あえぎ/努力性/喧噪呼吸)及び縮瞳が100mg/kg群の雌雄にみられ、縮瞳は20mg/kg群の雌雄にもみられた。20mg/kg群では眼球突出、全身性振戦が雌にみられた。筋緊張の低下及び低体温が100mg/kg群の雌でみられ、低体温は20mg/kg群の雌でもみられた。これらの変化は検体投与に関連する変化と考えられた。

その他、ケージからの取り出し時の評点が雄の全投与群でわずかに低かったが、これは対照群の雄が通常より高い評点であったためであり、雄の投与群の低値は投与に関連した変化とは考えられなかった。第8日及び第15日の検査時には、投与に関連した変化はみられなかった。第8日及び第15日の検査時に投与群の雌において発声の増加がみられたが、用量に依存した変化ではなく、同様の変化は雄に観察されなかった。

【第1日の手取り観察の結果表】

性別	雄				雌				
	0	4	20	100	0	4	20	100	
投与量(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
流涎	軽度	0	5	2	1	0	0	2	1
	中程度	0	0	0	1*	0	0	0	1*
	重度	0	0	0	8*	0	0	0	8*
流涙	軽度	0	0	0	1	0	0	0	3
	中程度	0	0	0	0	0	0	0	3
眼球突出	0	0	1	7	1	0	3	9	
全身性振戦	0	0	0	7	0	0	3	8	
呼吸パターンの変化	0	0	0	5	0	0	0	4	
縮瞳	0	0	4	10	0	0	6	10	
筋緊張の低下	0	0	0	0	0	0	0	3	
低体温	0	0	0	0	0	0	1	2	

\*: 粘性流涎

【アリーナ内観察の結果】

アリーナ内観察について、主要な変化を次頁の表に示す。

第1日に種々の変化が20及び100mg/kg群にみられた。

腹臥位が100 mg/kg群の雌雄及び20mg/kg群の雄にみられた。活動数及び立ち上がり回数 of 顕著な減少が100mg/kg群の雌雄及び20mg/kg群の雌にみられた。覚醒状態の低下が100mg/kg群の雌雄にみられた。不安定動作が100及び20mg/kg群の雌雄にみられた。振戦の増加が100mg/kg群の雌雄及び20mg/kg群の雌にみられた。全身性の振戦(1回ないし時折、軽度)が20及び4mg/kg群の雄にそれぞれ6/10及び5/10例にみられた

が、この全身性振戦は対照群の雄でも発現が多い(7/10例)ことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。攣縮が100mg/kg群の雌雄にみられた。下顎線維束性攣縮が100mg/kg群の雌雄及び20mg/kg群の雌にみられた。頭部後方振とうが100mg/kg群の雌雄で、頭部動揺が100mg/kg群の雄にみられた。呼吸異常が100mg/kg群の雌雄でみられた。舌なめずりの増加が100及び20mg/kg群の雌雄でみられた。

第8日の検査において、活動数及び立ち上がり回数わずかな増加が100mg/kg群の雄にみられたが、この変化は第1日の異常な不活発に対する跳ね返り現象の可能性が考えられること、同様の変化が雌にみられないことからこの変化は必ずしも投与の影響とは考えられなかった。その他、検体投与に関連する変化はみられなかった。

第15日の検査において、検体投与に関連する変化はみられなかった。4mg/kg群では雌雄ともいずれの検査時期においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

【第1日のアリーナ内観察の結果表】

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	4	20	100	0	4	20	100
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
姿勢 腹臥位		0	0	2	10	0	0	0	9
覚 醒	覚醒なし	0	0	0	0	0	0	0	1
	覚醒状態の抑制	1	2	2	10	0	0	2	8
	正常	9	8	7	0	10	10	8	1
	機敏性の充進	0	0	1	0	0	0	0	0
振 戦	なし	3	4	4	0	9	9	3	1
	軽度	7	5	6	0	1	1	4	0
	中程度	0	1	0	8	0	0	3	7
	高度	0	0	0	2	0	0	0	2
活動数*		4.0	6.5	4.4	↓0.2	16.8	20.5	↓5.2	↓0.3
立ち上がり回数*		2.1	2.8	1.1	0.0	8.5	8.2	↓1.4	↓0.0
攣縮(後躯/時折)		0	0	0	6	0	0	0	9
下顎線維束性攣縮	時折	0	0	0	6	0	0	4	8
	連続的	0	0	0	4	0	0	0	2
頭部後方振とう		0	0	0	1	0	0	0	3
頭部動揺		0	0	0	3	0	0	0	0
呼 吸 異 常	あえぎ/努力性/喧噪呼吸	0	0	0	0	0	0	0	2
	不規則呼吸	1	1	1	6	0	0	1	5
	浅い呼吸	0	0	0	2	0	0	0	9
舌なめずり		0	0	4	9	0	1	8	4
不安定動作		0	1	3	8	0	0	4	2

\* 平均値    ↓:P<0.05, ↓↓:P<0.01 (Shirley検定)

#### 【用手操作の観察の結果】

用手操作の観察について、主要な変化を次頁の表に示す。

第1日に種々の変化が20及び100mg/kg群にみられた。

接近に対して無反応の頻度の増加及び聴覚性驚愕反応の減少が100mg/kg群の雌にみられた。また、接触に対して無反応の頻度の増加が100及び20mg/kg群の雌にみられた。疼痛反応において無反応又は弱反応の頻度の増加が100及び20mg/kg群の雌雄にみられた。高頻度の正向反射の遅延ないし協調性不十分が100mg/kg群の雌雄にみられた。体温低下が100及び20mg/kg群の雌雄にみられた。後肢握力の低下が100mg/kg群の雌雄で、呼吸異常が100mg/kg群の雌雄にみられた。前肢握力の低下が100mg/kg群の雄にみられた。100mg/kg群では、瞳孔反射は検査前に縮瞳状態であったため、開脚幅は動物愛護の観点から落下させることができず、前肢握力は装置を握れない理由から、これらの検査は一部又は全個体について実施されなかった。

第8日の検査では100mg/kg群の雄、第15日では100及び20mg/kg群の雄において、開脚幅のわずかな減少がみられたが、この変化は異常に低値を示した2個体に起因する変化であった。したがって、第8日及び第15日のそれらの変化は検体投与とは関連がないと考えられた。第15日に高頻度の正向反射の遅延ないし協調性不十分が100mg/kg群の雄にみられたが、同様の変化が第8日には観察されなかったことから、この変化は投与とは関連がないと考えられた。その他、検体投与に関連する変化はみられなかった。

4mg/kg群では雌雄ともいずれの検査時期においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

#### 【自発運動量の結果】

自発運動量の測定結果の概要を次頁の表に示す。

第1日では高位置ビーム(立ち上がり活動を示す)及び低位置ビーム(床での活動)のスコアの低値が20及び100mg/kg群の雌雄でみられた。

第8日及び15日に100mg/kg群の雄で低位置ビームのスコアの高値がみられたが、非常に高値を示した2個体があったことに由来した。また、第15日に同群の雄で高位置ビームのスコアの高値がみられたが、非常に高値を示した1個体があったことによるものであった。したがって、第8日及び15日に100mg/kg群の雄でみられた高値は投与に関連した変化ではないと考えられた。4mg/kg群では雌雄ともいずれの検査時期においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

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本農薬株式会社にある。

【第1日の用手操作観察の結果表】

性別	雄				雌				
投与量(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
接近反応	反応なし	2	2	1	4	1	0	1	7
	正常	8	8	9	6	9	10	9	3
接触反応	反応なし	7	5	7	9	1	4	7	8
	正常	3	5	3	1	8	6	3	2
	異常な恐れ/攻撃反応	0	0	0	0	1	0	0	0
聴覚性驚愕反射	反応なし	1	0	0	2	0	0	0	1
	弱い反応	5	4	4	5	0	2	0	4
	正常な反応	4	6	6	0	10	8	9	4
	過剰な反応	0	0	0	3	0	0	1	1
疾痛反応	反応なし	0	0	0	6	0	0	1	4
	弱い反応	4	5	8	4	0	0	6	6
	正常な反応	5	5	2	0	10	10	3	0
	過剰な反応	1	0	0	0	0	0	0	0
正向反射	即時の反射(正常)	8	9	9	1	10	10	8	2
	緩慢/協調性に乏しい	2	1	1	9	0	0	2	8
体温(°C)*		36.5	36.8	35.9	↓34.5	37.7	37.9	↓35.4	↓33.9
握力(kg)*	前肢	1.05	1.09	0.99	↓0.76	0.88	0.81	0.92	0.67
	後肢	0.82	0.80	0.88	↓0.65	0.71	0.71	0.73	↓0.53
呼吸異常	あえぎ/努力性/喘鳴	0	0	0	6	0	0	0	5

\* 平均値 ↓:P<0.01(Williams 検定)

【自発運動量の測定結果表】(1時間の総スコアを示す)

性別	雄				雌				
投与量(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
投与前	高位置ビーム	276.5	240.2	273.6	257.3	391.5	316.4	305.9	400.9
	低位置ビーム	966.4	996.1	1006.2	939.0	1246.1	1030.6	922.5	1223.2
第1日	高位置ビーム	248.3	226.1	↓150.3	↓3.9	340.8	272.7	↓81.4	↓0.1
(投与日)	低位置ビーム	793.6	880.2	↓594.8	↓124.6	829.5	789.6	↓432.0	↓129.9
第8日	高位置ビーム	342.1	329.3	368.8	496.9	547.3	394.7	462.6	480.2
	低位置ビーム	1093.9	1130.3	1212.1	1363.3	1352.8	1182.4	1169.7	1242.3
第15日	高位置ビーム	547.1	522.0	544.4	735.1	646.1	438.7	478.2	471.9
	低位置ビーム	1494.6	1525.5	1616.2	1800.0	1419.1	1170.9	1255.5	1404.4

↓:P<0.05, ↓↓:P<0.01 (Shirley 検定又は Williams 検定)



- 肉眼的病理検査： 第15日の観察終了後に全動物を対象に実施した。  
検体投与に関連する異常はみられなかった。
- 脳重量及びサイズ： 全動物を対象に脳重量、脳の長さや幅を測定した。  
検体投与に関連する異常はみられなかった。
- 病理組織学的検査： 第15日の観察終了時に全動物を対象に過剰量のバルビツレート腹腔内投与して屠殺した。その後、心臓を露出させ、大動脈からグルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒド混液を用いて灌流固定した。対照群及び100mg/kg群の雌雄各5匹を対象に以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。
- 脳(前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、腰部)、後根神経節(頸部、腰部)、背根線維及び腹根線維(それぞれ頸部、腰部)、眼球、視神経、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経(坐骨切痕、中大腿)、脛骨神経(膝、腓腹筋枝)
- 坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。
- 観察された病理組織所見を次頁の表に示す。いずれの変化も検体の投与に関連するとは考えられなかった。

以上、原体のラットに対する単回強制経口投与による急性神経毒性試験における影響として、20及び100mg/kg群において神経毒性の症状が認められた。しかし、それらの症状は投与当日のみであり、神経系に永続的な障害が生じたことを示唆する所見はなかった。したがって、本試験の無毒性量は雌雄とも4 mg/kg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日本農薬株式会社にある。

【神経病理組織学的検査の結果概要】

性別	雄		雌		
投与量 (mg/kg)	0	100	0	100	
検査動物数	5	5	5	5	
背根線維-腰部	炎症細胞の浸潤	0	0	1	0
	神経線維の変性	1	0	0	0
背根神経節-腰部	炎症細胞の浸潤	0	0	1	2
眼-網膜	ロゼット状/皺壁状	0	0	0	1
坐骨神経-坐骨切痕	神経線維変性	2	0	1	0
脊髄-頸部	神経線維変性	0	0	0	1
脛骨神経-腓腹筋枝	神経線維変性	1	0	1	0
脛骨神経-膝部	神経線維変性	1	0	0	0
腹根線維-腰部	炎症細胞の浸潤	0	0	1	0
前脳	血管周囲の炎症細胞	0	1	0	0
	髄膜の鉄沈着症	0	1	0	0
	髄膜の炎症細胞	0	1	0	0
	皮質神経網の鈣質化	0	1	0	0
	皮質神経網の鉄沈着症	0	1	0	0
延髄	神経線維変性	0	1	0	1
坐骨神経-中大腿部	神経線維変性	2	1	1	1
脊髄-腰部	髄膜-血管周囲の炎症細胞	0	0	0	1
	神経根の神経線維変性	1	0	0	0
	神経線維変性	0	1	0	0

(Fisher の直接確率検定で有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5)急性遅発性神経毒性

試験省略

(6)90 日間反復経口投与毒性

1)ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No.24)

試験機関:

報告書作成年: 1972 年

検体の純度

供試動物

SD 系ラット、開始時 3 週齢 (体重 約 80g)、  
1 群雌雄各 10 匹

投与期間

90 日間

投与方法

検体を 0、30、90、270、810 及び 1620ppm の濃度で粉末飼料に混入し、  
90 日間にわたって、随時摂食させた。  
検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

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。

死亡は雄では 810ppm 群で 10 匹中 2 匹が 3 週目及び 12 週目に、90ppm 群で 10 匹中 2 匹が 4 週目及び 12 週目に、30ppm 群で 10 匹中 3 匹が 1、3 及び 6 週目に認められた。雌では 270ppm で 10 匹中 1 匹が 3 週目に、90ppm で 10 匹中 2 匹が 6 週目に認められた。

死亡動物について解剖の結果、雄の 30ppm 群の 1 例は肺炎像が強く、検体投与による影響ではない事が推測されたが、他例については顕著な病変を呈さず死因不明であった。

また、雌雄とも最高投与群 1620ppm では死亡例は認められなかった。

体重変化 :

投与開始から毎週 1 回測定した。

雌雄とも最高投与群 1620ppm において有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量 :

2 週に 1 回測定した。

検体投与に伴う影響は認められなかった。

検体摂餌量 :

摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は次表の通りである。

投与群 (ppm)		30	90	270	810	1620
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.7	9.3	27.5	97	238
	雌	4.5	14.5	43.7	149	332

申請者が算出した。

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本農薬株式会社にある。

血液学的検査： 投与終了時、各群の全生存動物の尾部より採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量を測定した。  
対照群と比べ、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)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
赤血球数	94	94	↓85	↓86	90	97	94	96	98	104
白血球数	↓65	96	99	↓73	81	93	114	98	91	105
ヘマトクリット値	97	100	101	99	100	↓94	97	↓92	95	103

↓↑:P<0.05, ↓↑:P<0.01(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

統計学的有意差が認められたが、いずれの変動も用量相関性が明らかでなく、又、その変動は生理的な変動の範囲内にあるものと考えられ、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における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、GOT、GPTを測定した。  
以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
総蛋白	99	↑108	106	105	111	109	104	↑114	↑108	104
GPT	↑181	142	116	118	↑157	115	113	163	220	129

↓↑:P<0.05(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

統計学的有意差が認められたが、いずれの変動も用量相関性が明らかでなく、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 上記血液の血球及び血清を用いてコリンエステラーゼ活性を測定した。  
活性測定： 以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄の血球コリンエステラーゼ活性値は若干低い値を示したが、マウス亜急性毒性試験、ラット2年間慢性毒性試験で変化がみられないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。雌ではいずれの投与群も対照群と同等であった。

性別	雄					雌				
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
血球コリンエステラーゼ	↓87	↓84	87	↓86	↓82	103	99	103	98	101

↓↑:P<0.05, ↓↑:P<0.01(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また、脳及び肝臓のコリンエステラーゼ活性を測定した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)										
脳コリンエステラーゼ	106	↓70	92	94	96	↑150	93	109	120	96

↓ ↑ : P<0.05 (統計手法不明)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

脳コリンエステラーゼ活性値の変動には用量相関性がなく検体投与による影響とは認められなかった。

#### 臓器重量:

試験終了時の全生存動物を対象として解剖ののち、精巣、卵巣、精巣上体、精のう、前立腺、子宮、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓、副腎、心臓、肺、甲状腺、脳及び下垂体の重量を測定し(絶対重量)、また、対体重比(相対重量)も算出した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次頁に表示する。

肝臓重量(絶対及び相対重量)の増加が 270ppm 以上の群の雌雄で認められた。胸腺及び前立腺重量(絶対重量)の減少が 810ppm 以上の群の雄で認められ、胸腺では相対重量も減少した。脳重量(絶対重量)の減少が 270ppm 以上の群の雌で、腎臓重量(相対重量)の増加が 810ppm 以上の群の雌で認められた。これらの変化は検体投与に関連する変化と考えられた。また、心臓の絶対重量が 1620ppm 群雌雄で低下したが、相対重量が増加していることから体重増加抑制に伴う変化と考えられた。

それ以外の変化は体重増加抑制による影響又は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。

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本農薬株式会社にある。

臓器重量の結果表

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
精巣	絶対重量	104	95	101	99	104	/	/	/	/	/
	相対重量	105	96	105	106	↑125	/	/	/	/	/
精巣上体	絶対重量	100	92	97	89	↓94	/	/	/	/	/
	相対重量	102	95	102	95	111	/	/	/	/	/
精のう	絶対重量	115	103	↑117	108	101	/	/	/	/	/
	相対重量	118	104	↑119	115	↑123	/	/	/	/	/
前立腺	絶対重量	86	99	90	↓78	↓78	/	/	/	/	/
	相対重量	89	106	95	↓83	94	/	/	/	/	/
卵巢	絶対重量	/	/	/	/	/	101	99	113	92	93
	相対重量	/	/	/	/	/	88	100	88	100	105
子宮	絶対重量	/	/	/	/	/	95	97	95	93	82
	相対重量	/	/	/	/	/	116	94	105	109	102
肝臓	絶対重量	110	103	↑116	↑115	↑115	107	105	↑121	↑126	↑129
	相対重量	↑114	114	↑123	↑122	↑133	↑120	107	↑125	↑137	↑148
脾臓	絶対重量	93	117	96	98	↓77	88	108	100	96	100
	相対重量	97	105	104	106	93	97	104	101	103	98
胸腺	絶対重量	93	83	86	↓77	↓70	90	105	103	93	93
	相対重量	97	87	92	↓86	↓83	99	106	103	100	106
腎臓	絶対重量	105	104	110	99	93	90	100	110	106	102
	相対重量	109	↑114	↑114	108	↑115	97	97	106	↑113	↑110
副腎	絶対重量	95	115	85	89	↓84	85	84	96	90	95
	相対重量	102	117	85	96	102	91	82	91	100	100
心臓	絶対重量	107	97	95	91	↓87	98	109	100	102	↓93
	相対重量	↑108	104	100	101	↑105	107	105	98	110	103
肺	絶対重量	97	106	100	93	86	98	103	↑112	101	98
	相対重量	99	111	103	104	103	105	104	↑115	110	109
甲状腺	絶対重量	90	99	92	83	74	90	101	91	96	87
	相対重量	97	111	97	92	89	98	98	89	104	98
脳	絶対重量	86	97	101	98	97	97	98	↓95	↓94	↓96
	相対重量	99	96	105	108	↑116	104	97	92	98	105
下垂体	絶対重量	108	99	99	97	84	102	↑127	108	101	104
	相対重量	115	100	100	105	100	109	124	109	109	118

↓ ↑: P<0.05, ↓↑: P<0.01 (統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

肉眼的病理検査： 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として肉眼的検査を行った。

各臓器とも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各群 5 匹を対象として重量測定臓器及び胃について病理標本を作成し、検鏡した。

主要な病理組織学的変化を下表にしめす。

肝細胞肥大が雄の 270ppm 以上の群及び雌の 1620ppm 群で認められた。胸腺の退行性変性が雄の 270ppm 以上の群及び雌の 1620ppm 群で認められた。また、脾臓のヘモジデリン沈着が雄の 810ppm 以上の群で認められた。それ以外の変化は用量相関性がなく検体投与による影響とは考えられなかった。

#### 主要な病理組織学的変化

性別	雄						雌					
	0	30	90	270	810	1620	0	30	90	270	810	1620
肝臓 N=5												
肝細胞肥大	3	1	1	4	5	5	0	0	1	0	2	3
脂肪滴沈着	0	0	1	2	0	0	1	3	3	5	1	0
細胞浸潤	1	1	1	2	3	1	0	2	3	0	0	1
胸腺 N=5												
退行性変性	0	0	1	4	4	4	0	0	0	0	0	4
脾臓 N=5												
ヘモジデリン沈着	0	3	0	0	3	3	2	5	4	3	3	4
脳 N=5												
グリア細胞浸潤	0	3	0	0	3	3	2	5	4	3	3	4

#### 統計処理未実施

以上、本剤の 90 日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、体重増加抑制及び心臓重量の減少が 1620ppm 群(雌雄)、肝臓重量の増加が 270ppm 以上の群(雌雄)、胸腺及び前立腺重量の減少が 810ppm 以上の群(雄)、脳重量の減少が 270ppm 以上の群(雌)、腎臓重量の増加が 810ppm 以上の群(雌)で認められた。また、270ppm 以上の群の雄及び 1620ppm 群の雌で肝細胞肥大、胸腺の退行性変性及び 270ppm 以上の群の雄で、脾臓のヘモジデリン沈着が 810ppm 以上の群雄で認められた。したがって、無毒性量は 90ppm (雄 9.3 mg/kg/日、雌 14.5 mg/kg/日)であると判断された。



2) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料No.25)

試験機関:

報告書作成年: 1972年

検体の純度

供試動物

ICR系マウス、開始時4週齢(体重雄18g、雌16g)、  
1群雌雄各10匹

投与期間

90日間

投与方法

検体を0、30、90、270、810及び1620ppmの濃度で粉末飼料に混入し、  
90日間にわたって随時摂食させた。  
検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

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。

死亡が雄の270ppm群の10匹中1匹で12週目に、対照群の10匹中1匹で12週目に認められたが、死因は不明であった。なお、雌は死亡例が認められなかった。

体重変化: 投与開始から毎週1回測定した。

検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量: 2週に1回測定した。

検体投与に伴う影響は認められなかった。

検体摂餌量: 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は下記の通りである。

投与量 (ppm)		30	90	270	810	1620
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.1	16.9	45.4	154	265
	雌	5.5	15.8	51.3	150	294

申請者が算出した

血液学的検査: 投与終了時、各群の全生存動物をエーテル麻酔後、心臓採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量を測定した。白血球については、好酸球、好中球、小リンパ球、大リンパ球及び単球に分類し、百分率を求めた。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次頁に表示する。

雄の90ppm以上の群におけるヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少以外の変化は用量相関性がなく、その変化は生理的変動範囲内にあり、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査の結果表

性別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
赤血球数	103	↓93	99	98	105	↓90	96	95	95	98
白血球数	↑142	104	85	136	↑127	↓67	↓66	↓54	87	108
ヘマトクリット値	↓96	↓91	↓93	↓95	↓92	↓94	99	97	98	99
ヘモグロビン量	↓96	↓89	↓92	↓96	↓93	93	99	99	98	99

↓↑:P<0.05, ↓↓:P<0.01(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

申請者註 : 血液学的検査でヘマトクリット値及びヘモグロビン量が対照群と比較して雄の全投与群において有意に減少している。しかし、一般状態で貧血を示唆する変化はなく、赤血球数及び造血系組織の病理組織学的検査で異常はみられていない。また、ラット90日試験、ラット24ヶ月試験、イヌ24ヶ月試験、マウス24ヶ月試験の各試験においても同指標に異常はみられない。従って、統計学的に有意な変化ではあるが、生物学的に意味のない変化と考えられる。

血液生化学的検査: 上記の血液学的検査における同一の検査時期に同一動物を対象として、その血清を用いて総蛋白、GOT及びGPTを測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。  
検体投与による影響は認められなかった。

性別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
総蛋白	98	105	108	108	113	108	108	101	102	↑109
GPT	97	109	↑137	123	170	109	97	105	98	88

↑:P<0.05(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

コリンエステラーゼ活性測定: 上記血液の血球及び血清を用いてコリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差を認められた項目を次表に示す。  
血球コリンエステラーゼについて雄90ppm群で有意に阻害されたが、用量相関性がみ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				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
血清コリンエステラーゼ	↑137	127	↑155	↑144	121	↑122	114	118	↑125	↑138
血球コリンエステラーゼ	92	↓77	98	92	95	108	116	126	102	101

↑↓:P<0.05, ↓↓:P<0.01(統計手法不明)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

また、脳及び肝臓の総蛋白及びコリンエステラーゼ活性を測定した。  
 対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。  
 1620ppm 群の雄における脳及び肝臓コリンエステラーゼ活性の減少以外  
 の変化は用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかつ  
 た。

性別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
脳コリンエステラーゼ	92	94	96	95	↓74	103	99	↑106	107	98
肝臓コリンエステラーゼ	96	↓67	100	81	↓75	91	86	120	93	84

↑ ↓ : P<0.05, ↓ : P<0.01 (統計手法不明)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

臓器重量 : 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、精巣、卵巣、精巣  
 上体、子宮、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓、心臓、肺及び脳の重量を測定した  
 (絶対重量)。また、対体重比も算出した(相対重量)。  
 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。  
 肝臓重量(相対重量)の増加が 270ppm 以上の群の雄及び 810ppm 以上  
 の群の雌で認められ、検体投与による影響と考えられる。1620ppm 群雄で  
 心臓の絶対及び相対重量が低下したが、病理組織学的変化がみられない  
 ことから偶発的変化と考えられた。それ以外の変化は用量相関性が認め  
 られず検体投与による影響とは考えられなかつた。

性別	雄					雌				
	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)	30	90	270	810	1620	30	90	270	810	1620
最終体重	98	94	103	99	104	97	95	102	97	94
精巣	絶対重量	96	↓93	99	101	100	/	/	/	/
	相対重量	-	-	-	-	-	/	/	/	/
子宮	絶対重量	/	/	/	/	/	↑144	91	82	↓71
	相対重量	/	/	/	/	/	-	-	-	-
腎臓	絶対重量	101	104	105	↑107	107	100	93	101	100
	相対重量	104	111	102	↑113	104	101	97	99	102
肝臓	絶対重量	107	101	↑115	112	↑122	104	102	106	108
	相対重量	↑108	106	↑101	↑110	↑119	105	106	103	↑111
脾臓	絶対重量	140	↑121	↑117	110	106	↑121	99	111	92
	相対重量	134	↑126	113	↑111	101	↑128	106	110	99
胸腺	絶対重量	111	115	↑136	109	121	↓82	86	96	92
	相対重量	108	118	↑131	109	116	84	↓91	93	95
心臓	絶対重量	↓86	92	97	96	↓90	99	96	98	96
	相対重量	↓89	98	94	98	↓90	103	102	97	100
肺	絶対重量	95	↓92	98	97	101	↓91	↓93	93	↓87
	相対重量	99	99	↓95	99	99	94	99	↓93	↓92

↑ ↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 (統計手法不明)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

肉眼的病理検査： 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。各臓器とも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各群 5 匹を対象として、臓器重量を測定した臓器及び胃について病理標本を作成し、検鏡した。

主要な病理組織学的変化を下表に示す。

肝細胞肥大が 270ppm 以上の群の雌雄にみられ、雌で顕著であった。また、核の大小不同および仁の数の不揃いを伴う肝細胞の大小不同が 810ppm 以上の群の雌雄に認められた。腎臓の尿細管内硝子円柱が 90ppm 以上の群の雄及び 1620ppm 群の雌に、集合管部の尿細管変性が 1620ppm 群の雌で認められた。脳のグリア細胞浸潤が 810ppm 以上の群の雌雄に認められた。それ以外には、検体投与による影響は認められなかった。

主要な病理組織学的変化

性別		雄						雌					
		0	30	90	270	810	1620	0	30	90	270	810	1620
投与量(ppm)													
肝臓 N=5													
肝細胞肥大	±	2	1	0	1	1	0	2	2	4	3	1	3
	+	0	2	2	1	1	2	0	1	0	3	2	2
	++	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
核の大小不同及び仁の数の不揃いを伴う肝細胞の大小不同	±	2	1	0	1	1	2	1	2	1	2	2	4
	+	0	0	2	0	2	3	0	0	0	0	2	1
腎臓 N=5													
硝子円柱	±	1	4	0	1	1	1	1	3	2	1	1	1
	+	0	0	4	4	4	3	0	0	0	2	1	4
	++	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
尿細管変性	±	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
脳 N=5													
グリア細胞浸潤	±	0	2	1	2	4	1	1	1	2	0	1	2
	+	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1
	++	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1

以上、本剤の 90 日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、脳及び肝臓コリンエステラーゼ活性の減少が雄の 1620ppm 群にみられた。また、肝臓重量の増加が雄の 270ppm 以上の群に、肝細胞肥大が雌雄の 270ppm 以上の群に、核の大小不同および仁の数の不揃いを伴う肝細胞の大小不同が雌雄の 810ppm 以上の群に、腎臓の尿細管内硝子円柱が雄の 90ppm 以上の群に、脳グリア細胞浸潤が雌雄の 810ppm 以上の群に認められた。したがって、無毒性量は

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本農薬株式会社にある。

90ppm (雄 16.9 mg/kg/日、雌 15.8 mg/kg/日)であると判断された。

【申請者註】肝細胞肥大は必ずしも用量相関性をもって発生頻度が増加しているわけではないが、重量の増加とある程度の相関性があることから、肝細胞肥大は被験物質投与の影響による可能性が高いが、この変化は薬物代謝酵素の誘導に伴う生理的適応性変化と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

### 3) イヌを用いた混餌法による 28 日間予備毒性試験

#### 試験機関

報告書作成年 1972 年

本試験の位置付け: イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験(資料 No.27)の予備試験として実施した。

被験物質: 原体

試験動物: ビーグル犬、雌雄各 8 匹、3~5 ヶ月齢(投与開始 体重 雄 10.1~14.8 kg、  
雌 7.6~12.1 kg)

投与方法: 被験物質を飼料に 50、200 または 800ppm の濃度で混入し、それぞれ雌雄各 2 匹に 28 日間にわたって給餌した。また、被験物質を含まない飼料のみを給餌する雌雄各 2 匹よりなる対照群も設けた。

#### 検査項目及び結果:

一般状態及び死亡: 一般状態及び生死を観察した。

投与期間を通じて死亡及び一般状態の変化はみられなかった。

体重: 投与期間を通じてすべての動物の体重を週 1 回測定した。

投与期間を通じてすべての動物で異常はみられなかった。

摂餌量: 毎日全動物の摂餌量を毎週算出した。

投与期間を通じてすべての動物で異常はみられなかった。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	50	200	800	50	200	800
投与量(ppm)	50	200	800	50	200	800
検体摂取量 (mg/kg/日)	1.82	7.66	30.1	2.05	7.68	26.6

(申請者が算出した)

血液学的検査: 投与開始前及び投与 25 日後、全動物から血液を採取し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数及び白血球数を測定した。

いずれの動物においても被験物質投与による変化はみられなかった。

血液生化学的検査: 血液学的検査と同時期に採取した血液から得られた血清を用いて GOT、GPT、アルカリフォスファターゼを測定した。

いずれの動物においても被験物質投与による変化はみられなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性の測定: すべての動物を対象に投与開始 3 日前、投与 5 日後、12 日後、25 日後に採取した血液を用いて血漿及び赤血球の ChE 活性を測定した。投与終了時に脳を摘出し、脳 ChE を測定した。

いずれの動物においても、また、いずれの ChE 活性指標においても被験物質の投与による変化はみられなかった。

器官重量: 投与 4 週間後に全動物を対象として、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、胸腺、甲状腺、副腎の器官重量(絶対重量)を測定し、相対重量として対体重比も算出した。

すべての被験物質投与群の肝臓重量が対照群の値に比べ高値であったが、用量反

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本農薬株式会社にある。

応性は明らかではなかった。

剖検：投与 4 週間後に全動物を対象として剖検を行った。

被験物質投与に起因すると考えられる変化はいずれの動物にもみられなかった。

病理組織学的検査：すべての動物を対象として、重量を測定した器官の染色標本を作製し、鏡検した。その結果、被験物質の投与による組織変化はみられなかった。

以上、被験物質を混餌法で 4 週間投与したが、800ppm(雄:30.1mg/kg/日、雌:26.6mg/kg/日)においても何ら毒性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本農薬株式会社にある。

(7)21 日間反復経皮投与毒性

試験省略



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本農薬株式会社にある。

(8)90 日間反復吸入毒性

試験省略

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本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた13週間混餌投与神経毒性試験

(資料No.44)

試験機関:

「GLP 対応」

報告書作成年: 2003 年

検体の純度

供試動物

SD 系ラット(Crl:CD<sup>®</sup>(SD)IGS BR)、10 匹/性/群、

投与開始時 36~43 日齢、 体重 雄 186~230g、雌 151~176g

投与期間

13 週間

投与方法

検体を 0、100、300 又は 1000ppm の濃度で飼料中に混入し、13 週間にわたって連続的に自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はなかった。また、検体による一般状態の変化もみられなかった。

体重変化:

投与期間を通じてすべての動物の体重を毎週測定した。さらに、神経行動スクリーニング時に体重を測定した。

投与期間における各群の累積体重増加量を次表に示す。

投与開始から2週間、雌の1000ppm群で体重増加量の低下がみられた。同期間における1000ppm群の雌の摂餌量には変化がなく、食餌効率は低値を示したことから、体重増加量の低下は検体投与に起因する変化と判断された。同群雌の体重はその後回復し対照群と同程度であった。他の投与群は雌雄とも対照群と同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量(ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与0週～2週	90.0 (-%)	101.0 (112%)	97.1 (109%)	92.6 (102%)	44.3 (-%)	46.1 (104%)	46.0 (104%)	↓34.8 (79%)
投与2週～13週	194.5 (-%)	240.0 (123%)	228.1 (117%)	212.2 (109%)	84.4 (-%)	92.7 (110%)	86.8 (103%)	89.2 (106%)
投与1週～13週	286.4 (-%)	341.1 (120%)	325.2 (114%)	303.8 (107%)	128.8 (-%)	138.8 (108%)	132.8 (103%)	124.0 (96%)

↓↑:P<0.05 (Williams 検定)、( )内の数値は対照群値を100とした時の値(%)

摂餌量及び食餌効率:全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

投与期間における各群の摂餌量及び食餌効率を次表に示す。

投与期間を通じて、対照群に比べて、摂餌量の高値が雄の検体投与群でみられた。しかし、同様の高値は投与開始前にもみられており、雄の摂餌量の高値は検体投与とは関係がないと考えられた。雌の投与群の摂餌量は対照群と同程度であった。食餌効率の低値が投与1～2週において雌の1000ppm群でみられ、検体投与に起因する変化と考えられた。その他の投与群の食餌効率は対照群と同程度であった。

(摂餌量 g/匹)

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量(ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与開始1週前	164 (-%)	173 (105%)	178 (109%)	181 (110%)	131 (-%)	137 (105%)	141 (108%)	141 (108%)
投与1週～2週	179 (-%)	193 (108%)	↑198 (111%)	↑190 (106%)	129 (-%)	130 (101%)	132 (102%)	123 (95%)
投与3週～13週	174 (-%)	↑196 (112%)	↑195 (112%)	↑188 (108%)	132 (-%)	135 (102%)	136 (103%)	130 (98%)
投与1週～13週	175 (-%)	↑196 (112%)	↑196 (112%)	↑189 (108%)	132 (-%)	134 (102%)	135 (102%)	130 (98%)

↓↑:P<0.05, ↓↑:P<0.01 (Williams 検定)

( )内の数値は対照群値を100とした時の値(%)

(食餌効率 %)

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量(ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与1週～2週	25.1	26.2	24.5	24.4	17.2	17.7	17.4	14.1
投与2週～13週	10.1	11.1	10.6	10.2	5.8	6.2	5.8	6.2
投与1週～13週	12.5	13.4	12.8	12.4	7.5	7.9	7.6	7.4

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量(ppm)						
検体摂取量 (mg/kg/日)	6.9	21.1	69.6	7.8	23.4	77.6

神経行動スクリーニング: 投与開始前、投与第2、4、8、12週にすべての動物について

て機能観察総合評価(FOB)及び自発運動量の測定を行った。

手取り観察: ケージからの取り出し易さ、眼球突出、被毛状態、立毛、ハンドリングに対する反応、流涎、流涙、ハンドリング時の発声

標準アリーナ内観察: 活動数、覚醒状態、振戦、攣縮、痙攣、排糞数、歩行、身づくろい、眼瞼閉鎖、姿勢、立ち上がり回数、排尿

用手操作の観察: 接近反応、直腸温、握力、着地開脚幅、瞳孔反射、正向反射、聴覚性驚愕反射、疼痛反応、接触反応、体重

自発運動量: 高位置と低位置にそれぞれ4本の赤外線ビームをめぐらし、それらを遮る回数を測定した。6分毎10回、計1時間測定した。

機能観察総合評価(FOB)の結果、いずれの検査項目、検査時期においても統計学的に有意な変化は検体投与群にみられなかった。投与群に変動のみられた項目もあったが、いずれも変化の程度が軽度であり、検査時期や雌雄で一貫性がみられなかった。

自発運動量は群間で大きな変動を示し、対照群に比べて統計学的に有意差がみられる投与群もあった(次頁の表)。しかし、それらの差異は雌雄間、検査時期、検査時間において一貫性がみられず、また、対照群と投与群との個体別値がオーバーラップする程度であった。したがって、自発運動量について、検体投与による影響はみられないと考えられた。

【自発運動量の測定結果表】(1時間の総スコアの群平均値を示す)

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量(ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
投与開始前	317.1	306.8	331.8	429.7	605.8	453.9	474.3	497.6
投与2週時	360.2	340.3	376.0	401.7	471.4	452.6	508.4	430.1
投与4週時	366.2	373.6	342.3	↓ 249.8	615.9	616.1	562.3	515.5
投与8週時	356.1	451.6	373.3	296.6	518.9	650.9	503.8	621.0
投与12週時	234.4	290.0	↑ 342.2	↑ 342.4	479.3	476.7	411.5	430.7

↓ ↑:P<0.05 (Shirley 検定又は Williams 検定)

眼科学的検査: 投与開始前に全動物、投与13週時に対照群と1000ppm群の全動物を対象に以下の項目を検査した。

眼付属器官、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

検体投与に関連する異常はみられなかった。

肉眼的病理検査: 投与終了時に全動物を対象に実施した。

検体投与に関連する異常はみられなかった。

脳重量及びサイズ: 全動物を対象に脳重量、脳の長さと幅を測定した。

検体投与に関連する異常はみられなかった。

病理組織学的検査: 投与終了時に全動物を対象に過剰量のバルビツレートを腹腔内投与して屠殺した。その後、心臓を露出させ、大動脈からグルタルアルデヒド・パラホルムアルデヒド混液を用いて灌流固定した。対照群及び1000ppm群の雌雄各5匹を対象に以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄(頸部、腰部)、後根神経節(頸部、腰部)、背根線維及び腹根線維(それぞれ頸部、腰部)、眼球、視神経、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経、脛骨神経

坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

観察された病理組織所見を次表に示す。いずれの変化も検体の投与に関連する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日本農薬株式会社にある。

以上、原体のラットに対する13週間混餌投与による神経毒性試験における影響として、体重増加量の低値が雌の1000ppm群で、食餌効率の低値が雌の1000ppm群でみられた。したがって、本試験における無影響量は300ppm(雄: 21.1mg/kg/日、雌: 23.4mg/kg/日)と判断された。また、神経行動スクリーニング、眼科学的検査、神経病理学的検査については、雌雄とも影響はみられなかったことから、神経毒性に関する無影響量は1000ppm(雄: 69.6mg/kg/日、雌: 77.6mg/kg/日)と判断された。

【神経病理組織学的検査の結果概要】

性別		雄		雌	
		0	1000	0	1000
投与量(ppm)		0	1000	0	1000
検査動物数		5	5	5	5
脳	稜形体の神経線維変性	1	2	2	2
	橋腹部の神経線維変性	0	1	1	0
背根線維-頸部	線維変性	0	1	0	0
	間質性炎症細胞	0	1	0	0
背根線維-腰部	線維変性	0	2	0	0
眼	網膜 ロゼット状	0	1	0	0
腓腹筋	筋線維変性	0	0	1	1
坐骨神経-坐骨切痕	神経線維変性	1	2	0	1
脊髄-頸部	神経線維変性	1	2	2	0
脛骨神経-腓腹筋枝	神経線維変性	0	1	1	0
脛骨神経-膝部	神経線維変性	0	2	0	0
腹根線維-頸部	神経線維変性	0	1	0	0
腹根線維-腰部	神経線維変性	0	1	0	0
坐骨神経-中大腿部	神経線維変性	2	1	2	0
脊髄-腰部	神経線維変性	3	2	0	2
	神経根の神経線維変性	1	0	1	1

(Fisherの直接確率検定で有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10)28 日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略

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本農薬株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた 24 ヶ月間飼料混入経口投与による慢性毒性試験 (資料No.26)

試験機関:

報告書作成年: 1975 年

検体の純度

供試動物

ウイスター系ラット、1 群雌雄各 30 匹  
開始時体重 (雄 45~81g、雌 44~73g)

投与期間

24 カ月

投与方法

検体を微粉碎し、0、10、30、100 及び 300ppm の濃度で飼料に混合し、24 カ月にわたって随時摂食させた。  
検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。  
10ppm 投与群については投与開始後 3 カ月において何ら有害な影響が観察されなかったため、16 週で中止した。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と検体投与群の間には、一般状態及び行動には差が認められなかった。投与 60 週後には対照群及び検体投与群に加齢性の変化が認められた。

各群の累積死亡状況を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)	累積死亡数									累計死亡率 (%)
		12 週	24 週	36 週	48 週	60 週	72 週	84 週	96 週	104 週	
雄	0	0	0	0	0	0	2	5	14	20	67
	30	0	0	0	1	↑5	5	11	18	20	67
	100	0	0	0	0	0	0	2	11	17	57
	300	0	0	0	0	0	3	6	13	18	60
雌	0	0	0	0	0	4	7	8	12	14	47
	30	0	0	0	0	2	↓2	5	7	13	43
	100	0	0	0	0	0	↓1	4	9	15	50
	300	0	0	0	0	1	5	7	11	13	43

↓ ↑: P<0.05 ( $\chi^2$ 検定)



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本農薬株式会社にある。

試験終了時における切迫屠殺動物数及び途中死亡動物数はいずれの群も同等であった。死因のほとんどが腫瘍か加齢に関連した変化に起因するものであり、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化 : 投与開始から12週については隔週に、その後は4週間毎に体重を測定した。

検体投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率: 摂餌量は2週間毎に測定し、食餌効率も算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は次表の通りである。

投与量 (ppm)		30	100	300
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.2	4.1	12.6
	雌	1.5	4.9	14.6

申請者が算出した。

血液学的検査: 投与0、12、25、52、78及び102週後に各群雌雄各10匹について尾静脈から採血し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、

白血球数及び白血球百分率を測定した。

対照群と比べ、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)		30		100		300	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ヘモグロビン濃度	52週	↑106	101	↑106	102	103	105
	78週	96	102	98	99	↓89	101
ヘマトクリット値	78週	98	101	98	97	↓93	103
赤血球数	78週	95	100	100	97	↓94	97
白血球数	12週	105	104	108	89	107	↓83
	78週	89	106	85	101	↓80	95
リンパ球	12週	99	95	99	94	97	↓90
	52週	103	102	102	↑109	101	104
好中球	12週	102	161	99	161	115	↑204
	25週	90	109	86	130	111	↑131
好酸球	52週	44	92	106	↓38	83	79

↓↑: P<0.05, ↓↑: P<0.01 (Wilcoxon 検定)

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

300ppm 群雄の 78 週目及び 300ppm 群雌の 12 週目において白血球数の減少が認められ検体投与の影響と考えられた。これ以外の変化は用量相関性がないか、片方の性に認められる変化であることから検体投与による影響とは考えられない。

血液生化学検査: 全血液のコリンエステラーゼ活性は 0、12、25、39、52 及び 102 週の対照群及び各検体投与群の雌雄各 10 匹について尾静脈から採取した血液について測定した。また、血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ活性を 102 週時に測定した。脳のコリンエステラーゼ活性については 102 週時に各群雌雄各 4 匹から採取して測定した。

絶食下での血液中のグルコース及び尿素窒素は各群雌雄各 10 匹について尾静脈から採血して 25、52 及び 102 週に測定した。

血液凝固時間は 25、52 及び 102 週に各群雌雄各 5 匹について採血し、Normatest 試薬により測定した。

26 週と 52 週においては、各群雌雄各 5 匹について眼窩洞から採血し、2 年後は各群雌雄各 10 匹から解剖時の血液を採取し、その血清を用いて GOT、GPT 及びアルカリホスファターゼ(SAP)を測定し、総蛋白及びアルブミンを定量した。

解剖時に、肝臓重量測定後、各群雌雄各 5 匹について肝臓のパラニトロアニソール -0- デメチラーゼ (PNAD)及びグルコース-6-リン酸 デヒドロゲナーゼ (G6PD)活性を測定した。

対照群に比べ、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)		30		100		300	
項 目	週	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血液コリンエステラーゼ 活性値	39	101	95	101	↓ 88	101	92
グルコース	52	90	95	↓ 89	95	94	103
尿 素 窒 素	25	106	109	106	114	100	↑ 132
G O T	52	88	112	↓ 70	103	74	77
G P T	104	113	121	121	↑ 129	89	↑ 129
S A P	104	124	109	102	129	97	↑ 141

↓ ↑ : P<0.05, ↑ : P<0.01 (Wilcoxon 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

全血液のコリンエステラーゼ活性が 100ppm 群雌の 39 週で低下したが、活性値に用量相関性はみられなかった。血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼは群間に差はみられなかった。

尿素窒素は雌の 300ppm 群において増加したが、この影響は 25 週のみで認められ、雄では認められなかった。

試験終了時において GPT が 100ppm 以上の群の雌(100 及び 300ppm 群雌とともに 31 R-F 単位)で、SAP は 300ppm 群の雌(4.8 B-L 単位)で増加したが、これらの値は正常値の範囲内(GPT:23~43 R-F 単位、SAP:3.2~4.9 B-L 単位)にあり毒性学的に意味のあるものではないと考えられた。

300ppm 群の雌で肝 G6PD 活性が顕著に増加したが、雄で増加がみられず、雌における活性上昇の理由は不明である。

他の変化についても用量相関性がなく、検体投与による影響はなかった。

尿検査 : 外観、pH、グルコース、蛋白、潜血、ケトン体及び沈渣を 13、26、52、78 及び 102 週の各群雌雄各 10 匹について検査した。

腎臓機能については、52 及び 102 週の各群雌雄各 10 匹の尿について比重及び GOT を測定した。

フェノールレッド排泄テストを 102 週の各群雌雄各 10 匹を対象として実施した。フェノールレッドを筋肉に注射し (0.1 mg/kg 体重)、その後 1 時間に尿中に排泄されたフェノールレッドを測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 : 試験終了時の全生存動物を解剖し、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、脳、精巣、卵巣、甲状腺及び副腎の重量を測定し(絶対重量)、また対体重比(相対重量)も算出した。

対照群と比べ、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)	30		100		300	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重	103	100	100	100	107	103
肝臓 相対重量	↑ 115	94	↑ 115	97	118	99

↑ : P<0.05(統計手法:不明)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

雄の投与群で肝臓の相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化を伴わないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、本試験機関における肝臓相対重量の正常範囲は 2.94~3.78 であり、

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本農薬株式会社にある。

本試験における対照群の値が低い(2.51~3.50、平均 2.88)ことによるものであった。

肉眼的病理検査: 試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連したと思われる異常は認められなかった。

対照群及び検体投与群の多くの動物で、老齢化に伴う病変が認められ、頻繁に観察されたのは慢性の呼吸器疾患、精巣の萎縮、副腎、下垂体及び甲状腺の腫瘍性の肥大であり、最も頻繁に観察された腫瘍は肺、その他の部位の細網リンパ系腫瘍及び乳腺の腫瘍であった。

病理組織学的検査: 各群雌雄 20 匹ずつの動物 (全ての生存動物、試験の最後の数ヶ月の間に死亡又は切迫屠殺した動物からなる)について、重量を測定した臓器を含め、肺、胸腺、気管、下垂体、唾液腺、食道、胃、腸管 (4レベル)、膵臓、膀胱、骨格筋、脊髄、大腿部の神経、皮膚、腋窩及び腸間膜のリンパ節、大動脈、乳腺、子宮、前立腺、包皮腺、上皮小体、胸骨 (骨髄を含む)、眼窩涙腺及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

各群における残りの動物の病理組織学的検査は、肉眼的病変部に限定した。

<非腫瘍性病変> 発生頻度の高かった変化を次表に示す。

いずれの病変も偶発性又は対照群及び検体投与群と同等の発生頻度であること、動物の正常な加齢と関連した変化であることから、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 (ppm)		0	30	100	300	0	30	100	300	
検査動物数		18	20	20	19	20	20	20	20	
腎臓	間質性腎炎を伴う 進行性腎症	軽度	8	4	5	6	2	2	4	2
		中等度	3	3	4	4	0	0	1	1
		重度	0	0	2	0	0	0	0	1
	皮質尿細管中の消耗性 色素様の沈着	軽度	1	4	3	1	8	4	10	4
		中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質髄質境界部及び乳頭 中への石灰沈着	軽度	1	3	0	1	11	10	11	7
中等度		0	0	0	0	2	1	3	4	
	尿細管上皮細胞 の過形成	軽度	0	1	2	0	2	1	1	2
肝臓	単一肝細胞病巣壊死	3	2	2	2	4	4	6	3	
肺	慢性呼吸器疾患	軽度から重度の リンパ球の血管 周囲性白血球集 簇	4	7	5	7	11	8	6	3
		中等度から重度 の気管支拡張症	6	7	8	2	4	8	7	11
脾臓	ヘモジリン沈着増加	2	1	1	1	4	2	7	5	

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本農薬株式会社にある。

〈腫瘍性病変〉 すべての検査動物を対象とした腫瘍性病変の発生頻度を次頁以降の表1に示す。また、腫瘍発生のまとめを表2に示す。  
表1に示した腫瘍は今回試験に用いた本系統のラットに通常発生する腫瘍であった。各群間でその発生頻度に差がみられたが、検体投与による影響とは考えられなかった。  
また、各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は表2の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はなかった。

以上の結果から、BPMC 原体の24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として300ppm群の雌雄に白血球数の減少が認められたので、無毒性量は100ppm(雄 4.1 mg/kg/日、雌 4.9 mg/kg/日)であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

表1 腫瘍性病変の発生頻度<全動物>

臓器・病変	性別及び投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
肺: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
リンパ細網肉腫(M)	10	10	9	13	4	7	6	4
下垂体: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
色素嫌性腺腫(B)	1	0	3	0	5	4	3	0
副腎: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
褐色細胞腫(B)	4	9	6	6	0	0	0	1
甲状腺: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
C細胞腺腫(B)	0	2	2	2	4	3	0	1
血液: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
リンパ球性白血病(M)	3	0	1	0	0	1	1	0
乳腺: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
腺癌(M)	1	1	0	1	1	1	0	0
線維腺腫(B)	0	0	0	1	3	5	1	5
子宮: (N=)	/	/	/	/	26	29	26	27
ポリープ(B)	/	/	/	/	0	0	4	0
扁平上皮癌(M)	/	/	/	/	0	1	0	0
癌(M)	/	/	/	/	0	0	0	1
脳: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
上衣腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
顎下腺: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
島細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
腹部: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
線維肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	1	0
悪性リンパ腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
細網細胞肉腫(M)	1	0	0	2	0	0	0	0
肝: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
細網細胞肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	1	0
耳下腺: (N=)	23	28	30	27	26	29	26	27
腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0

(N=)検査動物数, 表中の数値は所見発生数,  
統計学的検定:不明

(B)良性腫瘍, (M)悪性腫瘍

申請者注: 報告書ではリンパ細網腫瘍とあるが、同試験機関において同時期、同系統の動物を使用した試験(資料 No.28)ではリンパ細網肉腫としているため、リンパ細網肉腫とした。

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本農薬株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

	性別及び投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
供試動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
有効動物数 <sup>a)</sup>	23	28	30	27	26	29	26	27
良性腫瘍数 <sup>b)</sup>	5	12	13	9	13	12	8	7
悪性腫瘍数 <sup>b)</sup>	17	11	13	17	5	10	10	5
腫瘍総数	22	23	26	26	18	22	18	12
腫瘍を有する動物数	16	17	20	17	11	16	15	12

a): 死後の自己融解により検査できなかった個体があるため、供試動物数より少ない

b): 申請者が計数した。

(一部申請者が作成;統計処理は未実施)