

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

VIII. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体

資料番号	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 ₅₀ /LC ₅₀ /試験結果 または無毒性量	試験機関 (報告年)	頁
A-1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	強制経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1988)	Ⅷ-9
A-2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	強制経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1989)	Ⅷ-10
A-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀各2000	♂♀ >2000	(1988)	Ⅷ-11
A-4 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀各0.59 mg/L	♂♀ >0.59 mg/L	(1989)	Ⅷ-12
A-11 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂♀各3	塗布	♂♀各500 mg /動物	刺激性無し	(1988)	Ⅷ-14
A-9 [GLP]	眼刺激性 8日間観察	ウサギ	♂♀各3	点眼	♂♀各100 mg /動物	軽度刺激性	(1988)	Ⅷ-15
A-10 [GLP]	眼刺激性 8日間観察	ウサギ	♂♀各2	点眼	♂♀各100 mg /動物 点眼後洗眼	軽度刺激性	(1988)	Ⅷ-16
A-14 [GLP]	皮膚感受性 (Buchler法) 惹起後2日間観察	モルモット	♀10	塗布	感作 50% 惹起 50%	陰性	(1989)	Ⅷ-17
A-73 [GLP]	皮膚感受性 (Maximization法) 惹起後2日間観察	モルモット	♂20	皮膚注射感作 5% 経皮塗布感作 70% 惹起(経皮塗布) 35%, 70%		陰性	(1996)	Ⅷ-19
A-81 [GLP]	急性神経毒性	ラット	♂♀5	強制経口	♂♀0, 80, 400, 2000	♂♀: 80 神経への影響なし	Huntingdon Life Sciences (2002)	Ⅷ-21
A-83	急性避発性 神経毒性	有効成分が、「りん酸エステル系で、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」に該当することから、試験を実施しなかった。						Ⅷ-24
A-16 [GLP]	反復経口投与毒性 13週間(投与) +4週間(回復)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀各0, 50, 100, 200, 800 ppm ♂ 0, 3, 17, 6, 95, 13, 8, 55, 9 ♀ 0, 3, 7, 7, 52, 15, 3, 61, 3	♂♀ 100 ppm ♂ 6, 95 ♀ 7, 52	(1989)	Ⅷ-25
A-17 [GLP]	反復経口投与毒性 13週間(投与) +4週間(回復)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀各0, 1600, 4000 ppm ♂ 0, 109, 278 ♀ 0, 120, 305	♂♀ <1600 ppm ♂ <109 ♀ <120	(1989)	Ⅷ-31
A-18 [GLP]	反復経口投与毒性 13週間	イヌ	♂♀各4	強制経口	♂♀0, 15, 50, 150	♂ <15 ♀ <15	(1989)	Ⅷ-39
A-19 [GLP]	反復経口投与毒性 13週間	イヌ	♂♀各4	強制経口	♂♀0, 7.5, 15	♂ 7.5 ♀ 7.5	(1990)	Ⅷ-47
A-84 [GLP]	反復経皮投与毒性 28日間	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀0, 100, 300, 1000	♂: 300 ♀: 300	(1996)	Ⅷ-52
A-85	反復吸入毒性	原体を用いた急性吸入毒性試験の結果が、「強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、試験を実施しなかった。						Ⅷ-57
A-82	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験において神経毒性を示す所見が見られなかったため、試験を実施しなかった。						Ⅷ-58
A-86	反復経口投与 避発性神経毒性	急性避発性神経毒性試験の実施が必要な化合物に該当しないため、試験を実施しなかった。						Ⅷ-60

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	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) または処理量	試験結果または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-20 (GLP)	繁殖性 104週間観察	マウス	♂♀各70	混餌	♂♀各0, 70, 350, 3500, 7000 ppm ♂ 0, 11.3, 56.0, 578, 1221 ♀ 0, 13.7, 68.0, 681, 1387	♂♀各350 ppm (♂ 56, ♀ 68) 雌3500, 7000 ppm 群で肝細胞腫瘍及び 肝細胞癌発生増加 (信頼性あり)	(1993)	Ⅷ-61
A-21 (GLP)	反復経口投与毒性 / 発癌性併合 104週間観察	ラット	♂♀各80	混餌	♂♀各0, 50, 150, 2000, 4000 ppm ♂ 0, 2.45, 7.34, 100, 212 ♀ 0, 3.07, 9.29, 125, 264	♂♀各50 ppm (♂ 2.45, ♀ 3.07) 雌4000 ppmで肝細胞 癌腫の発生増加 (信頼性あり)	(1993)	Ⅷ-75
A-22 (GLP)	反復経口投与毒性 52週間観察	イヌ	♂♀各4	強制 経口	♂♀各0, 2.5, 7.5, 50	♂♀ 7.5	(1992)	Ⅷ-96
A-23	肝発癌2段階試験 5週間	ラット	♂♀各6	混餌	♂♀ 0, 1000, 5000 ppm	腫瘍の肝発癌プロ モーション作用あり	(1993)	Ⅷ- 104
A-24	DNA酸化障害試験 単回投与 投与1, 3, 5日後に屠殺 反復投与 3週間 及び6ヶ月間	ラット マウス	単回投与 ♀9 混餌投与 ♀5(3週) ♀3(6ヶ月)	強制 経口 混餌	0, 5000 ♂♀ 0, 150, 4000 ppm ♂♀ 0, 350, 7000 ppm	腫瘍の肝発癌プロ モーション作用あり DNA酸化障害に起因 する肝発癌の可能性 は低い	(1993)	Ⅷ- 107
A-25	肝薬物代謝酵素 誘導活性試験 3週間	ラット マウス	♂♀各5 ♂♀各10	混餌	♂♀ 0, 150, 4000 ppm ♂♀ 0, 350, 7000 ppm	ラット、マウスとも に最高投与群で肝薬 物代謝酵素活性の軽 度上昇	(1993)	Ⅷ- 110
A-26	肝脂質過酸化活性 単回投与 投与1, 3, 5日後に屠殺 反復投与 3週間 及び6ヶ月間	ラット マウス	単回投与 ♀9 混餌投与 ♀5(3週) ♀3(6ヶ月)	強制 経口 混餌	0, 5000 ♂♀ 0, 150, 4000 ppm ♂♀ 0, 350, 7000 ppm	肝脂質過酸化能は 無い	(1993)	Ⅷ- 113
A-66 (GLP)	肝薬物代謝酵素 誘導活性試験 単回投与 投与 1, 3日後に屠殺 反復投与 7日間	マウス	♀8	強制 経口	単回投与 5000 反復投与 3000	肝サイトクロムP350 の増加、細胞増殖 活性増加、肝細胞の 滑面小胞体増生	(1995)	Ⅷ- 116
A-67 (GLP)	肝薬物代謝酵素 誘導活性試験 単回投与 投与 1, 3日後に屠殺 反復投与 7日間	ラット	♂♀8	強制 経口	単回投与 5000 反復投与 2000	肝サイトクロムP350 の増加、肝脂肪化 における肝細胞の 滑面小胞体増生	(1995)	Ⅷ- 118
A-68	細胞間代謝協同阻害	チャイニーズハム スター肺腺癌細胞 (V79)		<i>in vitro</i>	0, 0.6, 1.3, 2.6, 5, 10 μg/mL	弱い細胞間代謝協同 阻害作用を示す	(1995)	Ⅷ- 122
A-69	細胞間連絡阻害	ラット肝初代培養 細胞		<i>in vitro</i>	0, 3, 1, 6.3, 12.5, 25, 50 μg/mL	細胞間連絡阻害作用 を示す	(1995)	Ⅷ- 124
A-70 (GLP)	肝二段階発癌試験	マウス	♀10	強制 経口 混餌	5000 (イニシエーション試験) 0, 350, 7000 ppm (プロモーション試験)	イニシエーション作 用は無い 7000 ppmでプロモ ーション作用あり	(1995)	Ⅷ- 126

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料 番号	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)	試験結果または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-27	肝毒性発現 確率検討試験	ラット	♂3	混餌	♀4000 ppm (3週間混餌投与)	脂質及びTG合成の阻害	(1993)	VII 129
						肝臓中のTG等の脂質の増加と血清中のTG等の脂質の低下		
						血清VLDL量の低下		
						血清中LDL、HDL-TG及びHDL-Cの低下		
						脂肪組織相対重量の低下		
						血清VLDL*に及ぼす影響		
血清LDL*に及ぼす影響								
血清HDL-TG*及びHDL-C*に及ぼす影響								
相対上体脂肪組織重量に及ぼす影響								
A-28 [GLP]	繁殖性 62週間	ラット	♂♀各26	混餌	♂♀ 0, 150, 1000, 2000 ppm	親動物 <150 ppm FO ♂ <9.85 ♀ <11.49 F1 ♂ <11.1 ♀ <12.5 児動物 <150 ppm 繁殖能 2000 ppm FO ♂ 134 ♀ 156 F1 ♂ 149 ♀ 175	(1992)	VII 143
A-29 [GLP]	繁殖性 48週間	ラット	♂♀各32	混餌	♂♀ 0, 50, 150 ppm	親動物 50 ppm FO ♂ 3.62 ♀ 4.05 F1 ♂ 3.77 ♀ 4.32 児動物 50 ppm	(1993)	VII 149
A-30 [GLP]	催奇形性 10日間投与	ラット	♀25	強制経口	♀ 0, 30, 150, 750	親動物 30 胎児 750 催奇形性なし	(1990)	VII 155
A-31 [GLP]	催奇形性 14日間投与	ウサギ	♀17	強制経口	♀ 0, 10, 30, 90	親動物 30 胎児 90 催奇形性なし	(1990)	VII 158

*TG：トリグリセライド VLDL：超低比重リポ蛋白 LDL：低比重リポ蛋白
HDL-TG：高比重リポ蛋白-トリグリセライド HDL-C：高比重リポ蛋白-コレステロール

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	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) 又は処理量	試験結果	試験機関 (報告年)	頁		
A-32 [GLP]	変異原性 (DNA損傷性)	大腸菌: WP-2, WP67, C9871株		<i>in vitro</i>	0, 100, 316, 1000, 3160, 10000 μ g/mL	S9-mixの有無に かかわらず陰性	(1988)	Ⅷ- 161		
A-33 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA98株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	試験濃度 5, 16, 50, 158, 500 μ g/plate 大腸菌: 25, 79, 250, 790, 2500 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陰性	(1988)	Ⅷ- 163		
A-34 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	ハイース/ハスター卵巣由来 細胞(CHO)		<i>in vitro</i>	0, 4, 20, 100 (追加試験: 0, 50, 100) μ g/mL	S9-mixの有無に かかわらず陰性	(1989)	Ⅷ- 166		
A-35 [GLP]	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀各200, 1000, 5000	陰性	(1989)	Ⅷ- 170		
A-36 [GLP]	変異原性 (前進変異)	ハイース/ハスター肺腫瘍非 細胞(V79)		<i>in vitro</i>	0, 10, 20, 40, 80, 120 μ g/mL	S9-mixの有無に かかわらず陰性	(1989)	Ⅷ- 171		
A-37 [GLP]	変異原性 (伴細胞 染色体異常)	ラット	♂♀ 各5	腹腔 経口	♂♀各200, 1000, 5000	陰性	(1989)	Ⅷ- 173		
A-87 [GLP]	変異原性 (不定期 DNA 合成)	HeLa S3 細胞		<i>in vitro</i>	S-9 mix(-): 0, 0.0234, 0.0740, 0.234, 0.740, 2.34, 7.40, 23.4 S-9 mix(+): 0, 0.0469, 0.148, 0.469, 1.48, 4.69, 14.8, 46.9	陰性	(1988)	Ⅷ- 175		
A-38	生体 機能 への 影響	中枢 神経 系 への 影響	一般状態	マウス	♂ 5	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	1000 最高投与群で自発運 動低下、散瞳、身振 いが見られた。	(1992)	Ⅷ- 178
		自発運動量 への影響	マウス	♂ 18	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	1000 最高投与群で自発運 動量の低下			
		痙攣誘発 作用	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	痙攣誘発作用無し			
		体温への 影響	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	影響なし			
	呼吸、循環系 への作用	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	影響なし				
	自律 神経 系 への 影響	回腸の 運動への 影響	モルモット 回腸組織	♂ 4	<i>in vitro</i>	3×10^{-8} - 3×10^{-7} 3×10^{-6} g/mL	TPA/ATP-βオキソ 基 化ハリリクによる収縮 反応への影響なし			
	瞳孔径 への 影響	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	影響なし				
	消化管(腸管)の 運動への影響	マウス	♂ 8	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	影響なし				
懸垂試験(骨格 筋への影響)	マウス	♂ 8	経口	♂ 0, 300, 1000, 3000	影響なし					

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

2. 原体中混在物及び代謝分解物

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	処理量または 投与量(mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
A-39 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-1) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1991)	Ⅷ-181
A-40 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-4) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1990)	Ⅷ-182
A-41 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-5) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各2000, 2378, 2828, 3363, 4000	♂ 3943 ♀ 4008	(1990)	Ⅷ-183
A-42 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-6) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1990)	Ⅷ-184
A-43 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-11) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1991)	Ⅷ-185
A-44 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-29) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1990)	Ⅷ-186
A-45 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-30) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1990)	Ⅷ-187
A-46 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-31) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1990)	Ⅷ-188
A-47 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-36) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1992)	Ⅷ-189
A-48 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-37) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各5000	♂♀ >5000	(1993)	Ⅷ-190
A-49 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-39) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各1000, 1414, 2000, 2828, 4000, 5657	♂♀ >5000	(1993)	Ⅷ-191
A-50 [GLP]	急性毒性 (代謝物M-41) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各397, 500, 630, 791, 1000, 1587, 2519	♂ 955 ♀ 1122	(1991)	Ⅷ-192
A-51 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ 各1143, 1563, 2138, 2924, 4000	♂ 977 ♀ 322	(1990)	Ⅷ-193
A-52 [GLP]	変異原性 / 復帰変異 (代謝物M-1)	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株		in vitro	1回目 0, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	S9-mixの有無にかかわらず 陽性	(1991)	Ⅷ-194

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	投与方法	処理量または 投与量	試験結果	試験機関 (報告年)	頁
A-53 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-4)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1990)	Ⅷ- 197
A-54 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-5)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 3.5, 15, 80, 400, 2000 μ g/plate 2回目 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1990)	Ⅷ- 200
A-55 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-6)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1990)	Ⅷ- 203
A-56 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-11)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mix添加で 陽性 (TA98)	(1991)	Ⅷ- 206
A-57 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-29)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性 (TA98, TA100, TA1537)	(1990)	Ⅷ- 209
A-58 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-30)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性 (TA98, TA100) S9-mix添加で 陽性 (TA1537)	(1990)	Ⅷ- 212
A-59 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-31)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1990)	Ⅷ- 215
A-60 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-36)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1992)	Ⅷ- 218
A-61 (GLP)	変異原性 /復帰変異 (代謝物 M-37)	ネズミチフス菌 TA98 TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌 WP2uvrA株	<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かかわらず陽性	(1992)	Ⅷ- 221

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	1群当たり 供試数	投与 方法	処理量または 投与量	試験結果	試験機関 (報告年)	頁
A-62 [GLP]	変異原性 / 直接変異 (代謝物 M-39)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かわらず陰性	(1993)	Ⅷ- 223
A-63 [GLP]	変異原性 / 直接変異 (代謝物 M-41)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かわらず陰性	(1991)	Ⅷ- 226
A-64 [GLP]	変異原性 / 直接変異 (代謝物 M-42)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	1回目 8.0, 40, 200, 1000, 5000 μ g/plate 2回目 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate	S9-mixの有無に かわらず陰性	(1990)	Ⅷ- 229
A-71 [GLP]	変異原性 / 染色体異常 (代謝物 M-11)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)		<i>in vitro</i>	S-9 mix (-) 6時間処理: 343.8, 687.5, 1375 μ g/ml 24時間処理: 85.9, 171.9, 343.8 μ g/ml 48時間処理: 85.9, 171.9, 343.8 μ g/ml S-9 mix (+) 6時間処理: 343.8, 687.5, 1375 μ g/ml	S9-mixの有無に かわらず陰性	(1995)	Ⅷ- 232
A-72 [GLP]	変異原性 / 小核試験 (代謝物 M-11)	マウス	♂8	腹腔内 投与	0, 650, 1300, 2600 mg/kg	陽性	(1995)	Ⅷ- 234
A-89 [GLP]	変異原性 / 小核試験 (代謝物 M-11)	マウス	♂6	腹腔内 投与	0, 375, 750, 1500 mg/kg	陰性	(1995)	Ⅷ- 235
A-88 [GLP]	変異原性 / 不定期DNA合成 (代謝物 M-11)	ラット (肝細胞)	♂3	強制 経口	0, 500, 2000 mg/kg	投与量及び投与 後経過時間に かわらず陰性	(2001)	Ⅷ- 236
A-90 A-91 [GLP]	変異原性 / DNA損傷性 (SCG:コナトアツイ) (代謝物 M-11)	ラット (肝臓)	♀5	強制 経口	0, 500, 2000 mg/kg	陰性	(2012)	Ⅷ- 238
A-65	変異原性 / 染色体異常 (代謝物 M-29) 変異原性 / 染色体異常 (代謝物 M-30)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)		<i>in vitro</i>	16, 32, 64 μ g/ml 8, 16, 32 μ g/ml	S9-mixの有無 及び処理時間に かわらず陰性 S9-mixの有無 及び処理時間に かわらず陰性	(1992)	Ⅷ- 240

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

3. 製剤

(1) 40%水和剤 (フルピカフロアブル)

資料番号	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 ₅₀ /LC ₅₀ 又は 試験結果	試験機関 (報告年)	頁
A-5 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1992)	Ⅷ- 243
A-6 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1992)	Ⅷ- 244
A-7 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀各2000	♂♀ >2000	(1992)	Ⅷ- 245
A-8 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 各5.13 mg/L	♂♀ >5.13	(1993)	Ⅷ- 246
A-13 [GLP]	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5 ♀1	貼付	0.5 mL/動物	中等度刺激性	(1992)	Ⅷ- 248
A-12 [GLP]	眼刺激性 5日間観察	ウサギ	非洗眼♂5 洗眼♂3	点眼	0.1 g/動物	刺激性無し	(1992)	Ⅷ- 249
A-15 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 発起2日間観察	モルモット	♀20	塗布	感作 6% 惹起 6%	陰性	(1994)	Ⅷ- 250

(2) 15%くん煙剤 (フルピカくん煙剤)

資料番号	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 ₅₀ /LC ₅₀ 又は 試験結果	試験機関 (報告年)	頁
A-75 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1997)	Ⅷ- 252
A-74 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂♀各5000	♂♀ >5000	(1997)	Ⅷ- 253
A-76 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀各2000	♂♀ >2000	(1997)	Ⅷ- 254
A-77 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	♂♀ 各0.205 mg/L	♂♀ >0.205	(1997)	Ⅷ- 255
A-79 [GLP]	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5	貼付	0.5 g/動物	軽度刺激性	(1997)	Ⅷ- 257
A-78 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼♂5 洗眼♂3	点眼	83 mg/動物	中等度刺激性 洗眼効果あり	(1997)	Ⅷ- 258
A-80 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 発起後2日間観察	モルモット	♀20	塗布	感作 75% 惹起 75.50%	陰性	(1997)	Ⅷ- 260

※網掛けは、残留農薬安全性評価委員会で審査されている試験成績を意味する。

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

1. 原体

(1) 急性毒性

1) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物：B6C3F1 系マウス、6 週齢、体重範囲 雄 18.3～19.9 g、雌 15.0～16.8 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：動物を 18 時間絶食後、0.5%メチルセルロース水溶液(Tween 80 0.5%添加)中に懸濁させ、単回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。観察終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与後 1 時間及び投与後 4 日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

一般状態では、雌雄で自発運動の低下、及び眼瞼下垂、雄のみで腹臥及び体温低下が観察された。観察期間中、全ての動物で体重が順調に増加した。剖検では肉眼的異常は認められなかった。

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

2) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 A-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物：F344 系ラット、8 週齢、体重範囲 雄 99～110 g、雌 81～90 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：動物を 18 時間絶食後、0.5%メチルセルロース水溶液(Tween 80 0.5%添加)中に懸濁させ、単回強制経口投与した。

観察項目：一般状態及び生死を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全ての生存動物を剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄とも >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与後 4 時間及び投与後 24 時間
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

一般状態では、雄 1 例で自発運動の低下が観察された。観察期間中、全ての動物で体重が順調に増加した。剖検では肉眼的異常は認められなかった。

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

3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 A-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物：F344 系ラット、6 週齢、体重範囲 雄 196～208 g、雌 129～132 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：剃毛した動物の背部(約 4×5 cm)に蒸留水 1 mL で湿した検体を 24 時間塗布した。

観察項目：一般状態及び皮膚の状態を 14 日間観察した。体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全ての生存動物について、適用部位を含めて剖検し、肉眼的異常を調べた。

試験結果： 結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

試験期間中、一般状態の異常は認められなかった。試験開始後 1 週間に全例で体重減少がみられたが、これは検体によるものとは考えられず、その原因は経口的に摂取されないよう医療用テープで暴露 24 時間固定した影響と考えられた。体重は投与後 2 週には全例で増加した。剖検では肉眼的異常は認められなかった。

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

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度:

供試動物: SD系 CD ラット、雄 9 週齢・雌 10 週齢、開始時体重 雄 308~331 g・雌 237~253 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法:

実測濃度; 0.59 mg/L (最高ダスト発生可能濃度)

設定濃度; 28 mg/L

濃度測定; 1 時間毎にチャンバー内空気試料をホルダーに装着したグラスマイクロファイバー
濾紙を用いて採気した。

採気前後のフィルターの濾紙重量の差を、採気した空気容量で除して重量濃度を
算出し、ガスクロマトグラフィーによる分析結果より検体の実測濃度を算出した。

粒子径分布; カスケードインパクターを用い 1 時間おきに試料採取した。

空気力学的質量中位径の平均値 6.8 μm

幾何標準偏差 3.3

空气中ダストの約 64% が 10 μm 以下の粒子であった。

粒子径 (μm)	粒度分布 (累計) (%)
≤ 10	64
≤ 7.0	50
≤ 5.0	38
≤ 3.0	24
≤ 1.0	10

暴露条件; チャンバー容量 : 100 L

通気量(初期設定): 38 L/分

乾燥させた室内空気流を取り入れ、その一部を検体を入れた流動化槽の下部へ
供給してダストを発生させ、上部で残りの空気流と混合し、チャンバーに注入
した。動物を 4 時間連続全身暴露させた。

観察項目: 暴露中および暴露後 14 日間、一般症状と生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後 2, 3, 5, 8
日及び試験終了時に測定した。試験終了時に肉眼的病理検査を実施した。

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

試験結果：得られた結果を次頁の表に示す。

暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 0.59
LC ₅₀ 値 (mg/L)	雌雄とも >0.59
死亡開始時間及び終了時間	雌雄とも 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄とも 暴露後 15 分 終了時まで継続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄とも 0.59

暴露中には運動量低下、閉眼および体毛上の黄褐色物質などが観察され、暴露後当日には流涙、鼻汁分泌、顔面の赤色乾燥物質および肛門周囲の黄色着色が観察された。また、暴露後 2 日目以降には暴露後第 1 週に、流涙、鼻汁分泌、顔面の赤色乾燥物質および肛門周囲の黄色着色などの症状が連続的に観察された。暴露後第 2 週には、動物は実質的に回復したが、試験終了時にも雄 2 例で赤色の乾燥した鼻分泌物及び雌 1 例で顔面上の褐色乾燥物質の症状が観察された。

体重は、暴露の翌日に有意な体重減少が観察されが、経時的に回復し、試験終了時には全動物とも暴露前の体重を越えていた。

剖検では、投与に関連すると考えられる異常な所見は認められなかった。

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

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 A-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、雌 6 匹、体重；2.80～3.26 kg

観察期間：72 時間

試験方法：短く刈毛し、あらかじめ蒸留水約 0.2 ml で湿らせた動物の背部の皮膚 (6 cm²) に検体 0.5 g を 4 時間半閉塞塗布した。皮膚に残った検体は必要に応じ温水を用いて静かに洗浄した。

観察項目：検体除去 1, 24, 48 及び 72 時間後に日本国農林水産省の試験指針に従って、刺激性の変化 (紅斑および痂皮、浮腫) の有無等を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

皮膚刺激の徴候	最高点	投与後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0.2 (1)	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.2	0.0	0.0	0.0

()内の数値は観察された個体別最高値

検体除去 1 時間後に、6 例中 1 例に非常に軽度の紅斑が認められた。試験期間を通じ、これ以外の皮膚反応は観察されなかった。

以上の結果より検体はウサギの皮膚に対して、非刺激性であることが示された。

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

2) ウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料 A-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、6 匹(雄 2 匹・雌 4 匹)、体重 3.39~4.33 kg

観察期間：7 日間

方 法：検体 0.1 g をそのまま右眼に投与した。左眼は無処置とし対照とした。

観察項目：投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後ならびに 7 日後に日本国農林水産省の試験指針に従って、角膜、虹彩、結膜の刺激性の変化を観察した。試験指針中の項目に加え、分泌物及び角膜混濁の範囲も評価した。

結 果：観察した刺激性変化の群平均点数を次表に示す。

項 目		最 高 点	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
角膜	混濁	4	0.2 (1)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0
	範囲*	4	0.2 (1)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.0
虹彩		2	0.0	0.2 (1)	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.3 (2)	1.3 (3)	0.7 (2)	0.3 (1)	0.0
	浮腫	4	1.2 (2)	0.3 (1)	0.0	0.0	0.0
	分泌物*	3	0.8 (2)	0.3 (2)	0.2 (1)	0.0	0.0
合計**		110	2.7	6.5	2.5	1.5	0.0

()内の数値は観察された個体別最高

*：申請者が 6 例の測定値から算出した平均値

**：各動物の [角膜混濁×角膜範囲× 5 + 虹彩× 5 + 結膜評点の和× 2] の合計値を 6 で除した値 (申請者が算出した)

検体投与 1 時間後に、全例で軽度から深紅色の結膜発赤、及び非常に軽度の結膜浮腫ならびに 3 例の動物で軽度から中等度の眼分泌物が観察された。び慢性角膜混濁も 1 例で観察された。投与 24 時間後には、5 例で軽度及び 1 例でび慢性牛肉様の結膜発赤、2 例で非常に軽度の結膜浮腫ならびに 2 例でび慢性角膜混濁領域が観察された。1 例では虹彩の充血及びび中等度の眼分泌物も確認された。投与後 48 時間から全例とも徐々に回復し、投与 7 日後には全ての症状が消失した。以上の結果から検体は、ウサギの眼に対し軽度の刺激性を有することが示された。

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

3) ウサギにおける眼一次刺激性試験 (洗眼試験)

(資料 A-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色系種ウサギ、6 匹(雄 4 匹・雌 2 匹)、体重 2.62~3.12 kg

観察期間: 72 時間

試験方法: 検体 0.1 g をそのまま右眼に投与した。左目は無処置対照とした。投与 2~3 分後に微温水・水道水約 180 ml で投与眼を約 5 分間にわたり洗眼した。

観察項目: 投与後 1, 24, 48 及び 72 時間後に日本国農林水産省の試験指針に従って、角膜、虹彩、結膜の刺激性の変化を観察した。ガイドライン中の項目に加え、分泌物及び角膜混濁の範囲も評価した。

試験結果: 観察した刺激性変化の群平均点数を次表に示す。

項目	最高点	投与後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
角膜	混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	範囲*	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩		2	0.2 (1)	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.3 (2)	0.3 (1)	0.2 (1)	0.0
	浮腫	4	0.7 (1)	0.0	0.0	0.0
	分泌物*	3	1.2 (2)	0.0	0.0	0.0
合計**		110	7.2	0.7	0.3	0.0

()内の数値は観察された個体別最高値

* : 申請者が 6 例の測定値から算出した平均値

** : 各動物の [角膜混濁×角膜範囲×5 + 虹彩×5 + 結膜評点の和×2] の合計値を 6 で除した値 (申請者が算出した)

検体投与 1 時間後に、全例で軽度から深紅色の結膜発赤、4 例で非常に軽度の結膜浮腫ならびに 1 例で軽度および 3 例で中等度の眼分泌物が確認された。1 例で虹彩の充血も確認された。その後は、24 時間後に 2 例および 48 時間後に 1 例の動物で結膜発赤が観察されたのみであった。全ての症状は、72 時間後の検査時には消失した。

以上の結果から、本検体を投与し、2~3 分後に洗眼した場合、ウサギの眼に対して「軽微な刺激性」があることが示された。観察された症状は、非洗眼試験で観察されたものほど顕著ではなかったため、洗眼効果はあると考えられた。

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

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 A-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体の純度:

試験動物: Dunkin-Hartley 系モルモット、体重 362~470 g

検体供試群は 1 群 20 匹(雌雄各 10 匹)、検体対照群は 1 群 10 匹(雌雄各 5 匹)、
陽性対照物質試験群及びその対照群はそれぞれ 1 群 10 匹(雌雄各 5 匹)。

試験期間: 30 日間

試験方法: [Buehler 法]

感作: 検体試験群動物の左側腹部を剃毛し、検体の 50% (w/v) 蒸留水中懸濁液 0.25 ml を塗布したパッチ (4 cm²) を 6 時間閉塞塗布した。一方、陽性対照試験群動物には dinitrochloro-benzene (DNCB) の 3% (w/v) 無水エタノール溶液 0.25 ml を同様に処理した。それぞれの対照群は無処理のままとした。初回感作より 7 日後及び 14 日後に同様に計 3 回感作を行った。

惹起: 最終感作の 14 日後、検体試験群及び対照群の右側腹部を剃毛し、検体の 50% (w/v) 懸濁液 0.25 ml を塗布したパッチ (4 cm²) を 6 時間閉塞塗布した。陽性対照試験群及びその対照群動物には、DNCB の 0.1% (w/v) アセトン溶液 0.25 ml を同様に処理した。

用量設定根拠: 検体投与濃度は同一試験機関で行った予備試験より決定した。即ち、50, 30, 10 および 5% (w/v) の検体懸濁液 0.25 ml をモルモットに 6 時間閉塞塗布した結果、最高濃度で何ら皮膚反応を認めなかったため、50% (w/v) 懸濁液を選択した。

観察: 惹起後 24 時間及び 48 時間に適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察し、皮膚感作性を判定した。

試験結果: 検体及び陽性対照群の惹起後の皮膚反応の結果を次頁の表に示す。

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

群	暴露物質		観察 時間 (hrs)	皮膚反応/反応動物数					陽性反応動物 数
	感作 時	惹起 時		0	±	1	2	3	
検体供試動物	検体 50%	検体	24	17	2	1	0	0	1* / 20
			48	20	0	0	0	0	
検体対照群	—	50%	24	6	4	0	0	0	/
			48	10	0	0	0	0	
DNCB 供試動物	DNCB 3%	DNCB	24	0	3	7	0	0	9* / 10
			48	0	3	7	0	0	
DNCB 対照群	—	0.1%	24	9	1	0	0	0	/
			48	10	0	0	0	0	

* : 24 及び、または 48 時間後の観察で陽性反応を示した動物数

皮膚反応評価（評価“1”以上が陽性反応）

- 0 / 反応なし。
- ± / 非常に軽度の紅斑、通常融合はみられない
- 1 / 軽度の紅斑、通常融合がみられる。
- 2 / 中等度の融合性の紅斑。
- 3 / 重度の融合性の紅斑（腫脹を伴うまたは伴わない）。

検体試験群の 1 例のみに軽度の紅斑が見られたが、これは 24 時間後の観察時のみに見られたもので皮膚感作性の決定的な徴候ではないと考えられた。一方、陽性対照試験群においては 10 例中 9 例で有意な紅斑を認めた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体はモルモットに対し皮膚感作性はないものと考えられた。

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

2) モルモットにおける原体の皮膚感作性試験 (Maximization 法) (資料 A-73)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年

検体の純度:

試験動物: Dunkin-Hartley 系雄モルモット (体重; 341~429 g)

検体対照及び検体供試群は 1 群各 20 匹、陽性物質処理群及び対照群は 1 群各 10 匹

試験期間: 26 日間

試験方法: [Maximization 法]

感作:

・皮内投与 モルモット背中肩の部分、40 mm×60 mm の範囲を電気バリカンで刈毛した。

以下の 3 組の皮内注射を刈毛した部分の 20 mm × 40 mm の範囲内に施した。

- 1) Freund's complete adjuvant の水等量希釈液
- 2) アセトン 5% 含有 Alemibic D 中検体 5% (w/v) 液
- 3) Freund's complete adjuvant とアセトン 5% 含有 Alemibic D の等量混合液中検体 5% (w/v) 液

陽性対照物質としてホルマリンを用い、以下の 3 組の皮内注射を施した。

- 1) Freund's complete adjuvant の水等量希釈液
- 2) 水中ホルマリン 0.1% (v/v) 液
- 3) Freund's complete adjuvant と水の等量混合液中ホルマリン 0.1% (v/v) 液

・局所処理 皮内注射の 6 日後、肩の同部位 40 mm×60 mm の範囲を剃毛した。24 時間後、20 mm × 40 mm の Whatman No. 3 濾紙パッチに、アセトン中検体 70% (w/v) の約 0.4 mL をしみこませ、パッチを試験群動物の皮膚上に処理固定し 48 時間維持した。陽性対照動物に対しては、蒸留水中 10% (v/v) ホルマリン液を検体の代わりに用いた以外は同様の方法で行われた。

惹起:

局所感作処理の 2 週間後に各モルモットの左肩部位刈毛・剃毛し、20 mm×20 mm の Whatman No. 3 濾紙パッチに、アセトン中検体 70% (w/v) の約 0.2 mL をしみこませ、肩の前部に置いた。

同様にアセトン中検体 35% (w/v) をしみこませ、肩の後部に置いた。パッチを固定し 24 時間維持した。陽性対照動物に対しては、蒸留水中ホルマリンの 5 及び 1% (v/v) を検体の代わりに用いた以外は同様の方法で行われた。

用量設定根拠:

検体投与濃度は同一試験機関で行った予備試験より決定した。即ち、皮内投与の場合は刺激性があるが動物に悪影響を与えない最高濃度として 5% を選択し、局所接触処理では調製可能最高濃度 70% でも刺激性を示さなかったため、この濃度を選択した。

なお、陽性対照物質であるホルマリンの用量は、背景データ時の用量を使用した。

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

観察：惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察し、皮膚感作性を判定した。

試験結果：次頁に検体誘発後及び陽性対照群の皮膚反応の結果を示す。

群	暴露物質			観察 時間 (hrs)	皮膚反応* / 動物数								陽性反応 動物数
	感作		惹起		紅斑				浮腫				
	皮内投 与	経皮投 与			0	1	2	3	0	1	2	3	
検体 処理群	検体 5%	検体 70%	検体	24	19	1	0	0	20	0	0	0	1/20
			70%	48	19	1	0	0	19	1	0	0	
			検体	24	19	1	0	0	20	0	0	0	1/20
			35%	48	18	2	0	0	19	1	0	0	
検体 対照群	-	-	検体	24	20	0	0	0	20	0	0	0	
			70%	48	20	0	0	0	20	0	0	0	
			検体	24	19	1	0	0	20	0	0	0	
			35%	48	20	0	0	0	20	0	0	0	
陽性物質 処理群	ネバリン 0.1%	ネバリン 10%	ネバリン	24	0	10	0	0	4	5	1	0	10/10
			5%	48	2	8	0	0	6	4	0	0	
			ネバリン	24	0	2	8	0	0	4	6	0	9/10
			1%	48	0	1	9	0	0	4	6	0	
陽性物質 対照群	-	-	ネバリン	24	10	0	0	0	9	1	0	0	
			5%	48	10	0	0	0	10	0	0	0	
			ネバリン	24	2	8	0	0	6	4	0	0	
			1%	48	1	9	0	0	4	6	0	0	

*皮膚反応の評価

紅斑及び而皮形成：	点数
紅斑なし	0
僅かな紅斑	1
明確に識別できる紅斑	2
中等度の紅斑	3
浮腫の形成：	
浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫	1
軽度浮腫（かろうじて識別できる）	2
中等度浮腫（約 1mm の膨隆）	3

以上の結果より、検体供試動物群 20 匹中 1 匹に陽性反応がみられたが、他の 19 匹にはなんら陽性反応がみられなかったことより、本試験条件下において、検体にはモルモットに対し皮膚感作性は有しないと判断された。

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

(4) 急性神経毒性

1) ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験

(資料 A-81)

試験機関：・

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物： Cr1:CD[®](SD)IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 8 週齢、
体重；雄 250.2~295.6 g、雌 197.7~250.3 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液中に懸濁して単回強制経口投与した。投与量を 0、80、
400 及び 2,000 mg/kg とした。投与前に一晚絶食させた。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

死亡率；動物の生死を毎日観察した。

観察期間中に死亡動物は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

一般状態に検体投与による変化は認められなかった。

体重増加量；動物の入荷時、投与開始直前、第 8 日及び第 15 日にすべての動物を対象として体重を
測定し、体重増加量を算出した。

体重増加量に検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

いずれの投与群の総飼料摂取量も対照群のそれと同等であった。

詳細な状態の観察及び機能検査；投与前、第 1 日（最大効果発現時間であると予測される投与 4 時
間後）並びに第 8 日及び第 15 日にすべての動物を対象として、以下の項目の測定又は観察
を行った。

ホームケージ内での観察：姿勢・体位、振戦、筋攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖及び異常発声

手にもつての観察：ケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛の状
態及び異常発声

観察台上での観察：覚醒状態、歩行異常、身づくろいの変化、活動性、立ち上がり回数、

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

眼瞼閉鎖、体位/姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、排便及び排尿
 取り扱い時の観察：接近反応、接触反応、聴覚驚愕反射、尾部痛覚反応、正向反射、体温、
 着地開脚幅、体重、握力及び瞳孔反射

統計学的に有意な差が認められた変化、あるいは統計学的には有意がないが注目された変化を次表に示す。

(単位：「10匹中の発生数」または「対照値に対する%」)

検査項目	グレード	雄の投与群 (mg/kg)			
		0 (対照)	80	400	2,000
観察台上での観察 (第1日)					
活動性	対照値 =100%	100%	150%	50%	50%
立ち上がり回数	対照値 =100%	100%	117%	33%	↓17%
振戦	なし	6	6	5	2
	軽度	3	4	3	7
	中程度	1	0	2	1
覚醒状態	低下	3	3	5	7
	正常	7	7	5	3
観察台上での観察 (第8日)					
覚醒状態	低下	3	4	5	7
	正常	7	5	5	3
	亢進	0	1	0	0
取り扱い時の観察 (第1日)					
尾部痛覚反応	軽度低下	4	3	3	7
	正常	5	7	7	2
	亢進	1	0	0	1
体温	対照値 =100%	100%	100%	100%	↓99%

↓ : p < 0.05

上記の変化は雌では認められなかったこと、覚醒状態を除き第1日のみの変化であること、投与量との関連性が見られないこと、活動性の低下は自発運動の測定において低下(後述)が認められていないことから、明らかな毒性学的変化を示すものではないと判断された。

自発運動；投与前、第1日(最大効果発現時間であると予測される投与4時間後)並びに第8日及び第15日にすべての動物を対象として、自発運動の測定を行った。第1日に、2,000 mg/kg 投与群の雄で低値が認められたが、雄1例の値が過度に低いことによるものであり、それを除外すれば対照群との差はなかった。

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

病理学的検査；14日間の観察期間後に、いずれの動物も腹腔内にバルビツール酸誘導体の過剰投与し、グルタルアルデヒド（1.5%）とパラホルムアルデヒド（4%）の混合液を固定液として用いて全身の臓器及び組織を蒞流固定した。固定後の諸臓器及び組織について肉眼的病理学的検査を行い、脳のサイズ（長径、短径）及び重量を測定した。固定臓器及び組織の病理組織学的検査は行わなかった。

脳の長径及び短径、並びに脳重量に関しては、対照群と各投与群の間に差が認められなかった。また、肉眼的病理学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体のラットに対する影響として、400 mg/kg以上の投与群の雄で活動性の低下および立ち上がり回数の減少が認められ、2,000 mg/kg投与群の雄で振戦の発現、覚醒状態の低下、尾部痛覚反応の低下、体温の低下が認められた。

以上から、本試験における無毒性量は、80 mg/kg であると考えられる。

申請者註；

本試験の報告書では雌雄ともに無毒性量が80 mg/kgとなっており、雌では影響が見られていない試験結果と矛盾する。この理由としては、予備試験においては雌でも影響が見られているためと考えられる。

本試験で見られた所見はいずれも明確な投与に関連した毒性学的変化ではないので、本試験における神経毒性に関する無毒性量は2,000 mg/kg以上であると判断される。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 A-83)

メパニピリムは、「りん酸エステル系で、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」に該当することから、本試験成績は除外できるものと考えられる。

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) 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 A-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度:

供試動物: F344 系ラット、1 群雌雄各 10 匹 (主試験)、同各 10 匹 (回復試験)、投与開始時 5 週齢、
投与開始時体重範囲: 雄 95~113 g、雌 82~92 g

試験期間: 13 週間+4 週間回復期間 (対照群及び最高用量群のみ)

(投与: 1988 年 4 月 14 日~1988 年 7 月 14 日)

投与方法: 検体を 0、50、100、200 及び 800 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、13 週にわたって自由摂取させた (主試験)。加えて対照群及び 800 ppm 投与群については、13 週間の投与終了後さらに 4 週間検体を含まない基礎飼料のみを与える衛星群を設けた (回復試験)。なお、検体添加飼料は 2 週間に 1 回調製した。

[用量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 試験期間を通して一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通して、死亡はなかった。また、一般状態の観察において対照群を含む全ての群で検体投与によると考えられる変化を示す動物は認められなかった。

体重変化; 投与開始から回復試験終了時まで毎週 1 回体重を測定した。

雌雄いずれの投与群も、全投与期間を通じて対照群と差はなく、検体投与の影響は認められなかった。また、回復試験期間中も 800 ppm 投与群と対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量及び飼料効率; 試験期間中、毎週 1 回測定した。

摂餌量は、雌雄いずれの投与群も全投与期間を通じて対照群と差はなく、検体投与の影響は認められなかった。また、回復試験期間中も 800 ppm 投与群と対照群との間に差は認められなかった。

飼料効率は、投与開始 3 週時に雄の 50 及び 200 ppm 投与群、雌の 200 及び 800 ppm 投与群で対照群との間に差が認められたが、いずれの場合も投与量との相関性が認められないこと

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

から、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度、並びに体重から算出した各群の平均検体摂取量を以下に示す。

投与群 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/day)			
	50	100	200	800
雄	3.47	6.95	13.8	55.9
雌	3.79	7.52	15.3	61.3

血液学的検査；投与終了時及び回復期間終了時にすべての動物について、約 16 時間絶食後に抗凝固剤 EDTA-3K を用いて腹部大動脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

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

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目について対照群に対する割合を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	100	200	800	50	100	200	800
ヘマトクリット値	13 週	△103			▲103				
赤血球数	13 週	▲103	△102	△103	▲106				
MCV	13 週				▼98				
	回復	—	—	—	▼98	—	—	—	
MCH	13 週	▼98	▼98	▼98	▼95		▼99	▼99	▼99
	回復	—	—	—	▼98	—	—	—	
MCHC	13 週		▽98	▼97	▼96		▼99	▼99	▽99
血小板数	13 週			△105	△105				▼90
白血球数	回復	—	—	—	▼80	—	—	—	
好中球	13 週			▲119	▲123				
リンパ球	13 週			▼94	▼91				
単球	13 週							▽100	

▽△：p<0.05、▼▲：p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

—：データなし。

投与後 13 週時において、雄では 200 及び 800 ppm 投与群で好中球比率の増加、リンパ球比率の減少が認められ、800 ppm 投与群ではヘマトクリット値及び赤血球数が増加し、MCV、MCH 及び MCHC が減少した。雌では、800 ppm 投与群で血小板数が減少した。その他の項目で認められた変化は用量相関性がなく、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

回復試験では、雌雄とも検体投与に起因すると考えられる変化は消失した。

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

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて以下の検査を行った。

グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、尿酸窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ活性 (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性 (GPT)、アルカリフォスファターゼ活性 (ALP)

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目について対照群に対する割合を次表に示す。

性 別		雄				雌			
		50	100	200	800	50	100	200	800
投与群 (ppm)									
グルコース	13週			▼ 83	▼ 84	△ 109	▲ 114		▲ 114
総コレステロール	13週	△ 108	△ 106	▲ 110	▲ 127	▲ 117	▲ 115	▲ 115	▲ 117
トリグリセリド	13週							▽ 87	▼ 82
	回復	-	-	-		-	-	-	▽ 86
リン脂質	13週					▲ 112	▲ 111		
遊離脂肪酸	13週		▼ 95	▼ 90	▼ 88				▼ 90
	回復	-	-	-		-	-	-	▽ 90
尿酸窒素	13週								▲ 116
	回復	-	-	-	▽ 88	-	-	-	
総ビリルビン	13週								▲ 155
	回復	-	-	-	▲ 121	-	-	-	
総蛋白	13週								▲ 105
アルブミン	13週				▲ 105				△ 104
	回復	-	-	-	▽ 97	-	-	-	
A/G比	回復	-	-	-	▼ 94	-	-	-	
ナトリウム	13週	▲ 101	△ 101						
カリウム	13週								△ 106
塩素	13週			▽ 99	▼ 98	△ 103	△ 101		▲ 102
	回復	-	-	-	▼ 98	-	-	-	△ 101
カルシウム	13週			▼ 96					
	回復	-	-	-		-	-	-	△ 102
無機リン	13週	▽ 92	▽ 93	▽ 93		△ 111		△ 108	
GOT	13週						▼ 72		▼ 73
	回復	-	-	-	▽ 83	-	-	-	
GPT	13週				▽ 80			▽ 76	▼ 68

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

- : データなし。

投与後 13 週時において、雌雄の投与群で総コレステロール、遊離脂肪酸、リン脂質及びトリグリセリドの変化が認められたが、いずれの変化も背景データの範囲内*で僅かなもので

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

あり 50 及び 100 ppm 投与群での変化は検体投与の影響とは考えられなかった。その他、雄では 200 及び 800 ppm 投与群でグルコースの減少、800 ppm 投与群でアルブミンの増加及び GPT の減少、雌では 800 ppm 投与群で尿素窒素、総ビリルビン、総蛋白及びアルブミンの増加、及び GPT の減少が認められた。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。回復試験では、13 週時に変化の認められた項目は回復した。

[申請者注]後述の投与用量 0、1600 および 4000 ppm で実施した試験（資料 A-17）では雄にアルブミンの増加は認められず、両試験を併せると用量相関性が無いことから、800 ppm 投与群雄に認められたアルブミンの増加は毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。対照群を含む全ての群のアルブミンの平均値は背景データの範囲内であることから、800 ppm 投与群雌に認められたアルブミンの増加は毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

*申請者注：有意差が認められた検査項目の実測値と実施試験機関の背景データ

検査項目	雄				雌			
	実測値 ¹	背景データ			実測値 ¹	背景データ		
		(N)	平均値	±SD		(N)	平均値	SD
総コレステロール ²	51	(50)	49	±20	60	(50)	61	±11
トリグリセリド ²					37.3	(20)	40.7	±6.1
リン脂質 ²					136	(20)	119	±10
遊離脂肪酸 ²	674	(20)	696	±89	661	(20)	805	±78
アルブミン ³	3.64	(130)	3.38	±0.14	3.49	(130)	3.34	±0.16

空欄は有意差がなかった項目

¹ 対照群と最も差が大きい投与群の平均実測値を示す

² 試験期間：1986年7月～1988年12月

³ 試験期間：1986年7月～1993年11月

尿検査；全動物から24時間尿を採取し、以下の検査を行った。

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

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次表に示す。

性別	雄				雌			
	50	100	200	800	50	100	200	800
尿量					△133		△133	
比重					▽99		▽99	

▽△：p<0.05 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

投与後13週時において、雌の50及び200 ppm 投与群で尿量の増加及び尿比重の低下が認められたが、投与量との相関はみられず検体投与の影響とは考えられなかった。その他、投与後13週時及び回復試験において、雌雄とも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

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

眼科学的検査；投与前及び終了時に、対照群と 800ppm 投与群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて検査した。

投与前及び投与終了時の検査において、全ての動物に異常は認められなかった。

剖検及び臓器重量；投与終了時及び回復試験終了時、生存動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣または卵巣

検体投与に関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

性 別			雄				雌			
投与群 (ppm)			50	100	200	800	50	100	200	800
肝臓	13 週	実重量				△ 108				▲ 112
		対体重比				▲ 109				▲ 112
心臓	回復	実重量	—	—	—	▼ 95	—	—	—	
腎臓	回復	実重量	—	—	—	△ 106	—	—	—	
		対体重比	—	—	—	▲ 108	—	—	—	

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

— : データなし。

投与後 13 週時において、雌雄 800 ppm 投与群で肝臓の実重量及び対体重比の増加が認められ、この変化は検体投与に起因すると考えられた。

回復試験の結果、13 週時に増加の認められた 800 ppm 投与群の肝臓重量は、対照群との間に差を認められず、回復したものと考えられた。その他、800 ppm 投与群の心臓及び腎臓で変化が認められたが、いずれも 13 週時には有意な変化は認められず、病理組織学的所見もみられなかったことを勘案するとその毒性意義は不明であり、検体投与に関係しないものと考えられた。

病理組織学的検査；投与終了時及び回復試験終了時、生存動物剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、10%中性ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後鏡検した。

副腎、脳、食道、胃 (前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈 (胸部)、眼球、大腿骨、胸骨、唾液腺 (顎下腺)、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管を含む)、リンパ節 (腸間膜)、雌の乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、

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

末梢神経（坐骨神経）、筋肉（大腿筋）、皮膚、脊髄、脾臓、精巣、胸腺、
甲状腺（上皮小体を含む）、膀胱、膈及び子宮、肉眼的異常部位

投与 13 週時に雌雄の全投与群で肝臓小肉芽巣が観察されたが、群間に有意な差はなく、また、投与量との相関がみられないことから、投与による影響であるとは考えられなかった。その他、検体投与に関連する所見は、雌雄いずれの投与群でも観察されなかった。回復試験に供試された動物においても、何らの投与による影響を反映する所見はみられなかった。

以上の結果から、本検体の飼料混入投与による 13 週間毒性試験における影響として、雌雄の 200 ppm 投与群で血液学検査及び血液生化学検査項目に変化が認められ、800 ppm 投与群では 200 ppm 投与群で変化を認めた項目に加え雌雄とも肝臓の実重量及び対体重比の増加が認められた。従って、本試験における無影響量は 100 ppm（雄：6.95 mg/kg/day、雌：7.52 mg/kg/day）と判断された。

主要臓器に観察された病理組織学的所見における発生頻度を次表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 群 (ppm)		0	50	100	200	800	0	50	100	200	800
検 査 動 物 数	13 週	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	回復	10	—	—	—	10	10	—	—	—	10
肺	小肉芽巣	13 週	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小肉芽巣	13 週	1	4	4	3	5	0	1	6	1
肝	胆管増生	13 週	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝横隔膜結節	13 週	2	0	0	0	0	1	0	3	0
		回復	0	—	—	—	0	1	—	—	—
	腎	塩基好性変化	13 週	5	10	7	4	8	0	0	1
回復			9	—	—	—	5	0	—	—	—
蛋白円柱		13 週	0	0	1	0	0	0	0	0	0
石灰沈着		13 週	0	0	0	0	0	10	10	10	10
	回復	0	—	—	—	0	10	—	—	—	
脾臓	色素沈着	13 週	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		回復	10	—	—	—	10	10	—	—	—

—：未実施

註：発生頻度に関する統計処理は実施していない。

〔申請者註〕 後述の如く、本剤は肝臓に特徴的に脂肪蓄積（脂肪化）することが明らかになっているが、投与濃度が低かったためと推測されるが、本試験では上表の如く認められなかった。

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

2) 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 A-17)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 :

供試動物 : F344 系ラット、1 群雌雄各 10 匹 (主試験)、同各 10 匹 (回復試験)

投与開始時 5 週齢、投与開始時体重範囲 : 雄 98~106 g、雌 80~87 g

試験期間 : 13 週間 + 4 週間回復期間 (対照群及び最高用量群のみ)

(投与 : 1988 年 11 月 2 日 ~ 1989 年 2 月 1 日)

投与方法 : 検体を 0、1600 及び 4000 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、13 週にわたって自由に摂取させた。対照群及び 4000 ppm 投与群については、13 週間の投与終了後さらに 4 週間検体を含まない基礎飼料のみを与える衛星群を設けた。尚、検体添加飼料は 2 週間に 1 回調製した。

[用量設定根拠]

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 試験期間を通して一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通して死亡例はみられなかった。また、雌雄とも対照群を含む全ての群で異常を示す動物はみられなかった。

体重変化 ; 投与開始から回復試験終了時まで毎週 1 回体重を測定した。

各群の投与期間及び回復期間の体重増加量を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投 与 群 (ppm)		0	1600	4000	0	1600	4000
体重増加量 (g)	投与期間 (0~13 週)	210	205	200	95	92	84**
	回復期間 (14~17 週)	17	—	19	5	—	7

** : $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

4000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、雄では投与後 1 週から 8 週まで、雌では投与後 1 週から 13 週まで対照群に比較し平均体重が減少した。

回復期間中は第 1 週のみ雌雄 4000 ppm 投与群で平均体重が低下したが、以後対照群との間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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

摂餌量及び飼料効率；試験期間中、毎週1回測定した。

摂餌量は雌雄4000 ppm投与群で低下が認められ、雄では投与後1及び2週に、雌は投与後1週に対照群に比較し低値を示した。その後は雌雄とも回復期間終了時まで対照群との間に差は認められなかった。

飼料効率は、雄では4000 ppm投与群で投与後1及び2週に低下が認められた。雌では4000 ppm投与群で投与後1及び7週に、1600 ppm投与群では投与後7週に低下が認められた。回復期間中では、雌雄とも4000 ppm投与群と対照群との間に差は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度、並びに体重から算出した各群の平均検体摂取量を以下に示す。

投与群 (ppm)		1600	4000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	109	278
	雌	120	305

血液学的検査；投与終了時及び回復試験終了時にすべての動物について、約16時間絶食後に抗凝固剤 EDTA-3K を用いて腹部大動脈から腹部大動脈から血液を採取し、下記の項目を測定した。

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

対照群と比べて統計学的に有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次頁の表に示す。

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

性 別	雄		雌	
	1600	4000	1600	4000
ヘマトクリット値	13週	▼ 96		▼ 92
	回復	—	▼ 95	—
ヘモグロビン量	13週	▽ 98	▼ 96	▼ 93
	回復	—	▼ 95	—
MCV	13週	▼ 98	▼ 96	▼ 98
	回復	—	▽ 94	—
MCH	13週	▼ 97	▼ 95	▼ 94
	回復	—	▼ 95	—
MCHC	13週		▲ 101	▲ 101
	回復	—	▲ 101	—
血小板数	13週		▼ 90	▼ 90
	回復	—	▲ 108	—
好中球	回復	—	▲ 115	△ 122
リンパ球	回復	—	▼ 96	—
単球	回復	—	△ 100	▲ 200
好酸球	13週		▼ 100	▼ 50
網状赤血球	13週		▲ 112	▲ 112
	回復	—	▲ 125	—

▽△ : $p < 0.05$ 、▼▲ : $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

— : データなし

投与 13 週時において、雄では 1600 及び 4000 ppm 投与群で MCV が減少し、さらに 4000 ppm 投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCH が僅かに減少した。雌では 1600 及び 4000 ppm 投与群で血小板数が減少し、さらに 4000 ppm 投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV 及び MCH が減少した。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。その他の項目で認められた変化はいずれも正常範囲内であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

回復試験において、雌雄とも 4000 ppm 投与群でヘマトクリット値、MCV 及び MCH に僅かな減少が認められ、13 週時に変化の認められた項目は十分回復するまでには至らなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて以下の検査を行った。

グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、尿素窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ活性 (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性 (GPT)、アルカリフォスファターゼ活性 (ALP)

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次表に示す。

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

性 別		雄		雌	
投与群 (ppm)		1600	4000	1600	4000
グルコース	13 週	▲ 110			
	回復	—		—	▲ 111
総コレステロール	13 週	▲ 142	▲ 120		
	回復	—	▲ 114	—	▲ 125
トリグリセリド	13 週		▲ 317	▼ 78	▼ 51
リン脂質	13 週	▲ 148	▲ 149	▽ 72	▼ 58
	回復	—	▲ 111	—	△ 111
遊離脂肪酸	13 週	▲ 123	▲ 139		▼ 75
総ビリルビン	13 週	▲ 158	▲ 152	▽ 76	▼ 70
	回復	—		—	▼ 73
総蛋白	13 週				▲ 114
アルブミン	13 週		▼ 95	▲ 107	▲ 125
A/G比	13 週		▽ 93	▲ 107	▲ 124
ナトリウム	13 週		▽ 98	▲ 101	▲ 102
カリウム	回復	—		—	▽ 95
塩素	13 週			▼ 98	▼ 97
カルシウム	13 週	▼ 96	▼ 95	▲ 104	▲ 108
無機リン	13 週			△ 115	△ 113
	回復	—	▼ 93	—	
GOT	13 週		▲ 145		
	回復	—	▼ 51	—	
GPT	回復	—	▼ 59	—	
ALP	13 週	▲ 118	▲ 121		
	回復	—	▼ 89	—	▽ 82

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

— : データなし

投与後 13 週時において、雄では 1600 及び 4000 ppm 投与群で総コレステロール、リン脂質、遊離脂肪酸及び ALP の増加、4000 ppm 投与群でトリグリセリド及び GOT の増加が認められた。雌では 1600 及び 4000 ppm 投与群でアルブミン及び A/G 比が増加し、トリグリセリド及びリン脂質が減少した。さらに、雌の 4000 ppm 投与群では遊離脂肪酸が減少し、総蛋白が増加した。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。その他、雌雄で認められた変化はいずれの変化も背景データの範囲内*で僅かなものであり検体投与の影響とは考えられなかった。

回復試験では、雄の 4000 ppm 投与群でリン脂質の僅かな増加が認められたが、その他の 13 週時に変化の認められた項目は回復した。

[申請者注]雄の TG、PL 及び NEFA の対照群値はいずれも背景データの範囲を下回っていた。投与群の TG 及び NEFA の変化は背景データの範囲内であり、PL の変化は対照群に対し増加しているにもかかわらず背景データの範囲を下回っていた。以上のことからこれらは毒性学的

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

意義に乏しい変化と考えられた。

*申請者注：投与13週における実測値及び実施試験機関の背景データ

検査項目	雄				雌			
	実測値 ¹	背景データ			実測値 ¹	背景データ		
		(N)	平均値	±SD		(N)	平均値	SD
トリグリセリド ²	74.8	(60)	63.4	±15.0	18.2	(60)	33.6	±8.6
リン脂質 ²	95	(20)	113	±6	68	(20)	116	±11
遊離脂肪酸 ²	866	(20)	797	±88	645	(20)	766	±100
総ビリルビン ³	0.28	(50)	0.23	±0.09	0.23	(50)	0.32	±0.09
アルブミン ²	3.48	(130)	3.38	±0.14	4.23	(130)	3.34	±0.16
ナトリウム ³	143.4	(50)	142.9	±2.3	144.6	(50)	142.6	±3.1
塩素 ³					108.8	(50)	110.8	±1.8
カルシウム ³	10.02	(50)	10.45	±0.40	10.44	(50)	10.08	±0.30
無機リン ³					4.87	(50)	5.04	±0.96

空欄は有意差がなかった項目

¹ 4000ppm 投与群の平均実測値

² 試験期間：1986年7月～1993年11月

³ 試験期間：1986年7月～1988年12月

尿検査；投与終了時及び回復試験終了時に、全生存動物から24時間尿を採取し、以下の検査を行った。

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

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次表に示す。

性別		雄		雌	
投与群 (ppm)		1600	4000	1600	4000
尿量	13週			△ 125	
比重	回復	—		—	△ 101

▽△：p<0.05 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

—：データなし

投与後13週時において、雄の4000ppm投与群でビリルビン陰性の動物数が増加し、雌の4000ppm投与群で尿pH5.5及びケトン体1+の動物数が増加した。その他、雌の1600ppm投与群で尿量の増加が認められたが検体投与に起因する変化とは考えなかった。回復試験において、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与前及び終了時に、対照群と4000ppm投与群の全動物について、ハロゲン検眼鏡を用いて検査した。

投与前及び投与終了時の検査において、異常所見を有する動物はみられなかった。

剖検及び臓器重量；投与前及び終了時に全生存動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的

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

観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣または卵巣

観察された主な肉眼的病理所見の分布表を次表に示す。

性 別		雄			雌			
投 与 群 (ppm)		0	1600	4000	0	1600	4000	
検 査 動 物 数	13週	10	10	10	10	10	10	
肝 臓	黄 色 化	13週	0	0	8	0	6	10
	褐 色 化	13週	0	0	2	0	0	0
	腫 大	13週	0	0	4	0	0	10

投与後 13 週の剖検の結果、雄の 4000 ppm 投与群及び雌の 1600 及び 4000 ppm 投与群で肝臓の色調変化として黄色あるいは褐色化が観察された。さらに、雌雄 4000 ppm 投与群では肝臓の腫大が色調の変化とともに観察された。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。回復試験において、13 週時に認められた肝臓の変化はすべて消失した。

臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次表に示す。

性 別		雄		雌		
投 与 群 (ppm)		1600	4000	1600	4000	
体 重	13週				▽ 94	
	回復					
脳	13週	実重量		△102		
		対体重比			▲105	
心臓	13週	対体重比	▽ 95			
肝 臓	13週	実重量		150	▲210	
		対体重比		154	▲221	
	回復	実重量	—	111	—	▲114
		対体重比	—	△113	—	△120
腎 臓	13週	実重量			▲108	
		対体重比		▲110		▲114
	回復	実重量	—	▲107	—	
		対体重比	—	▲110	—	▲106
脾 臓	13週	実重量		△108		
		対体重比		△104	△108	
	回復	対体重比	—	▲105	—	△107
副 腎	13週	実重量	▽ 91	▼ 89		
		対体重比	▽ 87	▽ 87		
	回復	対体重比	—		—	▲111

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

— : データなし

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

投与後 13 週時において、雌雄とも 4000 ppm 投与群で肝臓及び腎臓の実重量あるいは対体重比の増加が認められた。さらに、雄では 1600 及び 4000 ppm 投与群で副腎の実重量及び対体重比の減少が認められ、4000 ppm 投与群では脾臓の対体重比の増加が認められた。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。その他の変化は正常範囲内であり、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

回復試験の結果、投与後 13 週時に雄の 4000 ppm 投与群で認められた副腎の重量変化は回復を認めたが、他の変化は十分に回復せず雌の 4000 ppm 投与群では脾臓の対体重比の増加も認められた。

病理組織学的検査；投与前及び終了時に全生存動物の剖検時に、以下の臓器・組織を摘出し、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、H E 染色した後鏡検した。

副腎、脳、食道、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈（胸部）、眼球、大腿骨、胸骨、唾液腺（顎下腺）、心臓、腎臓、肝臓、肺（気管を含む）、リンパ節（腸間膜）、雌の乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、末梢神経（坐骨神経）、筋肉（大腿筋）、皮膚、脊髄、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、膀胱、膣及び子宮、肉眼的異常部位

投与 13 週時に肝臓の脂肪化が雌雄 1600 及び 4000 ppm 投与群の全例に認められ、特に雄の 4000 ppm 投与群では 10 例中 6 例に中等度の変化が認められた。また、好酸化と軽度の腫脹を示す肝細胞変性が 4000 ppm 投与群の雄 10 例中 9 例及び雌の全例に認められた。さらに、腎臓の蛋白円柱が雄の 4000 ppm 投与群の 10 例中 2 例に認められた。

回復試験の結果、肝臓の脂肪化が雌雄 4000 ppm 投与群の全例に認められ、腎臓の蛋白円柱が雌雄とも 4000 ppm 投与群、特に回復試験終了時で対照群に比較し高頻度で発生した。

以上の肝臓における変化は検体投与に起因すると考えられたが、腎臓における変化の程度は、軽微であり、その毒性学的意義は不明であった。

その他の変化は各群間で発生率に差がないか、単発性または少数例での発生にとどまるものであり自然発生的なものと考えられた。

以上の結果から、本検体の 13 週間飼料混入投与による亜急性試験における影響として、1600 ppm 投与群では雌雄とも血液学検査項目及び血液生化学検査の主に脂質関連項目の変化、病理組織学的検査では肝臓の脂肪変性が全例に認められ、雄ではさらに副腎重量の低下、雌では飼料効率の低下及び剖検で肝臓の色調変化が認められた。4000 ppm 投与群では 1600 ppm 投与群で変化を認めた項目に加え雌雄とも体重増加抑制、摂餌量及び飼料効率の低下、肝臓及び腎臓の実重量及び対体重比の増加、剖検で肝臓の腫大、及び病理組織学的検査で肝細胞変性が認められた。

以上、先に実施した 13 週間亜急性毒性試験（資料 A-16）で確認されなかった本検体の肝臓への特徴的影響の結果である肝臓の脂肪化が明らかになった。

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

性 別		雄			雌			
投 与 群 (ppm)		0	1600	4000	0	1600	4000	
検 査 動 物 数		13週	10	10	10	10	10	
		回復	10	—	10	10	—	10
肝 臓	脂肪化	13週	0	10	10	0	10	10
		回復	1	—	10	0	—	10
	肝細胞変性	13週	0	0	9	0	0	10
		回復	1	2	7	8	10	10
	小肉芽巢	13週	1	2	7	8	10	10
		回復	2	—	10	8	—	10
腎 臓	好塩基性変化	13週	6	9	8	0	0	0
		回復	8	—	9	0	—	0
	蛋白円柱	13週	0	0	2	0	0	0
		回復	1	—	4	0	—	5
	上皮増生	13週	0	0	2	0	0	0
	石灰沈着	13週	0	0	0	10	10	9
		回復	0	—	0	10	—	9
	脾 臓	色素沈着	13週	10	10	10	10	10
回復			10	—	10	10	—	10
心 臓	リンパ球浸潤	13週	1	0	0	0	0	0
	小肉芽巢	13週	0	0	2	0	0	0
		回復	1	—	0	0	—	0
副 腎	血管拡張	13週	0	0	1	0	0	0
	皮質細胞の空胞化	13週	7	9	3	0	1	0
		回復	8	—	9	0	—	0

註：発生頻度に関する統計処理は実施していない。