

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1 群 当 り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 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日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	417, 500, 600, 720, 864, 1037	♂ 611 ♀ 682	(財) 残留農薬研究所 (1993年)	98
2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	500, 600, 720, 864, 1037, 1244, 1493	♂ 1178 ♀ 1018	(財) 残留農薬研究所 (1993年)	99
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	0, 5000	♂♀ >5000	(財) 残留農薬研究所 (1993年)	100
4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (ダスト)	5.17 mg/L	♂♀ >5.17mg/L	(財) 残留農薬研究所 (1997年)	101
5 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/1×1インチ	刺激性なし	(財) 残留農薬研究所 (1996年)	103
6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3~6	点眼	0.1g/左眼	刺激性なし	(財) 残留農薬研究所 (1996年)	104
7 (GLP)	皮膚感受性 [Maximization法] 48時間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作; 5%流動ハーフリン液+ 5%FCA液 0.1mLx2 皮内 50%ワセリン混合物0.4g 経皮 惹起; 50%ワセリン混合物0.2g 経皮	感作性なし	(財) 残留農薬研究所 (1996年)	106	
8 省略	急性神経毒性	急性毒性試験及びラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められ、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから試験省略。						108
9 省略	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						109
10 (GLP)	90日間反復経口投与毒性 13週間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料混入	0, 40, 200, 1000ppm ♂ 0, 1.029, 5.08, 25.8 ♀ 0, 1.100, 5.51, 29.0	♂♀ 200ppm ♂ 5.08 ♀ 5.51	(財) 残留農薬研究所 (1998年)	110
11 (GLP)	90日間反復経口投与毒性 13週間	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料混入	0, 20, 100, 500, 2500ppm ♂ 0, 1.187, 5.92, 30.22, 152.2 ♀ 0, 1.300, 6.43, 32.30, 158.2	♂♀ 100ppm ♂ 5.92 ♀ 6.43	(財) 残留農薬研究所 (1995年)	114
12 (GLP)	90日間反復経口投与毒性 13週間	マウス	♂ 12 ♀ 12	飼料混入	0, 20, 100, 500, 2500ppm ♂ 0, 2.152, 11.53, 55.09, 263.2 ♀ 0, 2.686, 13.63, 66.09, 315.9	♂ 20ppm ♀ 100ppm ♂ 2.152 ♀ 13.63	(財) 残留農薬研究所 (1995年)	119
13 省略	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						123

：平成19年5月28日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第4回確認評価第三部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
14 省略	90 日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められることから試験省略。						124
15 省略	反復経口投与 神経毒性	ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められ、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから試験省略。						125
16 省略	28 日間反復 投与遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						126
17 (GLP)	1 年間反復 経口投与毒性 12 ヶ月間	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0, 40, 200, 1000ppm ♂ 0, 0.96, 4.78, 22.4 ♀ 0, 0.97, 4.88, 25.0	♂ ♀ 40ppm ♂ 0.96 ♀ 0.97	(財) 残留農薬研究所 (1999 年)	127
18 (GLP)	発がん性 78 週間	マウス	♂ 52 ♀ 52	飼料 混入	0, 25, 100, 400ppm ♂ 0, 2.54, 10.59, 42.91 ♀ 0, 2.41, 9.84, 41.29	♂ 25ppm ♀ 100ppm ♂ 2.54 ♀ 9.84 肝臓に対して 催腫瘍性あり	(財) 残留農薬研究所 (1999 年)	131
19 (GLP)	1 年間反復 経口投与毒性 / 発がん性 24 ヶ月間	ラット	♂ 85 ♀ 85	飼料 混入	0, 25, 200, 1600ppm ♂ 0, 0.85, 6.76, 56.8 ♀ 0, 1.10, 8.72, 70.4	♂ ♀ 25ppm ♂ 0.85 ♀ 1.10 ♂ の肝臓に 対して催腫 瘍性あり	(財) 残留農薬研究所 (1999 年)	139
20 (GLP)	繁殖毒性 2 世代	ラット	♂ 24 ♀ 24	飼料 混入	0, 20, 130, 800ppm P ♂ 0, 1.25, 8.25, 50.3 ♀ 0, 1.42, 9.00, 56.0 F1 ♂ 0, 1.48, 9.71, 60.8 ♀ 0, 1.63, 10.49, 65.4	親・繁殖能 ; ♂ ♀ 20ppm 児 ; 130ppm 親・繁殖能 ; P ♂ 1.25 ♀ 1.42 F1 ♂ 1.48 ♀ 1.63 児 ; P ♂ 8.25 ♀ 9.00 F1 ♂ 9.71 ♀ 10.49	(財) 残留農薬研究所 (1999 年)	152
21 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠 ♀ 24	経口	0, 5, 20, 100	母体及び胎児 ; 20 催奇形性なし	(財) 残留農薬研究所 (1996 年)	159
22 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠 ♀ 17~18	経口	0, 5, 30, 150	母体 ; 30 胎児 ; 150 催奇形性なし	(財) 残留農薬研究所 (1996 年)	162
23 (GLP)	変異原性 復帰突然変異	サルモネラ菌 ; TA98, TA100, TA1535 TA1537 大腸菌 ; WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/プレート)	変異原性 なし	(財) 残留農薬研究所 (1993 年)	165

：平成 19 年 5 月 28 日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第 4 回確認評価第三部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
24 (GLP)	変異原性 染色体異常	チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL		<i>in vitro</i>	0, 10, 20, 40, 80, 160 0, 5, 10, 20, 40, 80 0, 15, 6, 31, 3, 62, 5, 125, 250 (μg/mL)	変異原性 なし	(財) 残留農薬研究所 (1993年)	168	
25 (GLP)	変異原性 DNA 修復	枯草菌		<i>in vitro</i>	0, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 0, 20, 40, 60, 80, 100, 150 (μg/ディスク)	変異原性 なし	(財) 残留農薬研究所 (1993年)	171	
26 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	♂ 5 ♀ 5	<i>in vivo</i>	0, 500 0, 125, 250, 500	変異原性 なし	(財) 残留農薬研究所 (1998年)	175	
27 (GLP)	中枢神経系	一般状態・体重	マウス Irwin法	♂ 3 ♀ 3	腹腔内	0, 20, 5, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂♀ 51.2	(財) 残留農薬研究所 (1998年)	177
		一般状態・体重	ラット Irwin法	♂ 5	経口	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 128		
		体温	ラット	♂ 5	経口	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 51.2		
		ヘキソバルブیتال睡眠	マウス	♂ 8	腹腔内	0, 0.21, 0.52, 1.31 0, 3.28, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320	♂ 0.52		
		ペンゾピテラゾール痙攣	マウス	♂ 10	腹腔内	0, 8, 19, 20.5, 51.2, 128, 320	♂ 20.5		
	生体機能への影響	血圧・心拍数	ラット	♂ 5	経口	0, 128, 320, 800, 2000	♂ 128		
	瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 800			
	消化器	小腸炭末輸送能	マウス	♂ 8	腹腔内	0, 20, 5, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 320		
		摘出回腸	モルモット	♂ 4	—	0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL		
	骨格筋	握力	ラット	♂ 5	経口	0, 51, 2, 128, 320, 800, 2000	♂ 320		
		横隔膜神経筋	ラット	♂ 4	—	0, 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL		
	血液	溶血・凝固	ラット	♂ 5	経口	0, 51, 2, 128 0, 320, 800, 2000	♂ 51.2		

：平成 19 年 5 月 28 日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第 4 回確認評価第三部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁

### 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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
58 (GLP)	[50%水和剤] 急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	2000	>2000	(株)ホゾ リサーチセンター (2004年)	241
59 (GLP)	[20%水和剤] 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	763, 1221, 1953, 3125, 5000	♂ 2714 ♀ 2982	(財)残留農 薬研究所 (1998年)	242
60 (GLP)	[20%水和剤] 急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	1221, 1953, 3125, 5000, 8000	♂ 4770 ♀ 6325	(財)残留農 薬研究所 (1998年)	243
61 (GLP)	[4.5%粒剤] 急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	2000	>2000	(株)ホゾ リサーチセンター (2005年)	244
62 (GLP)	[1.5%粒剤] 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀ >5000	(財)残留農 薬研究所 (1998年)	245
63 (GLP)	[1.5%粒剤] 急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	5000	♂♀ >5000	(財)残留農 薬研究所 (1998年)	246
64 (GLP)	[50%水和剤] 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	♂♀ >2000	(株)ホゾ リサーチセンター (2004年)	247

：平成19年5月28日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第4回確認評価第三部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6 5 (GLP)	[20%水和剤] 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	0, 2000	♂♀ >2000	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	248
6 6 (GLP)	[4. 5%粒剤] 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	♂♀ >2000	(株) ホゾ リサーチセン ター (2005 年)	249
6 7 (GLP)	[1. 5%粒剤] 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	0, 2000	♂♀ >2000	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	250
6 8 (GLP)	[20%水和剤] 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入 (ダスト)	5. 55 mg/L	♂♀ >5. 55mg/L	(財) 残留農 薬研究所 (1999 年)	251
6 9 (GLP)	[50%水和剤] 皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	貼付	0. 5g/2. 5× 2. 5cm	刺激性 なし	(株) ホゾ リサーチセン ター (2004 年)	253
7 0 (GLP)	[20%水和剤] 皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀6	塗布	0. 5g/2. 54× 2. 54cm	軽度の 刺激性	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	254
7 1 (GLP)	[20%水和剤 1000 倍希釈液] 皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀6	塗布	0. 5mL/2. 54× 2. 54cm	刺激性 なし	(財) 残留農 薬研究所 (1999 年)	255
7 2 (GLP)	[4. 5%粒剤] 皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	貼付	0. 5g/2. 5× 2. 5cm	刺激性 なし	(株) ホゾ リサーチセン ター (2005 年)	256
7 3 (GLP)	[1. 5%粒剤] 皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	貼付	0. 5g/2. 54× 2. 54cm	刺激性 なし	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	257
7 4 (GLP)	[50%水和剤] 眼刺激性 6 日間観察	ウサギ	♀3	点眼	0. 1g/左眼	中等度の 刺激性	(株) ホゾ リサーチセン ター (2004 年)	258
7 5 (GLP)	[50%水和剤 12 倍希釈液] 眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0. 1mL/左眼	刺激性 なし	(株) ホゾ リサーチセン ター (2004 年)	260
7 6 (GLP)	[20%水和剤] 眼刺激性 10 日間観察	ウサギ	♀3~6	点眼	0. 1g/左眼	中等度の 刺激性	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	262
7 7 (GLP)	[20%水和剤 1000 倍希釈液] 眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀6	点眼	0. 1mL/左眼	刺激性 なし	(財) 残留農 薬研究所 (1999 年)	264
7 8 (GLP)	[4. 5%粒剤] 眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3	点眼	0. 1g/左眼	軽度の 刺激性	(株) ホゾ リサーチセン ター (2005 年)	265
7 9 (GLP)	[1. 5%粒剤] 眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♀3~6	点眼	0. 1g/左眼	軽度の 刺激性	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	267

：平成 19 年 5 月 28 日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第 4 回確認評価第三部会で評価済み

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
80 (GLP)	[50%水和剤] 皮膚感作性 [Buehler 法] 48 時間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作；50%注射用水液 0.2mL 計 3 回経皮 惹起；25%注射用水液 0.2mL 経皮 再惹起；25%・10%注射用水液 0.2mL 経皮		感作性 あり	(株)ボツ リサーチンター (2004 年)	269
81 (GLP)	[20%水和剤] 皮膚感作性 [Buehler 法] 48 時間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作；50%脱イオン水溶液 0.4mL 計 3 回経皮 惹起；50%脱イオン水溶液 0.4mL 経皮		感作性 なし	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	271
82 (GLP)	[4.5%粒剤] 皮膚感作性 [Buehler 法] 48 時間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作；50%注射用水液 0.2mL 計 3 回経皮 惹起；25%注射用水液 0.2mL 経皮		感作性 なし	(株)ボツ リサーチンター (2005 年)	273
83 (GLP)	[1.5%粒剤] 皮膚感作性 [Buehler 法] 48 時間観察	モルモット	♀20 陽性対照 ♀10	感作；50%脱イオン水溶液 0.4mL 計 3 回経皮 惹起；50%脱イオン水溶液 0.4mL 経皮		感作性 なし	(財) 残留農 薬研究所 (1998 年)	275

：平成 19 年 5 月 28 日付食品安全委員会農薬専門調査会  
第 4 回確認評価第三部会で評価済み



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 1. 原 体

### (1) 急性毒性

#### 1) 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度：

供試動物：Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、6 週齢、体重 雄 87~108g  
雌 75~95g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を微粉末化し、1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。

投与前日の夕方より投与約 3 時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与前、死亡発見時、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	417, 500, 600, 720, 864, 1037
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 611 (516~724) 雌 682 (598~778)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 417

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、うずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙及び昏睡が、雄の 1 例で痙攣が観察された。(これらの症状は 417mg/kg 以上の投与量で観察され、痙攣は雄 864mg/kg 投与で観察された。)

剖検所見では、死亡動物で胃内水様性内容物貯留及び盲腸のうっ血がみられたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、生存例の体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度：

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、6 週齢、体重 雄 27.1~34.1g 雌 20.7~27.0g、  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を微粉末化し、1% Tween 80 水溶液に懸濁して経口投与した。

投与約 2 時間前より約 3 時間後まで動物を絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物  
について組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与前、死亡発見時、投与後 7 及  
び 14 日目に体重を測定した。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	500, 600, 720, 864, 1037, 1244, 1493
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1178 (1039~1336) 雌 1018 (866~1196)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 11 日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 12 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 864 雌 720

中毒症状としては、雌雄ともに自発運動低下、よろめき歩行、腹臥位、横臥位、う  
ずくまり、沈静、呼吸緩徐、流涙、昏睡、痙攣及び削瘦が、雌の 1 例で異常呼吸音  
が観察された。(これらの症状は 500mg/kg 以上の投与量で観察され、異常呼吸音  
は雌 1037mg/kg 投与で観察された。)

剖検所見では、死亡動物で膀胱内に尿うっ滞及び赤色内容物貯留、肺のうっ血がみ  
られたが、生存例では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、  
生存例の 7 日目の体重測定で数例に体重減少がみられたが、14 日目の測定では投  
与前の体重と比べ減少例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三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 3)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度 :

供試動物 : Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、8 週齢、体重 雄 209~225g

雌 134~146g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を微粉末化し、蒸留水で湿らせた濾紙とともに背部に 24 時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に付着した検体を中性洗剤を用い微温湯で洗い流した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。また、投与前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	0, 5000
LD50 (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 時 間 及 び 消 失 時 間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

雌雄ともに死亡例は認められず、中毒症状も何ら観察されなかった。  
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。  
また、体重変化に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 4)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1997 年

検体の純度 :

供試動物 : Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、7 週齢、体重 雄 156~166g

雌 111~116g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 微粉末化した検体からターンテーブル型ダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4 時間全身暴露させた。

積算流量計付き吸引ポンプを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフを用いて定量し、実際濃度を算出した。

暴露条件 :

設定濃度 (mg/L)	33.0
実際濃度 (mg/L)	5.17
粒子径分布 (%) <sup>1)</sup>	
>11.0 (μm)	21.0
7.0 ~ 11.0	13.2
4.7 ~ 7.0	26.7
3.3 ~ 4.7	26.2
2.1 ~ 3.3	10.6
1.1 ~ 2.1	1.9
0.65 ~ 1.1	0.4
0.43 ~ 0.65	0.2
0 ~ 0.43	-
空気力学的質量中位径 (μm)	5.9
チャンバー容積 (L)	380
チャンバー内通気量 (L/分)	100
暴露条件	ダスト 4 時間 全身暴露

<sup>1)</sup> アンダーセンサンプラーにより 2 回測定した平均

- 捕集できず

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露直前、暴露後 7 及び 14 日目に体重を測定した。

試験終了時の全動物につき肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	5.17
LC50 (mg/L)	雌雄とも >5.17
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例なし
症 状 発 現 時 間 及 び 消 失 時 間	暴露終了直後から発現* 暴露後4日に消失
死亡例の認められなかつた最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 5.17

\* 暴露開始後2時間目の観察は、ダストによる視界不良のためできなかった。

雌雄ともに死亡例は認められなかった。

中毒症状としては、雌雄ともに軽度の振戦、眼瞼閉鎖、眼周囲被毛の汚れ及び鼻吻部赤色付着物等が観察された。

体重は、全ての個体で順調に増加していた。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 5)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]  
報告書作成年 1996 年

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、  
体重 2200~2582g、1 群雌 6 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 投与部位として、剪毛、剃毛した背部皮膚 (1×1 インチ) を 2 カ所設けた。  
微粉末化した検体 0.5g を脱イオン水で湿らせ、背部皮膚 1 カ所に適用し、  
残る 1 カ所は陰性対照区として脱イオン水 0.5mL を適用し、半閉塞貼付  
した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水で洗い流  
した。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 及び 72 時間に臨床症状及び塗布部位の刺激性変化  
(紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。投  
与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目	最高 評点	暴 露 後 時 間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
陰性 対照	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0
検 体	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
	合 計	8	0	0	0	0

表の点数は 6 匹の平均値である。

いずれの検査時期においても、刺激性変化及び臨床症状の異常は認められなかった。

体重減少が 1 例にみられたが、臨床症状等に異常が認められなかったことから、検体投与に起因するものではないと判断された。

以上の結果から、シメコナゾール原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 6)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種 SPF ウサギ (Kbl: NZW)、11 週齢、  
体重 2331~2787g、1 群雌 3~6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：微粉末化した検体 0.1g を左眼に適用し、30 秒後あるいは 2~3 分後に各 3 匹を洗眼し、6 匹については洗眼しなかった。各動物の右眼を無処置対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。投与直前及び観察終了時に体重を測定した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通りである。

項 目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.00	0.50	0	0
		浮 腫	4	1.00	0	0	0
		分泌物	3	1.33	0	0	0
	合 計*		110	6.67	1.00	0	0
30 秒後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.00	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計*		110	2.00	0	0	0
2~3 分後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	1.00	0	0	0
		浮 腫	4	0.33	0	0	0
		分泌物	3	0.33	0	0	0
	合 計*		110	3.33	0	0	0

\* Draize 法による評価点 (最高 110 点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。  
結膜の刺激性変化として、評点1の発赤が非洗眼群、洗眼群ともにみられたが、非洗眼群では48時間、洗眼群では24時間までに消失した。  
評点1の浮腫及び評点1又は2の分泌物が非洗眼群及び投与2～3分後洗眼群で認められたが、24時間までに消失した。  
これらの刺激性変化は、農林水産省及び米国環境保護庁の毒性試験指針における評価基準では陽性効果とされていない。  
体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール原体はウサギの眼粘膜に対して事実上刺激性はないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### (3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 7)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度 :

供試動物 : ハートレイ系 SPF モルモット (Crj:Hartley)、6 週齢、体重 333~443g、  
1 群雌 10~20 匹

観察期間 : 48 時間

試験操作 : [Maximization 法]

被験物質調製 ; 感作皮内投与には以下の 3 液を用いた。

[1] フロイトの完全アジュバント (FCA) と等量の滅菌生理的食塩水の W/O (water in oil) 乳化物

[2] 検体又は DNCB (陽性対照物質) の流動パラフィン懸濁液

[3] 検体又は DNCB の FCA 懸濁液と等量の滅菌生理的食塩水の W/O 乳化物

用量設定の根拠 ;

感作皮内投与 ; 肩甲部を剪毛、剃毛し、[1]液、検体濃度 5%の[2]、[3]液を左右 2 力所 (2×4cm) に 0.1mL ずつ皮内投与した。

感作経皮投与 ; 感作皮内投与 7 日後に、剪毛、剃毛した同部位に検体濃度 50%の白色ワセリン混合物約 0.4g を塗布した濾紙 (2×4cm) を 48 時間閉塞貼付した。

惹起経皮投与 ; 左右腹側部を剪毛、剃毛し、感作皮内投与 21 日後に検体濃度 50%の白色ワセリン混合物約 0.2g を左腹側部 (2×2cm) に、白色ワセリンを右腹側部に 24 時間閉塞貼付した。

一方、陽性対照物質として DNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) を用い、感作皮内投与濃度を 0.1%、感作経皮投与濃度を 1%、惹起経皮投与濃度を 0.5% とし、同様に行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

再惹起経皮投与；感作性をより確実に評価するため、検体投与群について再惹起投与を行った。左右腹側部を剪毛、剃毛し、感作皮内投与 28 日後に同様の方法で再惹起経皮投与を行った。

観察項目：惹起及び再惹起経皮貼付除去後 24 及び 48 時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、下記判定基準に従って採点した。

感作皮内投与日から観察終了時まで毎日、各動物の臨床症状を観察した。

感作皮内投与直前、感作皮内投与後 7、14、21 及び 24 日、再惹起動物についてはさらに 28、31 日に各動物の体重を測定した。

【判定基準】	肉眼的に変化なし	0
	散在性の軽度の紅斑	1
	中等度及びび漫性の紅斑	2
	重度の紅斑及び浮腫	3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群				供試動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)					
					24 時間後			48 時間後							
					皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計	24hr	48hr			
	感作	惹起		0	1	2		3	計				0	1	2
検体	5%検体 [皮内]	50% 検体	[1]	20				0/20	20				0/20	0	0
	50%検体 [経皮]		[2]	20				0/20	20				0/20		
	溶媒		[1] [2]	20 20				0/20 0/20	20 20				0/20 0/20	-	-
陽性 対照	0.1%DNCB [皮内]	0.5% DN CB	[1]	10		6	4	10/10		2	8	10/10	100	100	
	1%DNCB [経皮]		[1]	10	7	3	3/10	9	1	1/10	-	-			
	溶媒		[1]	10											

[1] 惹起反応  
[2] 再惹起反応

検体処理群では、何ら変化は認められなかった。

一方、陽性対照群においては全例に中等度及びび漫性の紅斑あるいは重度の紅斑及び浮腫が認められた。

臨床症状及び体重変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、シメコナゾール原体はモルモットに対して皮膚感作性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

急性神経毒性試験

(資料 8)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号の別表 2

平成 13 年 10 月 10 日付 13 生産第 3986 号の 4. (2) の⑦のア

理由：急性経口毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められる、すなわち、急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから本試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 9)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号の別表 2

平成 13 年 10 月 10 日付 13 生産第 3986 号の 4. (2) の⑧のイ

理由：遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる、すなわち、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であることから本試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

イヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 10)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度 :

供試動物 : ビーグル犬、開始時 5 カ月齢、体重 雄 8.1~9.3kg 雌 7.0~8.7kg、

1 群雌雄各 4 匹

投与期間 : 13 週間 (1997 年 4 月 10 日~1997 年 7 月 18 日)

投与方法 : 検体を 0、40、200 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって  
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。

用量設定の根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。Fisher の直接確率計算法で解析した。

特記すべき異常はみられず、また、死亡も認められなかった。

体重変化 ; 毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。Dunnett の多重比較法で検定した。

雄の検体投与群の体重は対照群と同様であったが、雌の検体投与群では対照群に比してわずかに体重の増減が認められたが、統計学的有意差はなく、検体投与による明らかな影響は認められなかった。

摂餌量 ; 毎日摂餌量を測定した。Mann-whitney の  $U$  検定で検定した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		40	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.029	5.08	25.8
	雌	1.100	5.51	29.0

血液学的検査 ; 投与前、投与 7 及び 13 週時に全動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、  
白血球数、白血球百分率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	7週			13週		
		40	200	1000	40	200	1000

40ppm 投与群でヘマトクリット値及び赤血球数の低下がみられたが、用量相関性は認められず、血液学的には検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチニンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	7週			13週		
		40	200	1000	40	200	1000

1000ppm 投与群の雌雄で ALP 活性が投与期間を通じて上昇し、本変動は用量設定試験でも高用量群で認められており、検体投与に起因した変化と考えられた。

同群の雌で7週時にトリグリセリドの増加がみられたが、一時的なものであり、雄動物あるいは用量設定試験の高用量群雌雄でも同変動は認められないことから、検体投与とは無関係な変化と考えられた。また、40ppm 投与群の雄で総ビリルビンが増加したが、用量相関性は認められず、偶発的な変化と考えられた。

尿検査；投与前及び投与終了時に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウベリナーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

Dunnett の多重比較法又は Mann-Whitney の U 検定で検定した。

いずれの用量群にも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

眼科学的検査；投与前及び投与終了時に全動物について検査した。Fisher の直接確率計算法で検定した。

1000ppm 投与群の雄 1 例で片側性の眼底出血がみられ、出血は病理組織学的検査においても確認されたが、同群の他の動物には異常がないこと、血液学的検査で出血傾向を示唆する変化が認められないこと及び用量設定試験の高用量群でも同変化が認められなかったことより、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000

1000ppm 投与群の雌雄でみられた肝重量の増加は、検体投与に関連した変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物について剖検を行った。Fisher の直接確率計算法で検定した。

1000ppm 投与群の雌 1 例で、肝臓の腫大が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	40	200	1000	0	40	200	1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1000ppm 投与群の雌雄全例で、び慢性肝細胞肥大がみられ、これは ALP 活性の上昇及び肝重量の増加とともに、本検体の肝毒性を示唆する変化と考えられた。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、1000ppm 投与群の雌雄で肝毒性を示唆する変化、すなわち ALP 活性の上昇、肝重量の増加及びび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200ppm (雄 5.08mg/kg/day、雌 5.51mg/kg/day) であると判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 11)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度 :

供試動物 : Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時 5 週齢、体重 雄 90~99g  
雌 76~84g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間 : 13 週間 (1994 年 11 月 8 日~1995 年 2 月 15 日)

投与方法 : 検体を 0、20、100、500 及び 2500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前、5 及び 9 週に調製した。

用量設定の根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。Fisher の直接確率計算法で解析した。

検体投与に関連した異常はみられず、また、死亡も認められなかった。

体重変化 ; 毎週 1 回全ての動物の体重を測定した。Dunnett の多重比較法で検定した。

2500ppm 投与群の雄で、投与期間を通じて体重増加抑制が認められた以外、検体投与に関連した変動は認められなかった。(2500ppm 投与群雄の体重は投与 1 週時から投与終了時まで対照群に比べて有意な低値を示し、その程度は対照群の体重値の 96~86%であった。)

摂餌量及び食餌効率 ; 毎週 1 回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。摂餌量は Dunnett の多重比較法で検定した。

2500ppm 投与群の雌雄で、投与 1 週時に摂餌量の有意な低下(雄で対照群値の 90%、雌で対照群値の 87%)が認められ、雄では投与 3、4 及び 6 週時にも有意な低下(対照群値の 87~89%)がみられたが、雌では投与 2 週以降回復した。食餌効率は 2500ppm 投与群の雄で低下傾向が認められた。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		20	100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.187	5.92	30.22	152.2
	雌	1.300	6.43	32.30	158.2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

2500ppm 投与群でヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV 及び MCH の低下が認められ、検体投与によって貧血が発現したものと考えられた。その他、MCHC 及び血小板数の増加が認められた。また、2500ppm 投与群の雌で白血球数の増加がみられ、これはリンパ球の増加によるものと確認された。この群では、脾重量増加がみられたが、脾臓を含めた造血系ないしリンパ系臓器に組織学的異常は認められず、本変化の毒性学的意義は不明であった。500ppm 投与群の雄でも検体投与によるごく軽度の貧血が発現したことが示唆された。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

2500ppm 投与群の雌雄で GGTP の増加及びトリグリセリドの減少が認められ、病理学的検査成績と併せ、検体投与の肝毒性を示すものと判断された。尿素窒素の増加は、腎重量も増加したことから、検体投与による腎機能への影響が示唆された。

カルシウム、血糖及び塩素の変化は、2500ppm 投与群の雌雄双方でみられていることから、その機序は不明であるが、検体投与と何らかの関連があるものと判断された。総コレステロールは、雌雄で相反する変動を示すことから、また、総蛋白、アルブミン、グロブリン及び A/G 比における変化も、その毒性学的意義を明らかにすることはできなかった。その他の変化は、すべて毒性学的意義のない減少か、用量相関性のない変動であった。

尿検査；投与終了時に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウレビリゲン、尿量、尿色、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

2500ppm 投与群雄の pH の低下は、尿素窒素及び腎重量の増加を伴うことから、検体投与の関与を否定することはできなかった。

比重の低下は、用量相関性がみられず偶発性の変動と判断された。

眼科学的検査；投与前は全動物、投与終了時には対照群と 2500ppm 投与群の全動物について検査した。Fisher の直接確率計算法で検定した。

異常を示す動物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三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

500ppm 以上の投与群の雌雄でみられた肝重量の増加は、検体投与に関連した変動と考えられた。500ppm 以上の投与群の雌雄でみられた腎重量の増加は、2500ppm 投与群では、血液生化学的検査で尿素窒素の増加が、尿検査で雄の pH の低下が認められたことから、検体の腎機能への影響を示唆しているものと推察された。

2500ppm 投与群でみられた脾重量の増加は、血液学的検査で貧血が認められたことから、ごく軽度の血液毒性を反映する変化と考えられた。その他の変動は、低体重に起因する二次的变化と判断された。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500

2500ppm 投与群の雌雄で、検体投与に関連した肝臓の腫大が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨及び椎骨)、膝関節、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、陰、眼球、  
 ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与量 (ppm)										

2500ppm 投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化がみられ、これは血液生化学的検査成績、臓器重量及び剖検所見とともに、本検体の主たる標的臓器が肝臓であることを示していた。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、500ppm 投与群の雄で軽度の貧血及びトリグリセリドの減少がみられ、500ppm 以上の投与群の雌雄で肝及び腎重量の増加が認められた。さらに、2500ppm 投与群では雄で体重増加抑制、雌雄で貧血ならびに GGTP、尿素窒素及びカルシウムの増加、トリグリセリド、血糖及び塩素の減少、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大及び小葉周辺性肝細胞脂肪化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100ppm (雄 5.92mg/kg/day、雌 6.43mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

マウスを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 12)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1995 年

検体の純度：

供試動物：ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、開始時5週齢、体重雄28.2~32.4g  
雌21.6~26.2g、1群雌雄各12匹

投与期間：13週間(1994年11月10日~1995年2月16日)

投与方法：検体を0、20、100、500及び2500ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前、4及び9週に調製した。  
用量設定の根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。Fisherの直接確率計算法で解析した。

検体投与に関連した異常はみられず、また、死亡も認められなかった。

体重変化；毎週1回全ての動物の体重を測定した。Dunnettの多重比較法で検定した。

2500ppm投与群の雌雄で、投与期間を通じて体重増加抑制がみられた以外、検体投与に関連した変動は認められなかった。(2500ppm投与群では投与1週時に摂食忌避による体重低下(雄)あるいは体重増加抑制(雌)がみられ、その後雌雄の体重は対照群より低値で推移した。投与1週時の体重は雄で対照群の87%、雌で96%を示したが、投与13週の体重は雄で対照群の88%、雌で87%であった。)

摂餌量及び食餌効率；毎週1回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。摂餌量はDunnettの多重比較法で検定した。

2500ppm投与群の雌雄で、投与1週時に摂餌量及び食餌効率の低下が認められた。(2500ppm投与群における投与1週時の摂餌量は、雄で対照群の60%、雌で62%であった。)

摂餌量は、雄では投与2及び10週時にも有意な低下(投与2週時は対照群の85%、10週時は83%)がみられたが、雌では投与2週以降回復し、食餌効率も雌雄共に投与2週以降回復した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		20	100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.152	11.53	55.09	263.2
	雌	2.686	13.63	66.09	315.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。Scheffé の多重比較法で検定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球数、白血球百分率

検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

500ppm 以上の投与群雌雄又はそのどちらかで認められた GOT、GPT、ALP の増加及び総コレステロール、アルブミン、A/G 比、トリグリセリド、総蛋白の減少は、肝細胞障害や肝臓における蛋白質あるいは脂質の代謝障害を示唆し、検体投与による肝毒性を示していた。100ppm 以上の投与群の雄でみられた総ビリルビンの減少は、各群の値が明らかな用量相関性を示さないこと、対照群の値 (0.27mg/dL) が当研究所の背景データ (0.12-0.20mg/dL) より明らかに高いことから、偶発的な変動と判断した。

また、500ppm 投与群の雄でみられたカルシウムの減少は、用量相関性のない偶発的な変動であった。

尿 検 査；投与終了時に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウレリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

pH 及び比重の変動は、他の検査項目において関連した変化は認められず、その毒性学的意義は明らかではなかった。

眼科学的検査；投与前は全動物、投与終了時には対照群と 2500ppm 投与群の全動物について検査した。Fisher の直接確率計算法で検定した。

終了時検査で、2500ppm 投与群の雄 2 例に角膜白濁がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められず、また、低頻度であることから偶発的所見とみなした。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巢  
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 投与量 (ppm)	雄				雌			
	20	100	500	2500	20	100	500	2500

500ppm 以上の投与群の雌雄でみられた肝重量の増加は、検体投与による影響と考えられた。腎及び脾重量の変動は、関連した組織学的変化がみられなかったことから、低体重に起因する変化あるいは偶発的変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500

500ppm 以上の投与群の雌雄で、検体投与に関連した肝臓の腫大が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨及び椎骨)、膝関節、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	20	100	500	2500	0	20	100	500	2500
投与量 (ppm)										

雄の 100ppm 以上、雌の 500ppm 以上の投与群で、小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化がみられ、さらに 2500ppm 投与群では雌雄で肝細胞単細胞壊死、雌で巣状肝細胞壊死及び小肉芽腫が高頻度に認められた。血液生化学的検査成績、臓器重量及び剖検所見とともに、本検体の標的臓器が肝臓であること、2500ppm の投与量では壊死に至る高度の肝細胞障害が惹起されることが明らかになった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 13 週間飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、2500ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、500ppm 以上の投与群の雌雄で GOT、GPT、ALP の増加、総コレステロール、アルブミン、A/G 比、トリグリセリド、総蛋白の減少及び肝重量の増加が認められた。また、雄の 100ppm 以上、雌の 500ppm 以上の投与群で肝細胞肥大及び肝細胞脂肪化がみられ、さらに、2500ppm 投与群の雌雄では肝細胞壊死が認められたので、無毒性量は雄では 20ppm (2.152mg/kg/day)、雌では 100ppm (13.63mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 13)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成12年11月24日付12農産第8147号の別表2

平成13年10月10日付13生産第3986号の4.(2)の⑩のイ

理由：急性経皮毒性試験における結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められないことから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

90日間反復吸入毒性試験

(資料 14)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成12年11月24日付12農産第8147号の別表2

平成13年10月10日付13生産第3986号の4.(2)の①のイ

理由：急性吸入毒性試験における結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

反復経口投与神経毒性試験

(資料 15)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成 12 年 11 月 24 日付 12 農産第 8147 号の別表 2

平成 13 年 10 月 10 日付 13 生産第 3986 号の 4. (2) の⑫のア

理由：ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験等における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないことから本試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- (10) 28日間反復投与遅発性神経毒性  
28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 16)

**試験未実施**

提出除外の根拠となる通知：

平成12年11月24日付12農産第8147号の別表2

平成13年10月10日付13生産第3986号の4.(2)の⑧のイ

平成13年10月10日付13生産第3986号の4.(2)の⑬

理由：遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、本試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 17)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時 雄 5ヵ月齢 雌 5~6ヵ月齢、体重 雄 8.1~9.4kg  
雌 7.4~8.9kg、1群雌雄各4匹

投与期間: 12ヵ月間 (1997年9月11日~1998年9月18日)

投与方法: 検体を0、40、200及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。Fisherの直接確率計算法で検定した。

検体投与群では特定の臨床症状の増加はみられず、また、死亡も認められなかった。40ppm投与群の雄 No. 6で、投与初期に一時的な食欲低下及び体重減少を伴う全身状態の悪化が認められたが、高用量群の動物には異常がなかったため、検体投与とは関係のない偶発的変化と考えられた。なお、本動物について投与4及び8週時に行った尿、血液学的及び血液生化学的検査で、一部に異常所見が認められたものの、状態悪化を引き起こした原因は不明であった。

体重変化; 投与開始から13週までは週1回、投与16週以降は4週に1回全動物の体重を測定した。Dunnettの多重比較法で検定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。40ppm投与群の雄 No. 6で、投与4週から5週にかけて体重が減少したが、投与6週以降増加に転じ、投与12週時には減少前の値まで回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量；投与開始から13週までは週1回、投与16週以降は4週に1回全動物の摂餌量を測定した。Dunnettの多重比較法で検定した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

40ppm投与群の雄No.6で、投与4～5週にかけて摂餌量が減少したが、その後摂取し始めるようになり、投与6週にはほぼ全量を摂取するようになった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		40	200	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.96	4.78	22.4
	雌	0.97	4.88	25.0

血液学的検査；投与開始前、投与26及び52週時に全動物を対象として、橈側皮静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球数、白血球百分率

検体投与に関連した異常は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	検査時期 投与量 (ppm)	26週			52週		
		40	200	1000	40	200	1000

1000ppm投与群の雌雄でALP活性が増加し、加えて雄ではトリグリセリド及びGGTPが増加した。これらの変化は、肝毒性を示唆するものと考えられた。

1000ppm投与群の雌でアルブミン及びA/G比の減少(低下)ならびにグロブリンの増加が認められた。アルブミンの減少については肝障害に関連している可能性が考えられた。また、A/G比の低下は両蛋白の変動に起因する二次的変化とみなされたが、グロブリンの増加については、他の検査で対応する明らかな変化が観察されなかったため、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体投与との関連性及びその毒性学的意義は不明であった。

さらに、同群の雌で総ビリルビンの有意な減少がみられたが、毒性学的に意味のない偶発的な変化と考えられた。

尿検査；投与開始前、投与 25 及び 52 週時に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

Dunnett の多重比較法あるいは Mann-Whitney の U 検定で検定した。

比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

検体投与に関連した異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 52 週時に全動物について検査した。Fisher の直接確率計算法で検定した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	40	200	1000	40	200	1000

1000ppm 投与群の雌雄でみられた肝重量の増加は、検体投与に関連した変動と考えられた。また、200ppm 投与群の雄で甲状腺重量の増加がみられたが、用量相関性はなく、偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物について剖検を行った。Fisher の直接確率計算法で検定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膀胱、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、眼球、大腿直筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000

1000ppm 投与群の雌雄全例及び 200ppm 投与群の雄 2 例、雌全例で、軽度のび慢性肝細胞肥大が認められた。しかし、肝細胞の変性・壊死等の明らかな器質的障害は 1000ppm 投与群においても認められなかった。両群のび慢性肝細胞肥大はともに軽度と診断されたが、1000ppm 投与群では血液生化学的検査値の異常を伴う肝重量の増加が認められた。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する 12 か月間飼料混入投与における 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、1000ppm 投与群の雌雄で ALP 活性の上昇、肝重量の増加及びび慢性肝細胞肥大が、さらに雄ではトリグリセリド及び GGTP の増加が、雌でアルブミン及び A/G 比の減少ならびにグロブリンの増加が認められ、200ppm 投与群雌雄でもび慢性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40ppm (雄 0.96mg/kg/day、雌 0.97mg/kg/day) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 発がん性

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 18)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度：

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、開始時 5 週齢、体重 雄 25.5~32.7g

雌 21.2~26.1g、1 群雌雄各 52 匹

投与期間：78 週間 (1996 年 9 月 26 日から 1998 年 4 月 3 日)

投与方法：検体を 0、25、100 及び 400ppm の濃度で飼料に混入し、78 週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。

用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臨床症状を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	25	100	400	0	25	100	400
投与量 (ppm)								

400ppm 投与群雄でみられた腹部膨満は、膀胱の尿うっ滞、悪性リパ腫による肝及び脾の腫大ならびに肝腫瘤の増加により、わずかに増加したものと考えられた。その他は、いずれも用量相関性を欠くか、減少の変化であり、偶発的所見と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験終了時の死亡率を下表に示す。生命表解析で検定した。

投与量 (ppm)	0	25	100	400

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 13 週間は週 1 回、投与 16 週以降は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。Dunnett の多重比較法で検定した。

400ppm 投与群の雌雄で、ほぼ投与期間を通じて体重増加抑制がみられ、しばしば統計学的有意差が認められた以外、検体投与に関連した変動は認められなかった。

(400ppm 投与群の体重は、雄では投与 10 週以降、雌では投与 16 週以降、対照群に比べて有意な低値を示した。)

摂餌量及び食餌効率；投与開始から 13 週間は週 1 回、投与 16 週以降は 4 週間に 1 回摂餌量を測定し、投与開始から 13 週間の食餌効率も算出した。Dunnett の多重比較法で検定した。

摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。400ppm 投与群の雌雄で、平均食餌効率の低下 (雄 83%、雌 89%) が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.54	10.59	42.91
	雌	2.41	9.84	41.29

血液学的検査；52 及び 78 週間投与終了後に各群雌雄各 10 匹ずつを対象として、尾端部切断により採血し、血液塗抹標本を作製した。また、切迫殺動物についても可能な限り、塗抹標本を作製した。これら標本のうち対照群と 400ppm 投与群の標本について、鏡検により白血球百分率を求めた。その結果、400ppm 投与群で検体投与に関連した異常が認められなかったため、他の標本については検査を行わなかった。Mann-Whitney の  $U$  検定で検定した。

400ppm 投与群雌雄の血液像は、両検査時期とも対照群と同様であった。

臓器重量；78 週間投与終了後に各群雌雄各 10 匹ずつを対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓 (胆嚢を含む)、腎臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	25	100	400	25	100	400
投与量 (ppm)						

400ppm 投与群雌雄でみられた肝重量の増加は、検体投与による影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	25	100	400	0	25	100	400

400ppm 投与群の雌雄またはそのどちらかで肝の斑点、小葉像明瞭、腫大及び腫瘤の発現頻度が対照群に比較して増加した。その他は、用量相関性を欠くか、減少の変化であり、毒性学的に意味のない偶発的所見と考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髓（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓（胸骨、大腿骨及び椎骨）、膝関節、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膈、眼球、ハーダー腺、  
下腿三頭筋、皮膚(腰背部)、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1(135頁)に示す。

400ppm投与群の雌雄またはそのどちらかで肝のび慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び慢性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)及び(明細胞)の発生頻度の有意な増加が認められ、検体の肝臓に対する毒性が明らかであった。その他は、用量相関性を欠くか、減少の変化であり、毒性学的に意味のない偶発的なものと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2(136~138頁)に示す。

400ppm投与群の雌雄及び100ppm投与群の雄で、肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、400ppm投与群では担良性腫瘍動物数及び担腫瘍動物数の増加も認められた。また、統計学的に有意ではないものの、肝細胞癌の発生頻度も400ppm投与群の雌雄でやや増加する傾向にあった。さらに、雄では肝細胞腺腫の初発時期の早期化傾向も認められた。これらのことから、本検体は100ppm以上の投与群でマウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと判断された。

25ppm投与群の雄では死亡・切迫殺動物において担良性腫瘍動物数の有意な増加が認められたが、特定の腫瘍の増加はなく、また用量相関性も認められないことから毒性学的に意味のない偶発的なものと考えられた。

以上の結果から、本剤のマウスに対する78週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、400ppm投与群の雄で腹部膨満、雌雄で食餌効率の低下を伴う体重増加抑制ならびに肝重量、肝腫瘤及び肝細胞腺腫の増加が認められた。また、同群の雌雄またはそのどちらかで肝のび慢性肝細胞脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞単細胞壊死、び慢性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣の増加が観察された。

100ppm投与群の雄でも肝細胞腺腫の増加が認められたので、無毒性量は雄では25ppm(2.54mg/kg)、雌では100ppm(9.84mg/kg/day)であると判断される。

また、マウスの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変

検査 時期	性 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 3 腫瘍性病変

検査 時期	性 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	100	400	0	25	100	400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 1年間反復経口投与毒性/発がん性併合

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 19)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度:

供試動物: Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj)、開始時 雄 6 週齢 雌 5 週齢、

体重 雄 96~114g 雌 64~87g、1 群雌雄各 85 匹 (主群 50 匹、衛星群 35 匹)

投与後 26 週、52 週及び 78 週に衛星群の各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間: 24 か月間 (1996 年 5 月 20 日~1998 年 5 月 26 日)

投与方法: 検体を 0、25、200 及び 1600ppm の濃度で飼料に混入し、24 か月間にわたって

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。

用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた主群の臨床症状を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	25	200	1600	0	25	200	1600
投与量 (ppm)								

検体投与に関連した異常は認められなかった。

試験終了時の主群の死亡率を下表に示す。生命表解析で検定した。

投与量 (ppm)	0	25	200	1600

検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、投与 16 週以降は 4 週間に 1 回全ての生存動物の体重を測定し、主群については群平均体重を算出した。また、主群の全動物及び中間屠殺動物は剖検前または採血前に、衛星群の死亡動物は廃棄前に最終体重を測定した。Dunnett の多重比較法で検定した。

1600ppm 投与群の雌雄で、投与期間を通じて体重増加抑制あるいは抑制傾向が認められた。一方、200ppm 投与群の雄で、投与 2~4 週時に有意な体重の低下がみられたが、変化は一時的であり、摂餌量や食餌効率の低下が認められなかったことから、検体投与との関連性はないと思われた。

(1600ppm 投与群の体重は、雄では投与 1 週時から、雌では投与 24 週時から対照群に比べて有意な低値を示した。)

摂餌量及び食餌効率；主群について投与開始から 13 週間は週 1 回、投与 16 週以降は 4 週間に 1 回摂餌量を測定し、投与開始から 13 週間の食餌効率も算出した。

Dunnett の多重比較法で検定した。

1600ppm 投与群の雌雄で摂餌量の減少傾向がみられ、雄では食餌効率の低下も認められた。

(1600ppm 投与群の雄の摂餌量は投与 2 週~5 週時に対照群に比べて有意に低く、雌の摂餌量は投与 1 週時及び投与 20 週以降に有意な低値を示した。)

検体摂取量；主群の投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		25	200	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.85	6.76	56.8
	雌	1.10	8.72	70.4

血液学的検査；13、26、52 及び 78 週間投与終了後に衛星群の、104 週間投与終了後に主群の各群雌雄各 10 匹ずつを対象として、後大静脈 (13 週時は頸静脈) から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、血小板数、

白血球数、白血球百分率、網赤血球数 (貧血が見られた場合のみ)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 (週)	13			26			52			78			104		
	投与量 (ppm)	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1600ppm 投与群の雌雄で、MCV の減少及び MCHC の増加を伴うハマトクリット値、血色素量及び赤血球数の有意な減少ならびに血小板数の有意な増加がみられ、これらの変化は雌雄に共通し、かつ、ほぼ投与期間を通じて認められたことから、検体投与に起因した変化と考えられた。1600ppm 投与群でみられたその他の変化は、一検査時期のみの発現あるいは病理学的に対応する変化が認められなかったため、検体投与による明らかな毒性とは考えられなかった。

200ppm 投与群の雄で、13 週後に MCV の減少が認められたが、その後の検査及び他の赤血球関連値に有意差がみられなかったため明らかな毒性とは考えなかった。また、25ppm 投与群で有意な変動が散発的に観察されたが、200ppm 投与群にはみられず、検体投与との関連性は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液（13 週は検査せず）から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

ALP、GOT、GPT、GGTP、クレアチンホスホラーゼ、クレアチン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期(週) 投与量 (ppm)	26			52			78			104		
		25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1600ppm 投与群の雌雄で GGTP 及び尿素窒素の増加ならびにトリグリセリド及び塩素の減少がみられ、さらに雄では総蛋白、アルブミン、A/G 比の増加及び総コレステロールの減少が、雌ではアルブミン、A/G 比の減少及び総コレステロールの増加が認められた。

これらは、90日間反復経口投与毒性試験でもみられており、さらに、病理学的に対応する病変が認められたことから、検体投与に起因した変動と考えられた。また、200ppm 投与群の雄で GGTP の増加、トリグリセリド及び塩素の減少が、一時的ながら 1600ppm 投与群と同様に認められた。200ppm 投与群の雄でみられた総蛋白の変化は、他の血漿蛋白に異常が認められなかったため、偶発的な変動と判断された。

その他の変化は、一検査時期に雌雄どちらかでみられた変動、毒性学的に意味のない変動あるいは用量相関性のない変動であった。

尿検査；投与後 25、51、77 週時に衛星群の、103 週時に主群の各群雌雄 10 匹ずつから採尿し、以下の項目を検査した。

比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウビリゲン、尿量、尿色、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期(週)	25			51			77			103		
	投与量 (ppm)	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600

上記の変動は 51 週時のみみられ、他の検査時期には有意差が認められないことから、検体投与とは関連性のない偶発性変化と判断した。

眼科学的検査；馴化期間中には全ての入荷動物について、投与後 104 週時には主群の対照群及び 1600ppm 投与群の全生存動物について検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；26、52 及び 78 週間投与終了後に衛星群の、104 週間投与終了後に主群の各群雌雄各 10 匹ずつを対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、脾臓

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性別	検査時期(週)	26			52			78			104		
	投与量 (ppm)	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600	25	200	1600

1600ppm 投与群の雌雄でみられた肝及び腎重量の増加は、剖検あるいは病理組織学的検査で対応する種々の病変の増加が認められたことから、また、脾重量の増加は、血液学的検査における異常(貧血あるいは血小板数の増加等)との関連性から検体投与による影響と考えられた。52 週時に 200 及び 25ppm 投与群の雄で腎重量の増加がみられたが、他の検査時期には有意差はみられず、また、病理組織学的にも明らかな変化はみられないことから、検体投与による毒性ではないと考えられた。副腎重量の変動は、病理組織学的検査で対応する変化が認められず、偶発性変化であろうと判断された。脳及び精巣の変動は、体重増加抑制に伴う二次的変化あるいは用量相関性のない偶発性変化と考えられた。

肉眼的病理検査；主群の途中死亡及び切迫屠殺、中間屠殺及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	25	200	1600	0	25	200	1600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	200	1600	0	25	200	1600

1600ppm 投与群の雌雄またはそのどちらかで肝の暗調化、腫大及び斑点の発現頻度が増加し、病理組織学的所見として肝の小葉中心性肝細胞肥大もしくは肝細胞小増殖巣に対応する変化と判断された。その他は、用量相関性を欠くか、減少の変化であり、毒性的に意味のない偶発性変化と考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大腦、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓（胸骨、大腿骨及び椎骨）、膝関節、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮（角部及び頸部）、陰、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚（腰背部）、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1 (146～147 頁) に示す。

1600ppm 投与群の雌雄またはそのどちらかで肝のび慢性肝細胞脂肪化、小葉中心

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)及び(混合型)、小肉芽腫、腎の近位尿細管褐色色素沈着、甲状腺の小型小胞数増加及び副腎の束状帯細胞空胞化の発生頻度の有意な増加が認められ、検体投与に起因した変化と判断された。

また、200ppm 投与群でも、雄で肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)、雌で肝のび漫性肝細胞脂肪化、雌雄で腎の近位尿細管褐色色素沈着の発生頻度の有意な増加が認められた。

1600ppm 投与群で精巣の間細胞過形成の発生頻度の有意な増加が認められたが、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度は1600ppm 投与群ではむしろ少なく、間細胞過形成あるいは間細胞腫がみられた動物数には差はなかった。また、剖検所見において1600ppm 投与群の最終屠殺例で精巣腫瘍の有意な減少もみられていることから、間細胞過形成の増加は、加齢性病変の発生が遅延したことを示す変化であり、検体投与による増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられた。

その他は、用量相関性を欠くか、減少の変化であり、毒性学的に意味のない偶発性変化と考えられた。

#### [腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2(148~151頁)に示す。

1600ppm 投与群の雄で、肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、また、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)も有意に増加しており、本検体は雄ラットの肝臓に対して催腫瘍性を有するものと判断された。

以上の結果から、本剤のラットに対する24ヵ月間飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1600ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向、さらに雄では食餌効率の低下も認められた。また、雌雄で平均赤血球容積の減少及び平均赤血球血色素濃度の増加を伴う貧血、血小板数、GGTP及び尿素窒素の増加ならびにトリグリセリド及び塩素の減少、さらに雄では総蛋白、アルブミン、A/G比の増加及び総コレステロールの減少が、雌ではアルブミン、A/G比の減少及び総コレステロールの増加が認められた。さらに雌雄で肝、腎及び脾重量の増加、肝の暗調化、腫大、び漫性肝細胞脂肪化、小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞小増殖巣、腎の近位尿細管褐色色素沈着、甲状腺の小型小胞数増加、雄で副腎の束状帯細胞空胞化及び肝細胞腺腫、雌で肝の斑点及び小肉芽腫の増加が認められた。200ppm 投与群では、雄でGGTPの増加、トリグリセリド及び塩素の減少、肝細胞小増殖巣、雌でび漫性肝細胞脂肪化、雌雄で腎の近位尿細管褐色色素沈着の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも25ppm(雄0.85mg/kg/day、雌1.10mg/kg/day)であると判断される。また、ラット雄の肝臓に対して催腫瘍性を有するものと判断される。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変

検査 時期	性 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	200	1600	0	25	200	1600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	200	1600	0	25	200	1600



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 3 腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	25	200	1600	0	25	200	1600



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 20)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1999 年

検体の純度 :

供試動物 : Crj:CD (SD) 系 SPF ラット、開始時 5 週齢、体重 雄 134~152g  
雌 112~127g、1 群雌雄各 24 匹

投与期間 : P 世代 ; 投与開始から F1 児離乳時までの約 18 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの約 18 週間

[但し、妊性確認動物については約 22 週間]

(1997 年 2 月 7 日~1997 年 11 月 6 日)

投与方法 : 検体を 0、20、130 及び 800ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

用量設定の根拠 ;

交配・調整・選抜及び観察 : 概要を次々頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率 ; 全検査期間を通して全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認 ; 雌の膈垢像の観察から発情を確かめ、雌雄 1 対 1 で一晚同居さ

せ、翌朝、膈栓及び膈垢中の精子の有無を調べて交尾を確認した。

妊娠の確認は分娩及び剖検時の子宮内の着床痕の有無によって行った。

交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

妊性の確認 ; F1 世代の交配において、児の得られない雌雄の組が 0、20 及び 800ppm

投与群でそれぞれ 1、5 及び 4 組認められた。対照群に比べ統計学的に有意差はなかったが、検体投与との関係を完全に否定できなかったため、こ

れら 10 組の F1 親動物の雌雄について、無処置の動物と交配させ妊性の

確認を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雄数} / \text{交配に用いた雄数}) \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雌数} / \text{交配に用いた雌数}) \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = (\text{妊娠雌数} / \text{交尾を認めた雌数}) \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = (\text{正常出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$$

また、性周期、妊娠期間及び着床数、F1 親動物については性成熟に関する身体的発達(雄は包皮分離、雌は膣開口)、各群雄 10 匹と交尾及び妊娠不成立の雄を対象として精巣上体の精子の数、運動性及び形態を検査した。

臓器重量；途中死亡例を除く全ての親動物を対象として、下記臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精囊(凝固腺とともに分泌物を含む)、前立腺

病理組織学的検査；対照群及び 800ppm 投与群の全ての親動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

卵巣、子宮、膣、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、下垂体、肝臓、腎臓、脾臓

800ppm 投与群で肝臓、副腎、卵巣及び子宮に検体投与に関連した重量増加あるいは病変が認められたので、全ての雌親動物の副腎、20 及び 130ppm 投与群の雄の肝臓、雌の肝臓、卵巣及び子宮について病理組織学的検査を行った。

卵巣については、切片における黄体長径を計測して大型黄体の数に差があるか否かを検査した。肉眼的異常部位についても、検査を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週)		体重、摂餌量を週1回測定し、体重増加量を算出した。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。交尾は陰栓、膣垢中精子で確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14及び20日に体重を測定。妊娠0~7、7~14、14~20日に摂餌量を測定。
	出産		出産状況の観察。 生存児数、死亡児数、一般状態、性別を検査。
	哺育(3週)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹)。	哺育0、7、14及び21日に母動物の体重を測定。哺育0~7、7~14、14~21日に母動物の摂餌量を測定。 哺育0、4及び21日に哺育児の生存率を算出し、0、4、7、14及び21日に雌雄別同腹生存児体重を測定。 身体発育分化(耳介の開展、背部毛生、上顎切歯萌出、眼瞼開裂)を観察。 なお、途中死亡及び4日目屠殺の新生児について肉眼的病理検査。
	離乳	継代用の各群雌雄24匹ずつを各腹から各性につき1または2匹を選抜。	親動物雌雄の体重、臓器重量を測定し、肉眼的及び病理組織学的検査。 継代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査。
F1	生育(10週)		(P世代に準じる)
	交配(3週)	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)
	妊娠(3週)		(P世代に準じる)
	出産		(P世代に準じる)
	哺育(3週)	(P世代に準じる)	(P世代に準じる)
F2	離乳		親動物雌雄の体重、臓器重量を測定し、肉眼的及び病理組織学的検査。 F2離乳児について肉眼的病理検査。 一部親動物について妊性の確認。

結 果：概要を次々頁の表に示した。

[親動物]

800ppm 投与群で、明らかな検体投与に関連した影響が認められた。

両世代を通して、雄で試験期間中体重増加抑制が、雌で哺育 0~21 日の体重増加量に高値が認められ、また、P 世代雌雄で一時的な摂餌量の低下が認められた。

(800ppm 投与群の雄では、体重については P 世代の投与 1~3 週、F1 世代の投与 1~11 週に対照群と比べて有意な低値を示し、体重増加量については P 世代の投与 0-1~0-3 週、F1 世代の投与 0-1~0-11 週の値が対照群と比べて有意な低値であった。同群雌の体重には両世代とも有意な差はなかった。雌の体重増加量については両世代とも哺育 0-21 日に対照群に比べて高値であった。摂餌量については、雄では P 世代の投与 2 週時に、雌では P 世代の妊娠 7-14 日に対照群に比べて低値であった。)

P 世代雄で肝、P 及び F1 世代雌で肝、卵巢ならびに副腎、F1 世代雌で下垂体重量の増加が認められた。剖検所見では、P 世代雄で肝の暗調化、P 及び F1 世代雌で肝の暗調化と腫大ならびに子宮の大型着床痕が認められた。病理組織学的検査では、両世代とも雄で小葉中心性肝細胞肥大及び慢性肝細胞脂肪化、雌で小葉中心性肝細胞肥大、卵巢の大型黄体、子宮の脂肪顆粒細胞大型集簇及び副腎の束状層肥厚が高頻度に認められた。

F1 世代で雄の精巣上体及び雌の腎重量が増加したが、病理組織学的な変化は認められず、検体投与と関連のない変動と解釈された。

P 世代雌で分娩時死亡が 4 例と死産が 2 例みられ、その結果出産率が低下した。

F1 世代雌の平均着床数の増加は、対照群の値 (13.4) が当研究所における背景データの範囲 (13.6~17.4) を下回っていること、800ppm 投与群の値 (15.7) が背景データの範囲内にあることから、検体投与とは関係のない変動と考えられた。

性成熟への影響として、800 及び 130ppm 投与群で F1 世代雄の包皮分離完了の平均日令が対照群より約 1 日早く、F1 世代雌の膈開口日令には逆にやや遅れがみられた。また、800ppm 投与群のほか、20ppm 投与群でも F1 世代雌の妊娠率の低下がみられたが、ほとんどの動物で妊性が確認されたことから、偶発的な変動と考えられた。

130ppm 投与群では、P 世代雌で一時的な摂餌量の低下 (P 世代の妊娠 7-14 日) 及び卵巢重量の増加、F1 世代雌で下垂体重量の増加がみられ、検体投与に関連した変化と考えられた。

20ppm 投与群の F1 世代雌で分娩時死亡が 1 例みられたが、同群雌の病理検査で生殖器官を含むいずれの臓器にも異常がなかったこと、130ppm 投与群では分娩時死亡がみられなかったこと、本系統のラットでは周産期死亡がしばしばみられること、ならびに同系ラットを用いた他の繁殖試験の対照群にも発生していることから、検体投与とは関連のない偶発的なものと考えられた。

[児動物]

800ppm 投与群では、両世代とも生存率 (4 日) の低下及び剖検所見で腎盂拡張が高頻度に認められた。また、上顎切歯萌出の平均完了日令の低下がみられたが、対照群との差は僅かであり、毒性学的な意味は不明であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

130ppm 投与群でみられた F1 児動物の背部毛生の平均完了日令の低下は、対照群との差は僅かであり、また、F2 児動物には認められず、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物の 800ppm 投与群では両世代を通して雄で体重増加抑制、雌で哺育期間中の体重増加量に高値がみられ、P 世代雌雄で一時的な摂餌量の低下が認められた。また、P 世代雄で肝、P 及び F1 世代雌で肝、卵巣ならびに副腎、F1 世代雌で下垂体重量の増加が認められた。剖検所見では、P 世代雄で肝の暗調化、P 及び F1 世代雌で肝の暗調化と腫大ならびに子宮の大型着床痕が認められた。病理組織学的検査では、両世代とも雄で小葉中心性肝細胞肥大とび慢性肝細胞脂肪化、雌で小葉中心性肝細胞肥大、卵巣の大型黄体、子宮の脂肪顆粒細胞大型集簇及び副腎の束状層肥厚が高頻度に認められた。

P 世代雌で出産率の低下、F1 世代では雄で包皮分離日令の早期化、雌で膈開口日令の遅れが認められた。130ppm 投与群では、P 世代雌で一時的な摂餌量の低下及び卵巣重量の増加、F1 世代雌で下垂体重量の増加がみられ、F1 世代の雄で包皮分離日令の早期化、雌で膈開口日令の遅れが認められた。また、児動物の 800ppm 投与群では両世代とも生存率 (4 日) の低下及び剖検所見で腎盂拡張が高頻度に認められた。

従って、無毒性量は親動物の一般毒性的影響と F1 動物の性成熟を含む繁殖能に対しては 20ppm (P : 雄 1.25mg/kg/day、雌 1.42mg/kg/day、F1 : 雄 1.48mg/kg/day、雌 1.63mg/kg/day)、児動物に対しては 130ppm (P : 雄 8.25mg/kg/day、雌 9.00mg/kg/day、F1 : 雄 9.71mg/kg/day、雌 10.49mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結果の概要

世		代	親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2	
投	与	量 (ppm)	0	20	130	800	0	20	130	800



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 催奇形性

ラットにおける催奇形性試験

(資料 21)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

検体の純度 :

供試動物 : Crj:CD (SD) 系 SPF ラット、13 週齢、体重 263~338g、1 群雌 24 匹

投与期間 : 器官形成期投与 10 日間 (1995 年 8 月 7 日~19 日)

投与方法 : 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁させ、0、5、20 及び 100mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群には 1%CMC 水溶液を同様に投与した。

用量設定の根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日、6 日から 15 日までは毎日及び 20 日に体重を測定し、体重増加量及び補正体重 (妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量) も算出した。また、妊娠 0、6、9、12、15 及び 20 日に摂餌量を測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査し、肉眼的病理検査を行った。

生存胎児 ; 体重及び胎盤重量を測定し、性別及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

親動物における検体投与の影響は、100mg/kg 投与群で明らかであった。

同群では、投与期間中を通して体重、体重増加量及び摂餌量に有意な低値がみられ、補正体重も低下した。(体重増加量及び摂餌量の有意な低値は投与開始初期から認められた。体重は投与後期の妊娠 12 日から有意な低値を示した。)

胎児動物に対しては、親動物に明らかな毒性が認められた 100mg/kg 投与群においてのみ、軽度の影響がみられた。同群では、胚・胎児死亡率が 11.0%とやや高く、対照群に比して有意差はみられなかったが、背景対照データの範囲 (2.2 ~ 10.0%) を越えており、さらに、用量設定試験でも 100mg/kg 以上の投与群で有意に高かったことから、変化の程度は小さかったものの検体投与との関連が示唆された。

また、胎盤重量の増加は、用量設定試験においても同様の変化がみられており、検体投与に関連した変化と考えられた。

骨格検査では、骨格変異である頸肋及び腰肋の出現頻度ならびに骨格変異を持つ胎児の出現頻度が有意に高く、これらの所見も、用量設定試験で得られた結果と一致しており、検体投与に関連した変化と考えられた。

一方、外表、内臓及び骨格の奇形ならびに内臓変異(胸腺頸部残留、腎盂または尿管の拡張、左側臍動脈等)の出現頻度には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体及び胎児における無毒性量は 20mg/kg/day であった。また、最高投与量の 100mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## ウサギにおける催奇形性試験

(資料 22)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1996 年

### 検体の純度：

供試動物：日本白色種 SPF ウサギ (Kbl:JW)、18 週齢、3.31~4.25kg、1 群雌 17~18 匹

投与期間：器官形成期投与 13 日間 (1995 年 9 月 25~10 月 11 日)

投与方法：検体を 1%CMC 水溶液に懸濁させ、0、5、30 及び 150mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群には 1%CMC 水溶液を同様に投与した。

### 用量設定の根拠：

### 観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日、6 日から 18 日までは毎日、24 日及び 27 日に体重を測定し、体重増加量及び補正体重 (妊娠 27 日の体重から妊娠子宮重量を減じた重量) も算出した。また、妊娠 0 日から 27 日まで 2 日ごとに摂餌量を測定した。妊娠 27 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査し、肉眼的病理検査を行った。

生存胎児；体重及び胎盤重量を測定し、性別及び外表異常の観察を行った。

その後、内臓異常の有無を検査し、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表に示した。

親動物における検体投与の影響は、150mg/kg 投与群において軽度に認められた。同群では平均体重増加量に軽度の低下がみられ、統計学的に有意ではなかったが、投与開始直後(妊娠 7 日)から投与完了(妊娠 18 日)までの期間中継続的に認められたことから、検体投与に関連した変化と判断した。

胎児動物に対する検体投与の影響は、いずれの用量においても認められなかった。骨格変異が認められた胎児の総出現頻度が 5 及び 30mg/kg 投与群で対照群に比較して有意に高かった。しかし、150mg/kg 投与群では有意差は認められず、

Cochran-Armitage の傾向検定を行った結果、用量相関性は認められなかった。

5 及び 30mg/kg 投与群におけるこの高値は、腰肋の出現頻度(5mg/kg ; 27.7%、30mg/kg ; 23.8%)が、対照群(15.7%)に比較して高いことが主として影響していると考えられたが、これらの値は当研究所の背景対照値の範囲内(8.1~35.0%)にあり、しかも 150mg/kg 投与群の出現頻度(14.9%)は対照群よりもむしろ低かったことから、検体投与とは関係のない変動と考えられた。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母体では 30mg/kg/day、胎児では 150mg/kg/day であった。また、最高投与量の 150mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 23)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。  
検体は DMSO に溶解して用いた。

以上の結果から、本試験の濃度はサルモネラ菌に対しては 7.8~500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、大腸菌に対しては 78~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲でそれぞれ 7 用量とした。  
試験は 3 連制とし、2 回行った。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても溶媒対照に比べて 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の用量で、プレート上に検体の析出が認められた。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SA、9-AA (S-9 Mix 非存在下) 及び 2-AA (S-9 Mix 存在下) では、すべての検定菌株において溶媒対照に比べて 3 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

2) チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 24)

試験機関 (財) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

以上の結果から、本試験の濃度は直接法においては 24 時間処理で 10、20、40、80、160  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、48 時間処理で 5、10、20、40、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝活性化法においては 15.6、31.3、62.5、125、250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の各 5 用量とした。観察は、1 濃度あたり 200 個の中期分裂像について行った。

試験結果：結果を次頁以降の表に示した。

直接法及び代謝活性化法においても、構造的染色体異常を有する細胞及び倍数性細胞の出現頻度に溶媒対照群と比べて有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (S-9 Mix 非存在下) 及びベンツ (a) ピレン (S-9 Mix 存在下) では、十分に高い頻度で染色体異常が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

代謝活性化法

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理 時間 (h)	S-9 Mix の有無	観察 細胞数	分裂 頻度 (%)	倍数性 細胞数 (%)	構造的染色体異常を有する細胞数								
							キ・ヤツブ	染色分体型		染色体型		断片化	その他	合 計	
								切断	交換	切断	交換			+キ・ヤツブ	-キ・ヤツブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3) DNA 損傷誘発性

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 25)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度 :

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復能保持株 (H-17, *rec<sup>d</sup>*) 及び欠損株 (M-45, *recE*) を用い、孢子法により代謝活性化及び非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。

非活性化法で 60  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以下、代謝活性化法では 80  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以下の用量で判定を行った。試験は 2 連制で行った。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。

S-9 Mix 非存在下の M-45 株では 20  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以上、H-17 株では 40  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以上、S-9 Mix 存在下では両株とも 50  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  以上の用量において生育阻止帯を誘発した。H-17 株の阻止帯が 4mm 以下の用量群において判定を行った結果、両株の生育阻止帯の差はいずれも 4mm 以下であり、陽性と判定する基準である 5mm 以上の差は認められなかった。

一方、陽性対照の Trp-P-1 (S-9 Mix 存在下) 及びマイトマイシン C (S-9 Mix 非存在下) では両株に明らかな生育阻止の差が生じた。また、陰性対照のカナマイシン (S-9 Mix 非存在下) では両株の生育阻止帯の差は 2mm であった。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性は有しないものと判断される。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験 III

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\bar{\tau}$ 1 $\mu\text{g}$ )	S-9 Mix の有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 4) 小核誘発性

マウスを用いた骨髄細胞における小核試験

(資料 26)

試験機関 (財) 残留農薬研究所  
[GLP 対応]

報告書作成年 1998 年

検体の純度：

供試動物：ICR系 SPF マウス (Crj:CD-1)、7 週齢、体重 雄 29.2~39.1g 雌 21.7~28.9g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験方法：検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁させ、試験 I (経時的検索) では 500mg/kg、  
試験 II (用量依存性の検索) では 125、250 及び 500mg/kg を単回強制経口投与し  
た。

投与前後の絶食は行わなかった。試験 I では投与 24、48 及び 72 時間後、試験  
II では 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製し、多染性赤血球 2000 個中の小核を有  
する多染性赤血球を計数し、また、赤血球 1000 個中の多染性赤血球の割合を  
求めた。

用量設定の根拠：

試験結果：結果を次頁の表に示した。

試験 I (経時的検索) ではいずれの時間においても、試験 II (用量依存性の検索)  
ではいずれの用量群においても、雌雄ともに小核を有する多染性赤血球の頻度  
に増加は認められなかった。試験 I でのみ、検体投与群で多染性赤血球の割合  
に有意な減少が認められたが、これは、軽い骨髄造血細胞の増殖抑制 (骨髄抑  
制) が現れたもので、検体が骨髄に達し、十分に高い用量で試験されたことが  
示された。

一方、マイトマイシン C を投与した陽性対照群では、小核を有する多染性赤血  
球の頻度に明らかな増加が認められた。

以上の結果から、検体は本試験条件下で小核誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験	性別	投与後 時間	薬物	濃度 (mg/kg)	動物数	MNPCE (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)	